

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

**Ғылым мен  
Денсаулық Сақтау  
Наука и  
Здравоохранение**



**4, 2020**

**Volume 22**

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

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

Входит в Перечень научных  
изданий, рекомендуемых Комитетом  
по контролю в сфере образования и  
науки МОиН Республики Казахстан для  
публикации основных результатов  
научной деятельности (Приказ №1033  
от 05.07.2013г.)

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

Подписной индекс 74611

в каталоге «Казпочта»

Цена свободная

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

e-mail: [selnura@mail.ru](mailto:selnura@mail.ru)

Адрес редакции:

071400, г. Семей

ул. Абая Кунанбаева, 103

контактный телефон:

(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)

факс: (7222) 56-97-55

Выпускающий редактор:

Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:

С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Перепечатка текстов без разрешения  
журнала запрещена.

При цитировании материалов  
ссылка на журнал обязательна.

Отпечатано в типографии

Медицинского университета Семей

Подписано в печать: 28.08.2020г.

Формат 60x90/8

Печать цифровая. Усл.п.л 20,0

Тираж 500 экз., зак.155

ISSN 2410 - 4280

# НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4 (Том 22), 2020

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

Главный редактор:

**Е.Т. Жунусов**

доктор медицинских наук

Зам. главного редактора:

**Т.А. Булегенов**

доктор медицинских наук

Редакционный совет:

Абдрахманов А.С. (Астана, Казахстан)

Акильжанова А.Р. (Астана, Казахстан)

Акшулаков С.К. (Астана, Казахстан)

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Казахстан)

Брузати Лука Джiovанни Карло (Удин, Италия)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Даутов Т.Б. (Астана, Казахстан)

Жумадилов Ж.Ш. (Астана, Казахстан)

Кавальчи Джемиль (Анкара, Турция)

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

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Российская Федерация)

Мутиг К. (Шарите, Германия)

Носо Й. (Шимане, Япония)

Раманкулов Е.М. (Астана, Казахстан)

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Российская Федерация)

Тапбергенов С.О. (Семей, Казахстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Соединенные Штаты Америки)

Хоши М. (Хиросима, Япония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

Редакционная коллегия:

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

Дюсупов Алм.А., Еспенбетова М.Ж., Жанаспаев М.А.,

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

Нуртазина А.У., Танышева Г.А., Токанова Ш.Е.,

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

The Ministry of Healthcare  
of the Republic of Kazakhstan

Publisher: NCJSC  
«Semey Medical University»  
Established in 1999

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

The journal is included in the list of scientific publications recommended by Committee for control of Education and Science of Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan for publishing basic results of scientific activity (Order from 05.07.2013 №1033)

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

Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611

Open price.

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

e-mail: [selnura@mail.ru](mailto:selnura@mail.ru)

Address of editor office and publisher:

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

Publishing editor:

E.F. Sapargaliyeva

Translators:

S.A. Zhaukenova,

N.A. Shumskiy

Reprint of text without journal permission is forbidden.

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

Printed by printing office of Semey medical university

Signed in press on August 28, 2020

Format 60x90/8. 20,0 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 155

ISSN 2410 - 4280

# SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

2020, (Volume 22) 4

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

Chief editor:

E.T. Zhunussov

Doctor of medical science

Deputy Editor in Chief:

T.A. Bulegenov

Doctor of medical science

Editorial board:

Abdrakhmanov A.S. (Astana, Kazakhstan)

Akilzhanova A.R. (Astana, Kazakhstan)

Akshulakov S.K. (Astana, Kazakhstan)

Baimakhanov B.B. (Almaty, Kazakhstan)

Brusati Luca G. (Udine, Italy)

Grijbovski A.M. (Arkhangelsk, Russian Federation)

Dautov T.B. (Astana, Kazakhstan)

Zhumadilov Zh.Sh. (Astana, Kazakhstan)

Kavalci Cemil (Ankara, Turkey)

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

Lesovoy V.N. (Kharkiv, Ukraine)

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

Mutig K. (Sharite, Germany)

Noso Y. (Shimane, Japan)

Ramankulov Ye.M. (Astana, Kazakhstan)

Stepanenko V.F. (Obninsk, Russian Federation)

Tapbergenov S.O. (Semey, Kazakhstan)

Trincherio Elisabetta Flora Olga (Millan, Italy)

Hosseini Hengameh (Scranton, United States of America)

Hoshi M. (Hiroshima, Japan)

Sheinin Anton (Tel-Aviv, Israel)

Editorial staff:

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

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

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

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

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

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

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

Журнал ғылыми қызметтің негізгі нәтижелерін жариялау үшін Қазақстан Республикасының БҒМ білім және ғылым саласындағы бақылау бойынша Комитетімен ұсынылған ғылыми басылымдар тізімдемесіне кіреді (Бұйрық №1033 05.07.2013ж.)

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

Каталогтағы жазылу индексі  
«Казпочта» 74611

Бағасы еркін

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

e-mail: [selnura@mail.ru](mailto:selnura@mail.ru)

Баспаның және баспагердің мекен-жайы:

071400, Семей қаласы,

Абай көшесі, 103.

тел. (87222) 56-42-09 (ішкі 1054);

факс: (7222) 56-97-55

Баспа редакторы:

Э.Ф. Сапарғалиева

Аудармашылар:

С.А. Жаукенова,

Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді қайта басуға тиым салынады.

Материалдарды дәйектеу кезінде журналға сілтеме жасау міндетті.

Семей медицина университетінің баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 28.08.2020.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 20,0

Таралуы 500 дана. Зак.155

ISSN 2410 - 4280

# ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ  
ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

**4 (Том 22), 2020**

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

**Бас редактор:**

медицина ғылымдарының докторы

**Е.Т. Жүнісов**

**Бас редактордың орынбасары:**

медицина ғылымдарының докторы

**Т.А. Булегенов**

**Редакциялық кеңес:**

Абдрахманов А.С. (Астана, Қазақстан)

Ақылжанова А.Р. (Астана, Қазақстан)

Акшулаков С.К. (Астана, Қазақстан)

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Қазақстан)

Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Ресей Федерациясы)

Даутов Т.Б. (Астана, Қазақстан)

Жумадилов Ж.Ш. (Астана, Қазақстан)

Кавальчи Джемиль (Анкара, Түркия)

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

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Ресей Федерациясы)

Мутиг К. (Шарите, Германия)

Носо Й. (Шимане, Жапония)

Раманқұлов Е.М. (Астана, Қазақстан)

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Ресей Федерациясы)

Тапбергенов С.О. (Семей, Қазақстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Америка Құрама Штаттары)

Хоши М. (Хиросима, Жапония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

**Редакциялық алқа:**

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

Дюсупов Алм.А., Еспенбетова М.Ж., Жанаспаев М.А.,

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

Нуртазина А.У., Танышева Г.А., Токанова Ш.Е.,

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



## Содержание

**COVID-19 - Актуальная тема**

**Prilutskaya M., Mendualieva T., Corazza O.** 5-14  
Emotional reactions and coping strategies of medical students during the COVID-19 pandemic: an online cross-sectional study

**Попович Ю.Г., Рахимова Р.Ж., Ахметжанова Д.О.** 15-23  
COVID 19 – новая инфекция XXI века

**Обзор литературы**

**Zhetmekova Zh.T., Kassym L.T., Akhmetova A.K., Altaibayeva Ye.B.** 24-31

Epidemiology of pressure ulcers among the high-risk group patients

**Землянская Н.С., Дербисалина Г.А., Арипов М.А., Землянский В.В.** 32-48

Современное состояние проблемы рестеноза коронарных артерий после эндоваскулярного стентирования: обзор литературы

**Влащенко К.Г., Моренко М.А., Жумамбаева С.М., Розенсон Р.И.** 49-59

Молекулярные паттерны пищевой аллергии в детском возрасте: обзор литературы

**Оригинальные исследования**

**Абилова Ж.М., Гули К., Бекбосынова М.С., Ахметова А.Ж., Рахимова С.Е., Акильжанова А.Р.** 60-70

Патогенные мутации в гене *hRYR2* у казахстанских пациентов с желудочковой тахикардией

**Кожамкулов У.А., Ахметова А.Ж., Бисмилда В.Л., Чингисова Л.Т., Акильжанова А.Р.** 71-79

Генотипирование лекарственно-устойчивых клинических изолятов *M. Tuberculosis* в Казахстане

**Kaiyrlykyzy A., Tsoy A., Olzhayev F., Alzhanova D., Zhussupova A., Askarova Sh.** 80-85

Risk factors for age-related dementia in Kazakhstan: a case-control study

**Dyussenova L.B., Pivina L.M., Belikhina T.I., Zhunussova T.** 86-96

Efficiency of education at the school of preventive medicine for the patients with arterial hypertension exposed to radiation

**Уалиева А., Ошибаева А., Кайбуллаева Д.** 97-104

Определение факторов окружающей среды, связанных с воспалительным заболеванием кишечника в Казахстане: исследование «случай-контроль»

**Андреева О.Б., Адылханов Т.А., Рахманкулова А.М., Уағызханқызы Ж., Саяпина Е.С., Қабыкенова М.Е., Ергалиева К.Н., Әсемжанова Ә.Е., Боранбаева Ж.М., Тұрсымбаева Т.А., Калдыкулова А.Ж., Камаданова Д.Е.** 105-118

Оценка риска возникновения медицинских ошибок врачей разных профилей Восточно-Казахстанской области

**Пономарева О.В., Батулина А.Р., Карасева Е.А., Агеева К.А., Мартынов В.А.** 119-125

К вопросу ранней диагностики гнойных менингитов

**Туктиева Н.А., Досанов Б.А., Жунусов Е.Т.** 126-132

Опыт хирургического лечения болезни Легг-Кальве-Пертеса у детей

**Хайдарова Н.Б., Бекенова П., Бекмухамбет А., Нугуманова Д., Сапаш Г., Тагаева А., Муратбеков Д., Байсекина Л., Карякина А., Халелов С.** 133-144

Применение углеродного сорбента в комплексном лечении болезни пародонта

**Медицинское образование**

**Рахимбеков А.В., Адылханов Т.А., Бекетова Б.Б., Уағызханқызы Ж., Рахманкулова А.М., Салыкбаева К.С.** 145-152

Оценка эффективности модели дистанционного образования на основе интеллект-карт Тони Бьюзена у обучающихся на кафедре клинической и радиационной онкологии (на примере менингиом головного мозга)

**Горемыкина М.В., Иванова Р.Л., Рымбаева Т.Х., Берсимбекова Г.Б., Канапиянова Г.Б., Абылкасымова А.Д.** 153-157

Опыт дистанционного преподавания дисциплины «Ревматология» на 4 курсе бакалавриата в НАО «Медицинский университет Семей»

## Table Of Contents

**COVID-19 - Topical Subject**

**Прилуцкая М.В., Мендуалиева Т.Т., Корацца О.**  
Эмоциональное реагирование и копинг-стратегии среди студентов-медиков во время пандемии коронавирусной инфекции: поперечное онлайн исследование  
**Popovich J.G., Pakhimova R. Zh., Akhmetzhanova D.O.**  
COVID 19 – new infection of XXI century

**Reviews**

**Жетмекова Ж.Т., Касым Л.Т., Ахметова А.К., Алтайбаева Е.В.**  
Эпидемиология пролежней среди пациентов групп высокого риска

**Zemlyanskaya N.S., Derbissalina G.A., Aripov M.A., Zemlyanskiy V.V.**  
Current state of the problem of restenosis of the coronary arteries after endovascular stenting: review of literature

**Vlashenyuk K.G., Morenko M.A., Zhumambayeva S.M., Rozenon R.I.**  
Molecular patterns of food allergy in children: review

**Original articles**

**Abilova Zh.M., Gully Ch., Bekbosynova M.S., Akhmetova A.Zh., Rakhimova S.Y., Akilzhanova A.R.**  
Pathogenic mutations in *hRYR2* gene of kazakhstan patients with ventricular tachycardia

**Kozhamkulov U., Akhmetova A., Bismilda V., Chingissova L., Akilzhanova A.**  
Genotyping of drug-resistant clinical isolates of *M. Tuberculosis* in Kazakhstan

**Kaiyrlykyzy A., Цой А., Олжаев Ф., Альжанова Д., Жусупова А., Аскарлова Ш.**  
Факторы риска развития возрастной деменции в казахстане: исследование по типу случай-контроль

**Дюсенова Л.Б., Пивина Л.М., Белихина Т.И., Жунусова Т.**  
Эффективность обучения в школе превентивной медицины для пациентов с артериальной гипертензией, подвергшихся радиационному воздействию

**Ualiyeva A., Oshibayeva A., Kaibullayeva J.**  
Determination of environmental factors associated with inflammatory bowel disease in Kazakhstan: a case-control study

**Andreyeva O., Adylkhanov T., Rakhmankulova A., Uagyzkhankyzy Zh., Sayapina E., Kabykenova M., Ergaliyeva K., Assemzhanova A., Boranbayeva Zh., Tursymbayeva T., Kaldykulova A., Kamadanova D.**  
Assessment of the risk of medical errors of doctors of different profiles of the Eastern Kazakhstan region

**Ponomareva O.V., Batulina A.R., Karaseva E.A., Ageeva K.A., Martynov. V.A.**  
To the issue of early diagnosis of bacterial meningitis

**Tuktieva N.A., Dosanov B.A., Zhunussov Ye.T.**  
Experience of surgical treatment of Legg-Calve-Perthes disease in children

**Khaidarova N.B., Bekenova P., Bekmuhambet A., Nugumanova D., Sapash G., Tagaeva A., Muratbekov D., Baysekina L., Karjakina A., Khalelov S.**  
The application of carbon sorbent in the complex treatment of periodontal disease

**Medical education**

**Rakhimbekov A.V., Adylkhanov T.A., Beketova B.B., Uagyzkhankyzy Zh., Rakhmankulova A.M., Salykbaeva K.S.**  
Estimation of the effectiveness of the distance education model based on Tony Buzen's intelligence cards of students at the department of clinical and radiation oncology (for example brain meningioma)

**Goremykina M.V., Ivanova R.L., Rymbaeva T.Kh., Bersimbekova G.B., Kanapiyanova G.B., Abylkasymova A.D.**  
Experience of remote teaching the discipline "Rheumatology" at 4 course of bachelor's in NJSC «Semey medical university»

Received: 20 June 2020 // Accepted: 15 July 2020 / Published online: 31 August 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.4.001

UDC 613.863

## EMOTIONAL REACTIONS AND COPING STRATEGIES OF MEDICAL STUDENTS DURING THE COVID-19 PANDEMIC: AN ONLINE CROSS-SECTIONAL STUDY

**Mariya Prilutskaya**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9099-316X>

**Tokzhan Mendualieva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1665-3332>

**Ornella Corazza**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7371-319X>

<sup>1</sup> Pavlodar Branch of Semey Medical University, Department of personalized medicine and pediatrics, Pavlodar, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> University of Hertfordshire, School of Life and Medical Science, Hatfield, United Kingdom;

<sup>3</sup> Sapienza University of Rome, Rome, Department of Medico-Surgical Sciences, Italy.

### Abstract

**Introduction:** The coronavirus infection (COVID-19) poses a concern for medical professionals. While attention has been given to front-line clinicians, very little is known about the impact of the pandemic on the health of medical students.

**Aim:** The study aims at assessment of emotional reactions and basic feelings in association with specific coping strategies among a sample of medical university students in Kazakhstan during the COVID-19.

**Material and methods:** A cross-sectional self-administered survey was undertaken in 279 students of Semey Medical University. Measurement tools included the visual-analog scales (VAS) for the evaluation of the basic emotions/feelings and coping behaviours and the Hospital Anxiety and Depression Scale to detect potential signs of depression and anxiety. Data comparisons were provided using the ANOVA and Kruskal-Wallis tests. Logistic regressions with odds ratio (OR) calculation were used to identify those demographic characteristics and coping activities that were related to depression and anxiety during the COVID-19 quarantine.

**Results:** Overall, 17.6% of the respondents had symptoms of anxiety and 30.0% experienced depression, while 3.6% reported intense fear, 5.7% anger, 9.3% boredom, and 5.7% disappointment. The mean of the anxiety score was significantly higher among undergraduate students ( $p=0.019$ ) and residents trainees ( $p=0.035$ ). While undergraduate students and interns were more likely to engage in physical activities ( $p=0.020$ ), write diaries ( $p=0.029$ ), and play videogames ( $p=0.008$ ), residents and postgraduate students engaged more with clinical activities as a coping mechanism to reduce stress ( $p=0.006$ ). The odds of having anxiety symptoms were 1.56 times higher for those who reported active blogging in social media during the lockdown. In contrast, self-education was inversely related to the presence of anxiety symptoms (OR = 0.73). For depressive symptoms, age (OR=0.88), focusing on self-education (OR=0.68) and television watching (OR=0.76) were the alleviating factors in the multivariate regression model. Individuals using alcohol were 1.65 times more likely to develop depression.

**Conclusions:** The study provides the first insights into the emotional reactions and the coping strategies adopted by Kazakhstani medical students during the COVID-19 quarantine. Findings will inform future preventative efforts to safeguard their health, especially during challenging times.

**Key words:** quarantine, COVID-19, depression, anxiety, coping.

### Резюме

## ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ РЕАГИРОВАНИЕ И КОПИНГ-СТРАТЕГИИ СРЕДИ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: ПОПЕРЕЧНОЕ ОНЛАЙН ИССЛЕДОВАНИЕ

**Мария В. Прилуцкая**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9099-316X>

**Токжан Т. Мендуалиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1665-3332>

**Орнелла Корацца**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7371-319X>

<sup>1</sup> Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра персонализированной медицины и педиатрии, Павлодар, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Университет Хартфордшира, Школа Жизни и Медицинских наук, Хатфилд, Великобритания;

<sup>3</sup> «Сапиенца» - Римский Университет, Департамент медико-хирургических наук, Рим, Италия.

**Введение:** Коронавирусная инфекция (COVID-19) является поводом для значительной озабоченности среди медицинской общественности. В то время, как большая часть внимания уделяется клиницистам, работающим на передовой эпидемии, очень ограниченные данные доступны о влиянии пандемии на здоровье студентов-медиков.

**Цель:** Данное исследование направлено на оценку эмоциональных реакций и базовых чувств в ассоциации с определенными копинг-стратегиями среди выборки студентов медицинского университета Казахстана в условиях социальных ограничений по COVID-19.

**Материалы и методы:** Поперечный опрос был проведен среди 279 студентов НАО «Медицинский университет Семей». Оценочные инструменты включали в себя визуально-аналоговые шкалы для измерения базовых эмоций/чувств и копинговых действий, а также Госпитальную Шкалу оценки тревоги и депрессии. Сравнение данных проведено с помощью однофакторного дисперсионного анализа и теста Крускала-Уоллиса. Логистическая регрессия с расчетом отношения шансов (ОШ) использована для определения демографических характеристик и копингов, которые были связаны с депрессией и тревогой в условиях карантина по COVID-19

**Результаты:** В общем, 17,6% респондентов имели тревожные симптомы, 30,0% переживали депрессию, 3,6% сообщали о значительном страхе, 5,7% - о гневе, 9,3% - о скуке, 5,7% - о разочаровании. Средний уровень баллов по шкале депрессии был значительно выше среди студентов-бакалавров ( $p=0,019$ ) и резидентов ( $p=0,035$ ). Студенты программ бакалавриата и интерны чаще сообщали, что занимаются спортом ( $p=0,020$ ), ведут дневники ( $p=0,029$ ), играют в видеоигры ( $p=0,008$ ), чтобы справиться со стрессом. В то же время учащиеся резидентуры, магистратуры и докторантуры справлялись со стрессом, сосредоточившись на клинической деятельности ( $p=0,006$ ). Шансы обнаружения тревожных расстройств были в 1,56 раз выше среди тех учащихся, кто активно занимался написанием онлайн блогов. Напротив, самообразование демонстрировало обратную связь с симптомам тревоги (ОШ=0,73). Для депрессии, возраст (ОШ=0,88), сосредоточенность на самообразовании (ОШ=0,68) и просмотр телевизионных передач и фильмов (ОШ=0,76) были факторами защиты в регрессионной модели. Шанс развития депрессии при употреблении алкоголя возрастал в 1,65 раз.

**Выводы:** Данное исследование способствует первичному пониманию в отношении эмоционального реагирования и копинг-стратегий среди казахстанских студентов-медиков в условиях COVID-19. Находки исследования могут быть использованы для обоснования превентивных усилий для защиты здоровья учащихся, особенно в условиях значительных вызовов.

**Ключевые слова:** карантин, COVID-19, депрессия, тревога, копинг.

Түйіндеме

## **КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯ ПАНДЕМИЯСЫ КЕЗІНДЕГІ МЕДИЦИНА СТУДЕНТТЕР АРАСЫНДАҒЫ ЭМОЦИОНАЛДЫ РЕАКЦИЯСЫ МЕН КҮРЕСУ СТРАТЕГИЯСЫ: КӨЛДЕНЕҢ ОНЛАЙН ЗЕРТТЕУ**

**Мария В. Прилуцкая**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9099-316X>

**Тоқжан Т. Мендуалиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1665-3332>

**Орнелла Корацца**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7371-319X>

<sup>1</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ ПФ, Дербестендірілген медицина және педиатрия кафедрасы, Павлодар, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Хартфордшир университеті, Өмір және медициналық ғылымдар мектебі, Хатфилд, Великобритания;

<sup>3</sup> «Сапиенца» - Рим университеті, Медициналық және хирургиялық ғылымдар департаменті, Рим, Италия.

**Кіріспе:** Коронавирустық инфекция (COVID-19) медицина қоғамы арасында айтарлықтай алаңдаушылық тудырады. Алдыңғы қатарлы эпидемияда жұмыс істейтін клиницистерге көп көңіл бөлінсе де, медицина студенттерінің денсаулығына пандемияның тигізер әсері туралы деректер өте шектеулі.

**Мақсаты:** Бұл зерттеу COVID-19 әлеуметтік шектеулер жағдайында Қазақстан Медицина университетінің студенттері арасындағы белгілі күрес стратегиясымен байланысты эмоционалды реакциялар мен базалық сезімдерді бағалауға бағытталған.

**Материалдар мен әдістер:** Көлденең сауалнама «Семей медицина университеті» КеАҚ 279 студенті арасында өткізілді. Бағалау құралдарына базалық эмоциялар/сезімдерді өлшеуге арналған визуальды-аналогтық шкалалар, сонымен қатар мазасыздық пен депрессияны бағалаудың Госпитальдық шкаласы кірді. Деректерді салыстыру бір факторлы дисперсиялық талдау және Краскал-Уоллис тестісі арқылы жүргізілді. Covid-19 бойынша карантин жағдайындағы депрессия мен мазасыздыққа байланысты демографиялық сипаттамалар мен копингтерін анықтау үшін мүмкіндік қатынасы (МҚ) есептеу арқылы логистикалық регрессия қолданылды.

**Нәтижесі:** Жалпы, респонденттердің 17,6%-ында мазасыздық белгілері болған және 30,0%-ы депрессияны бастан кешкен, 3,6%-ы қорқыныш туралы, 5,7%-ы - ашу туралы, 9,3%-ы-зәрігу туралы, және 5,7%-ы - түңілу туралы хабарлады. Депрессия шкаласы бойынша орташа балл бакалавриат студенттері ( $p=0,019$ ) мен резиденттер арасында айтарлықтай жоғары болды ( $p=0,035$ ). Бакалавриат бағдарламасының студенттері мен интерндер

стрессті жеңу үшін спортпен шұғылданатынын ( $p=0,020$ ), күнделік жүргізетінін ( $p=0,029$ ), бейне ойындар ( $p=0,008$ ) ойнайтындары туралы жиі айтты. Сонымен қатар резидентура, магистратура және докторантурада оқитындар клиникалық қызметке ( $p=0,006$ ) шому арқылы стрессті көтерген. Мазасыздықты анықтау мүмкіндігі белсенді онлайн блогтар жазумен айналысатын оқушылар арасында 1,56 есе жоғары болды. Керісінше, өздігінен білім алу мазасыздық симптомдарымен кері байланысты көрсетті ( $MҚ=0,73$ ). Депрессия үшін, жасы ( $MҚ=0,88$ ), өздігінен білім алуға шоғырлану ( $MҚ=0,68$ ) және телевизиялық хабарлар мен фильмдерді көру ( $MҚ=0,76$ ) регрессиялық модельде қорғау факторлары болды. Алкогольді тұтыну кезінде депрессияны дамыту мүмкіндігі 1,65 есе өсті.

**Қорытынды:** Бұл зерттеу COVID-19 жағдайындағы қазақстандық медицина студенттерінің арасындағы эмоционалды реакциясы мен күресу стратегиясы туралы алғашқы түсінікті дамытуға ықпал етеді. Зерттеу нәтижелері оқушылардың денсаулығын сақтау үшін алдын-алу әрекеттерін негіздеуге пайдалануға болады.

**Түйінді сөздер:** карантин, COVID-19, депрессия, мазасыздық, копинг.

#### Bibliographic citation:

*Prilutskaya M., Mendualieva T., Corazza O.* Emotional reactions and coping strategies of medical students during the COVID-19 pandemic: an online cross-sectional study // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare].* 2020, (Vol.22) 4, pp. 5-14. doi:10.34689/SH.2020.22.4.001

Прилуцкая М.В., Мендуалиева Т.Т., Корацца О. Эмоциональное реагирование и копинг-стратегии среди студентов-медиков во время пандемии коронавирусной инфекции: поперечное онлайн исследование // *Наука и Здравоохранение.* 2020. 4 (Т.22). С. 5-14. doi:10.34689/SH.2020.22.4.001

*Прилуцкая М.В., Мендуалиева Т.Т., Корацца О.* Коронавирустық инфекция пандемиясы кезіндегі медицина студенттер арасындағы эмоционалды реакциясы мен күресу стратегиясы: көлденең онлайн зерттеу // *Ғылым және Денсаулық сақтау.* 2020. 4 (Т.22). Б. 5-14. doi:10.34689/SH.2020.22.4.001

#### Introduction

The coronavirus pandemic poses an unprecedented challenge for the global community. A high speed of the infection spread and a dramatic growth in the number of fatalities cases caused by the coronavirus infection (COVID-19) indicate the gigantic burden for the public health, economy and social life [35]. The strict lockdown regimes generated an unprecedented emergency situation, especially for medical professionals, who made sustained efforts to contain the pandemic and adapt treatment standards for the new COVID-19 outbreak, while exposing themselves to virus exposure and contamination [23]. In accordance with the recommendations of the 'Centers for Disease Control and Prevention' (CDC) in the United States, any precautions involving medical staff should be implemented proactively in order to avoid contagion risks also for other staff and patients [7]. The constant update of clinical guidances during the COVID-19 period reflects the colossal work undertaken by international experts and research staff to introduce new effective and efficient standards for COVID-19 associated medical conditions [25, 31]. For example, the World Health Organisation (WHO) (WHO), the CDC, the National Institute of Health, the European Respiratory Society among many other health organisations have promptly released exhaustive set of clinical recommendations and other useful online resources [11, 24, 34]. In Kazakhstan, COVID-19 protocols have been updated ten times since the start of the outbreak in March 2020 [3]. The underlying principle for every medical expert in the country during COVID-19 is the following: the more evidence-based approaches will be introduced and established in the practice, the more intensive the informational flow will be [5, 17, 20]. However, the large

amount of clinical guidances and information made available during the pandemic has been accompanied by a myriad of public news and sometimes contradictory and unreliable messages released by the media that pose additional pressure to medical professionals who are under constant public scrutiny [10].

Such a phenomenon affects different clusters of expertise: from medical students to researchers [29]. The first reports on the drastic impact of pandemic challenges on both stress perception and anxiety among medical students were published since April 2020 [2, 6]. Cao et al. for instance pointed out that having relatives or acquaintances infected with COVID-19 was a risk factor of increased anxiety in medical college students, especially if living in urban areas, while family income stability and living with parents were protective factors against anxiety. Authors concluded that the mental health of college students should be monitored during epidemics as this social group represents an instrumental human capital for the stable development of medicine and public health practice [6]. In Kazakhstan, pandemic precautions entailed the migration of clinical activities to remote theoretical programmes in mid March of 2020. The preliminary results of the first attempt to assess the stress perception in medical students demonstrated the substantial rate of depression and anxiety in the medical university community [2].

In order to address such a knowledge gap, this study aims at assess emotional reactions and basic feelings in association with specific coping strategies among medical university students in Kazakhstan during the COVID-19 pandemic. The objectives were: (a) to compare the emotional reactions and coping strategies of different

educational groups; (b) to investigate the relation between the particular coping strategies and depression/anxiety symptoms.

**Methods**

The study was conducted at Semey Medical University, which consists of three administrative units: a central campus and two branches (in Pavlodar and Oskemen). The study subjects were the students of all of three units who enrolled into an online survey, upon receiving informed consent. The cross-sectional self-administered survey was developed with the Google Form programme and included five domains regarding socio-demographic characteristics, lockdown conditions, perception of psychological stress, depressive and anxious symptoms and coping strategies practiced during the quarantine. A cover letter with the study information was disseminated via student online networks (e.g. mailinglists, fora). The sampling followed a "snow ball" procedure by multiple reposting of the cover letter and the bilingual Kazakh and Russian survey link through WhatsApp and Telegram channels. Given that the odds ratio (OR) derived from binary logistic regression was a primary objective of the study, the target sample size was calculated on the basis of our own pilot data according to the proportion of those involved in a self-care coping strategy (e.g. self-education among the students based at the Pavlodar Branch of SMU) [2]. For this aim we used an online calculator designed by the Centre for Clinical Research and Biostatistics [8]. The minimal sample size was calculated at the level of 269 subjects (Figure 1). The survey was open between 23 and 30 April 2020.

**Hypothesis: Two-Sided Equality for binary covariate**

$$H_0: \beta_1 = 0 \text{ versus } H_1: \beta_1 = \beta^* \neq 0$$

$$\log\left(\frac{P}{1-P}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1$$

Data Input: (Help) (Example)

Input		Results	
$\alpha$	0.05	Calculate	
$\beta$	0.1	Обработка	
$P_1$	0.60		N 269
$P_2$	0.32		
B	0.16		

Note:

Variables	Descriptions
$\alpha$	Probability of type I error
$\beta$	Probability of type II error
$P_1$	Event rate at X = 0
$P_2$	Event rate at X = 1
B	Proportion of the sample with X = 1
N	Sample size

**Figure 1. Sample size calculation.**

The measurement tools in the survey forms included multiple-choice questions and visual-analog scales (VASs). For the assessment of depression and anxiety symptoms the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used. The HADS provided screening detection of affective symptoms at clinical or subclinical level. The core emotions and basic feelings were also measured with VAS from "0" to "5". Additionally, all the respondents were asked about the personal relevance of particular ways of overcoming stress

during the quarantine, including both positive/adaptive and negative/disadaptive behavioral coping strategies, using a five-point VAS.

*Statistical analysis*

Statistical analysis was based on descriptive, comparative and inferential statistical methods. Descriptive data were presented as frequency in absolute numbers (n) and percentages for categorical variables (%), as well as mean (M) and standard deviation (SD) for numerical variables with normal distribution. Those numeric variables that did not have normal distribution were described with medians (Me) and interquartile ranges [IQR]. For numerical variables, data comparisons were provided with the ANOVA and Kruskal-Wallis tests (H), accompanied by posterior paired comparisons with Bonferroni corrections. The level of significance was set at p-value (p) < 0.05. Bivariate and multivariate logistic regressions were used to detect those demographic characteristics and coping activities that were related to the depression and anxiety during the COVID-19 quarantine. All analytical procedures were performed with the Statistical Package for the Social Sciences (Version 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

*Ethical considerations*

The protocol of the study was approved by the Local Ethics Committee of Semey Medical University (23.04.2020, No.9).

**Results**

Among the 279 respondents, 209 (74.9%) were females. The mean age of males was 24.61 ± 0.49 year and that of females was 23.82 ± 0.21 year. A substantial majority were Kazakh - 242 students (86.7%). The distribution of the sample by the study programs was as follows: undergraduates, 29.7% (n=83); interns, 48.8% (n=136); residents, 18.3% (n=51); students of master programs, 2.5% (n=7); and two PhD students. Over the period of the quarantine, 224 respondents (80.3%) lived in the cities, 55 students (19.7%) resided in rural areas. Over a half of the respondents (n=143) lived with parents or relatives. Married respondents (n=88) lived with their partners, in some cases in the form of extended families in one household (n=14). Only 17.2% of the respondents shared flats with their friends or lived on their own. Overall, 211 respondents (75.6%) suspended clinical practice at hospitals due to the quarantine restrictions. The other respondents continued working in clinics as trainees (10.8%) or as paramedics (13.6%) in parallel with their studies. Of all the respondents staying indoors for more than 12 hours a day (82.1%), 69 respondents (24.7%) reported spending their entire days under the lockdown.

The characteristics of emotional reactions at the time of the lockdown indicated that up to 17.6% of the respondents had symptoms of anxiety and 30% experienced depression, while 3.6% reported intense fear, 5.7% anger, 9.3% boredom, and 5.7% disappointment. In contrast, more students experienced positive emotions and feelings: compassion, 8.2%; cheerfulness, 10%; hope, 17.6%.

Table 1 displays results of HADS and VAS for the entire sample and compares them between different educational groups.



Table 1.

**Characteristics of emotional state and reactions, by educational group.**

Parameters	Total (n=279)	Undergraduates (n=83)	Interns (n=136)	Residents (n=51)	Master and PhD students (n=9)	<i>p</i>
<b>HADS score</b>	<b>M±SD</b>	<b>M±SD</b>	<b>M±SD</b>	<b>M±SD</b>	<b>M±SD</b>	<b>ANOVA</b>
Depression	5.45±0.22	5.89±0.42	5.17±0.27	5.45±0.58	5.67±1.08	0.581
Anxiety	4.49±0.22	5.21±0.43	3.65±0.30	5.29±0.51	5.89±0.77	<b>0.003</b>
<b>VAS score</b>	<b>Me [IQR]</b>	<b>Me [IQR]</b>	<b>Me [IQR]</b>	<b>Me [IQR]</b>	<b>Me [IQR]</b>	<b>H-test</b>
Sadness	1.0 [0, 2.0]	1.0 [0, 3.0]	0 [0, 2.0]	1.0 [0, 2.0]	2.0 [0, 3.0]	0.080
Discouragement	1.0 [0, 2.0]	1.0 [0, 3.0]	0 [0, 2.0]	1.0 [0, 2.0]	2.0 [0, 3.0]	0.184
Fear	1.0 [0, 2.0]	1.0 [0, 3.0]	0.5 [0, 2.0]	1.0 [0, 3.0]	2.0 [1.0, 2.5]	<b>0.026</b>
Anger	0 [0, 2.0]	1.0 [0, 2.0]	0 [0, 1.0]	1.0 [0, 2.0]	1.0 [0, 3.0]	<b>0.012</b>
Disappointment	1.0 [0, 2.0]	1.0 [0, 3.0]	0 [0, 2.0]	0 [0, 2.0]	2.0 [1.0, 2.0]	0.140
Loneliness	0 [0, 1.0]	0 [0, 2.0]	0 [0, 1.0]	0 [0, 1.0]	0 [0, 3.0]	0.638
Hopelessness	0 [0, 2.0]	1.0 [0, 2.0]	0 [0, 1.0]	0 [0, 2.0]	1.0 [0, 3.0]	0.196
Despair	0 [0, 1.0]	0 [0, 2.0]	0 [0, 1.0]	0 [0, 1.0]	0 [0, 3.5]	0.173
Apathy	0 [0, 1.0]	0 [0, 2.0]	0 [0, 1.0]	0 [0, 2.0]	1.0 [0, 3.0]	0.494
Boredom	1.0 [0, 2.0]	2.0 [0, 4.0]	1.0 [0, 2.0]	0 [0, 2.0]	0 [0, 1.5]	<b>0.005</b>
Compassion	1.0 [0, 3.0]	1.0 [0, 3.0]	1.0 [0, 3.0]	1.0 [0, 3.0]	2.0 [1.0, 2.5]	0.608
Cheerfulness	2.0 [1.0, 3.0]	2.0 [1.0, 4.0]	2.0 [1.0, 3.5]	2.0 [1.0, 3.0]	3.0 [1.0, 3.5]	0.931
Hope	3.0 [1.0, 4.0]	3.0 [1.0, 4.0]	3.0 [1.0, 4.0]	2.0 [1.0, 3.0]	2.0 [1.0, 3.0]	0.254

HADS - the Hospital Anxiety and Depression Scale;

VAS - visual analogue scale;

Statistics are P values for ANOVA/Kruskal-Wallis test (H);

M – mean; SD - standard deviation; Me – median; IQR - interquartile range.

The mean of the HADS score of depressive symptoms did not differ among the educational groups, while the mean of the anxiety score was significantly higher in the undergraduates ( $p=0.019$ ) and the residents ( $p=0.035$ ). Intense fear and anger were more likely to be expressed by the undergraduates and residents in comparison to the other groups. Moreover, while being under the lockdown, the youngest students felt boredom substantially more frequently than the others did.

Survey respondents were also asked to rate the effectiveness of the various activities at coping with the quarantine-related stress. The results of the comparisons of the median VAS scores among the educational groups are presented in Table 2. The undergraduates and interns were more likely to do sport exercises, write diaries, and play videogames, while the residents and master/PhD students coped with the stress through clinical activity.

Table 2.

**Stress coping activities, by educational group.**

Activities	Total (n=279)	Undergraduates (n=83)	Inters (n=136)	Residents (n=51)	Master and PhD students (n=9)	<i>p</i>
	Me [IQR]	Me [IQR]	Me [IQR]	Me [IQR]	Me [IQR]	H-test
Book reading	3 [1, 5]	3 [1, 5]	3 [1, 4]	3 [0, 4]	2 [1, 3.5]	0.442
Self-education	3 [1, 5]	3 [1, 5]	3 [2, 4]	2 [1, 5]	3 [1.5, 4.5]	0.663
Personal-growth activities	2 [1, 4]	3 [1, 4]	2 [1, 4]	2 [1, 3]	2 [1, 4]	0.163
Internet surfing	3 [1, 5]	3 [1, 5]	3 [1, 4]	3 [1, 5]	3 [2, 4.5]	0.966
Blog writing	0 [0, 2]	1 [0, 2]	0 [0, 2]	0 [0, 1]	1 [0, 2.5]	0.318
Listening to music	3 [1, 5]	3 [1, 5]	4 [2, 5]	3 [0, 5]	2 [1, 3.5]	0.109
Fitness and sport	3 [1, 5]	3 [1, 5]	3 [1, 5]	2 [0, 4]	2 [1.5, 3.5]	<b>0.020</b>
Live communications	3 [1, 5]	4 [1, 5]	4 [2, 5]	3 [1, 5]	3 [1.5, 5]	0.263
Online communications	4 [2, 5]	4 [2, 5]	4 [2, 5]	3 [1, 5]	3 [1.5, 4.5]	0.584
Clinical practice	2 [0, 4]	1 [0, 3]	2 [0, 3]	3 [1, 4]	2 [0, 4.5]	<b>0.006</b>
Focusing on hobby	3 [1, 5]	4 [1, 5]	3 [1, 5]	3 [1, 4]	4 [1.5, 5]	0.433
Diary writing	0 [0, 2]	1 [0, 3]	1 [0, 2]	0 [0, 1]	0 [0, 1.5]	<b>0.029</b>
Alcohol and energy drinks use	0 [0, 0]	0 [0, 0]	0 [0, 1]	0 [0, 0]	0 [0, 3.5]	0.143
Food cooking and tasting	2 [1, 5]	2 [1, 5]	2.5 [1, 5]	3 [0, 4]	2 [1, 4.5]	0.651
Gaming	0 [0, 2]	1 [0, 3]	0 [0, 2]	0 [0, 0]	0 [0, 2.5]	<b>0.008</b>
TV watching	3 [2, 5]	4 [2, 5]	4 [1.25, 5]	3 [1, 5]	2 [1.5, 4.5]	0.520

Me – median,

IQR - interquartile range,

p – value for Kruskal-Wallis tests (H)

We calculated the strength of the relationships between demographic characteristics, coping activities and depression and anxiety symptoms (Table 3). Within the multivariate models, the odds of having anxiety symptoms were 1.56 times higher for those who reported active blog writing in social networks during the lockdown. In contrast,

self-education was inversely related to the presence of anxiety symptoms. For depressive symptoms, age, focusing on self-education and TV watching were the alleviating factors in the multivariate regression model. Notably, the use of alcohol and energy drinks to overcome stress resulted in 1.65-fold increase in the odds of depression.

Table 3.

**Associations between depression, anxiety, demographics and coping activities.**

Parameters	Anxiety symptoms				Depressive symptoms			
	OR	95%CI	AOR	95%CI	OR	95%CI	AOR	95%CI
Age	0.99	0.90; 1.09	0.97	0.87; 1.08	0.94	0.85; 1.04	<b>0.88</b>	<b>0.78; 0.98</b>
Gender (male /female)	1.20	0.58; 2.50	1.60	0.66; 3.87	0.94	0.51; 0.71	1.44	0.66; 3.16
Self-education	<b>0.77</b>	<b>0.64; 0.93</b>	<b>0.73</b>	<b>0.57; 0.94</b>	<b>0.74</b>	<b>0.63; 0.87</b>	<b>0.68</b>	<b>0.56; 0.85</b>
Internet surfing	0.87	0.72; 1.05	1.03	0.75; 1.41	0.97	0.83; 1.13	1.43	1.09; 1.87
Blog writing	<b>1.25</b>	<b>1.04; 1.51</b>	<b>1.56</b>	<b>1.21; 2.02</b>	1.05	0.88; 1.25	1.03	0.82; 1.29
Online communications	<b>0.79</b>	<b>0.66; 0.95</b>	0.80	0.59; 1.08	<b>0.81</b>	<b>0.69; 0.94</b>	0.87	0.67; 1.11
Clinical practice	0.91	0.76; 1.08	0.97	0.76; 1.24	0.90	0.77; 1.05	0.96	0.78;1.18
Alcohol and energy drinks use	1.19	0.93; 1.53	1.15	0.84; 1.56	1.43	1.14; 1.79	<b>1.65</b>	<b>1.22; 2.23</b>
Gaming	1.94	0.77; 1.12	0.95	0.73; 1.24	0.99	0.85; 1.15	0.95	0.75; 1.20
TV watching	<b>0.81</b>	<b>0.68; 0.97</b>	0.94	0.71; 1.25	<b>0.81</b>	<b>0.70; 0.95</b>	<b>0.76</b>	<b>0.59; 0.97</b>

OR – odds ratio,

AOR - adjusted odds ratio,

95% CI - 95% confidence interval.

**Discussion**

To the best of our knowledge, this study provides the first investigation on the emotional reactions of medical students in Kazakhstan and provides novel insights on the role played by coping strategies to mitigate the affective symptoms during the COVID-19 quarantine restrictions.

The results of the study revealed a high prevalence of depression (30%) and anxiety (17.6%) among the medical students from SMU. The comparison of the depression and anxiety symptoms according to the HADS scores demonstrated that interns experienced less intense anxiety. Depressive symptoms did not significantly differ among the educational groups. Similarly, the self-assessment of the particular negative and positive emotions/feelings revealed the presence of at least one intense emotion in up to one fifth of the respondents. The undergraduate students rated more frequently their fear and boredom as strong. We were able to uncover the higher prevalence of active coping strategies focusing on self-development (self-education, personal growth, sport, book reading), and social-contact support (online and face-to-face communications). These various coping strategies were more prevalent among the undergraduates and the interns, while the postgraduates considered their clinical practice as an effective aid in overcoming COVID-19 stress. Even though avoidant coping mechanisms (alcohol use and gaming) were not at high prevalence among the respondents, drinking behavior revealed significantly higher odds of depressive symptoms. Likewise, active blog writing was found to be a risk factor for anxiety symptoms. Based on our previous findings, we supposed that blogging might be connected to greater exposure to informational bombardment from various sources, including those spreading unreliable intimidating

data [2], as also highlighted in a recent consensus guidance on the problematic use of the Internet during the COVID-19 pandemic [19]. Alcohol use as avoidant coping, associated with an increased risk of depressive symptoms, was exhaustively discussed in a number of publications [14, 15, 27], including those forecasting repercussions of the COVID-19 social distancing [9, 21, 28].

Previous studies, undertaken before the emergence of COVID-19, found that medical students experienced depression and anxiety at a higher rate than the general population or students from other specialties [1, 13, 22, 26]. In this sense, the active coping strategies play a key role for stress management in terms of adjusting to the challenges of theoretical and practical education, to financial constraints [12]. Our findings about positive and negative coping strategies' relation to depression and anxiety correspond with the literature data on the importance of variety of the strategies practiced and intensity of their use [16]. Meanwhile, the COVID-19 pandemic, posing unprecedented psychological pressure, has been associated with changes in the coping repertoire. According to Umucu and Lee (2020), the COVID-19 stress in general population was positively associated with the following coping strategies: self-distraction, denial, substance use, behavioral disengagement [32]. In contrast, our findings revealed higher prevalence of positive coping activities and emotions/feelings (hope, cheerfulness, compassion) in medical students. The literature analysis shows that all internationally recommended coping strategies for COVID-19 stress are actively practiced by the respondents focusing on physical activities, self-development, and education [18].

Another point of our attention is the difference in experiencing particular emotions and feelings in specific

educational groups. To the best of our knowledge, there are no published data on the exact emotional features among undergraduate, graduate and postgraduate medical students in light of the COVID-19 precautionary measures. Our results, including prevalent fear, boredom and anxiety in the undergraduates, along with an adverse link between the age and the depression HADS score, demonstrated important implications for the future development of tailored mental-health prevention measures, especially for those of younger age. This predominance might account for the poorer emotional intelligence of first-years medical students [30], their stronger need for interactive educational approaches, with focusing not only on cognitive, but also on behavioral and emotional competencies [4]. It also could be connected with a more critical role of live peer contacts for younger students [33], which were restricted to a certain extent under the lockdown.

The study findings should be considered in light of some limitations. First, the participants were recruited through the limited number of social chats available to the research team from the Pavlodar branch of SMU. By using non-probabilistic sampling, the study findings on prevalence should be generalized with cautions. Meanwhile, a number of studies conducted in other medical universities revealed similar levels of depression and anxiety [6, 14]. Secondly, we were unable to examine the actual change of the students' emotional states during the COVID-19 due to shortcomings of the cross-sectional design. However, the survey's focus on a two-week period of the lockdown allowed us to capture the actual emotions and feelings under the lockdown. Third, the sample size limited the number of factors tested in the regression models and minimized the model fitness. Despite this limitation, we were able to detect several predictive variables in the model, and differentiate their roles as alleviating or deteriorating factors with respect to negative emotions during the COVID-19 lockdown.

Undertaking the pilot assessment of the emotional reactions to the pandemic precautionary measures, our study offered novel insights into mental health risks and threats during COVID-19. This is the first study of its kind to consider the emotional adaptation to the lockdown conditions in Kazakhstani youth in general and in medical students in particular. The present findings warrant future efforts to develop mental health preventive recommendations especially for students with anxiety and depressive reactions and negative (avoidant) coping strategies.

### Conclusions

1. The present study reported that up to a third of medical students of SMU experienced depression, which is consistent with international statistics in similar population groups. While the respondents with anxiety comprised a lower proportion (17.6%) of the sample, anxiety intensity varied with each educational group.

2. The complexity of affective reactions during COVID-19 was embodied in a wide spectrum of positive and negative emotions that varied between different educational groups and accompanied depression and anxiety.

3. Positive coping activities focusing on self-education, self-development, social support and physical activities

were popular among medical students released from clinical practice and exposed to distance education. Activities at public health settings were the other key coping mechanism that maintained its high relevance for the postgraduates (residents, master and PhD students) during the COVID-19 quarantine.

4. Avoidant coping methods, which were proven to be exacerbating factors for stress management, were found to have an aggravating effect on depression (alcohol use) and anxiety (blog writing) in the student sample, by raising their risks 1.65 and 1.56 times respectively.

### Authors contribution:

*Mariya Prilutskaya* – chief author, statistical analysis, manuscript writing;

*Tokzhan Mendualieva* – respondents enrollment, material processing;

*Ornella Corazza* – scientific advice, manuscript preparation.

### Conflict Interest:

The authors have no conflict interest to declare.

### Funding:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### Литература:

1. *Алтыбаева Г.К., Оспанова Н.Н., Молдагалиев Т.М., Сарсембина Ж.Ж., Сексенбаев Н.Ж., Докенова С.В.* Факторы аддиктивной предрасположенности у студентов первого курса Государственного медицинского университета города Семей // Наука и здравоохранение. 2018. 5 (Т.20). С. 135-144.

2. *Прилуцкая М. В., Гржибовский А. М.* Восприятие чрезвычайного положения в связи с коронавирусной инфекцией учащимися и сотрудниками медицинского вуза в Казахстане // Экология человека. 2020. № 6. С. 4–12.

3. *Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК.* Клинический протокол диагностики и лечения. Коронавирусная инфекция - COVID-19, 10-я редакция (29.06.2020) - URL: <https://diseases.medelement.com> - (дата обращения: 18.07.2020).

4. *Behrens C.C., Dolmans D.H., Gormley G.J., Driessen E.W.* Exploring undergraduate students achievement emotions during ward round simulation: A mixed-method study // BMC Medical Education. 2019. № 1 (19). С. 316.

5. *Blake H., Bermingham F., Johnson G., Tabner A.* Mitigating the Psychological Impact of COVID-19 on Healthcare Workers: A Digital Learning Package // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020. № 9 (17). С. 2997.

6. *Cao W., Fang Z., Hou G, Han M., Xu X., Dong J., Zheng J.* The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China // Psychiatry Research. 2020. (287). С. 112934.

7. *Centers for Disease Control and Prevention* Interim Guidance for Emergency Medical Services (EMS) Systems and 911 Public Safety Answering Points (PSAPs) for COVID-19 in the United States. - [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-for-ems.html> (дата обращения:

27.06.2020).

8. Centre for Clinical Research and Biostatistics. Simple Logistic Regression. [Электронный ресурс]. URL: <https://www2.ccrb.cuhk.edu.hk/stat/epistudies/reg3.htm> (дата обращения: 27.06.2020).

9. Clay J.M., Parker M.O. Alcohol use and misuse during the COVID-19 pandemic: a potential public health crisis? // *The Lancet Public Health*. 2020. Т. 5. № 5. С. e259.

10. Dubey S., Biswas P., Ghosh R., Chatterjee S., Dubey M.J., Chatterjee S., Lahiri D., Lavie C.J. Psychosocial impact of COVID-19 // *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2020. № 5 (14). С. 779–788.

11. European Respiratory Society. COVID-19: Guidelines and recommendations directory [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ersnet.org/covid-19-guidelines-and-recommendations-directory> (дата обращения: 27.06.2020).

12. Fares J., Al Tabosh H., Saadeddin Z., El Mouhayyar C., Aridi H. Stress, burnout and coping strategies in preclinical medical students // *North American Journal of Medical Sciences*. 2016. Т. 8. № 2. С. 75–81.

13. Garlow S.J., Rosenberg J., Moore J.D., Haas A.P., Koestner B., Hendin H., Nemeroff C.B. Depression, desperation, and suicidal ideation in college students: Results from the American Foundation for Suicide Prevention College Screening Project at Emory University // *Depression and Anxiety*. 2008. № 6 (25). С. 482–488.

14. Geisner I.M., Mallett K., Kilmer J.R. An examination of depressive symptoms and drinking patterns in first year college students // *Issues in Mental Health Nursing*. 2012. № 5 (33). С. 280–287.

15. Grazioli V.S., Bagge C.L., Studer J., Bertholet N., Rougemont-Bücking A., Mohler-Kuo M., Daepfen J.B., Gmel G. Depressive symptoms, alcohol use and coping drinking motives: Examining various pathways to suicide attempts among young men // *Journal of Affective Disorders*. 2018. № 232. С. 243–251.

16. Heffer T., Willoughby T. A count of coping strategies: A longitudinal study investigating an alternative method to understanding coping and adjustment // *PLoS ONE*. 2017. № 10 (12). С. e0186057.

17. Kang L., Ma S., Chen M., Yang J., Wang Y., Li R., Yao L., Bai H., Cai Z., Xiang Yang B., Hu S., Zhang K., Wang G., Ma C., Liu Z. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020. (87). С. 11.

18. Kar S.K., Arafat S.M.Y., Kabir R., Sharma P., Saxena S.K. Coping with Mental Health Challenges During COVID-19 // *Asian J. Psychiatr.* 2020. № 51. С. 199–213.

19. Király O., Potenza M.N., Stein D.J., и другие. Preventing problematic internet use during the COVID-19 pandemic: Consensus guidance // *Compr Psychiatry*. 2020. №100. С.152180.

20. Klerings I., Weinhandl A.S., Thaler K.J. Information overload in healthcare: too much of a good thing? // *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2015. № 4–5 (109). С. 285–290.

21. Knopf A. Alcohol and isolation: Experts comment

on drinking behavior during COVID-19 // *Alcoholism & Drug Abuse Weekly*. 2020. № 13 (32). С. 1–4.

22. Kuhlmann S.M., Huss M., Bürger A., Hammerle F. Coping with stress in medical students: results of a randomized controlled trial using a mindfulness-based stress prevention training (MediMind) in Germany // *BMC Medical Education*. 2016. № 1 (16). С. 1–11.

23. Lewnard J.A., Lo N.C. Scientific and ethical basis for social-distancing interventions against COVID-19 // *The Lancet Infectious Diseases*. 2020. Т. 20. № 6. С. 631.

24. National Institute of Health. What's new. Coronavirus Disease COVID-19 // COVID treatment Guidelines [Электронный ресурс]. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/> (дата обращения: 27.06.2020).

25. Nicola M., O'Neill N., Sohrabi C., Khan M., Agha M., Agha R. Evidence based management guideline for the COVID-19 pandemic - Review article // *International Journal of Surgery*. 2020. Т. 77. С. 206–216.

26. Puthran R., Zhang M.W., Tam W.W., Ho R.C. Prevalence of depression amongst medical students: A meta-analysis // *Medical Education*. 2016. № 4 (50). С. 456–468.

27. Ramsey S.E., Engler P.A., Stein M.D. Alcohol use among depressed patients: The need for assessment and intervention // *Professional Psychology: Research and Practice*. 2005. № 2 (36). С. 203–207.

28. Rehm J., Kilian C., Ferreira-Borges C., Jernigan D., Monteiro M., Parry C.D.H., Sanchez Z.M., Manthey J. Alcohol use in times of the COVID 19: Implications for monitoring and policy // *Drug and Alcohol Review*. 2020. Т. 39. № 4. С. 301–304.

29. Spoorthy M.S. Mental health problems faced by healthcare workers due to the COVID-19 pandemic—A review // *Asian Journal of Psychiatry*. 2020. Т. 51. С. 102119.

30. Sundararajan S., Gopichandran V. Emotional intelligence among medical students: a mixed methods study from Chennai, India // *BMC Medical Education*. 2018. № 1 (18). С. 97.

31. Tobaigy M., Qashqary M., Al-Dahery S., Mujallad A., Hershan A.A., Kamal M.A., Helmif N. Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review // *Infection Prevention in Practice*. 2020. № 3 (2). С. 100061.

32. Umucu E., Lee B. Examining the Impact of COVID-19 on Stress and Coping Strategies in Individuals With Disabilities and Chronic Conditions // *Rehabilitation Psychology*. 2020. В печати.

33. Vries-Erich J.M. de, Dorman T., Boerboom T.B., Jaarsma A.D., Helmich E. Dealing with emotions: medical undergraduates' preferences in sharing their experiences // *Medical Education*. 2016. № 8 (50). С. 817–828.

34. World Health Organization. Country & Technical Guidance - Coronavirus disease (COVID-19) [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> (дата обращения: 27.06.2020).

35. Wyper G.M.A., Assunção R., Cuschieri S., Devleeschauwer B., Fletcher E., Haagsma J.A., Hilderink H.B.M., Idavain J., Lesnik T., Von der Lippe E., Majdan M.,

Milicevic M.S., Pallari E., Peñalvo J.L., Pires S.M., Plaß D., Santos J.V., Stockton D.L., Thomsen S.T., Grant I. Population vulnerability to COVID-19 in Europe: A burden of disease analysis // *Archives of Public Health*. 2020. № 1 (78). С. 1-8.

**References:**

1. Altybaeva G.K., Ospanova N.N., Moldagaliyev T.M., Sarsembina Zh.Zh., Seksenbayev N.Zh., Dokenova S.V. Faktory addiktivnoi predraspolzhenosti u studentov pervogo kursa Gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta goroda Semei [Factors of addictive predisposition among first-year students of Semei state medical university]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 5, pp. 135-144 [in Russian].
2. Prilutskaya M. V., Grjibovski A. M. Vospriyatie chrezvychainogo polozheniya v svyazi s koronavirusnoi infektsiei uhashchimysya i sotrudnikami meditsinskogo vuza v Kazakhstane [Perception of the State of Emergency Due to Covid-19 by Medical Students and Staff in a Kazakhstani University]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020, 6, pp. 4-12 [in Russian].
3. *Respublikanskii tsentr razvitiya zdavookhraneniya MZ RK. Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniya. Koronavirusnaya infektsiya - COVID-19, 10-ya redaktsiya (29.06.2020)* [Republican centre of health care development of Ministry of Public health of the republic of Kazakhstan. Clinical protocol of diagnostics and treatment. Coronavirus infection - COVID-19, 10th edition (29.06.2020)] - Available: <https://diseases.medelement.com> - (accessed:18.07.2020) [in Russian].
4. Behrens C.C., Dolmans D.H., Gormley G.J., Driessen E.W. Exploring undergraduate students achievement emotions during ward round simulation: A mixed-method study // *BMC Medical Education*. 2019. V 1. N 19. P. 316.
5. Blake H., Bermingham F., Johnson G., Tabner A. Mitigating the Psychological Impact of COVID-19 on Healthcare Workers: A Digital Learning Package // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020. V 9. N 17. P. 2997.
6. Cao W., Fang Z., Hou G., Han M., Xu X., Dong J., Zheng J. The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China // *Psychiatry Research*. 2020. N 287. P. 112934.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance for Emergency Medical Services (EMS) Systems and 911 Public Safety Answering Points (PSAPs) for COVID-19 in the United States. - Available: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-for-ems.html> (accessed: 27.06.2020).
8. Centre for Clinical Research and Biostatistics. Simple Logistic Regression. Available: <https://www2.ccrb.cuhk.edu.hk/stat/epistudies/reg3.htm> (accessed: 27.06.2020).
9. Clay J.M., Parker M.O. Alcohol use and misuse during the COVID-19 pandemic: a potential public health crisis? // *The Lancet Public Health*. 2020. V.5. N 5. P. e259.
10. Dubey S., Biswas P., Ghosh R., Chatterjee S., Dubey M.J., Chatterjee S., Lahiri D., Lavie C.J. Psychosocial impact of COVID-19 // *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2020.

N 5 (14). P. 779–788.

11. European Respiratory Society. COVID-19: Guidelines and recommendations directory Available: <https://www.ersnet.org/covid-19-guidelines-and-recommendations-directory> (accessed: 27.06.2020).
12. Fares J., Al Tabosh H., Saadeddin Z., El Mouhayyar C., Aridi H. Stress, burnout and coping strategies in preclinical medical students // *North American Journal of Medical Sciences*. 2016. V. 8. N 2. P. 75–81.
13. Garlow S.J., Rosenberg J., Moore J.D., Haas A.P., Koestner B., Hendin H., Nemeroff C.B. Depression, desperation, and suicidal ideation in college students: Results from the American Foundation for Suicide Prevention College Screening Project at Emory University // *Depression and Anxiety*. 2008. N 6 (25). P. 482–488.
14. Geisner I.M., Mallett K., Kilmer J.R. An examination of depressive symptoms and drinking patterns in first year college students // *Issues in Mental Health Nursing*. 2012. N 5 (33). P. 280–287.
15. Grazioli V.S., Bagge C.L., Studer J., Bertholet N., Rougemont-Bücking A., Mohler-Kuo M., Daeppen J.B., Gmel G. Depressive symptoms, alcohol use and coping drinking motives: Examining various pathways to suicide attempts among young men // *Journal of Affective Disorders*. 2018. N 232. P. 243–251.
16. Heffer T., Willoughby T. A count of coping strategies: A longitudinal study investigating an alternative method to understanding coping and adjustment // *PLoS ONE*. 2017. N 10 (12). P. e0186057.
17. Kang L., Ma S., Chen M., Yang J., Wang Y., Li R., Yao L., Bai H., Cai Z., Xiang Yang B., Hu S., Zhang K., Wang G., Ma C., Liu Z. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020. V 87. P. 11.
18. Kar S.K., Arafat S.M.Y., Kabir R., Sharma P., Saxena S.K. Coping with Mental Health Challenges During COVID-19 // *Asian J. Psychiatr*. 2020. V 51. P. 199–213.
19. Király O., Potenza M.N., Stein D.J., et al.. Preventing problematic internet use during the COVID-19 pandemic: Consensus guidance // *Compr Psychiatry*. 2020. V 100. P.152180.
20. Klerings I., Weinhandl A.S., Thaler K.J. Information overload in healthcare: too much of a good thing? // *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2015. N 4–5 (109). P. 285–290.
21. Knopf A. Alcohol and isolation: Experts comment on drinking behavior during COVID-19 // *Alcoholism & Drug Abuse Weekly*. 2020. N 13 (32). P. 1–4.
22. Kuhlmann S.M., Huss M., Bürger A., Hammerle F. Coping with stress in medical students: results of a randomized controlled trial using a mindfulness-based stress prevention training (MediMind) in Germany // *BMC Medical Education*. 2016. N 1 (16). P. 1–11.
23. Lewnard J.A., Lo N.C. Scientific and ethical basis for social-distancing interventions against COVID-19 // *The Lancet Infectious Diseases*. 2020. V. 20. N 6. P. 631.
24. National Institute of Health. What's new. Coronavirus Disease COVID-19 // COVID treatment Guidelines - Available: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>



(accessed: 27.06.2020).

25. Nicola M., O'Neill N., Sohrabi C., Khan M., Agha M., Agha R. Evidence based management guideline for the COVID-19 pandemic - Review article // *International Journal of Surgery*. 2020. V. 77. P. 206–216.
26. Puthran R., Zhang M.W., Tam W.W., Ho R.C. Prevalence of depression amongst medical students: A meta-analysis // *Medical Education*. 2016. N 4 (50). P. 456–468.
27. Ramsey S.E., Engler P.A., Stein M.D. Alcohol use among depressed patients: The need for assessment and intervention // *Professional Psychology: Research and Practice*. 2005. N 2 (36). P. 203–207.
28. Rehm J., Kilian C., Ferreira-Borges C., Jernigan D., Monteiro M., Parry C.D.H., Sanchez Z.M., Manthey J. Alcohol use in times of the COVID 19: Implications for monitoring and policy // *Drug and Alcohol Review*. 2020. V. 39. N 4. P. 301–304.
29. Spoorthy M.S. Mental health problems faced by healthcare workers due to the COVID-19 pandemic—A review // *Asian Journal of Psychiatry*. 2020. V 51. P. 102119.
30. Sundararajan S., Gopichandran V. Emotional intelligence among medical students: a mixed methods study from Chennai, India // *BMC Medical Education*. 2018. N 1 (18). P. 97.
31. Tobaiqy M., Qashqary M., Al-Dahery S., Mujallad A., Hershani A.A., Kamal M.A., Helmif N. Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review // *Infection Prevention in Practice*. 2020. N 3 (2). P. 100061.
32. Umucu E., Lee B. Examining the Impact of COVID-19 on Stress and Coping Strategies in Individuals With Disabilities and Chronic Conditions // *Rehabilitation Psychology*. 2020. Online ahead of print.
33. Vries-Erich J.M. de, Dorman T., Boerboom T.B., Jaarsma A.D., Helmich E. Dealing with emotions: medical undergraduates' preferences in sharing their experiences // *Medical Education*. 2016. N 8 (50). P. 817–828.
34. World Health Organization. Country & Technical Guidance - Coronavirus disease (COVID-19) Available: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> (accessed 27.06.2020).
35. Wyper G.M.A., Assunção R., Cuschieri S., Devleeschauwer B., Fletcher E., Haagsma J.A., Hilderink H.B.M, Idavain J., Lesnik T., Von der Lippe E., Majdan M., Milicevic M.S., Pallari E., Peñalvo J.L., Pires S.M., Plaß D., Santos J.V., Stockton D.L., Thomsen S.T., Grant I. Population vulnerability to COVID-19 in Europe: A burden of disease analysis // *Archives of Public Health*. 2020. N 1 (78). P. 1-8.

**Corresponding author:**

**Mariya Prilutskaya** – assistant, Department of personalized medicine and pediatrics, Pavlodar Branch of Semey Medical University, Pavlodar c., Republic of Kazakhstan.

**Mailing Address:** Republic of Kazakhstan, 140002, Pavlodar, Torajghyrov 72/1.

**Phone:** +77014186539

**Email:** mariyapril2407@gmail.com

Получена: 22 июля 2020 / Принята: 8 августа 2020 / Опубликовано online: 31 августа 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.4.002

УДК 616.9:578.834.1

## COVID 19 – НОВАЯ ИНФЕКЦИЯ XXI ВЕКА

Юлия Г. Попович<sup>1</sup>, Рая Ж. Рахимова<sup>2</sup>, Динара О. Ахметжанова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ТОО «Вита 1», г. Усть-Каменогорск, Республика Казахстан.

### Резюме

Коронавирусы (CoV) представляют собой полиморфную группу респираторных вирусов, вызывающих острые воспалительные заболевания у домашних и сельскохозяйственных животных (куры, свиньи, буйволы, кошки и собаки). У людей инфекция, до недавнего времени, наблюдалась преимущественно, в осенне-зимний период и характеризовалась легким течением. Ситуация резко изменилась в 2003 году, когда в Китае была зарегистрирована вспышка атипичной пневмонии, вызванная патогенным CoV (SARS-CoV). Спустя 10 лет возникла новая вспышка CoV в виде ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV).

Появление в декабре 2019 года заболеваний, вызванных новым коронавирусом (SARS-CoV2), уже вошло в историю как чрезвычайная ситуация международного значения, трансформировавшаяся в первые месяцы 2020 года в пандемию. Новый коронавирус, не только новый, с точки зрения его молекулярно-биологических особенностей, но в разрезе возможных трудностей диагностики и лечения, особенностей клинического течения, высокого риска развития критических состояний и осложнений, высокой летальности. Заболевание часто приводит к тяжелым бронхолегочным поражениям, варьирующим от сухого изнурительного кашля до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

В этом сообщении мы постарались осветить накопленный опыт в области изучения природы нового коронавируса, эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений и лечения заболевания, представить сведения из литературных источников.

**Ключевые слова:** COVID 19, заболевание, эпидемиология, симптомы, лечение.

### Abstract

## COVID 19 – NEW INFECTION OF XXI CENTURY

Julia G. Popovich<sup>1</sup>, Raya Zh. Rakhimova<sup>2</sup>, Dinara O. Akhmetzhanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> NPJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> LP "Vita 1", Ust-Kamenogorsk, Republic of Kazakhstan.

Coronaviruses (CoVs) comprise a polymorphic group of respiratory viruses causing acute inflammatory diseases in domestic and agricultural animals (chicken, pig, buffalo, cat and dog). Until recently, this infection in humans was mainly observed during the autumn- winter period and characterized by mild course. The situation changed dramatically in 2003, when SARS outbreak caused by pathogenic CoV (SARS-CoV) was recorded in China. A decade later, a new CoV outbreak occurred in the form of the Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV).

The emergency in December 2019 of diseases caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2) has already gone down in history as an emergency of international importance, which transformed in the first months of 2020 into the pandemic. The novel coronavirus is new not only viewed from its molecular biological features perspective but also from the perspective of possible difficulties of diagnosis and treatment, clinical features, high risk of development of critical conditions and complications, high mortality rate. SARS-CoV-2 disease led to the severe bronchopulmonary lesions, varying from dry, debilitating cough to acute respiratory distress syndrome (ARDS).

In this report we tried to highlight the experience gained in the study of novel coronavirus nature, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment, give information from literature sources.

**Key words:** COVID 19, disease, epidemiology, clinical manifestations, treatment.

### Түйіндеме

## COVID 19 – XXI ҒАСЫРДЫҢ ЖАҢА ИНФЕКЦИЯСЫ

Юлия Г. Попович<sup>1</sup>, Рая Ж. Рахимова<sup>2</sup>, Динара О. Ахметжанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> «Семей медицина университеті» ҚеАҚ, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Вита-1» ЖШС Өскемен қаласы, Қазақстан Республикасы.

Коронавирустар (CoV) - үй және ауыл шаруашылығы жануарларының (тауықтар, шошқалар, енекелер, мысықтар және иттер) жіті қабыну ауруларын тудыратын респираторлық вирустардың өзгергіш тобы. Соңғы уақытқа дейін адамдарда инфекция көбінесе күзгі-қысқы кезеңде байқалды және жеңіл ағынмен сипатталды. 2003

жылы Қытайда патогенді CoV (SARS-CoV) туындаған типтік пневмония пайда болған кезде жағдай күрт өзгерді. 10 жылдан кейін Таяу шығыс респираторлық синдромы (MERS-CoV) түрінде CoV жаңа өршуі пайда болды.

2019 жылдың желтоқсанында Жаңа коронавирусы (SARS-CoV2) туындаған аурулардың пайда болуы 2020 жылдың алғашқы айларында пандемияға айналған халықаралық мағынасы бар төтенше жағдай ретінде тарихқа енді. Жаңа коронавирусы оның молекулалық-биологиялық ерекшеліктері тұрғысынан ғана емес, диагностика мен емдеудің мүмкін болатын қиындықтары, клиникалық ағымның ерекшеліктері, сыни жағдайлар мен асқынулардың жоғары даму қаупі, жоғары өлім-жітім бөлігінде жаңа болып табылады. Ауру жиі құрғақ жөтелден жіті респираторлық дистресс-синдромға (ЖРДС) дейін ауытқыған ауыр бронх-өкпе зақымдануына әкеледі.

Осы хабарламада біз жаңа коронавирустың табиғатын, эпидемиологиясын, патогенезін, клиникалық көріністерін және ауруды емдеу саласында жинақталған тәжірибені көрсетуге тырыстық.

**Түйінді сөздер:** Covid-19, ауру, эпидемиология, симптомдар, емдеу.

### Библиографическая ссылка:

Попович Ю.Г., Рахимова Р.Ж., Ахметжанова Д.О. COVID 19 – новая инфекция XXI века // Наука и Здравоохранение. 2020. 4 (Т.22). С. 15-23. doi:10.34689/SH.2020.22.4.002

Popovich J.G., Pakhimova R. Zh., Akhmetzhanova D.O. COVID 19 – new infection of XXI century // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 4, pp. 15-23. doi 10.34689/SH.2020.22.4.002

Попович Ю.Г., Рахимова Р.Ж., Ахметжанова Д.О. COVID19 XXI ғасырдың жаңа инфекциясы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 4 (Т.22). Б. 15-23. doi:10.34689/SH.2020.22.4.002

### Введение

Несмотря на успехи в лечении и профилактике многих инфекционных болезней, опасность инфекций для человечества и в третьем тысячелетии остается актуальной. Загрязнение среды обитания, изменение климата, химизация жизни, рост населения и многие другие факторы способствуют этому, а в результате высокой миграционной активности людей заболевания распространяются по всему миру. Опасные вирусы с их неограниченной способностью к мутациям представляют реальную угрозу человечеству [8].

В декабре 2019 г. впервые ВОЗ была информирована о появлении в г. Ухань (провинция Хубей, Китай) тяжелого острого заболевания, сопровождающегося в ряде случаев развитием респираторного дистресс-синдрома. Болезнь, вызванная новым коронавирусом, была названа ВОЗ COVID 19, а вирус - SARS-CoV-2 Международным комитетом по таксономии вирусов [26]. 30 января 2020г. ВОЗ объявила о вспышке COVID 19, как чрезвычайной ситуации в здравоохранении (25,41), а 11 марта 2020г. вследствие быстрого и повсеместного распространения инфекции - о пандемии COVID 19 [47, 15].

Что же такое «COVID 19», каковы особенности этого заболевания и какие меры надо предпринять, чтобы защититься от него?

### Определение болезни и характеристика возбудителя

Согласно протокола №92 Объединенной комиссии по качеству медицинских услуг МЗ РК от 6.05.20г. коронавирусная инфекция (COVID-19) — это острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом вируса из рода коронавирусов SARS CoV-2 с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи, с тропностью к легочной ткани. Заболевание может протекать в виде бессимптомного вирусносительства или клинически выраженных форм, характеризующихся интоксикацией, поражением эндотелия верхних и нижних дыхательных путей,

вплоть до развития атипичной пневмонии с риском развития осложнений (ОДН, ОРДС, сепсис, шок, СПОН) [4].

До 2002г. коронавирусы рассматривались как возбудители, вызывающие нетяжелые инфекции верхних дыхательных путей. Но ситуация резко изменилась, когда в конце 2002г. появился коронавирус (SARS-CoV) – возбудитель атипичной пневмонии с развитием тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) у людей. Эпидемия охватила 37 стран, было зарегистрировано более 8000 случаев заболевания, из них 774 с летальными исходами. С 2004 г. случаи атипичной пневмонии SARS-CoV не регистрировались, но это благополучие длилось не долго. Так, в 2012г. появился новый коронавирус (MERS-CoV) – возбудитель ближневосточного респираторного синдрома, все случаи заболеваний наблюдались на Аравийском полуострове. С 2012г. было зарегистрировано 2519 случаев инфекции, из которых 866 закончились смертельным исходом. MERS-CoV продолжает циркулировать и вызывать новые случаи болезни. По данным ВОЗ, на начало 2020г. летальность от MERS-CoV с учетом завозных случаев в 27 странах составила 34,4% [9].

В семейство коронавирусов входит 40 вирусов, 7 из которых могут вызывать заболевание у человека. Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, входящий в семейство *Coronaviridae*, линия Beta-CoV B. Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители, такие как вирусы SARS-CoV, MERS-CoV (34).

Коронавирус SARS-CoV-2 (COVID 19) предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с таковой SARS-CoV на 79%. Этот штамм коронавируса у людей ранее не выявлялся [14,17].

Если местом репликации слаботогенных коронавирусов были цилиарные клетки бронхиальных путей, вызывая слабые респираторные симптомы, характерные для ОРВИ, то высокопатогенные коронавирусы, в том числе и SARS-CoV-2, проникают уже в альвеолы, фиксируясь на альвеоцитах II типа и вызывая развитие тяжелой пневмонии и ОРДС [13]. Антителообразование и синтез интерферонов при COVID 19 происходит относительно поздно из-за того, что экспрессия антигенов на поверхность клетки не происходит до момента выхода вирионов из клетки [8].

В состав липидной мембраны, окружающей вирион, входят структурные белки E и M, участвующие в формировании воспалительного ответа и уклонении вируса от распознавания системой врожденного иммунитета. Кроме этого CoV синтезирует вспомогательные белки, участвующие в воспалительных процессах и защите от действия интерферона 1 типа и других факторов иммунной системы [22, 42].

Вирус SARS-CoV-2 характеризуется низкой устойчивостью в окружающей среде. Погибает от УФО, дезинфицирующих средств, при нагревании до 40 градусов С в течение 1 часа, при температуре до 56 градусов С – за 30 мин. При комнатной температуре вирус способен сохранять свою жизнеспособность в течение 3 суток [8].

#### Эпидемиология

В естественных условиях коронавирусы имеют строгую видовую принадлежность. Но некоторые из них, заражающие обычно животных, постепенно эволюционировали и стали заражать людей, вызывая заболевание, а в последующем приобрели способность передаваться от человека к человеку [15]. К таким вирусам относится и COVID 19. Природным резервуаром COVID 19 являются летучие мыши, которые переносят инфекцию без каких-либо проявлений, выделяя вирус со слюной, мочой и фекалиями. Возможно, существуют и другие резервуары среди животных, но тестирование на SARS-CoV-2 коз, коров, овец, буйволов, свиней и диких птиц не выявило у них возбудителя [9].

Дополнительным резервуаром могут быть млекопитающие, поедающие летучих мышей, с дальнейшим распространением среди людей. Так, источником SARSCoV для эпидемии 2002-2003 гг. были гималайские циветы.

Предполагается, что вирус не попадает свободно от человека к человеку, если только не было близкого контакта между ними (менее 2м), например, при оказании медицинской помощи без средств защиты [18]. Понятие «близкий контакт» подразумевает:

- 1) совместное проживание с лицом, имеющим подтвержденный случай COVID-19, в одном жилище;
- 2) незащищенный прямой контакт с больным с повышенной температурой и респираторными симптомами (кашель, затрудненное дыхание, одышка);
- 3) нахождение в закрытом помещении в течение 15 минут или более (например, в классе, комнате для совещаний, комнате ожидания в больнице и т.д.) вместе с подозрительным или вероятным случаем COVID-19, который в последствие подтвердился;

4) контакт со случаем COVID-19 в самолете, автобусе, поезде или в другом транспортном средстве на расстоянии двух сидений в любом направлении от больного COVID-19 [4].

В настоящее время основным источником инфекции является инфицированный человек, находящийся в конце инкубационного периода, продромальном периоде, во время клинических проявлений [6].

Передаваться вирус может воздушно-капельным путем (при кашле, чихании, разговоре), контактно-бытовым путем (через воду, пищевые продукты, предметы: дверные ручки, экраны телефонов). Доказано значение для заболевания переноса возбудителя с рук на слизистые глаз, носа, ротовой полости. Возможен фекально-оральный путь [4,6, 9, 14].

#### Патогенез

Патогенез развития COVID 19 изучен не достаточно. Известно, что входными воротами для инфекции служит эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Вирус при дыхании адсорбируется в дыхательных путях на уровне 7-8 генерации бронхов, далее он проникает в альвеолы. Вирусы проникают в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа, представленные на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца и ЦНС [30,35]. Однако основной мишенью являются альвеолярные клетки II типа (AT-2) легких, участвующие в синтезе сурфактанта, нейтрализации оксидантов, транспорте воды и ионов, что в дальнейшем определяет развитие пневмонии. Несмотря на то, что AT-2 занимают лишь 1/20 поверхности альвеол, именно они определяют баланс воздушности и гидратации легочной ткани [43]. Морфологическим субстратом заболевания является диффузное альвеолярное повреждение. Вирус вызывает повышенную проницаемость мембран клеток, усиленное поступление жидкости, богатой альбумином, в просвет альвеол и интерстициальную ткань легких, быстро распространяется по тканям. Начальным этапом легочных повреждений является активация альвеолярных макрофагов с выбросом провоспалительных веществ (интерлейкин 6,8, фактор некроза опухоли), происходит поступление из крови моноцитов и нейтрофилов [3]. Разрушение сурфактанта приводит к спадению альвеол, нарушению газообмена, что способствует развитию ОРДС, подробно описанного для критических состояний различного происхождения [7,12]. В патогенезе ОРДС, вызванном COVID-19, основную роль играет избыточный ответ иммунной системы, со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом, высвобождения цитокинов (так называемый «цитокиновый шторм» - ЦШ). ЦШ создает угрозу возникновения и прогрессирования ОРДС, причем интервал времени между первым и вторым событием может составлять менее 1 суток. Следствием тяжелого жизнеугрожающего синдрома высвобождения цитокинов может стать развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который сопряжен с высоким риском венозной тромбоэмболии и летальных исходов [2, 14].

В развитии ОРДС различают экссудативную (острую), пролиферативную (подострую) и фибропролиферативную (хроническую) стадии [9]. Острый процесс заканчивается развитием первичной гипоксемии, нарушением вентиляционной способности легких, дренажной функции бронхов. Дальнейшему прогрессированию процесса способствует присоединение вторичной бактериальной флоры [11].

Распространение вируса из системного кровотока может приводить к поражению ЦНС, свидетельством чего является гипосмия у больных на ранних стадиях болезни [8,14].

Данные о длительности и напряженности иммунитета, после перенесенной SARS-CoV-2, сейчас отсутствуют. Надо отметить, что иммунитет при инфекциях, вызванных другими представителями семейства коронавирусов, не стойкий и возможны повторные случаи инфицирования [2].

#### **Клинические проявления заболевания.**

Инкубационный период при COVID 19 длится от 2 до 14 суток, в среднем составляя 5-7 дней [4,6,9,14]. Выделение вируса от больного может начинаться за 48 часов до появления клинических симптомов и максимально – в первые 1-3 дня болезни, продолжается до 12 дней в случае легких и среднетяжелых форм и более 2 недель при тяжелых формах [9].

Клинические проявления SARS-CoV-2 включают следующие варианты (4, 9, 14):

- 1) острая респираторная инфекция легкого течения,
- 2) пневмония без дыхательной недостаточности (ДН),

3) пневмония с острой ДН (ОДН),

К осложнениям заболевания относят:

- 1) ОДН,
- 2) ОРДС,
- 3) сепсис
- 4) септический (инфекционно-токсический) шок
- 5) синдром полиорганной недостаточности (СПОН).

Возможно также бессимптомное вирусносительство (положительный результат ПЦР РНК SARSCoV-2, отсутствие жалоб, клинических симптомов и патологических изменений при инструментальной визуализации легких).

Наиболее частыми первыми проявлениями болезни являются повышение температуры тела, которое наблюдается у 90% больных, и сухой кашель или кашель с небольшим количеством мокроты – у 80% пациентов. Наиболее распространенным клиническим проявлением заболевания является двусторонняя пневмония [4]. Одышка отмечается более, чем у половины пациентов (55%), а миалгии и утомляемость – у 44%. Неприятные ощущения, чувство сдавления в груди определяется у каждого пятого больного. К более редким проявлениям болезни относятся головные боли, рвота, диарея и тошнота, составляя от 3 до 8% [27]. Также могут отмечаться боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита [14]. Желудочно-кишечные симптомы включают: анорексию (83,8%), диарею (29,3%), рвоту (0,8%) и боль в животе (0,4%). Было отмечено, что желудочно-кишечные симптомы становятся более выраженными при нарастании тяжести COVID 19 [40]. К другим

внегочным поражениям у взрослых относятся поражение нервной системы, острые повреждения миокарда, нарушения со стороны ЛОР-органов и др. Неврологические нарушения чаще наблюдаются у пожилых пациентов. Наиболее частыми являются проявления энцефалопатии, описаны единичные случаи энцефалита, инсультов, делирия, приступы эпилепсии [24].

Надо отметить, что перечисленные выше симптомы могут наблюдаться у больных и без повышения температуры [33].

По течению выделяют сверхострый (ОРДС), острый (типичный) и затяжной варианты болезни. По тяжести течения болезни различают легкие, средние, тяжелые и крайне тяжелые формы. Для определения тяжести состояния оцениваются такие симптомы как частота дыхания, частота сердечных сокращений, температура тела, клинические симптомы, данные пульсоксиметрии и компьютерной томографии легких (КТ).

При тяжелом течении COVID 19 у пациентов на первой неделе, как правило, развивается пневмония. Отмечается одышка, затрудненное дыхание, чувство нехватки воздуха, учащенное сердцебиение, может наблюдаться тошнота и рвота. В легких при перкуссии – притупление легочного звука, аускультативно выслушиваются мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы с обеих сторон. На рентгенограммах определяется инфильтрация в периферических отделах легочных полей. Одышка, обычно, заметна с 5-го дня болезни, а уже с 8-го дня существенно увеличивается частота ОРДС. Прогрессирование болезни сопровождается развитием дистресс-синдрома, увеличением зон инфильтрации легочной ткани, развитием сепсиса и инфекционно-токсического шока [8,9,14,29,23,44]. ОРДС развивается при тяжелом течении болезни у 20-41% госпитализированных больных [44,46]. Так, по данным Wu C. et al. увеличивают риск развития ОРДС и летального исхода пожилой возраст, изменения в анализах крови: нейтрофилия, повышение уровня лактатдегидрогеназы и D-димера (46). Гипоксемия (снижение SpO2 менее 88%) развивается более чем у 30% пациентов [14]. В зависимости от интенсивности инфекционного процесса в легких развитие дыхательной недостаточности имеет несколько вариантов [2]: 1) медленное развитие, 2) выраженное развитие, 3) тяжелое развитие гипоксии, 4) гипоксическая кома.

Восприимчивость к вирусу высокая во всех группах населения. Однако у 80-85% больных заболевание протекает в легкой и среднетяжелой форме. Группу риска по тяжелому течению COVID 19 и возможному летальному исходу у взрослых составляют:

1) люди в возрасте старше 60 лет,

2) больные с хроническими заболеваниями (органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями),

3) лица с ослабленным иммунитетом.

Летальность при COVID 19 составляет 3-5%, но учитывая, что легкие и бессимптомные формы не регистрируются, летальность может составлять менее 1%. Летальность возрастает у лиц пожилого возраста [9].



Стандартное определение COVID 19 включает подозрительный, вероятный и подтвержденный случай [4,14].

#### Диагностика

Диагностика заболевания осуществляется на основании эпидемиологических данных, результатов объективного обследования и результатов лабораторных тестов.

При сборе эпидемиологического анамнеза необходимо уточнить:

- 1) посещение больным в предшествующие 14 дней неблагополучных по COVID 19 территорий,
- 2) наличие тесных контактов в течение 14 дней с лицами, прибывшими из эндемичных районов,
- 3) наличие контактов с лицами, у которых диагноз подтвержден лабораторно.

Общеклиническая лабораторная диагностика включает: общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови, определение СРБ, газов крови, прокальцитониновой тест, посев крови на стерильность, посев мокроты, уровень интерлейкина 6, ферритина.

В ОАК при COVID 19 выявляется лейкопения, лимфопения, анэозинофилия, тромбоцитоз / тромбоцитопения, анемия, при присоединении бактериальной флоры лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы «влево». Изменение биохимических показателей, как правило, свидетельствует о тяжелом течении и присоединении осложнений. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью пневмонии, при появлении которой определяются газы крови, делается посев мокроты. Высокие концентрации интерлейкина 6, ферритина обычно свидетельствуют об ОРДС [4,8,9,14].

Специфическая лабораторная диагностика включает детекцию РНК SARS CoV-2 методом ПЦР-ОТ, иммуноферментный анализ [1,2,3]. Установлено, что IgM антитела появляются примерно на 5 сутки от начала симптомов, f IgG - на 14 сутки [6].

К инструментальным методам, используемым при COVID 19, относятся пульсоксиметрия, ЭКГ, обзорная рентгенография грудной клетки, УЗИ, КТ. При КТ-сканировании наиболее частым диагностическим признаком был симптом «матового стекла» [21].

#### Лечение

Больным назначается режим в зависимости от тяжести состояния. Рекомендуются диета, сбалансированная по белкам, жирам, углеводам и микроэлементам с учетом сопутствующих заболеваний.

По данным ВОЗ в настоящее время не разработана эффективная специфическая терапия COVID-19, поэтому основным направлением в ведении пациентов является раннее выявление и оптимальное симптоматическое лечение с целью облегчения симптомов и поддержания функционального состояния организма.

В настоящее время проводятся клинические исследования и анализируется международный опыт по эмпирическому лечению пациентов с COVID-19 противовирусными препаратами с предполагаемой этиотропной эффективностью off-label, результаты которых пока не позволяют сделать вывод об их эффективности и безопасности. К экспериментальным этиотропным препаратам относятся: хлорохин,

гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир, ремдесивир, препараты интерферонов, а также их комбинации [4]. Целью назначения этиотропных препаратов является подавление репликации вируса и снижения вирусной нагрузки. Раннее начало терапии в рамках «терапевтического окна» (в первые 72 часа от начала клинических проявлений до развития распространенного процесса в легких) имеет важное клиническое значение.

В связи с недостаточностью доказательств эффективного лечению COVID-19, использование этиотропных препаратов off-label для оказания медицинской помощи допустимо, если потенциальная польза для больного превысит риск их применения, при подписании пациентом информированного согласия. Пациентам с подтвержденным диагнозом COVID-19 показана патогенетическая и посиндромная терапия в соответствии с клиническими проявлениями заболевания, тяжестью течения, наличия/отсутствия осложнений и сопутствующих заболеваний. При крайне тяжелом/критическом течении назначение экспериментальных этиотропных препаратов не влияет на исход заболевания, основное лечение направлено на борьбу с осложнениями.

Бессимптомные носители SARS-CoV-2 являются источниками инфекции. Кроме того у них возможно появление клинической симптоматики, поэтому они должны находиться под медицинским наблюдением в течение 14 суток. Этиотропное лечение бессимптомным носителям не проводится [4].

Немецкими и китайскими учеными синтезирована новая группа препаратов (альфа-кетоамиды), которые ингибируют основные протеазы различных вирусов, в том числе и SARS-CoV-2. В экспериментах на животных показан выраженный легочной тропизм препарата при ингаляционном пути поступления и отсутствие побочных эффектов [49].

#### Профилактика

Специфическая профилактика в настоящее время еще не разработана, но ведутся работы по созданию вакцины против COVID 19. Стартовала первая фаза клинического исследования вакцины на основе мРНК.

Неспецифическая профилактика направлена на предотвращение распространения инфекции. Она проводится в отношении источника инфекции (больной человек), механизма передачи возбудителя инфекции, потенциально восприимчивых субъектов (защита лиц, находившихся и/или находящихся в контакте с больным). Неспецифическая профилактика, проводимая в отношении источника инфекции (больной человек), заключается в изоляции больных в боксированные помещения/палаты инфекционного стационара и назначении этиотропной терапии, выписка после отрицательного результата обследования на SARS-CoV-2. Профилактика механизма передачи возбудителя инфекции сводится к соблюдению правил личной гигиены (мытьё рук с мылом, использование одноразовых салфеток при чихании и кашле, прикосновение к лицу только чистыми салфетками или вымытыми руками), использованию одноразовых медицинских масок, СИЗ для медработников, проведению дезинфекционных мероприятий,

транспортировке больных специальным транспортом. К мероприятиям, направленным на восприимчивый контингент, относятся:

1) элиминационная терапия с помощью орошения слизистой оболочки носа физиологическим раствором для уменьшения числа возбудителей,

2) использование местных лекарственных средств, обладающих барьерными функциями, 3) медикаментозная профилактика COVID 19 с использованием рекомбинантного альфа-интерферона (у беременных альфа-2b-интерферона) [9,15].

Своевременное обращение в лечебное учреждение за медицинской помощью в случае появления симптомов острой респираторной инфекции является одним из ключевых факторов профилактики осложнений.

#### **Заключение**

Таким образом, COVID 19, инфекция вызванная новым штаммом коронавируса, передается в основном воздушно-капельным путем при близком контакте с больным или бессимптомным носителем. В 80-85% случаев заболевание протекает в легких и среднетяжелых формах, но возможно развитие и крайне тяжелых состояний. Тяжелое течение COVID 19 наблюдается у лиц пожилого возраста, пациентов с хроническими заболеваниями и ослабленным иммунитетом. В настоящее время ведутся исследования по выявлению и созданию эффективных лекарственных средств против COVID 19.

#### **Литература:**

1. Баранова А. Коронавирус. Инструкция по выживанию. 2020. М: АСТ. 90с.
2. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID 19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. №1. С. 7-21.
3. Галкин А.А., Демидова В.С. Центральная роль нейтрофилов в патогенезе синдрома острого повреждения легких (острый респираторный синдром) // Успехи современной биологии. 2014. №4. С.377 – 394.
4. Диагностика и лечение коронавирусной инфекции COVID 19: клинический протокол, одобренный объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК. Протокол № 92. от 6.05.2020.
5. Клиническое ведение тяжелых острых респираторных инфекций при подозрении на коронавирусную инфекцию COVID 19: временные рекомендации ВОЗ. 13 марта 2020, Женева.
6. Коровин А.Е., Новицкий А.А., Макарова Д.А. Острый респираторный дистресс-синдром. Современное состояние проблемы // Клиническая патофизиология. 2018. №2. С.32-41.
7. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. Новая коронавирусная инфекция (COVID 19): клинико-эпидемиологические аспекты // Архивъ внутренней медицины. 2020. №2. С.87-93.
8. Новая коронавирусная инфекция (COVID 19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика / под ред. В.В. Никифорова: учебно-методическое пособие. Москва, 2020. 71с.

9. Особенности клинических проявлений и лечение заболеваний, вызванных новой коронавирусной инфекцией (COVID 19) у детей / под ред. Ю.С. Александрович: методические рекомендации МЗ РФ. Москва, 2020. 43с.

10. Светлицкая О.И., Сирош Ю.А., Блатун В.П., Кланус И.И. Риск развития острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с внегоспитальными вирусно-бактериальными пневмониями // Экстренная медицина. 2018. № 4. С.564- 569.

11. Симбирцев С.А., Беляков Н.А. Микроэмболии легких. Л.: Медицина, 1986. 216с.

12. Смирнов В.С., Тополян А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2020. №2. С.259-268.

13. Новый коронавирус COVID -19(SARS – CoV-2) // Детские инфекции. 2020. №1. 5-6с.

14. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 19)/ под.ред. Е.Г. Камкина: временные методические рекомендации МЗ РФ. Москва, 2020. 164с.

15. Alserehi H., Wali G., Alshukairi A., Alraddadi B. Impact of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome // BMC Infect Dis. 2016. №16. P. 105 – 108.

16. Bassetti M. The Novel Chinese Coronavirus ( 2019 – nCoV) Infections challenges for fighting the storm // Eur. J. Clin. Invest. 2020. №1. URL: <https://doi.org/10.1111/eci13209>.

17. Brunk D. CDC: First Person-to-Person Spread of Novel Coronavirus in US // Medscape Medical News. 2020. №1. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/924571>.

18. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 // New England Journal of Medicine. 2020. №2. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282> (дата обращения 25.05.20)

19. Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L., Chiu C.H. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics // J Formos Med Assoc. 2020. №3. P.670–673.

20. Chan J., Yuan S., Kok K., Kai-Wang To K., Chu H., Yang J., Xing F., Liu J., et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // Lancet. 2020. v. 395. P. 514–523.

21. Chen I-Y., Moriyama M., Chang M.-F., Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome // Front. Microbiol. 2019. vol. 10. p. 50.

22. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. 2020. vol. 395. P. 507–513.

23. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang, Tong S. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China // Pediatrics. 2020. № 1. URL: <https://pediatrics.aappublications.org/text>. (дата обращения 25.05.2020).

24. Gallegos A. WHO Declares Public Health Emergency for Novel Coronavirus // Medscape Medical

- News. 2020. №1. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/924596>. (дата обращения 24.05.20).
25. Gorbalenya A.E. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus — The species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group // *Nature Microbiology*. 2020. № 2. URL: <http://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>. (дата обращения 27.05.20).
26. Gu H., Xie Z., Li T., Zhang S., Lai C., Zhu P., Wang K., Han L., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus // *Sci Rep*. 2016. v.6. P.19840.
27. Gu J., Han B., Jian Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission // *Gastroenterology*. 2020. № 1. URL: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054/>.
28. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., Liu L., Shan H., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med*. 2020.v.382. P.1708-1720.
29. Guo H., Callaway J.B., Ting J.P.-Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics.// *Nat. Med*. 2015. № 7. P. 677–687.
30. Guo T., Yongzhen F., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol*. 2020. №1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219356/>. (дата обращения 27.05.20).
31. Hagmann S. COVID-19 in children: More than meets the eye // *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020. №1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195039/>. (дата обращения 25.05.20).
32. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. №1. URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
33. Hui D.S., Azhar I.E., Madani T.A., Ntoumi F., Kock R., Dar O., Ippolito G., Mchugh T.D., et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China // *Int. J. Infect. Dis*. 2020. vol. 91. P. 264–266.
34. Kuhn J.H., Li W., Choe H., Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2: a functional receptor for SARS coronavirus // *Cell Mol.Life Sci*. 2004. vol. 61. P. 2738–2743.
35. Lee P.I., Hu YL., Chen P.Y., Huang Y.-C., Hsueh P.-R. Are children less susceptible to COVID-19? // *J Microbiol Immunol Infect*. 2020. №1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147409/>. (дата обращения 25.05.20).
36. Liu W., Zhang Q., Chen J., Xiang R., Song H., Shu S., Chen L., Liang L., et al. Detection of COVID-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China // *N Engl J Med*. 2020. №1. URL: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2003717>.
37. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J., Zhang W., Wang Y. et al. SARS-CoV-2 infection in children // *N Engl J Med*. 2020.v. 382. P. 1663 – 1665.
38. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults // *Acta Paediatr*. 2020. v.109. P. 1088 – 1095.
39. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J., Li P., Hu B., et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study // *The American Journal of Gastroenterology*. 2020. v.115. P.766 – 773.
40. Ramzy A., McNeil D.G. W.H.O. Declares Global Emergency as Wuhan Coronavirus Spreads // *The New York Times*. 2020. January 30. URL: <https://nyti.ms/2RER70M>.
41. Shi C.-S., Qi H.-Y., Boullaran C., Huang N.-N., Abu-Asab M., Shelhamer J.H., Kehrl J.H. SARS-CoV ORF9b suppresses innate immunity by targeting mitochondria and the MAVS/TRAF3/TRAF6 signalosome // *J. Immunol*. 2014. vol. 193. P. 3080-3089.
42. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS // *J. Virology*. 2020.v.94. URL: <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>. ( дата обращения 25.05.20).
43. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. vol. 323. P. 1061 – 1069.
44. Wei M., Yuan J., Liu Y., Fu T., Yu X., Zhang Z.J. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China // *JAMA*.2020. vol.323. P. 1313-1314.
45. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S, Huang H., Zhang L., et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern. Med*. 2020. №1. URL: <https://jamanetwork.com/> on 05/28/2020. (дата обращения 27.05.20).
46. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults // *Pediatr. Pulmonol*.2020.vol.55. P. 1169-1174.
47. Zhang L., Lin D., Sun X., Curth U., Drosten C., Sauerhering L., Becker S., Rox K., Hilgenfeld R. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors // *Science*. 2020. vol. 368. P.409 – 412.
48. Zhang Y.P. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China // *Chin J Epidemiol*. 2020. vol. 41. P. 145-151.

**References:**

1. Baranova A. *Koronavirus. Instruktsiya po vyzhivaniyu* [Coronavirus. Survival guide]. 2020. M: AST. 90p. [in Russian].
2. Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Yastrebova E.B. Koronavirusnaya infektsiya COVID 19. Priroda virusa, patogenez, klinicheskie proyavleniya. Soobshchenie 1 [Coronavirus infectious disease COVID 19. Nature of virus, pathogenesis, clinical manifestations. Message 1]. *VICH-infektsiya i immunosupressii* [HIV Infection and Immunosuppressive Disorders]. 2020. N1. pp. 7-21. [in Russian].
3. Galkin A.A., Demidova V.S. Tsentral'naya rol' neutrofilov v patogenezе sindroma ostrogo povrezhdeniya

legkikh (ostryi respiratornyi sindrom) [The central role of neutrophils in the pathogenesis of acute lung injury syndrome (acute respiratory distress syndrome)]. *Uspekhi sovremennoi biologii* [Advances in modern biology]. 2014. №4. pp.377 – 394. [in Russian]

4. Diagnostika i lechenie koronavirusnoi infektsii COVID 19: klinicheskii protokol, odobrennyi ob"edinennoi komissiei po kachestvu meditsinskikh uslug MZ RK. Protokol № 92. ot 6.05.2020 [Diagnosis and treatment of coronavirus infection COVID 19: clinical protocol approved by the Joint Commission on the Quality of Medical Services of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Minutes 92 dated 6.05.2020]. [in Russian]

5. *Klinicheskoe vedenie tyazhelykh ostrykh respiratornykh infektsii pri podozrenii na koronavirusnyu infektsiyu COVID 19: vremennye rekomendatsii VOZ. 13 marta 2020, Zheneva* [Clinical management of severe acute respiratory infections for suspected coronavirus infection: interim WHO guidelines. 13 March 2020, Geneva]. [in Russian]

6. Korovin A.E., Novitskii A.A., Makarova D.A. Ostryi respiratornyi distress-sindrom. Sovremennoe sostoyanie problemy [Acute respiratory distress syndrome. Current state of the problem. *Klinicheskaya patofiziologiya. Klinicheskaya patofiziologiya* [Clinical pathophysiology]. 2018. №2. pp. 32-41. [in Russian]

7. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya. Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID 19): kliniko-epidemiologicheskie aspekty [New Coronavirus Infection (COVID 19): Clinical and epidemiological aspects]. *Arkhiv" vnutrennei meditsiny* [The Russian Archives of Internal Medicine]. 2020. №2. pp.87-93. [in Russian]

8. *Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID 19): etiologiya, epidemiologiya, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika* [New Coronavirus Infection (COVID 19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. Uchebno-metodicheskoe posobie pod red. V.V. Nikiforova. Moskva, 2020. 71p.]. Uchebno-metodicheskoe posobie pod red. V.V. Nikiforova. Moskva, 2020. 71p. [in Russian]

9. *Osobennosti klinicheskikh proyavlenii i lechenie zabozevanii, vyzvannykh novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID 19) u detei* [Features of clinical manifestations and treatment of disease caused by a new coronavirus infection (COVID 19) in children]. Metodicheskie rekomendatsii pod red. Yu.S. Aleksandrovich. MZ RF. Moskva, 2020. 43p. [in Russian]

10. Svetlitskaya O.I., Sirosh Yu.A., Blatun V.P., Klanus I.I. Risk razvitiya ostrogo respiratornogo distress-sindroma u patsientov s vnegospital'nymi virusno-bakterial'nymi pnevmoniyami [The risk developing acute respiratory distress syndrome in patients with community-acquired viral-bacterial pneumonia]. *Ekstrennaya meditsina* [Emergency medicine]. 2018. № 4. pp.564- 569. [in Russian]

11. Simbirtsev S.A., Belyakov N.A. *Mikroembolii legkikh* [Microembolism of the lungs]. L.: Meditsina, 1986. 216 p. [in Russian]

12. Smirnov V.S., Totolyan A. Vrozhdennyi immunitet pri koronavirusnoi infektsii []. Innate immunity in coronavirus infection]. *Infektsiya i immunitet* [Infection and Immunity]. 2020. №2. pp.259-268. [in Russian]

13. Novyi koronavirus COVID -19(SARS – CoV-2) [The new coronavirus COVID 19 (SARS – CoV-2) (SARS – CoV-2)]. *Detskii infektsii* [Childhood infections]. 2020. №1. 5-6p. [in Russian]

14. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID 19)*. [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID 19)]. Vremennye metodicheskie rekomendatsii MZ RF. pod.red. E.G. Kamkina. Moskva, 2020. 164p. [in Russian]

15. Alserehi H., Wali G., Alshukairi A., Alraddadi B. Impact of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infect Dis.* 2016. №16. P. 105 – 108.

16. Bassetti M. The Novel Chinese Coronavirus (2019 – nCoV) Infections challenges for fighting the storm. *Eur. J. Clin. Invest.* 2020. №1. URL: <https://doi.org/10.1111/eci13209>.

17. Brunk D. CDC: First Person-to-Person Spread of Novel Coronavirus in US. *Medscape Medical News.* 2020. №1. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/924571>.

18. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 // *New England Journal Medicine.* 2020. №2. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282> (дата обращения 25.05.20)

19. Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L., Chiu C.H. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc.* 2020. №3. P.670–673.

20. Chan J., Yuan S., Kok K., Kai-Wang To K., Chu H., Yang J., Xing F., Liu J., et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020. v. 395. P. 514–523.

21. Chen I-Y., Moriyama M., Chang M.-F., Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front. Microbiol.* 2019. vol. 10. p. 50.

22. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020. vol. 395. P. 507–513.

23. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Tong S. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020. № 1. URL: <https://pediatrics.aappublications.org/text>. (дата обращения 25.05.2020).

24. Gallegos A. WHO Declares Public Health Emergency for Novel Coronavirus. *Medscape Medical News.* 2020. №1. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/924596>. (дата обращения 24.05.20).

25. Gorbalenya A.E. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus — The species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group. *Nature Microbiology.* 2020. № 2. URL: <http://doi:10.1038/s41564-020-0695-z>. (дата обращения 27.05.20).

26. Gu H., Xie Z., Li T., Zhang S., Lai C., Zhu P., Wang K., Han L., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. *Sci Rep.* 2016. v.6. P.19840.

27. Gu J., Han B., Jian Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020. № 1. URL: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054/>.
28. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., Liu L., Shan H., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020.v.382. P.1708-1720.
29. Guo H., Callaway J.B., Ting J.P.-Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat. Med.* 2015. № 7. P. 677–687.
30. Guo T., Yongzhen F., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020. №1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219356/>. (дата обращения 27.05.20).
31. Hagmann S. COVID-19 in children: More than meets the eye. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020. №1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195039/>. (дата обращения 25.05.20).
32. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhou J., Hu Y. Clinical features of patients infected with novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. №1. URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
33. Hui D.S., Azhar I.E., Madani T.A., Ntoumi F., Kock R., Dar O., Ippolito G., Mchugh T.D., et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int. J. Infect. Dis.* 2020. vol. 91. P. 264–266.
34. Kuhn J.H., Li W., Choe H., Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2: a functional receptor for SARS coronavirus. *Cell Mol.Life Sci.* 2004. vol. 61. P. 2738–2743.
35. Lee P.I., Hu YL., Chen P.Y., Huang Y.-C., Hsueh P.-R. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020. №1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147409/>. (дата обращения 25.05.20).
36. Liu W., Zhang Q., Chen J., Xiang R., Song H., Shu S., Chen L., Liang L., et al. Detection of COVID-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020. №1. URL: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2003717>.
37. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J., Zhang W., Wang Y. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020.v. 382. P. 1663 – 1665.
38. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020. v.109. P. 1088 – 1095.
39. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J., Li P., Hu B., et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2020. v.115. P.766 – 773.
40. Ramzy A., McNeil D.G. W.H.O. Declares Global Emergency as Wuhan Coronavirus Spreads. *The New York Times*. 2020. January 30. URL: <https://nyti.ms/2RER70M>.
41. Shi C.-S., Qi H.-Y., Boullaran C., Huang N.-N., Abu-Asab M., Shelhamer J.H., Kehrl J.H. SARS-CoV ORF9b suppresses innate immunity by targeting mitochondria and the MAVS/TRAF3/TRAF6 signalosome. *J. Immunol.* 2014. vol. 193. P. 3080-3089.
42. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J. Virology*. 2020. v.94. URL: <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>. (дата обращения 25.05.20).
43. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. vol. 323. P. 1061 – 1069.
44. Wei M., Yuan J., Liu Y., Fu T., Yu X., Zhang Z.J. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA*. 2020. vol.323. P. 1313-1314.
45. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S, Huang H., Zhang L., et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020. №1. URL: <https://jamanetwork.com/> on 05/28/2020. (дата обращения 27.05.20).
46. Xia W., Shao J., Guo Y., Peng X., Li Z., Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr. Pulmonol.* 2020.vol.55. P. 1169-1174.
47. Zhang L., Lin D., Sun X., Curth U., Drosten C., Sauerhering L., Becker S., Rox K., Hilgenfeld R. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. *Science*. 2020. vol. 368. P.409 – 412.
48. Zhang Y.P. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol.* 2020. vol. 41. P. 145-151.

**Контактная информация:**

**Попович Юлия Георгиевна** – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

**E-mail:** juliaropovich123@mail.ru

**Телефон:** +77772804474

Received: 27 April 2020 // Accepted: 29 June 2020 / Published online: 31 August 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.4.003

UDC 616-002.46

## EPIDEMIOLOGY OF PRESSURE ULCERS AMONG THE HIGH-RISK GROUP PATIENTS.

**Zhuldyz T. Zhetmekova** <sup>1</sup>,

**Laura T. Kassym** <sup>1</sup>,

**Almira K. Akhmetova** <sup>1</sup>,

**Yekaterina B. Altaibayeva** <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of dermatovenereology and cosmetology, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan

**Background.** Pressure ulcer is the damage of skin, mucous membrane and underlying tissue, developed at patients restricted in motion or totally immobile patients. Global burden of pressure ulcers characterized by medical, social and economic aspects of pressure ulcer's prevention and treatment. Injury associates with increasing of mortality rates, high hospitalization incidence and duration, worsening of patient's quality of life.

**Propose.** To study epidemiological indexes (prevalence and incidence) of pressure ulcers among the patients in high pressure ulcers development risk.

**Search strategy.** Publication search has done in next databases: Pubmed, ResearchGate, Google Scholar, eLibrary, Cyberleninka. Inclusion criterion: publication date during 2004-2019 years, English, Kazakh, Russian language text, study design– observational, full text papers and conference materials. Exclusion criterion: invitro and invivo studies, case study or series of cases, controlled studies, literature and systematic reviews, another language of publication.

**Results.** Category of elderly and old patients' prevalence and incidence of pressure ulcers depends on facilities and place of the medical and social aid provision: less rates observed among the elderly care home inhabitants. Epidemiological parameters of this category of patients associated with age of study participants as well. Epidemiological indexes of pressure ulcers among the patients with spinal cord injury not constant too variegated, we haven't found in the publications clear link of injury prevalence with concrete care and treatment conditions. Analysis of epidemiological data among the patients of ICU department revealed the link between the pressure ulcers prevalence and age of patients. Almost in all of the included in to the review publications used the Braden pressure ulcers development risk scale and stage of the injury revealed with tools, recommended NPUAP/EPUAP.

**Results.** Study the epidemiological indexes among the patients with high risk of pressure ulcers development revealed heterogeneity of studied indexes in included publications, even if the unified tools used for development risk assessment and staging of pressure ulcer prevalence and incidence varies in to the different conditions of medical services provision. Future studies on pressure ulcers prevalence could show the unique epidemiologic situation in region and specific risk factors of the disease.

**Key words:** *pressure ulcers, epidemiology, prevalence, literature review.*

Резюме

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПРОЛЕЖНЕЙ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА

**Жулдыз Т. Жетмекова** <sup>1</sup>,

**Лаура Т. Касым** <sup>1</sup>,

**Альмира К. Ахметова** <sup>1</sup>,

**Екатерина В. Алтайбаева** <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра дерматовенерологии и косметологии, НАО «Медицинский Университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан

**Актуальность.** Пролежни — это повреждение кожи, слизистых и подлежащих тканей, возникающее преимущественно у маломобильных или немобильных категорий пациентов. Глобальное бремя пролежней обусловлено медико-социальными и экономическими аспектами профилактики и лечения пролежней. Заболевание ассоциируется повышением показателей смертности, увеличением частоты и длительности госпитализации, значительным ухудшением качества жизни пациентов.

**Цель.** Изучить эпидемиологические показатели (распространенность и частоту) пролежней среди пациентов с высоким риском развития пролежней.

**Стратегия поиска.** Поиск публикаций проводился в следующих базах данных: Pubmed, ResearchGate, Google Scholar, eLibrary, Cyberleninka. Критерии включения: даты публикации в период с 2004 по 2019 годы, английский,

русский, казахский языки публикации, дизайн исследований – обсервационные, полнотекстовые статьи и материалы конференций. Критерии исключения: исследования *invitro* и *invivo*, описание случая или серии случаев, контролируемые испытания, литературные и систематические обзоры, иные языки публикации.

**Результаты.** В группе пациентов пожилого и старческого возраста распространенность и частота развития пролежней зависит от условий и места получения медико-социальной помощи: наименьшие показатели обнаружены среди обитателей домов престарелых. Также эпидемиологические параметры у этой категории пациентов ассоциированы с величиной возраста участников исследования. Эпидемиологические показатели пролежней среди пациентов с повреждением спинного мозга также неоднородны, мы не обнаружили в найденных публикациях четкой связи величины распространенности заболевания с конкретными условиями ухода и лечения. Анализ эпидемиологических данных среди пациентов отделения интенсивной терапии позволил определить наличие связи распространенностью пролежней и возрастом пациентов. Практически во всех, включенных в обзор, публикациях применялась шкала Браден для оценки риска развития пролежней, а стадия заболевания определялась с помощью инструментов, рекомендованных NPUAP/EPUAP.

**Выводы.** Изучение эпидемиологических показателей среди пациентов с высоким риском развития пролежней показало неоднородность изучаемых параметров во включенных публикациях, даже при применении унифицированных инструментов оценки риска развития и стадии пролежней распространенность и частота заболевания варьирует в различных условиях получения медицинских услуг. Дальнейшие исследования по распространенности пролежней могут показать уникальную эпидемиологическую ситуацию в привязке к региону и определенным факторам риска развития заболевания.

**Ключевые слова:** пролежни, эпидемиология, распространенность, литературный обзор.

Түйіндеме

## ЖОҒАРЫ ҚАУІП ТОБЫНДАҒЫ ПАЦИЕНТТЕРДІҢ АРАСЫНДАҒЫ ОЙЫЛУЛАР ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ

**Жұлдыз Т. Жетмекова** <sup>1</sup>,

**Лаура Т. Қасым** <sup>1</sup>,

**Альмира К. Ахметова** <sup>1</sup>,

**Екатерина В. Алтайбаева** <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Дерматовенерология и косметология кафедрасы, КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі.** Ойылулар — бұл қозғалғыштығы аз немесе жоғалған емделушілерде пайда болатын терінің, шырышты қабаттар мен тері асты тіндердің зақымдануы. Ойылулардың жаһандық ауыртпалығы оларды алдын алу мен емдеудің медико-әлеуметтік және экономикалық аспектеріне байланысты. Индет өлім-жітім көрсеткішінің жоғарылауымен, ауруханаға түсу жиілігі мен ауруханада емделу күндерінің артуымен, емделушілердің өмір сапасының төмендеуімен сипатталады.

**Мақсаты.** Жоғары қауіп тобындағы пациенттердің арасындағы ойылулардың эпидемиологиялық көрсеткіштерін (таралуы мен жиілігін) зерттеу.

**Іздестіру стратегиясы.** Басылымдар іздестірілуі келесі деректер базасында жүргізілді: Pubmed, ResearchGate, Google Scholar, eLibrary, Cyberleninka. Қосу критерийлері: басылым мерзімі 2004-2019 жылдар арасы, ағылшын, орыс, қазақ басылым тілдері, зерттеу дизайны – обсервациялық, толық мәтінді мақалалар және конференция материалдары. Шығару критерийлері: *invitro* және *invivo* зерттеулері, оқиғаны сипаттау немесе оқиғалар сериясын сипаттау, бақыланатын зерттеулер, әдеби және жүйелі шолулар, басылымдардың басқа тілдері.

**Нәтижелері.** Қарт және егде жастағы науқастар тобында ойылулардың таралуы және пайда болу жиілігі медико-әлеуметтік көмек алу шарттары және орнына байланысты: ең төмен көрсеткіш қарттар үйі тұрғындары арасында анықталған. Бұл категориядағы науқастарда эпидемиологиялық көрсеткіштер зерттеу қатысушыларының жасына байланысты болып табылады. Жұлын зақымдалуы бар науқастар тобында ойылулар эпидемиологиялық көрсеткіштері де бір тектес емес, табылған басылымдарда аурудың таралуы мен белгілі бір емдеу және күтім шарттары арасында анық бір қатыныс табылмады. Қарқынды күтім бөлімінің науқастары арасында жүргізілген эпидемиологиялық сараптама ойылулар таралуы мен науқастар жасы арасындағы байланысты анықтауға мүмкіндік берді. Шолуға енген барлық басылымдарда ойылулардың пайда болу қатерін бағалайтын Браден шкаласы қолданылған және ойылулар деңгейі NPUAP/EPUAP ұсынған құралдар арқылы анықталған.

**Қорытынды.** Жоғары қауіп тобындағы пациенттердің арасындағы ойылулардың эпидемиологиялық көрсеткіштерін зерттеу қарастырылған басылымдарда зерттеуге алынған көрсеткіштердің бір текті еместігін көрсетіп қана қоймай, ойылулардың деңгейі мен пайда болу қатерін анықтайтын құралдарды пайдаландығына қарамастан медициналық қызмет көрсетудің әртүрлі шарттарында да аурудың таралуы мен жиілігі әр түрлі екендігін көрсетті. Ойылулардың таралуы тақырыбындағы келесі зерттеулер аймаққа байланысты бірегей эпидемиологиялық жағдай мен аурудың айқын пайда болу қатерінің факторларын кайқындай алады.

**Түйінді сөздер:** ойылулар, эпидемиология, таралушылық, әдебиет шолуы.



**Bibliographic citation:**

Жетмекова Ж.Т., Касым Л.Т., Ахметова А.К., Алтайбаева Е.В. Эпидемиология пролежней среди пациентов групп высокого риска // Наука и Здравоохранение. 2020. 4 (Т.22). С. 24-31. doi:10.34689/SH.2020.22.4.003

Zhetmekova Zh.T., Kassym L.T., Akhmetova A.K., Altaibayeva Ye.B. Epidemiology of pressure ulcers among the high-risk group patients // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 4, pp. 24-31. doi:10.34689/SH.2020.22.4.003

Жетмекова Ж.Т., Қасым Л.Т., Ахметова А.К., Алтайбаева Е.В. Жоғары қауіп тобындағы пациенттердің арасындағы ойылулар эпидемиологиясы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 4 (Т.22). Б. 24-31. doi:10.34689/SH.2020.22.4.003

**Introduction**

Pressure ulcers— localized damage of the skin and / or underlying tissues in areas above the bony prominences occurring due to the pressure or pressure combined with friction [1]. Clinically, pressure ulcers can be represented as visually intact areas of the skin, as well as extremely painful ulcers with damage of muscle and bone. The NPUAP (National Pressure Ulcer Advisory Panel) offers four clinical stages of the pressure ulcer's development depending on the depth of skin and soft tissue damage, and gives definitions to such concepts as unstageable pressure ulcers, deep tissue injuries, pressure ulcers of the mucous membranes [2]. The most common areas for pressure ulcer's development are the sacrum, ischial tubercles, the greater trochanter of the femur, the heels and the lateral surfaces of the ankles [3]. The size of pressure ulcers, their number and localization may vary among a certain category of patients and individual features of patients in the development of the pathological process.

It is considered that the most important risk factors for pressure ulcers are older and elderly age, cognitive impairment, physical trauma, as well as the diseases and pathological conditions that affect the integrity of the skin and it's regeneration (such as urinary incontinence, swelling, impaired microcirculation, protein-deficient conditions, eating disorders) [4]. The combination of different factors can predetermine the development of adverse outcomes. For example, the relative risk of 6-month mortality after a fracture of the femoral neck increases significantly in elderly patients with developed pressure ulcers [5]. Even in correction of demographic and other important variables, presence of pressure ulcers is the factor, worsening patient prognosis for survival [6]. Presence of pressure ulcers associated with reduced patient autonomy, social isolation, and an increased level of anxiety, which further exacerbates the patient's quality of life [7].

In addition to the medical and social aspects of pressure ulcers, an important characteristic of the problem's relevance is the cost-effectiveness of disease management. If cost of the pressure ulcers prevention measures varies in between 2,65 - 87,57 euro per day for one patient in different chains of healthcare system, then for the same patient treatment could cost 1,71- 470, 49 euro per day [8]. This kind of research is aimed health care managers to focus on the prevention of pressure ulcers, which requires an understanding of the epidemiological aspects of the disease. At the same time, professionals dealing with this problem realize that there is no unified picture of the

prevalence of pressure ulcers due to the wide variety of risk factors. The world scientific literature provides a large amount of information about the epidemiology of pressure ulcers, depending on the age, socio-economic and clinical characteristics of the patient.

Therefore, **the aim** of our literature review was to analyze international and national studies on the epidemiology of pressure ulcers and the influence of the main diagnosis, place and treatment conditions on the prevalence of pressure ulcers among the most vulnerable categories of patients with a high risk of developing the disease: older and elderly patients, patients with spinal injury and intensive care unit patients.

**Search strategy**

In to the literature search included scientific articles, describing epidemiological indexes (prevalence and incidence) of pressure ulcers in various groups of patients, what differ by clinical illness and conditions of medical services provision. Depth of the search is 15 years, search conducted in next data bases: Pubmed, Google Academy, Research Gate. Articles in Russian language are taken from next sources – Cyberleninka and eLibrary. Selected data bases are free access, have a simple search algorithm using keywords and the ability to download the full-text articles.

As the key words used next terms: pressure ulcer, epidemiology, prevalence, incidence, older patients, spinal cord injury, intensive care/critical care. Inclusion criteria: years of publication 2004-2019, publications in English, Kazakh, Russian languages, study design – observational, full text articles and conference materials. Exclusion criteria: in vitro and in vivo studies, case or case series studies, controlled trials, literature and systematic reviews, other languages of publication.

Search conducted by two independent authors. After the article's title and abstract revision non relevant and duplicated records were deleted. Publications selected according to the inclusion criteria; articles assessed on methodology of the conducted study.

**Results**

On the level of the preliminary search by key words we have found 919 publications, 612 of them were extracted as duplicated records in two or more data bases. As the result of articles screening in accordance to inclusion and exclusion criteria 258 records were extracted. 39 articles evaluated on quality of methodology, 31 of them included to the review. Detailed process of search, appraisal and inclusion of the publications shown on image 1.

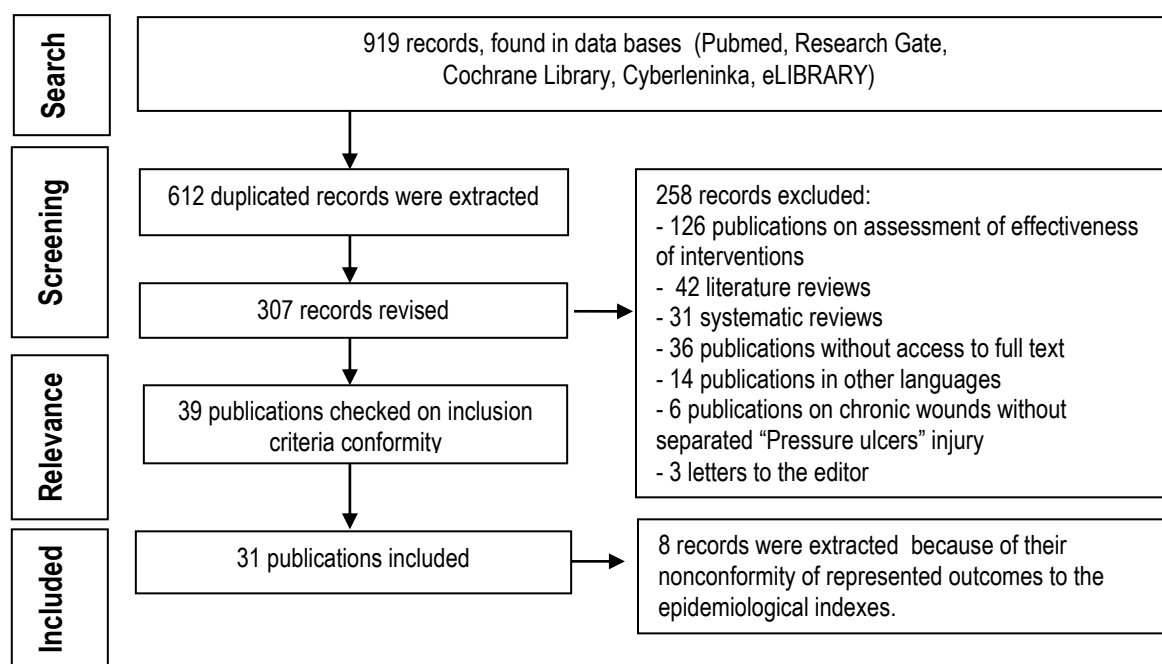


Image 1. Scheme of publications selection and inclusion.

**Pressure ulcers among the older and elderly patients**

Increase of the quality of life and active longevity among the older and elderly people on the background of health problems associated with aging is an urgent topic of research in modern gerontology around the world. The natural depletion of physiological resources, accumulation of chronic diseases, weakening of financial and social status lead to a deterioration in the general well-being of patients, the extinction of vital functions and the development of immobilization [9].

Conducting research on the epidemiological aspects of pressure ulcers is greatly simplified by the use of national registers, national and local databases. Such kind an approach allows to study the cumulative indexes with covering a large number of patients over a long period of time. Thus, American study, conducted on data base of national register of Agency for Health Research and Quality – National Inpatient Sample in years 2008 -2012, demonstrated the role of patient age in the development of pressure ulcers. The average annual number of patients who had pressure ulcers of at least one localization is 670767 people, it is 1.8% of the total number of cases recorded in the database. At the same time, the average age of patients with pressure ulcers was 71, 2 ± 16, 8 years (68 ± 17.4 years in male, 74, 1 ± 15.5 years in female) [10]. Role of the age as important variable affecting the epidemiological indexes of pressure ulcers, has shown in study of Nakashima S. et al. (2018). As an object of study, the authors choose the provincial Goto archipelago with a population of 37,855 people, 37.7% of them were aged 65 years and older. The studied sample size included 1126 participants; the median age was 85 years. At the time of the study, more than half of the participants were in nursing homes, one third in hospitals, and 13% lived at home. Prevalence of pressure ulcers in studied sample is 10% (n=113). Besides that, authors determined legitimacy in

incidence of pressure ulcers development in different age groups: among people 18 years and older the same index was 9,2 for 1000 population (95% CI 8,1 – 10,2), in sample of participants 65 years and older – 20,3 for 1000 population (95% CI 18,1 – 22,7), and, the last, in age group of participants 80 years and older – 44,6 for 1000 population (95% CI 39,5 – 50,2) [11]. Associations between the age and prevalence of pressure ulcers was highlighted in study by Moore et al. (2011). In study sample, included 1100 patients, prevalence was 9% (n=100), more than half of pressure ulcer cases found in the oldest (80-89 years) age group. Authors noted the statistically relevant link between the pressure ulcers development and age of the patients (p= 0,014 in result of Chi-squared test) [12].

Analysis of included to the review publications shown, that the indicators of pressure ulcers prevalence in older and elder people variegated and depends on conditions of place or setting, where are the patients of particular age group living. Results of cross-sectional study by Rasero et al. (2015) well demonstrated the prevalence scatter of pressure ulcers in elderly (over 70 years) participants in various conditions in Tuscany region of the Italy. Study covered 11957 patients from 47 hospitals (n=3782), 57 nursing care homes (n=1047) и 37 home care services (n=7128). Almost one third of patients, who get home care, had pressure ulcers (31,6%; n = 2252). The lowest rate of the prevalence of pressure ulcers determined among elderly patients, who receive care in nursing homes – 12% (n=126), in hospitals rate were higher – 15,1% (n=571) [13]. Almost all numbers of pressure ulcer's prevalence were received as the result of cross sectional study involving 255 patients of Norway capital hospital. All patients, included in to this study was older than 52 years old and received treatment in hospital for the chief illness, pressure ulcer's prevalence was 14,9% [14]. The large number of the studies demonstrated lower numbers of pressure ulcer's prevalence among the hospitalized older and elder patients.

Thus, prevalence of pressure ulcers among 209 older (65 years and over) patients in one of the therapeutic hospitals of Turkey was 5,8% during the stay in hospital [15]. Retrospective observational study including the data of 3198 patients in age 75 years and over, who stayed in university hospital in Germany allowed to define that the index of pressure ulcer's prevalence is 7,1% [16].

Another group of research study dedicated to reveal the pressure ulcer's prevalence in nursing homes, however the groups of participants are differing. So, in the study conducted by Harms et al. (2014) studied the pressure ulcer's prevalence among the older patients at the moment of the admission to nursing home. Authors analyzed 111640 cases by data of the MDS (Minimal Data Set) register and revealed, that 5% of registered pressure ulcer cases were on 1 stage, a 14% of older patients had 2, 3 or 4 stage of the disease [17]. In multicentered study including data of 2671 patients from 33 nursing homes of Geneva studied pressure ulcer's prevalence among the participants with average 2,1 years length of stay. General prevalence rate was very low – 5,7%, however author noted that the scope of the index was from 0% till 19,6% in some settings [18]. Study of the Russian researchers allowed to determine the prevalence of pressure ulcers among the 85 patients over 65 years old from different settings – boarding house for the elderly, nursing homes, nursing departments. Authors revealed in participants such kind of risk factors of pressure ulcers development as inactivity and urinary incontinence, the average age of the sample was  $76 \pm 5,6$  years. In fifty people (58, 8%) pressure ulcers had been diagnosed, the 19 patients (22,4%) noted by presence of pressure ulcers and contact dermatitis. It is necessary to highlight, that in this study pressure ulcers diagnosing was performed by using the Waterloo and Norton scales [19].

Such a scope of the data described in the other studies, where authors aimed to study the prevalence of the pressure ulcers among the elderly patients in outpatient settings. Vieira et al. (2018) while analyzing data of 339 elderly patients, who applied for medical care to one of the Brazilian municipal clinics, found that the prevalence of pressure ulcers among them was 5% [20]. Random sampled cross-sectional study, including 325 Indonesian individuals aged over 60, showed the 1 stage pressure ulcers in 5,2% of participants (95% CI 0,2 – 10,2), in the other hand 10,8% (95% CI 5,8 – 15,8) of participants had pressure ulcers in 2-4 stages [21].

Presented data span in the publications on pressure ulcer's prevalence among the individuals aged 65 years and older could be explained by different reasons: study of index on the basis of register or population, conditions and settings of the medical services provision, belonging to the elderly and old people group. In the other hand, the recent publications presenting trend of decreasing the proportion of the old individuals among the pressure ulcer patients. So, the study of the Finnish authors on topic of pressure ulcer's prevalence in population living on territory of Helsinki decreased from 1,0% to 0,8% during the years 2008-2016. In 8 years, number of old patients, suffering from pressure ulcers, decreased to 35,1% and authors highlighted the effective capacity of the pressure ulcers prevention events taking place in Finland [22].

### ***Pressure ulcers among the patients with spinal cord injury***

Spinal cord injury is the serious pathological condition, associated with patient immobilization and disturbance of patient's psycho-emotional status. Pressure ulcers are the most common complication of spinal cord injury, starting with the hospitalization moment until patient's return to the normal environment [23]. Even in the countries with developed healthcare system problem of the pressure ulcers development in patients with spinal cord injury is remaining relevant. According to data of the Swiss prospective cohort study prevalence of the pressure ulcers among the 185 patients in specialized centers was 49,2% [24]. In retrospective study of Krishnan S. et al. (2017) performed analysis of secondary data from Spinal Cord Injury Model Systems (SCIMS) register from 1993 till 2006 ( $n = 24762$ ). Authors compared epidemiological indexes of pressure ulcers among the intensive care unit ( $n = 3098$ ) and inpatient rehabilitation department ( $n=1768$ ), prevalence index was 20,3% and 21,1% respectively. Localization of injured areas was the same in both groups: the most common sites of pressure ulcers development were projections of tail bone, sciatic tubercles, heels and nape [25]. The SCIMS register was used for the prospective cohort study including 104 participants, recruited in first 24-72 hours of intensive therapy unit. Except ICU and inpatient clinic authors have studied prevalence of pressure ulcers in outpatient rehabilitation units. 37,5% ( $n = 39$ ) of participants developed pressure ulcers, the mean of stay period was 35,9 days [26]. Other register, used in USA for statistical count of patients with pressure ulcers in long term care facilities is MDS - Minimal Data Set for long-term care facilities. According to the data of the MDS-register including 51664 patients, receiving medical services in nursing homes and other long-term care facilities, prevalence was 10% [27].

Comparison of similar study results conducted in USA and in developing countries, showed a clear and logic picture, what we tried to describe further. Joseph C. et al. (2015) studied the prevalence of complications among the 141 patients with spinal cord injury in South Africa. In this study the leading position took the pressure ulcers ( $n = 42$ ; 29,8%), what much more than the pathology of the respiratory system ( $n = 33$ ; 23,4%) and excretory system infections ( $n = 24$ ; 17%) [28]. Also, epidemiological situation may be unclear with in the country and pressure ulcers prevalence may be determined in different ranges at the identical patient's treatment and care conditions. Two Brazilian studies, had the aim to study prevalence of pressure ulcers among the patients, hospitalized in emergency units. In retrospective study by Nogueira et al. (2006) prevalence of pressure ulcers among the 47 patients was 42,5%, and in prospective study by Santos et al. (2012) including 217 patients the same index was 3,7% [29,30]. In the other hand, epidemiological rates could vary depend on place and the stage of provided medical services. Retrospective study covered 631 Chinese patients with spinal cord injury showed development of at least one pressure ulcer in 2,7% of cases [31]. Cross sectional study, conducted with participation of 26 Chinese patients, victims of earthquake in Sichuan at 2008, showed that almost half of the study participants (46,2%) have

developed the pressure ulcers within a year after the discharge from hospital [32].

Some studies devoted to the pressure ulcers development in patients using the wheelchairs. So, in cross-sectional study by Kovindha A. et al. (2015) participated 129 patients with chronic spinal cord injury. Thirty-four patients (26,4%) at the examination moment had pressure ulcers at least on one site, 36 patients (27,9%) had pressure ulcers according to their previous medical history, and almost half (n=59; 45,7%) didn't have pressure ulcers. [33]. This result corresponds with the conclusion of another cross-sectional study, conducted in university hospital in Norway. Authors identify pressure ulcers in more than half of cases (n=39; 52%) in sample consisting of 75 wheelchair users [34].

So the analysis of publications on pressure ulcers prevalence among the patients with spinal cord injury showed a very wide scope of epidemiological indexes in different regions and conditions of medical services provision.

#### ***Pressure ulcers in patients of intensive care unit***

Patients, admitted to the intensive care unit (ICU), are in a high-risk group of pressure ulcer development because of the next causes: they can't adequately feel the increasing of the pressure or friction due to the consciousness disturbances and impact of treatment by analgesics and myorelaxants play a role as well. The risk of pressure ulcer development increases due to the presence of secondary disease and disturbances of hemodynamics [35].

Results of some studies demonstrating the variety of epidemiological data depend on the cause of admission to the ICU. Prospective cohort study by Kaitani et al. (2010) has given results of 98 patients' data, who were admitted to the ICU of Tokyo hospital during 3 months. Prevalence of pressure ulcers in studied sample was 11,2% (n=11). Further analysis showed that the cause of admission to the ICU is a statistically significant variable, influencing the pressure ulcers development. So, the highest rate of pressure ulcer prevalence revealed in ICU patients (54,6%; n=6), the next was the patients, transferred from other departments (27,3; n=3). The lowest rate of prevalence observed in patients after planned surgery (18,2%; n=2) ( $p = 0,002$  using Fisher's exact criterion) [36]. Other prospective cohort study, conducted in 9 ICUs of 5 hospitals in Grenada province of Spain, also showed the impact of hospitalization cause to the pressure ulcer development. Study included 299 patients, connected with artificial ventilation machine. In forty-seven (16%) patients developed pressure ulcers at a stage higher than 1. One of the variables influencing the pressure ulcers development was the hospitalization due to the surgical diagnosis (22 participants with pressure ulcers out of 99 patients with surgical diagnosis against 12 participants with pressure ulcers out of 200 patients with therapeutic diagnosis;  $p = 0,03$  using Fisher's exact criterion) [37]. In retrospective cohort study by O'Brien et al. (2014) prevalence of pressure ulcers was 10,7% in sample of 2695 participants, who were under the post-surgical emergency care, statistically significant risk factor was intra-surgical blood and blood components transfusion [38].

Other bunch of studies devoted to study the pressure ulcer prevalence among the ICU patients receiving the sedative medicines. Cox et al. (2011) in their retrospective described study revealed the link between infusions of norepinephrine during the surgery and further pressure ulcers development in 347 ICU patients. Prevalence of pressure ulcers in studied sample was 18,7% (n=65), the statistically significant factors included norepinephrine administration. ( $\beta = 0,017$ ;  $p = 0,04$ ; OR= 1,017; 95% CI 1,001-1,033) [39]. Llauro-Serra et al. (2016) determines the pressure ulcers prevalence as 9,1% (34 patients out of 276 admitted to ICU in Spain). In addition to other risk factors, sedation was statistically significant in development of pressure ulcers: 72,8% (40,6-95,4) in patients without pressure ulcers versus 100,0% (86,7 - 100,0) in patients with pressure ulcers ( $p < 0,001$  using chi-square test) [40].

A review of publications on the prevalence of pressure ulcers among ICU patients demonstrates some differences in the desired index depending on certain risk factors, thus emphasizing the need to include as many indexes as possible in the registers of patients with pressure ulcers for a full analysis of the epidemiological situation and associated conditions.

#### **Conclusion**

An analysis of the included publications showed that the prevalence of pressure ulcers in vulnerable categories of the population remains quite high. Obviously, the main links in the pathogenesis of pressure ulcers - compression of the skin, underlying fatty and muscle layers, impaired microcirculation, trophism and tissue sensitivity, which influence high epidemiological indexes in people with limited mobility. A fairly large number of studies are devoted to the diagnosis, assessment of risk factors, interventions for the prevention and treatment of pressure ulcers among the orderly and elderly groups, patients with spinal cord injuries and people receiving medical care in intensive care units. Our search strategy allowed us to identify 31 full-text publications for inclusion in the review, where only one was in Russian.

We found a fairly wide range of indicators of the prevalence of pressure ulcers among people whose age was 65 years and older. The epidemiological indexes in this high-risk group turned out to be the most susceptible to numerous factors: the main disease, the conditions for receiving medical and social assistance, and age. The highest prevalence and incidence of pressure ulcers were found in groups of people with spinal cord injury, what is logical due to complete immobility and the presence of concomitant disturbances in vital functions and a deterioration in voluntary regulation of urination and defecation. Relatively low prevalence figures were found in patients in intensive care units, however, the influence of many risk factors is not excluded in this group. The risk assessment tools (Braden scale) and stage diagnosis tools (NPUAP classification) of pressure ulcers is used in almost all articles, because the use of standardized methods is necessary to recognize the results of the study at the level of the international scientific community.

The heterogeneity of the analyzed sources dictates certain tasks for researchers. Firstly, further study of the prevalence of pressure ulcers at the level of individual

countries and regions is necessary to obtain a more holistic view of the global problem of the epidemiology of the disease. The shortage of methodologically high-quality publications on the prevalence of pressure sores in Russian demonstrates the need for epidemiological studies in the Commonwealth of Independent States countries, in particular in Kazakhstan. Secondly, numerous factors affecting the epidemiology of pressure sores must be taken into account. Third, identifying and monitoring the epidemiology of pressure sores can be a useful tool for evaluating disease prevention measures, including the effectiveness and safety of nursing interventions.

**Conflict of interests:** authors state the absence of conflict of interests

**Authors input:**

Zhetmekova Zh. – literature search, writing a review, correspondence with the editorial office

Kassym L. – developing ideas and concepts, methodologically assessing the quality of the articles included, writing a review

Akhmetova A. – writing a review, counseling

Altaibayeva Ye. - literature search.

**References:**

1. European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Injury Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries: Quick Reference Guide. Emily Haesler (Ed.) EPUAP/NPUAP/PPPIA: 2019.
2. National Pressure Injury Advisory Panel. NPIAP Staging Poster. National Pressure Ulcer Advisory Panel, 2016: Accessed at [https://cdn.ymaws.com/npiap.com/resource/resmgr/online\\_store/posters/1a\\_npuap\\_staging\\_poster.pdf](https://cdn.ymaws.com/npiap.com/resource/resmgr/online_store/posters/1a_npuap_staging_poster.pdf) on 15 December 2019.
3. Mervis J.S., & Phillips T.J. (2019). Pressure Ulcers: Pathophysiology, Epidemiology, Risk Factors, and Presentation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. doi:10.1016/j.jaad.2018.12.069
4. Coleman Susanne, Gorecki Claudia, Nelson E.A., Closs S.J., Defloor T., Halfens R., Farrin A., Brown J., Schoonhoven L., Nixon J. Patient risk factors for pressure ulcer development: Systematic review, *International Journal of Nursing Studies*, Volume 50, Issue 7, 2013, Pages 974-1003
5. Magny E., Vallet H., Cohen-Bittan J. et al. Pressure ulcers are associated with 6-month mortality in elderly patients with hip fracture managed in orthogeriatric care pathway. *Arch Osteoporos* 12, 77 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0365-9>
6. Landi F., Onder G., Russo A., Bernabei R., Pressure ulcer and mortality in frail elderly people living in community, *Archives of Gerontology and Geriatrics*, Volume 44, Supplement, 2007, Pages 217-223, ISSN 0167-4943, <https://doi.org/10.1016/j.archger.2007.01.030>.
7. Gorecki C., Nixon J., Madill A., Firth J., Brown J.M. What influences the impact of pressure ulcers on health-related quality of life? A qualitative patient-focused exploration of contributory factors. *J Tissue Viability*. 2012;21:3-12.
8. Demarré L., Lancker A., Hecke A.V., Verhaeghe S., Grypdonck M., Lemey J., Annemans L., Beeckman D. The cost of prevention and treatment of pressure ulcers: A systematic review, *International Journal of Nursing Studies*, Volume 52, Issue 11, 2015, Pages 1754-1774, ISSN 0020-7489, <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2015.06.006>.
9. Flacker J.M. What is a geriatric syndrome anyway? // *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:574–576.
10. Bauer K., Rock K.n, Nazzal M., Jones O., Qu W. Pressure Ulcers in the United States' Inpatient Population From 2008 to 2012: Results of a Retrospective Nationwide Study. *Ostomy Wound Manage*. 2016;62(11):30-38. Volume 62 - Issue 11 - November 2016
11. Nakashima S., Yamanashi H., Komiya S., Tanaka K., Maeda T. Prevalence of pressure injuries in Japanese older people: A population-based cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198073. Published 2018 Jun 7. doi:10.1371/journal.pone.0198073
12. Moore Z., Cowman S. (2011). Pressure ulcer prevalence and prevention practices in care of the older person in the Republic of Ireland. *Journal of Clinical Nursing*, 21(3-4), 362–371. doi:10.1111/j.1365-2702.2011.03749.x
13. Rasero L., Simonetti M., Falciani F., Fabbri C., Collini F., Molin A.D. (2015). Pressure Ulcers in Older Adults. *Advances in Skin & Wound Care*, 28(10), 461–464. doi:10.1097/01.asw.0000470371.77571.5d
14. Børsting T.E., Tvedt C.R., Skogestad I.J., Granheim T.I., Gay C.L., Lerdal A. (2017). Prevalence of pressure ulcer and associated risk factors in middle- and older-aged medical inpatients in Norway. *Journal of Clinical Nursing*, 27(3-4), e535–e543. doi:10.1111/jocn.14088
15. Aygör H.E., Sahin S., Sözen E., Baydal B., Aykar F.S., Akçiçek, F. (2014). Features of Pressure Ulcers in Hospitalized Older Adults. *Advances in Skin & Wound Care*, 27(3), 122–126. doi:10.1097/01.asw.0000442874.86708.5e
16. Theisen S., Drabik A., Stock S. Pressure ulcers in older hospitalised patients and its impact on length of stay: a retrospective observational study. *J Clin Nurs*. 2012 Feb;21(3-4):380-7. doi: 10.1111/j.1365-2702.2011.03915.x. Epub 2011 Dec 9.
17. Harms S., Bliss D.Z., Garrard J., et al. Prevalence of pressure ulcers by race and ethnicity for older adults admitted to nursing homes. *J Gerontol Nurs*. 2014;40(3):20–26. doi:10.3928/00989134-20131028-04
18. Delphine S. Courvoisier, Lorenzo Righi, Nadine Béné, Anne-Claire Rae, Pierre Chopard, Variation in pressure ulcer prevalence and prevention in nursing homes: A multicenter study, *Applied Nursing Research*, Volume 42, 2018, Pages 45-50, <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2018.06.001>.
19. Vorob'ev P.A., Smola G., Parfenov V.A., Krasnova L.S., Vorob'ev A.P., Baev V.V. Epidemiologicheskij analiz prostogo kontaktnogo dermatita i prolezhnej u nepodviznyh pozhiyih bol'nyh s nederzhaniem mochi s primeneniem distancionnoj fotofiksacii i ocenka kachestva zhizni // *Klinicheskaya gerontologiya*, 2018. 24 (1-2), 22-31.
20. Vieira CPB1, Araújo TME2. Prevalence and factors associated with chronic wounds in older adults in primary care. *Rev Esc Enferm USP*. 2018 Dec 20;52:e03415. doi: 10.1590/S1980-220X2017051303415.
21. Sari S.P., Everink I.H., Sari E.A., et al. The prevalence of pressure ulcers in community-dwelling older adults: A study in an Indonesian city. *Int Wound J*. 2019;16(2):534–541. doi:10.1111/iwj.13081

22. Ahmajärvi K.M., Isoherranen K.M., Mäkelä A., Venermo, M. (2019). A change in the prevalence and the etiological factors of chronic wounds in Helsinki metropolitan area during 2008-2016. *International Wound Journal*. doi:10.1111/iwj.13077
23. Henzel M.K., Bogie K.M., Guihan M., Ho C.H. Rehabil R.D. Pressure ulcer management and research priorities for patients with spinal cord injury: consensus opinion from SCI QUERI Expert Panel on Pressure Ulcer Research Implementation.. 2011; 48(3):xi-xxxii.
24. Scheel-Sailer A., Wyss A., Boldt C. et al. Prevalence, location, grade of pressure ulcers and association with specific patient characteristics in adult spinal cord injury patients during the hospital stay: a prospective cohort study. *Spinal Cord* 51, 828–833 (2013). <https://doi.org/10.1038/sc.2013.91>
25. Krishnan S., Karg P.E., Boninger M.L., Brienza D.M. Association between presence of pneumonia and pressure ulcer formation following traumatic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2017;40(4):415–422. doi:10.1080/10790268.2016.1180099
26. Brienza D., Krishnan S., Karg P. et al. Predictors of pressure ulcer incidence following traumatic spinal cord injury: a secondary analysis of a prospective longitudinal study. *Spinal Cord* 56, 28–34 (2018). <https://doi.org/10.1038/sc.2017.96>
27. Cowan L.J., Ahn H., Flores M., Yarrow J., Barks L.S., Garvan C., Stechmiller J. (2019). Pressure Ulcer Prevalence by Level of Paralysis in Patients With Spinal Cord Injury in Long-term Care. *Advances in Skin & Wound Care*, 32(3), 122–130. doi:10.1097/01.asw.0000553109.70752.bf
28. Joseph C., Nilsson W.L. Prevalence of secondary medical complications and risk factors for pressure ulcers after traumatic spinal cord injury during acute care in South Africa. *Spinal Cord* 54, 535–539 (2016). <https://doi.org/10.1038/sc.2015.189>
29. Nogueira P.C., Caliri M.H., Haas V.J. Profile of patients with spinal cord injuries and occurrence of pressure ulcer at a university hospital. *Rev Lat Am Enfermagem* 2006; 14: 372–377.
30. Santos E.A., Santos W.J., Possatti L.L., Bittencourt L.R., Fontoura E.A., Botelho R.V. Clinical complications in patients with severe cervical spinal trauma: a ten-year prospective study. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70: 524–528.
31. Wu Q., Ning G.Z., Li Y.L., Feng H.Y., Feng S.Q. Factors affecting the length of stay of patients with traumatic spinal cord injury in Tianjin, China. *J Spinal Cord Med* 2013; 36: 237–242.
32. Hu X., Zhang X., Gosney J.E., Reinhardt J.D., Chen S., Jin H. et al. Analysis of functional status, quality of life and community integration in earthquake survivors with spinal cord injury at hospital discharge and one-year follow-up in the community. *J Rehabil Med* 2012; 44: 200–205.
33. Kovindha A., Kammuang-Lue P., Prakongsai P., Wongphan T. Prevalence of pressure ulcers in Thai wheelchair users with chronic spinal cord injuries. *Spinal Cord*. 2015;53(10):767–771. doi:10.1038/sc.2015.77
34. Taule T., Bergfjord K., Holsvik E. et al. Factors influencing optimal seating pressure after spinal cord injury. *Spinal Cord* 51, 273–277 (2013). <https://doi.org/10.1038/sc.2012.163>
35. Shain E.S., Dassen T., Halfens R.J. (2008) Pressure ulcer prevalence and incidence in intensive care patients: a literature review. *Nursing Critical Care* 13, 71–9.
36. Kaitani T., Tokunaga K., Matsui N., Sanada H. (2010). Risk factors related to the development of pressure ulcers in the critical care setting. *Journal of Clinical Nursing*, 19(3-4), 414–421. doi:10.1111/j.1365-2702.2009.03047.x
37. Manzano F., Navarro M.J., Roldán D., Moral M.A., Leyva I., Guerrero C., Fernández-Mondejar E. (2010). Pressure ulcer incidence and risk factors in ventilated intensive care patients. *Journal of Critical Care*, 25(3), 469–476. doi:10.1016/j.jcrc.2009.09.002
38. O'Brien D.D., Shanks A.M., Talsma A., Brenner P.S., Ramachandran S.K. (2014). Intraoperative Risk Factors Associated With Postoperative Pressure Ulcers in Critically Ill Patients. *Critical Care Medicine*, 42(1), 40–47. doi:10.1097/ccm.0b013e318298a849
39. Cox J. (2011). Predictors of Pressure Ulcers in Adult Critical Care Patients. *American Journal of Critical Care*, 20(5), 364–375. doi:10.4037/ajcc2011934
40. Llaurodo-Serra M., Ulldemolins M., Fernandez-Ballart J., Guell-Baro R., Valentí-Trulls T., Calpe-Damians, N. Sandiumenge A. (2016). Related factors to semi-recumbent position compliance and pressure ulcers in patients with invasive mechanical ventilation: An observational study (CAPCRI study). *International Journal of Nursing Studies*, 61, 198–208. doi:10.1016/j.ijnurstu.2016.06.002

**Контактная информация:**

Zhetmekova Zhuldyz Torekhanovna - 2<sup>nd</sup> year PhD student specialty, 6D110100 «Medicine», Department of dermatovenerology and cosmetology, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan

Почтовый адрес: Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, Abaya st., 103

e-mail: zhetmecova@gmail.com

Телефон: +77089578480

Получена: 21 мая 2020 / Принята: 13 июля 2020 / Опубликовано online: 31 августа 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.4.004

УДК 616.1 – 065.52 – 089 – 037

## **СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕСТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**Наталья С. Землянская**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1968-3246>

**Гульмира А. Дербисалина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>

**Марат А. Арипов**<sup>2</sup>,

**Виктор В. Землянский**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2458-8086>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра общей врачебной практики с курсом доказательной медицины, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> АО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Медицинский центр «iClinic», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение.** Сегодня лидирующую позицию среди инвазивных методик лечения ишемической болезни сердца (ИБС) занимают чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Несмотря на постоянное развитие технологии ЧКВ частота развития рестеноза в зоне стентирования коронарной артерии остается на достаточно высоком уровне и составляет порядка 15-57%. При этом субстратом окклюзии, как правило, служит не атеросклероз, а фиброз, что вызывает сложность повторной реканализации и более низкий процент технического успеха в восстановлении кровотока. Своевременная диагностика с целью раннего выявления рестеноза и его коррекции представляется чрезвычайно актуальной проблемой для практического здравоохранения, что обуславливает научный и практический интерес к данному вопросу и служит основанием для проведения настоящего исследования.

**Цель:** изучить современное состояние проблемы рестеноза коронарных артерий после эндоваскулярного стентирования по данным литературы.

**Стратегия поиска.** проведен поиск и анализ научных публикаций в базах данных и web-ресурсах MEDLINE, Google Scholar, Cyberleninka, Springer Link и электронной библиотеке eLIBRARY. Период поиска с 2012 по 2020 годы. Критерии включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, систематические обзоры и метаанализы, протоколы диагностики и лечения, статьи на английском и русском языках. Критерии исключения: личные сообщения, газетные публикации, тезисы, статьи с нечеткими выводами, а также статьи с платным доступом. Всего было проанализировано 153 публикации, из них 66 включены в данный обзор.

**Результаты.** На сегодняшний день опубликовано множество научных работ, направленных на изучение проблемы рестеноза коронарных артерий. Однако, в целом, проблема рестеноза коронарных артерий остается нерешенной, большинство работ в этом направлении посвящено вопросу выбора метода реваскуляризации, отсутствует четкая «иерархия» факторов риска развития рестеноза после эндоваскулярного стентирования.

**Выводы.** Дальнейшие научные разработки в этом направлении будут иметь особую актуальность и позволят не только выполнить оценку степени влияния отдельных факторов риска и их комбинаций на развитие рестеноза коронарных артерий, но и разработать рекомендации по отбору пациентов с высоким риском рестеноза для своевременного определения показаний к повторной коронарографии и реваскуляризации.

**Ключевые слова:** чрескожное коронарное вмешательство, стентирование коронарных артерий, рестеноз, неинтимальная гиперплазия, факторы риска, предикторы.

### **Abstract**

## **CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF RESTENOSIS OF THE CORONARY ARTERIES AFTER ENDOVASCULAR STENTING: REVIEW OF LITERATURE**

**Natalya S. Zemlyanskaya**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1968-3246>

**Gulmira A. Derbissalina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>

**Marat A. Aripov**<sup>2</sup>

**Victor V. Zemlyanskiy**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2458-8086>

<sup>1</sup> NJSC «Astana Medical University», Department of General Medical Practice with a course of evidence-based medicine, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> JSC «National Research Cardiac Surgery Center», Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> «iClinic» Medical Center, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.



**Introduction:** Today percutaneous coronary interventions (PCI) occupy a leading position among invasive methods for treating coronary heart disease (CHD). Despite the constant development of PCI technology, the incidence of restenosis remains at a fairly high level of 15-57%. In this case, as a rule, the substrate of occlusion is not atherosclerosis, but fibrosis, which causes the difficulty of repeated recanalization and a lower percentage of technical success in restoring blood flow. Timely diagnosis with the aim of early detection of restenosis and its correction seems to be an extremely urgent problem for practical health care, which causes scientific and practical interest in this issue and serves as the basis for the present study.

**Purpose:** to study the current state of the problem of coronary artery restenosis after endovascular stenting according to literature data.

**Search strategy:** search and analysis of scientific publications in the databases and web resources, such as MEDLINE, Google Scholar, Cyberleninka, Springer Link and eLIBRARY electronic library. The searching period was from 2012 to 2020. Inclusion criteria: reports on randomized and cohort studies conducted on large populations, meta-analyses and systematic reviews, diagnostic and treatment protocols, articles in English and Russian. Exclusion criteria: personal messages, newspaper publications, abstracts, articles with fuzzy conclusions, as well as articles with paid access. A total of 153 publications were analyzed, 66 of which are included in this review.

**Results:** To date, many scientific papers have been published aimed at studying the problem of restenosis of coronary arteries. However, in general, the problem of restenosis of coronary arteries remains unresolved, most of the works in this direction are devoted to the choice of the method of revascularization, there is no clear "hierarchy" of risk factors for the development of restenosis after endovascular stenting.

**Conclusions:** Further scientific developments in this direction will be of particular relevance and will make it possible not only to assess the degree of influence of individual risk factors and their combinations on the development of coronary artery restenosis, but also to develop recommendations for selecting patients with a high risk of restenosis for timely determination of indications for repeated coronarography and revascularization.

**Keywords:** *percutaneous coronary intervention, stenting of the coronary arteries, restenosis, neointimal hyperplasia, risk factors, predictors.*

Түйіндеме

## **ЭНДОВАСКУЛЯРЛЫ СТЕНДТЕУДЕН КЕЙІН ПАЙДА БОЛАТЫН ТӘЖ АРТЕРИЯЛАР РЕСТЕНОЗЫ МӘСЕЛЕСІНІҢ ЗАМАНАУИ ЖАҒДАЙЫ: ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.**

**Наталья С. Землянская<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1968-3246>

**Гульмира А. Дербисалина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>

**Марат А. Арипов<sup>2</sup>**,

**Виктор В. Землянский<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2458-8086>

<sup>1</sup> КеАҚ «Астана Медицина Университеті», Дәлелді медицина курсымен Жалпы дәрігерлік практика кафедрасы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Ұлттық ғылыми кардиохирургиялық орталық» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Медициналық орталық «iClinic», Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Бүгінгі таңда жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) кезінде жиі қолданылатын емнің инвазивті әдістерінің бірі тері арқылы жүргізілетін коронарлық араласулар (ТАА) болып табылады. ТАА технологияларының үнемі жетілдірілуіне қарамастан рестеноз дамуының жиілігі әлі де жоғары деңгейде, 15-57% құрайды. Алайда, окклюзия субстраты әдетте атеросклероз емес, фиброз болып табылады, және ол өз кезегінде қайта реканализация жүргізілуін қиындатып, қан ағысын қалпына келтірудің техникалық мүмкіндігін төмендетеді. Дер кезінде жүргізілетін диагностика рестенозды ерте анықтау және оны қалпына келтіру мақсаты ретінде тәжірибелік медицинаның маңызды мәселелерінің бірі болып табылады, орын алған жағдай бұл мәселеге ғылыми және тәжірибелік қызығушылықты туғызып, осы зерттеуді жүргізуге негіз болып табылады.

**Мақсаты:** әдебиеттік шолу мәліметтері бойынша эндоваскулярлы стенттеуден кейін орын алатын тәж артериялары рестенозы мәселесін заманауи зерделеу.

**Ізденіс стратегиясы:** MEDLINE, Google Scholar, Cyberleninka, Springer Link мәліметтер қорлары және eLIBRARY электронды кітапханасының мақалаларының ізденісі және талдауы жүргізілді. Ізденіс мерзімі 2012 жылдан бастап 2020 жылға дейін. Зерттеу жұмысына қосу критерийлері: рандомизирленген және когортты зерттеулер есептері, жүйелі шолу және мета-талдау, диагностика және ем хаттамалары, ағылшын және орыс тілдеріндегі мақалалар. Шығу критерийлері: жеке хабарландырулар, газет басылымдары, рефераттар, анық емес тұжырымдары бар мақалалар, сонымен қатар ақылы қол жетімді мақалалар. Барлығы 153 мақала талданып, оның ішінен 66-і осы шолуға кірді.

**Нәтижесі:** Бүгінгі таңда тәж артериялары рестенозына байланысты бірнеше ғылыми жұмыстарының нәтижелері басылып шыққан. Бірақ көп зерттеу жұмыстары ревааскуляризация әдісін таңдау мәселесіне арналған, тәж артерияларын стенттау отасынан кейін рестеноз даму қаупінің нақты «иерархиясы» жоқ.

**Қорытынды:** Бұл бағытта жүргізілетін зерттеу жұмысы тәж артериялары рестенозының дамуына әсер ететін

жеке және қосарланған қауіп факторларының әсерін бағалап қана қоймай, қайталамалы коронарография және реваскуляризация жүргізуге көрсеткіштерді уақытылы анықтауға, рестеноздың жоғары қауіпі бар науқастарды іріктеп алуға арналған нұсқаулықтарды қалыптастыруға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** *тері арқылы жүргізілетін коронарлық араласу, тәж артерияларын стенттеу, рестеноз, неointималдық гиперплазиясы, қауіп факторлары, предикторлар.*

#### **Библиографическая ссылка:**

*Землянская Н.С., Дербисалина Г.А., Арипов М.А., Землянский В.В.* Современное состояние проблемы рестеноза коронарных артерий после эндоваскулярного стентирования: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2020. 4 (Т.22). С. 32-48. doi:10.34689/SH.2020.22.4.004

Zemlyanskaya N.S., Derbissalina G.A., Aripov M.A., Zemlyanskiy V.V. Current state of the problem of restenosis of the coronary arteries after endovascular stenting: review of literature // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 4, pp. 32-48. doi:10.34689/SH.2020.22.4.004

*Землянская Н.С., Дербисалина Г.А., Арипов М.А., Землянский В.В.* Эндоваскулярлы стенттеуден кейін пайда болатын тәж артериялар рестенозы мәселесінің заманауи жағдайы: әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 4 (Т.22). Б. 32-48. doi:10.34689/SH.2020.22.4.004

#### **Введение**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), по-прежнему, являются основной причиной смерти во всем мире. От ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта умирают 12 миллионов человек каждый год. К 2030 году ССЗ, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), унесут 23,6 миллиона человеческих жизней.

В Казахстане зарегистрировано около двух миллионов человек, страдающих ССЗ. Это 12% всего экономически активного населения. По данным ВОЗ в 2017 году показатель смертности от ИБС в Казахстане составил 182,60 на 100.000 населения [56].

Для ИБС, в целом, характерно хроническое прогрессирующее течение, однако в ряде случаев возможна дестабилизация клинической картины заболевания. Назначаемое в таких случаях консервативное лечение подчас оказывается неэффективным, что требует рассмотрения возможности выполнения хирургического вмешательства. При этом, хирургическая операция, как правило, весьма травматична, а результаты ее выполнения зависят от исходного статуса пациента. Вследствие этого активная хирургическая тактика рассматривается в качестве резервного метода восстановления кровотока, в основном у пациентов преклонного возраста и при монососудистом поражении.

Вышеизложенное явилось причиной появления новых тенденций в разработке инновационных методов лечения ИБС. В результате этого было осуществлено внедрение коронарной баллонной ангиопластики, которая впервые использована в клинической практике в 1977 году и стала основой для изобретения методики стентирования. При этом основной проблемой коронарной ангиопластики и стентирования следует считать рестеноз, который может выявляться в 15-57% случаев [4, 26].

Клиническая картина коронарной недостаточности у пациентов с прогрессирующим рестенозом после стентирования имеет малосимптомное течение, и отчетливо проявляется либо при субтотальном стенозе,

либо при уже полном отсутствии просвета стентированной артерии. При этом субстратом окклюзии служит не атеросклероз, а фиброз, что вызывает сложность повторной реканализации и более низкий процент технического успеха в восстановлении кровотока [32].

**Цель:** изучить современное состояние проблемы рестеноза коронарных артерий после эндоваскулярного стентирования по данным литературы.

#### **Стратегия поиска**

Проведен поиск и анализ научных публикаций в базах данных и web-ресурсах MEDLINE, Google Scholar, Cyberleninka, Springer Link и электронной библиотеке eLIBRARY. В результате литературного поиска с 2012 по 2020 годы выявлено большое количество источников. Для написания работы использованы научные статьи, соответствующие теме и базовому контексту исследования. В ходе отбора литературы для написания статьи преимущество отдавалось публикациям в рецензируемых изданиях. В ходе первичного анализа был выполнен отбор общего массива статей, по которому произведена фильтрация на соответствие ключевым словам и контексту. В результате первичной выборки определены 153 литературных источника, из которых 66 публикаций явились основой аналитического материала для данной статьи.

**Критерии включения:** отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, систематические обзоры и метаанализы, протоколы диагностики и лечения, статьи на английском и русском языках.

**Критерии исключения:** личные сообщения, газетные публикации, тезисы, статьи с нечеткими выводами, а также статьи с платным доступом.

#### **Результаты и их обсуждение**

**Рестеноз** - это сужение просвета коронарной артерии в зоне ранее имплантированного стента более 50% по диаметру при проведении контрольной коронароангиографии [41].

Принято считать, что рестеноз развивается в основном в течение первых трех месяцев после имплантации стента, при этом различие между третьим и четвертым месяцами не превышает 3% [1]. Исследования, основанные на полученных ангиографических данных, показывают, что неоинтимальная гиперплазия после имплантации голометаллических коронарных стентов (Bare Metal Stent - BMS) достигает своего максимума через 6 месяцев после имплантации стента. По истечению этого периода процесс остается стабильным или несколько регрессирует в среднесрочной перспективе. Этот этап соответствует периоду завершения эндотелизации стента, окончанию процессов ремоделирования стенки артерии. Нужно отметить, что более длительное последующее наблюдение серии случаев в сроках 7–11 лет и 15–20 лет показало динамику дальнейшего сужения просвета по истечению 4 лет после стентирования. С другой стороны, после имплантации стента с лекарственным покрытием (Drug Eluting Stent - DES) динамика развития рестеноза выглядит несколько иначе. В значительной серии наблюдений, основанной на оценке ангиографических результатов, исследователи обнаружили, что процесс эндотелизации стента с лекарственным покрытием продолжается в отдаленных сроках наблюдения от 6-8 месяцев до 2 лет и проявляется наличием участков металлической структуры стента, не покрытых эндотелием. Это является особенностью использования DES. В исследовании *Räber L. et al.* показана динамика постепенной поздней потери кумулятивной проходимости стентированного сегмента у пациентов с имплантированными DES первого поколения. Наблюдаемые пациенты проходили ангиографический контроль в сроках 6–8 месяцев и 5 лет. Полученные данные подтвердили гипотезу об отсроченной эндотелизации стентов с лекарственным покрытием, которую выявляли при патологоанатомическом исследовании и в доклинических испытаниях [12].

В ходе изучения результатов ряда исследований, удалось установить механизм развития рестеноза в просвете стента. Им явилась ответная реакция сосудистой стенки на травму эндотелия, вызванную имплантацией инородного тела [22, 33].

Как правило, в зоне имплантации коронарного стента происходит обнажение эндотелиального слоя, кровоизлияние под интиму, разрыв интимы и баротравма внутренней мембраны эластического слоя [10, 50]. При этом у отдельных пациентов выраженность повреждения артериальной стенки при имплантации стента различается, что обусловлено морфологическими особенностями строения стенки сосуда. Наиболее выраженное повреждение наблюдают в случае значительных атеросклеротических изменений коронарных артерий с фиброзом и включениями кальция. В результате в зоне повреждения артериальной стенки, установленным коронарным стентом, развивается воспаление. Далее, в места микроповреждений артерии происходит миграция клеток – медиаторов воспаления – нейтрофилов, моноцитов и одновременно с этим накопление

большого количества тромбоцитов, а в более поздней фазе - макрофагов и лимфоцитов [6, 15]. Накопление активированных лейкоцитов в зоне имплантации стента обуславливает секрецию цитокинов воспаления: интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-17A, интерлейкина-21, интерлейкина-23 (ИЛ) и фактора некроза опухоли (ФНО), которые, в свою очередь, индуцируют миграцию гладко-мышечных клеток (ГМК) из медики в интиму, а также их аккумуляцию и пролиферацию [23, 49].

В результате аутопсии больных с ИБС, подвергавшихся стентированию коронарных артерий в анамнезе, выяснено, что в основе развития рестеноза в стенке лежит активация миграционных процессов, а также пролиферация ГМК и фибробластов. Кроме того, избыточный синтез внеклеточного матрикса этими клетками приводит к разрастанию неоадвентиции и неоинтимы, которые сужают просвет коронарной артерии в зоне имплантации стента [4, 6]. Различными исследованиями была доказана прямая зависимость между развитием воспаления, образованием неоинтимы и повреждением артериальной стенки имплантируемым стентом [22, 32, 33].

Приблизительно через сутки после проведения процедуры стентирования коронарной артерии, в медики начинается процесс пролиферации ГМК [4], регуляция которого осуществляется тромбоцитарным, инсулинозависимым, трансформирующим факторами роста и фактором роста фибробластов [9].

Наряду с пролиферативными изменениями в стенке сосуда происходит процесс апоптоза ГМК. На сегодняшний день считается, что гибель и пролиферация ГМК взаимосвязаны, а медиаторы воспаления являются тем звеном, который и связывает эти процессы между собой.

Исследователи показывают влияние компенсаторной реакции, характеризующейся процессом пролиферации ГМК, на восполнение клеточного дефицита, возникающего в ходе апоптоза ГМК стенок артерий. Соотношение активности между процессами апоптоза и пролиферации ГМК в зоне имплантации стента определяет в конечном итоге степень сужения просвета коронарной артерии формирующимся рестенозом. Превалирующий процесс пролиферации ГМК над их апоптозом в зоне имплантации стента связывают с образованием зоны рестеноза, а преобладание апоптоза - с его отсутствием.

Наряду с пролиферацией не менее значимым процессом для формирования рестеноза является активация миграции ГМК из медики в интиму [4]. Через четверо суток запускается процесс миграции клеток *in vivo*, осуществляемый при помощи целого ряда протеаз, при этом матриксные металлопротеазы играют одну из важнейших ролей [48]. Дополнительному увеличению толщины интимы способствует образование экстрацеллюлярного матрикса по периферии клеток. Участок сосудистой стенки под просветом стента богат ГМК, протеогликанами и характеризуется компактностью с небольшим количеством внеклеточного матрикса, в то время как область вокруг страт отличается меньшим количеством клеток и

низким содержанием протеогликана. По мере прогрессирования ремоделирования ткани увеличивается отложение коллагена I типа с соответствующим снижением содержания клеток и внеклеточного матрикса. К концу первого месяца эндотелизация достигает 30% неоинтимальной поверхности и от 80% до 100% через 3-4 месяца в голометаллических стентах [32].

Немаловажным является и тот факт, что ближайшие и отдаленные результаты ангиопластики и стентирования коронарных артерий в значительной мере обусловлены состоянием системы гемостаза. На сегодняшний день доказана необходимость назначения комбинации антитромботических препаратов всем пациентам после ангиопластики и стентирования коронарных артерий [38, 39]. Прогноз данного вмешательства ухудшает повышенная активность системы свертывания крови в момент имплантации стента в просвет коронарных артерий. Таким образом, свертывающая система крови участвует не только в процессе раннего формирования тромботических масс, но и является причиной развития позднего сужения просвета артерии в зоне ангиопластики и имплантации стента. Одну из центральных ролей в процессе развития рестеноза после имплантации стента играют тромбоциты. Доказано, что тромбоциты имеют прямое отношение к пролиферации интимы после повреждения артериальной стенки. Запущенный каскад реакций, как следствие повреждения стенки артерии, таких как - агрегация тромбоцитов, адгезия и секреция - вызывает миграцию и пролиферацию ГМК, а также формирование неоинтимы. При этом имплантация коронарного стента больше, чем, например, баллонная ангиопластика, оказывает влияние на активность кровяных пластинок, а следовательно, и на выраженность гиперпластического ответа [4].

#### **Клинические и ангиографические факторы риска развития рестеноза коронарных артерий**

Объективность стратификации рисков развития рестеноза после коронарного стентирования нередко зависит от объема изучения фоновой предоперационной клинической ситуации пациента. Выявлено множество предикторов стенозирования имплантированных стентов, которые, как правило, делят на клинико-anamnestические, ангиографические и инструментальные.

Из клинико-anamnestических факторов можно выделить такие, как пол, возраст старше 70 лет, показатели биохимических и иммунологических исследований, стаж курения и наличие конкурирующей патологии.

Анализируя данные, полученные в ходе современных исследований, направленных на изучение зависимости факторов риска рестеноза коронарных артерий от гендерных различий, установлено, что у лиц женского пола процессы рестеноза развивались на 16% чаще, чем у лиц мужского пола. Кроме того, с принадлежностью к женскому полу связывают и другие негативные ожидания после стентирования коронарных артерий. В схожих исследованиях значения показателей смертности через 6 месяцев после ЧКВ достигали

1,29% у лиц женского пола и 0,52% у лиц мужского пола, рестеноз при этом также возникал чаще у лиц женского пола, нежели у лиц мужского пола (29,3% и 27,6% соответственно) [2, 3].

Хорошо известно, что сахарный диабет (СД) является фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после стентирования коронарных артерий. Пациенты с СД имеют более высокий риск развития рестеноза из-за избыточной неоинтимальной гиперплазии, гиперкоагуляции, повышенной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции и наличия сопутствующих заболеваний. В эпоху голометаллических стентов диабет был независимым фактором риска как для рестеноза, так и для основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ. Но является ли СД все еще независимым предиктором развития рестеноза в эпоху появления стентов с лекарственным покрытием? Однозначного ответа на этот вопрос нет. Проведенные в этом направлении исследования демонстрируют противоречивые результаты [42, 61]. Поэтому некоторые исследователи пришли к выводу, что СД больше не является независимым предиктором рестеноза после имплантации стента с лекарственным покрытием в определенных группах пациентов, например, с поражением венозного шунта, простыми поражениями (поражения АСС/АНА типа А/В1) и при поражениях незащищенного ствола левой коронарной артерии [31, 43, 58].

Такие распространенные патологические состояния, как нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, артериальная гипертензия без сомнения являются важными предикторами возникновения рестеноза и выступают в роли неспецифических факторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в периоперационном периоде. Эндотелиальная дисфункция, индуцируемая такими заболеваниями, как, например, артериальная гипертензия, ожирение, табакокурение оказывает влияние на ГМК сосудистой стенки, запускает процессы их пролиферации и миграции, формированию, как следствия – неоинтимальной гиперплазии [7].

Активно изучается в последнее время предположение о роли генетических факторов в увеличении риска развития рестеноза после стентирования. Среди них, на сегодняшний день, наиболее изучена роль полиморфизма генов системы гемостаза, системы воспаления, ренин-ангиотензиновой системы и системы эндотелиальной синтазы оксида азота [4, 53, 54, 55, 59, 60, 64, 65].

Профессором *Jukema J.W.* в 1998 году было создано крупномасштабное исследование, цель которого заключалась в оценке ассоциированных с рестенозом всевозможных клинически значимых полиморфизмов генов. Указанное многоцентровое клиническое исследование, получившее название «проект GENDER», объединило клинические и ангиографические данные пациентов, подвергнутых стентированию венечных артерий в различных кардиологических клиниках Голландии. В исследование были включены 1083 пациента после коронарного стентирования, а также группа здоровых людей

(контрольная группа) [4]. В результате изысканий установлена значимость в развитии рестеноза двух полиморфизмов гена ИЛ-10, относящегося к противовоспалительным цитокинам [53].

С позиции риска развития ОКС, большой интерес демонстрируют полиморфизмы гена ИЛ-10, непосредственно детерминированные мононуклеотидной заменой в 592 и 819 позиции генетической цепи. Присутствие гомозиготного генотипа АА значительно увеличивало риски развития ОКС в исследуемой популяции. Так, в азиатской популяции носительство гетерозиготного генотипа АТ полиморфизма С-819Т гена ИЛ-10 и гомозиготного генотипа АА полиморфизма С-592А доходит до 59%, что, в свою очередь, может являться показателем увеличения риска развития рестеноза. Обусловлено это тем фактом, что у носителей аллеля А полиморфизма С-592А и С-819Т снижался уровень ИЛ-10 в сыворотке крови. В изучении влияния на развитие рестеноза полиморфизмов С-592А гена ИЛ-10 в популяции населения материкового Китая выявлена взаимосвязь между носительством только гомозиготного генотипа АА и значимым снижением в сыворотке крови уровня ИЛ-10, что может оказать влияние на дальнейшее развитие рестеноза у данной категории пациентов. В ходе исследований полиморфизмов С-819Т гена ИЛ-10 в корейской популяции к увеличению риска возникновения ИБС приводило носительство гомозиготного генотипа ТТ ( $p=0,037$ ).

*Volzke H.*, в проведенном им исследовании полиморфизма G-238А гена ИЛ-10 у 3104 европейцев, установил возможность его использования в клинической практике в качестве маркера риска развития рестеноза при индивидуальном скрининге пациента в предоперационном периоде. При этом взаимосвязи между полиморфизмами С-592А и С-819Т гена ИЛ-10 и прогрессированием процессов рестеноза в стентированном сегменте артерии в европейской популяции не установлено [4, 54].

Исследование, проведенное *Жолдыбаевой Е.В и др.* в казахской популяции показало, что гены фактора I (FGB) свертывания крови, гены дифференцировки моноцитов CD14 и гены оксида азота синтазы NOS3 являются одними из факторов, связанных с риском развития рестеноза. И генотипирование этих полиморфизмов может быть использовано при прогнозировании риска возникновения рестеноза в данной популяции [63].

Еще одним предиктором развития рестеноза является ФНО- $\alpha$ . Он представляет собой воспалительный цитокин, секретируемый макрофагами и обладающий множественной биологической активностью. В качестве исходного фактора эндотелиальной дисфункции и утолщения эндотелия ФНО- $\alpha$  оказывает непосредственное повреждающее действие на эндотелиальные клетки, тем самым увеличивая проницаемость и способствуя отложению холестерина в стенке артерий, образуя атеросклеротические бляшки. Он также способствует синтезу тромбоцитарного фактора роста, нарушению баланса между свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системами крови, инициирует

тромбоз. Более того, ФНО- $\alpha$  снижает активность липопротеинов, участвует в резистентности к инсулину и влияет на синтез других воспалительных факторов [23, 49, 59].

Опубликованные в 2019 году данные исследования, выполненного в университетской клинике Mater Misericordiae в Дублине профессором *John F. O'Sullivan et. al.*, описывают новый предиктор рестеноза коронарных артерий – miR-93-5p.

МикроРНК (miRNAs) представляют собой малые не кодирующие РНК, которые являются ключевыми регуляторами многих клеточных событий в патогенезе атеротромбоза [36, 40]. Не так давно было наглядно продемонстрировано, что МикроРНК высоко экспрессируются в тканях сосудов, играют регуляторную роль в сосудистой дисфункции, ишемическом неангиогенезе, процессе реэнтотелиализации и артериальном рестенозе через моделирование экспрессии генов-мишеней и, таким образом, регулируют ключевые клеточные события [27, 46, 47]. Данные исследований говорят о том, что высокий уровень МикроРНК активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов способен оказывать дестабилизирующее действие на атеросклеротическую бляшку. В исследовании *Indolfi C. et. al.* сообщалось о ведущей роли уровня циркулирующего miR-143 в прогнозе развития рестеноза в стенте при заболеваниях коронарных или периферических артерий. Более того, важную роль в последующей дифференцировке ГМК играют miR-9, miR-15b, miR-16, miR-22, miR-31, miR-143, miR-145, miR-146a, miR-181b, miR-206, miR-221, miR-222, miR-599 и miR-663. Наряду с этим было обнаружено, что miR-133 является «нерегулируемой» МикроРНК в ходе процесса развития рестеноза. Это исследование продемонстрировало, что повышенный транскрипционный уровень miR-133 оказался значимым предиктором необходимости реваскуляризации целевого сосуда вследствие развития рестеноза в ранее имплантированном стенте. В своем исследовании Японским ученым удалось установить, что у пациентов с рестенозом наблюдается понижение уровней miR-100, miR-143 и miR-145, в то время как уровень miR-21 был значимо выше [14].

Касаясь более доступных, нежели генетический анализ методов обследования, исследователями в процессе изысканий было предложено большое число лабораторных маркеров рестеноза [2]. Рядом исследований удалось установить, что легкодоступные лабораторные параметры общего и биохимического анализов крови могут быть полноценными маркерами риска возникновения внутривенного рестеноза.

Некоторыми учеными было предложено использовать данные рутинного общего анализа крови (ОАК), оценивая количество и соотношение тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов – тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение (ТЛС), нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (НЛС), которые наряду с легкодоступностью, оказались еще и сильными, независимыми предикторами рестеноза [20, 52].

С-реактивный белок (СРБ) представляет собой наиболее широко изученный воспалительный

биомаркер сердечно-сосудистой системы. Являясь белком острой фазы, который синтезируется при стимуляции воспалительными цитокинами (в основном ИЛ-6) и секретуруется в кровеносное русло, он представляет собой чувствительный маркер системного воспаления и предсказывает возникновение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Кроме того, СРБ полезен для прогнозирования как клинических, так и ангиографических неблагоприятных результатов у пациентов, перенесших эндоваскулярное коронарное вмешательство. Так, в проведенном *Zhu X. et al.* метаанализе 6 проспективных обсервационных исследований с участием 1156 пациентов с ИБС, которым было имплантировано в общей сложности 885 стентов, в течение 6-12 месяцев у 194 наблюдалось развитие рестеноза коронарных артерий. Значение OR составляло 1,16 (95% ДИ 1,01–1,30,  $p < 0,05$ ), что доказало прочную связь высокого уровня СРБ с повышенным риском возникновения рестеноза у пациентов с ИБС после имплантации стента [66].

Также к предиктору рестеноза после эндоваскулярного стентирования относят повышение уровня фибриногена в плазме крови. Фибриноген, накапливаясь в атеросклеротически пораженной интиме, проникает в артериальную стенку, где вступает в связь с липопротеином-с, липопротеидами низкой плотности (ЛПНП), что в свою очередь запускает процесс синтеза медиаторов, принимающих участие в тромбообразовании. Эти процессы обуславливают значительную адгезию моноцитов к поверхности эндотелия. Факторы роста, активно продуцируемые тромбоцитами и моноцитами, оказывают потенцирующее влияние на гиперплазию и пролиферацию ГМК артерии, запуская тем самым процесс рестеноза. Провоспалительные и тромбообразующие характеристики фибриногена обуславливают роль гиперфибриногемии в процессе развития неблагоприятных коронарных событий и повышенный риск рестенозирования после стентирования [11].

В некоторых научных изысканиях в качестве предиктора рестенозирования упоминается гипергомоцистеинемия. Она способна оказывать как прямое, так и косвенное влияние на экспрессию генов эндотелиальных клеток сосудов, реализуя тем самым процесс токсического воздействия на эндотелиальные клетки, что в конечном итоге приводит к их апоптозу. В результате возможен избыточный рост, пролиферация и фиброз ГМК сосудов артерии и, как следствие, утолщение эндотелия сосудов, нарушение эластичности артерий и формирование атеросклеротических наложений на поверхности стента. Этот процесс рассматривается как потенциальный патогенетический механизм рестеноза [18].

Проведенными научными исследованиями установлена тесная корреляционная связь между высоким уровнем ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ-33, ФНО- $\alpha$  и развитием рестенозических процессов. Напротив, концентрация противовоспалительных медиаторов несет обратную зависимость с частотой развития рестенозических процессов. В исследованиях Иорданских ученых показана зависимость между

показателями выраженности воспалительного ответа (нейтрофильно-лимфоцитарным отношением, концентрацией миелопероксидаз) и частотой развития рестенозов [37].

Дислипидемия является другим важным предиктором возникновения in-stent рестеноза. Высокие уровни ЛПНП во время проведения интервенционной процедуры стентирования, а также в раннем послеоперационном периоде значительно увеличивали частоту развития рестеноза. Также свою значимость в качестве предиктора рестеноза продемонстрировал липопротеин- $\alpha$  [13]. Как выяснилось, уровень его концентрации связан с такими осложнениями эндоваскулярного стентирования коронарных артерий, как гиперплазия интимы и развитие рестеноза. В свою очередь, низкий уровень триглицеридов оказывает отрицательное влияние на процесс in-stent рестеноза [62].

К прогностическим ангиографическим факторам развития рестеноза относят такие анатомические характеристики поражения, как - протяженность поражения артерии и его диаметр, локализацию поражений, тип стенозов и наличие окклюзий артериального бассейна [10, 30]. Такие показатели, как диаметр артерии, длина стенозированного сегмента выступают в качестве независимых предикторов развития рестенозов в просвете стентированного сегмента. Так, частота развития рестеноза обратно пропорциональна диаметру пораженного участка и его протяженности. Частота рестеноза значительно возрастает с уменьшением минимального диаметра просвета сосуда в зоне имплантации стента, увеличением количества стентированных участков, отсутствием возобновления кровотока – возникновением феномена no-reflow [5, 8].

Кроме того, к инструментальным факторам риска развития рестеноза необходимо отнести: остаточный стеноз в зоне стентирования  $>30\%$  от нативного диаметра артерии, число установленных стентов, диаметр стента, а также его конструктивные характеристики, например, площадь контакта с артериальной стенкой [51].

Рентгеноморфологическая характеристика атеросклеротического субстрата по классификации ACC/AHA, по результатам ряда исследований [26] является специфичным в плане прогнозирования развития рестеноза показателем. *Kastrati A.* в своем исследовании (1999 г.), посвященном частоте развития рестенозов и больших неблагоприятных клинических событий (MACE) в отдаленном периоде после стентирования, показал достоверное увеличение частоты рестенозов вместе с ростом сложности поражения от А к С классу (таблица 1) [7].

Дальнейшее изучение значимости анатомической локализации атеросклеротических изменений в развитии рестенозов показывает, что наибольший риск в плане развития рестеноза несут поражения устья артерий, бифуркационные и проксимально локализованные атеросклеротические стенозы. Бифуркационные поражения характеризуются усложнением техник оперативного вмешательства, проявляющихся в увеличении частоты баллонных

дилатаций в зоне атеросклеротических изменений, увеличения количества используемых проводников для осуществления вмешательства.

Таблица 1.

**Частота развития рестеноза и неблагоприятных клинических событий (МАСЕ) в отдаленном периоде после стентирования коронарных артерий.**

Класс стеноза	Частота рестеноза, %	Частота МАСЕ, %
Класс А	21,7%	14,8
Класс В1	26,3%	20,6
Класс В2	33,7%	24,1
Класс С	32,6%	24,8

Выполнение большого числа дополнительных воздействий в ходе стентирования сосудистой бифуркации способствует обострению эндотелиальной дисфункции артерий, что, как известно, приводит к более частым рестенозам после установки стента. Кроме того, предварительная точная оценка анатомических характеристик атеросклеротического субстрата, его длины и диаметра является основой для построения тактики оперативного вмешательства, подбора длины и диаметра стента для его максимальной точной имплантации и обеспечения полного покрытия патологически измененного участка артерии [18].

Не менее важным фактором, который оказывает влияние на развитие рестеноза, является методика имплантации стента. Например, использование преддилатации, избыточное давление развертывания стента в просвете артерии увеличивают риск развития рестеноза вследствие усугубления баротравмы сосудистой стенки. Конструктивные особенности используемого стента также важны. При использовании стентов с меньшей шириной стальной балки частота развития рестеноза меньше, что, по-видимому, является следствием уменьшения площади пятна контакта со стенкой артерии. Наряду с этим важно отметить, что малый диаметр артерии и недостаточно расправленный стент являются достоверно доказанными предикторами рестеноза [8].

**Вопросы профилактики «in-stent» рестеноза на современном этапе**

С целью снижения процента рестеноза коронарных артерий после стентирования на сегодняшний день прибегают к разнообразным методам воздействия на различные звенья патогенетических механизмов развития неоинтимальной гиперплазии. В частности, были разработаны и внедрены в практическое здравоохранение коронарные дилатационные баллоны с лекарственным покрытием.

Метаанализ, выполненный *Peng N. et al.* показал, что процент рестеноза у пациентов после ангиопластики с применением баллонов с лекарственным покрытием был сопоставим с процентом рестеноза у пациентов, перенесших процедуру стентирования с использованием голометаллических стентов. При этом процент рестеноза в группе пациентов баллонной ангиопластики был значительно выше, чем в группе пациентов с

имплантированным стентом с лекарственным покрытием. Имплантация таких стентов в последующем приводит к задержке эпителизации сосудистой стенки, характеризующейся формированием хронических отложений фибрина, неполной конечной неозендотелизации и длительным воспалительным явлениям в стенке артерии [44].

Изучение антипролиферативной эффективности «биолимус» и «эверолимус» - покрытых стент-систем выявляет их более высокую эффективность в плане снижения уровня накопления фибрина и уменьшения активности иммунных и воспалительных процессов, чем стент-систем, покрытых, например, зотаралимусом [34].

Напротив, после имплантации BMS отложения фибрина замещаются неоинтимальной тканью на более ранней стадии, что приводит к полной эндотелизации поверхности стента в течение 3–6 месяцев, в то время как имплантация DES связана с длительным воспалением и неполной эндотелизацией в срок до 48 месяцев и более, что обуславливает риск позднего тромбоза стента. При микроскопическом исследовании подобных образцов - неоинтимальная ткань состоит в основном из внеклеточного матрикса с минимумом сосудистых ГМК и характеризуется очаговым характером поражений, что особенно типично для рестеноза с элюирующими сиролимусом стентами (SES-ISR).

На поздний сосудистый ответ после имплантации DES дополнительно влияет биосовместимость отдельных компонентов стента, в частности, полимерного покрытия, которое служит носителем лекарственного вещества и обеспечивает его контролируемое высвобождение. Это покрытие может вызывать стойкую хроническую воспалительную реакцию в сосудистой стенке, что приводит к задержке заживления и эндотелизации.

В различных стентах полимер обеспечивает контролируемое вымывание антипролиферативного препарата в течение различного периода времени. Важно отметить, что прочный полимер (DP) не выполняет никаких функций после завершения элюирования лекарственного средства и, следовательно, может индуцировать воспаление, обуславливать отсроченное заживление, неполную эндотелизацию и ускорение развития неоатеросклеротических изменений. Как альтернатива прочным полимерам были разработаны так называемые биоразлагаемые полимеры (BP). Такой полимер способствует процессам ранней эпителизации стента, снижает риск ранних тромбозов и рестенозов. Наиболее распространенные сегодня BP производят на основе полимолочной кислоты, полимолочно-гликолевой кислоты и поли-D, L – лактида [45].

Метаанализ, проведенный *Chen Y. et al.*, показал различную эффективность стентов с разными типами полимерных покрытий в предупреждении и профилактике развития рестенозов, но покрытых идентичным антипролиферативным препаратом. В метаанализе рассмотрены результаты лечения 6927 пациентов, включенных в 12 РКИ. Итогом анализа стал вывод, что в случаях, когда применялся стент с лекарственным покрытием по сравнению со стентом,



покрытым биоразлагаемым полимером, имел место более высокий риск развития поздней потери просвета сосуда в стенке (т.н. Late Luminal Loss – LLL) [17].

Современная научная мысль в этом направлении не остановила свое движение, и были разработаны специальные стенты – скаффолды, полностью биodeградируемые внутрисосудистые каркасы, а также стенты на основе магниевых сплавов, полностью растворяющиеся в просвете артерии в течение года. Не менее перспективными являются разработки стент-систем, покрытых диоксидом титана. *Junkar I. et al.* в своем исследовании сообщают, что обработанная плазмой TiO<sub>2</sub> поверхность внутрисосудистого стента обладает уникальными свойствами, значительно снижает адгезию тромбоцитов к поверхности стента, уменьшает пролиферативный ответ ГМК артериальной стенки. В результате такой разработки может быть создано новое поколение покрытий сосудистых стентов, позволяющих предотвратить адгезию форменных элементов крови на поверхности стента, его тромбоз, а в отдаленном периоде – рестеноз [29]. Клинические испытания на безопасность и эффективность этих устройств сейчас продолжаются.

Не меньший интерес представляют собой методы профилактики рестенозов с применением возможностей геной инженерии. Исследование *Hong S.J. et al.* показало, что, циркулирующая микроРНК-24 была абберрантно снижена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с чрезмерной неинтимальной гиперплазией; следовательно, модуляция экспрессии микроРНК-24 с помощью фармакологического подхода, такого, как пиоглитазон, оказывает сильное подавляющее влияние на неинтимальную пролиферацию у данных пациентов. Циркулирующая микроРНК-24 может быть использована в качестве потенциального нового биомаркера для прогнозирования чрезмерной неинтимальной гиперплазии у пациентов с диабетом 2 типа после имплантации коронарного стента [28].

Не менее интересные данные получены в ходе исследования *in vivo* *Ling-Yi Cheng et al.* в 2020 году в Национальном университете Ян-Минг, Тайвань. В ходе научной работы, авторами был разработан специальный генетический комплекс PEI-Au/CHC/pH-EGR1-ПКСδ, ингибирующий активность поврежденных ГМК. Уникальность исследования, в отличие от проведенных ранее, заключается в том, что авторы не использовали химиотерапевтических агентов для подавления пролиферации ГМК, а применили метод локальной геной терапии путем нанесения комплекса PEI-Au/CHC/pH-EGR1-ПКСδ с матрицей из целлюлозы на дилатационный баллон, с помощью которого осуществлялась импрегнация материала в сосудистую стенку в зоне стентирования. В результате были получены предварительные данные, свидетельствующие о значительной эффективности генетического комплекса на ингибирование, пролиферацию и миграцию поврежденных ГМК. При этом отсутствующего влияния на здоровые ГМК выявлено не было [19].

С целью предотвращения формирования тромба на участке поврежденной артериальной стенки и, как следствие, первичного рестенозирования эффективно

применяют антикоагулянтную и антиагрегантную терапию [15, 21, 25, 38]. В различных многоцентровых исследованиях показана достоверная эффективность двойной антиагрегантной терапии с применением аспирина и клопидогрела с целью профилактики ранних тромбозов и развития рестенозов в поздних сроках [21, 38, 39]. Была также рекомендована продолжительность двойной антиагрегантной терапии в течение 12 месяцев после интервенционного вмешательства, хотя отдельные исследования показывают сопоставимую эффективность при менее длительном применении такой комбинации. Особенно актуальным вопрос продолжительности двойной терапии стал в последние годы. Ряд производителей стент-систем заявляют о завершении клинических исследований, позволяющих рекомендовать отмену двойной терапии уже через шесть месяцев после стентирования [16, 25].

Исследование эффекта приема антилипидемических препаратов в профилактике *in-stent* рестеноза дали не менее обнадеживающие результаты. Так исследование, проведенное *Gan J. et al.*, впервые продемонстрировало способность розувастатина к ингибированию фактора роста тромбоцитов наряду с пролиферацией и миграцией ГМК [24]. В метаанализе *Liu J. et al.* были получены данные об эффективности применения препарата «пробукол». Он значительно уменьшал риск возникновения рестеноза и позднюю потерю просвета после наблюдения через 3-6 месяцев у пациентов, перенесших ЧКВ, по сравнению с пациентами, которые не получали никаких гиполипидемических препаратов. Более того, лечение препаратом «пробукол» снижало частоту возникновения основных неблагоприятных сердечных событий (MACE) и, вероятно, увеличивало длительную выживаемость после ЧКВ [35].

Также известно, что изменение образа жизни, направленное на отказ от курения, профилактику гиподинамии и коррекцию диеты – достоверно снижают процент развития рестенозов в отдаленном периоде.

Однако полностью предотвратить процессы неинтимальной гиперплазии после эндоваскулярного стентирования не позволяет ни один из предложенных методов воздействия на звенья патогенетической цепи развития рестеноза. Такие методы лишь снижают частоту развития этого осложнения. Таким образом, актуальность поставленной проблемы в наши дни не вызывает сомнений. В результате многочисленных исследований не удалось окончательно снять вопросы выявления основополагающих механизмов развития *in-stent* рестеноза, определить методы оценки значимости предикторов и меры профилактики этого осложнения.

В современной интервенционной кардиологии это основная проблема, поскольку количество выявленных рестенозов в разных сроках после имплантации стентов увеличивается год от года вместе с постоянным ростом количества эндоваскулярных процедур стентирования. В свою очередь, необходимость интервенционной или хирургической коррекции рестенозических поражений влечет за собой значительное увеличение общей стоимости лечения пациентов, процента

инвалидизации трудоспособного населения и снижение качества жизни.

#### Выводы

На сегодняшний день опубликовано множество научных работ, направленных на изучение проблемы рестеноза коронарных артерий. Однако, в целом, проблема рестеноза коронарных артерий остается нерешенной, большинство работ в этом направлении посвящено вопросу выбора метода реваскуляризации, а не вопросам профилактики развития рестеноза, отсутствует четкая «иерархия» факторов риска развития рестеноза после эндоваскулярного стентирования. В связи с этим, дальнейшие научные разработки в этом направлении будут иметь особую актуальность и позволят выполнить не только оценку степени влияния отдельных факторов риска и их комбинаций на развитие рестеноза коронарных артерий, но и разработать рекомендации по отбору пациентов с высоким риском рестеноза для своевременного определения показаний к повторной коронарографии и реваскуляризации.

#### Вклад авторов:

Все авторы в равной мере принимали участие в проведении исследования и написании статьи.

#### Конфликты интересов не заявлен.

Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях.

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

#### Литература:

1. Алимов Д.А., Жалалов Б.З., Ганиев У.Ш. Рестеноз стента с точки зрения эндотелиальной дисфункции // Вестник экстренной медицины. 2017. №3. С. 109-112. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/restenoz-stenta-s-tochki-zreniya-endotelialnoy-disfunktsii> (дата обращения: 28.05.2020).
2. Березовская Г.А., Ганюков В.И., Карпенко М.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры // Российский кардиологический журнал. 2012. №6. С. 91-95. URL: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2012-6-91-95> (дата обращения: 05.02.2020).
3. Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Суворова А.А., Гриценко О.В., Субботин Е.А. Гендерные различия факторов риска рестеноза коронарных артерий после их стентирования у пациентов с ожирением // Современные проблемы науки и образования. 2012. №5. С. 64-69. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7218> (дата обращения: 03.02.2020).
4. Винтизенко С.И., Огородова Л.М., Рукин К.Ю., Петрова И.В. Роль генетических факторов в механизмах развития ремоделирования коронарных артерий после имплантации стентов // Бюллетень сибирской медицины. 2015. №1. С. 102-109. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-geneticheskikh-faktorov-v-mehanizmah-razvitiya-remodelirovaniya-koronarnykh-arteriy-posle-implantirovaniya-stentov> (дата обращения: 03.02.2020).

5. Исхаков М.М., Тагирова Д.Р., Газизов Н.В. и др. Феномен «No-reflow»: клинические аспекты неудачи реперфузии // Казанский медицинский журнал. 2015. Том 96, №3. С. 391-396. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenomen-no-reflow-klinicheskie-aspekty-neudachi-reperfuzii> (дата обращения: 02.02.2020).

6. Козлов С.Г., Габбасов З.А., Бязрова С.В. Избыточное образование конечных продуктов гликирования как возможная причина повышенного риска возникновения рестеноза после стентирования коронарных артерий у больных сахарным диабетом // Атеросклероз и дислипидемии. 2015. №3. С. 5-13. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izbytochnoe-obrazovanie-konechnykh-produktov-glikirovaniya-kak-vozmozhnaya-prichina-povyshennogo-riska-vozniknoveniya-restenoza-posle> (дата обращения: 27.05.2020).

7. Майлян Д.Э., Афанасьев Ю.И., Гагарина Д.О., Майлян Э.А. Современное состояние проблемы in-stent рестенозов // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2015. Т. 30, №10 (207). С. 12-15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-problemy-in-stent-restenozov> (дата обращения: 03.02.2020).

8. Плечев В.В., Рисберг Р.Ю., Бузаев И.В., Нигматуллин М.Р. Прогнозирование рестеноза в коронарном стенте при остром коронарном синдроме // Медицинский вестник Башкортостана. 2018. Том 12, №4. С. 14-17. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovanie-restenoza-v-koronarnom-stente-pri-ostrom-koronarnom-sindrome> (дата обращения: 04.02.2020).

9. Проскураков А.И., Мироненко С.П., Осиев А.Г. Клинико-иммунологические аспекты формирования рестеноза после коронарного стентирования при ИБС // Journal of Siberian Medical Sciences. 2013. №3. С. 8-16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-immunologicheskie-aspekty-formirovaniya-restenoza-posle-koronarnogo-stentirovaniya-pri-ibs> (дата обращения: 05.02.2020).

10. Самко А.Н., Меркулов Е.В., Власов В.М., Филатов Д.Н. Рестеноз: причины и механизмы развития при различных видах эндоваскулярного лечения // Атеросклероз и дислипидемии. 2014. №1. С. 5-8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/restenoz-prichiny-i-mehanizmy-razvitiya-pri-razlichnykh-vidah-endovaskulyarnogo-lecheniya> (дата обращения: 03.02.2020).

11. Ang L. Behnamfar O., Palakodeti S., et al. Elevated Baseline Serum Fibrinogen: Effect on 2-Year Major Adverse Cardiovascular Events Following Percutaneous Coronary Intervention // Journal of the American Heart Association. 2015. Volume 6, №11. P. e006580-1-9. URL: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006580> (дата обращения: 03.02.2020).

12. Byrne R.A., Joner M.I., Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014 // European Heart Journal. 2015. Volume 36, №47. P. 3320-3331. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv511> (дата обращения: 28.05.2020).

13. Cai A., Li L. Baseline LDL-C and Lp(a) Elevations Portend a High Risk of Coronary Revascularization in Patients after Stent Placement // *Journal of Disease Markers*. 2013. Volume 35, №6. P. 857-862. URL: <https://doi.org/10.1155/2013/472845> (дата обращения: 07.02.2020).
14. Çakmak H.A., Demir M. MicroRNA and Cardiovascular Diseases // *Balkan medical journal*. 2020. Volume 37, №2. P. 60-71. URL: <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94> (дата обращения: 03.02.2020).
15. Canfield J., Totary-Jain H. 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions // *Journal of personalized medicine*. 2018. Volume 8, №4. URL: <https://doi.org/10.3390/jpm8040033> (дата обращения: 27.05.2020).
16. Chang M., Park D.W. Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug Eluting Stents: Shorter or Longer? // *Journal of Cardiology and Therapy*. 2014, №3:1-12. URL: <https://doi.org/10.1007/s40119-014-0030-y> (дата обращения: 10.02.2020).
17. Chen Y.L., Fan J., Chen G. et al. Polymer-free drug-eluting stents versus permanent polymer drug-eluting stents: An updated meta-analysis // *Medicine*. 2019. Volume 98, №15. e15217. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015217> (дата обращения: 17.06.2020).
18. Cheng G., Chang F.J., Wang Y. et al. Factors Influencing Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Heart Disease: A Clinical Trial Based on 1-Year Follow-Up // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2019. Volume 25. P. 240–247. URL: <https://doi.org/10.12659/MSM.908692> (дата обращения: 17.06.2020).
19. Cheng L.Y., Wang Y.C., Chen M.H., Tung F.I., Chiu K.M., Liu T.Y. An Engineered Gene Nanovehicle Developed for Smart Gene Therapy to Selectively Inhibit Smooth Muscle Cells: An In Vitro Study // *International journal of molecular sciences*. 2020. Volume 21, №4. P. 1530-1-19. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21041530> (дата обращения: 04.02.2020).
20. Cho K.I., Ann S.H., Singh G.B. et al. Combined Usefulness of the Platelet-to-Lymphocyte Ratio and the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Long-Term Adverse Events in Patients Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention with a Drug-Eluting Stent // *PLoS One*. 2015. Volume 10, №7. P. 558-564. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133934> (дата обращения: 10.02.2020).
21. Christ G., Siller-Matula J.M., Francesconi M. et al. Individualising dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: the IDEAL-PCI registry // *BMJ Open*. 2014. Volume 4, №10. P. 198-202. URL: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005781> (дата обращения: 10.02.2020).
22. Cornelissen A., Vogt F.J. The effects of stenting on coronary endothelium from a molecular biological view: Time for improvement? // *Journal of cellular and molecular medicine*. 2019. Volume 23, №1. P. 39-46. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13936> (дата обращения: 28.05.2020).
23. Farsky P.S., Hirata M.H., Arnoni R.T. et al. Persistent Inflammatory Activity in Blood Cells and Artery Tissue from Patients with Previous Bare Metal Stent // *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2018. Volume 111, №2. P. 134-141. URL: <https://doi.org/10.5935/abc.20180119> (дата обращения: 27.05.2020).
24. Gan J., Li P. Rosuvastatin suppresses platelet-derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration via the MAPK signaling pathway // *Experimental and therapeutic medicine*. 2013. Volume 6, №4. P. 899-903. URL: <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1265> (дата обращения: 07.02.2020).
25. Gilard M., Barragan P., Noryani Arif A.L., Noor Hussam A., Majwal T. et al. 6- Versus 24-Month Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stents in Patients Nonresistant to Aspirin: The Randomized, Multicenter ITALIC Trial // *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. Volume 65, №8. P. 787-790. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.11.008> (дата обращения: 10.02.2020).
26. Habara M., Terashima M., Nasu K. et al. Morphological differences of tissue characteristics between early, late, and very late restenosis lesions after first generation drug-eluting stent implantation: an optical coherence tomography study // *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013. Volume 14, №3. P. 276-284. URL: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes183> (дата обращения: 04.02.2020).
27. He M., Gong Y., Shi J. et al. Plasma microRNAs as potential noninvasive biomarkers for in-stent restenosis // *PLoS One*. 2014. Volume 9, №11. C. e112043. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112043> (дата обращения: 07.02.2020).
28. Hong S.J., Choi S.Ch., Cho J.Y. et al. Pioglitazone Increases Circulating MicroRNA-24 With Decrease in Coronary Neointimal Hyperplasia in Type 2 Diabetic Patients – Optical Coherence Tomography Analysis // *Circulation Journal*. 2015. Volume 89, №4. P. 880-888. URL: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0964> (дата обращения: 28.05.2020).
29. Junkar I., Kulkarni M., Benčina M. et al. Titanium Dioxide Nanotube Arrays for Cardiovascular Stent Applications // *ACS omega*. 2020. Volume 5, №13. P. 7280–7289. URL: <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b04118> (дата обращения: 17.06.2020).
30. Kavitha S., Sridhar M.G., Satheesh S. Periprocedural plasma fibrinogen levels and coronary stent outcome // *Indian heart journal*. 2015. Volume 67, №5. P. 440-443. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.06.006> (дата обращения: 05.02.2020).
31. Kedhi E., Geneux P., Palmerini T. et al. Impact of coronary lesion complexity on drug-eluting stent outcomes in patients with and without diabetes mellitus: analysis from 18 pooled randomized trials // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Volume 63, №20. P. 2111-2118. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.064> (дата обращения: 28.05.2020).
32. Lee S.Y., Hong M.K., Jang Y. Formation and Transformation of Neointima after Drug-eluting Stent

Implantation: Insights from Optical Coherence Tomographic Studies // Korean circulation journal. 2017. Volume 47, №6. P. 823–832. URL: <https://doi.org/10.4070/kcj.2017.0157> (дата обращения: 28.05.2020).

33. Lee S.Y., Shin D.H., Kim J.S. et al. Optical coherence tomographic observation of morphological features of neointimal tissue after drug-eluting stent implantation // Yonsei medical journal. 2014. Volume 55, №4. P. 944–952. URL: <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.4.944> (дата обращения: 28.05.2020).

34. Lim K.S., Jeong M.H. Histopathological Comparison among Biolimus, Zotarolimus and Everolimus-Eluting Stents in Porcine Coronary Restenosis // Korean Circulation Journal. 2013. Volume 43, №11. P. 744–751. URL: <https://doi.org/10.4070/kcj.2013.43.11.744> (дата обращения: 10.02.2020).

35. Liu J., Li M., Lu H. et al. Effects of Probuocol on Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS ONE. 2015. Volume 10, №4. e0124021. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124021> (дата обращения: 28.05.2020).

36. Lovren F., Pan Y., Quan A. et al. MicroRNA-145 targeted therapy reduces atherosclerosis // Circulation. 2012. Volume 126, №11. P. S81–S90. URL: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084186> (дата обращения: 07.02.2020).

37. Maayas F.A., Al-Jarrah M.I. Level and significance of plasma myeloperoxidase and the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with coronary artery disease // Experimental and therapeutic medicine. 2014. Volume 8, №6. P. 1951–1957. URL: <https://doi.org/10.3892/etm.2014.2034> (дата обращения: 05.02.2020).

38. Montalescot G., Brieger D., Dalby A.J., Park S.-J., Mehran R. Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Review of the Evidence // Journal of the American College of Cardiology. 2015. Volume 66, №7. P. 832–847. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.053> (дата обращения: 10.02.2020).

39. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // European heart journal. 2019. Volume 40, №2. P. 87–165. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394> (дата обращения: 28.05.2020).

40. O'Sullivan J.F., Neylon A., McGorrian C. et al. MicroRNA expression in coronary artery disease // Microna. 2014. Volume 2, №3. P. 205–211. URL: <https://doi.org/10.2174/22115366113026660018> (дата обращения: 07.02.2020).

41. Omeh D.J., Shlofmitz E. Restenosis // StatPearls Publishing. FL. 2020. 20 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545139> (дата обращения: 15.02.2020).

42. Paramasivam G., Devasia T., Jayaram A. et al. In-stent restenosis of drug-eluting stents in patients with diabetes mellitus: Clinical presentation, angiographic features, and outcomes // Anatolian journal of cardiology. 2020. Volume 23, №1. P. 28–34. URL: <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2019.72916> (дата обращения: 17.06.2020).

43. Pendyala L.K., Loh J.P., Kitabata H. et al. The impact of diabetes mellitus on long-term clinical outcomes after percutaneous coronary saphenous vein graft interventions in the drug-eluting stent era // Journal of interventional cardiology. 2014. Volume 27, №4. P. 391–398. URL: <https://doi.org/10.1111/joic.12136> (дата обращения: 28.05.2020).

44. Peng N., Liu W., Li Z. et al. Drug-Coated Balloons versus Everolimus-Eluting Stents in Patients with In-Stent Restenosis: A Pair-Wise Meta-Analysis of Randomized Trials // Cardiovascular therapeutics. 2020. Volume 2020. URL: <https://doi.org/10.1155/2020/1042329> (дата обращения: 17.06.2020).

45. Pleva L., Kukla P., Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review // Journal of geriatric cardiology. 2018. Volume 15, №2. P. 173–184. URL: <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.02.007> (дата обращения: 28.05.2020).

46. Ren J., Zhang J., Xu N. et al. Signature of circulating microRNAs as potential biomarkers in vulnerable coronary artery disease // PLoS One. 2013. Volume 8, №12. P. e80738-1-13. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080738> (дата обращения: 05.02.2020).

47. Schulte C., Karakas M., Zeller T. MicroRNAs in vascular disease – clinical application // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2017. Volume 55, №5. P. 687–704. URL: <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/55/5/article-p687.xml> (дата обращения: 07.02.2020).

48. Song J.B., Shen J., Fan J. et al. Effects of a Matrix Metalloproteinase Inhibitor-Eluting Stent on In-Stent Restenosis // Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2020. Volume 112. P. e922556-1-17. URL: <https://doi.org/10.12659/MSM.922556> (дата обращения: 10.04.2020).

49. Sun J., Yu H., Liu H. et al. Correlation of pre-operative circulating inflammatory cytokines with restenosis and rapid angiographic stenotic progression risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents // Journal of clinical laboratory analysis. 2020. Volume 34, №3. URL: <https://doi.org/10.1002/jcla.23108> (дата обращения: 27.05.2020).

50. Tahir H., Bona-Casas C., Hoekstra A.G. Modelling the effect of a functional endothelium on the development of in-stent restenosis // PLoS One. 2013. Volume 8, №6. e66138. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066138> (дата обращения: 02.02.2020).

51. Tang L., Cui Q.W., Liu D.P., Fu Y.Y. The number of stents was an independent risk of stent restenosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention // Medicine (Baltimore). 2019. Volume 98, №50. e18312. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018312> (дата обращения: 09.02.2020).

52. Turak O., Ozcan F., Isleyen A. et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis // The American Journal of Cardiology. 2012. Volume 110, №10. P. 1405–1410. URL: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.07.003> (дата обращения: 03.02.2020).

53. Verschuren Jeffrey J. W., Trompet S. Postmus I. Systematic Testing of Literature Reported Genetic Variation Associated with Coronary Restenosis: Results of the GENDER Study // *PLoS One*. 2012. Volume 7, №8. e42401. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042401> (дата обращения: 07.02.2020).
54. Wang B.J., Liu J., Geng J., Zhang Q., Hu T.T., Xu B. Association between three interleukin-10 gene polymorphisms and coronary artery disease risk: a meta-analysis // *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015. Volume 8, №10. P. 17842-17855. PMID: 26770379; PMCID: PMC4694279.
55. Wang S., Dai Y., Chen L., Dong Z. et al. Genetic polymorphism of angiotensin converting enzyme and risk of coronary restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasties: evidence from 33 cohort studies // *PLoS One*. 2013. Volume 8. e75285. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075285> (дата обращения: 05.02.2020).
56. World Health Organization. About cardiovascular diseases (сайт). 2020. URL: [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cvd/en/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/) (дата обращения: 01.02.2020).
57. Yalcin A.A., Topuz M. Role of insulin-like growth factor 1 in stent thrombosis under effective dual antiplatelet therapy // *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2014. Volume 10, №4. P. 242-249. URL: <https://doi.org/10.5114/pwki.2014.46765> (дата обращения: 09.02.2020).
58. Yu X., He J., Luo Y. et al. Influence of diabetes mellitus on long-term outcomes of patients with unprotected left main coronary artery disease treated with either drug-eluting stents or coronary artery bypass grafting // *International heart journal*. 2015. Volume 56, №1. P. 43-48. URL: <https://doi.org/10.1536/ihj.14-193> (дата обращения: 28.05.2020).
59. Yuepeng J., Zhao X., Zhao Y., Li L. Gene polymorphism associated with TNF- $\alpha$  (G308A) IL-6 (C174G) and susceptibility to coronary atherosclerotic heart disease: A meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2019. Volume 98, №23. P. e13813-1-9. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013813> (дата обращения: 07.02.2020).
60. Zhang M.M., Zheng Y.Y., Gao Y. et al. Heme oxygenase-1 gene promoter polymorphisms are associated with coronary heart disease and restenosis after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis // *Oncotarget*. 2016. Volume 7, №50. P. 83437-83450. URL: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13118> (дата обращения: 07.02.2020).
61. Zhao L., Zhu W., Zhang X., He, D. et al. Effect of diabetes mellitus on long-term outcomes after repeat drug-eluting stent implantation for in-stent restenosis // *BMC cardiovascular disorders*. 2017. Volume 17, №1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0445-6> (дата обращения: 28.05.2020).
62. Zheng D., Zeng F. Baseline elevated Lp-PLA2 is associated with increased risk for re-stenosis after stent placement // *Lipids in Health and Disease*. 2014. Volume 13. C. 41. URL: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-41> (дата обращения: 07.02.2020).
63. Zholdybayeva, E.V., Talzhanov, Y.A., Aitkulova, A.M. et al. Genetic risk factors for restenosis after percutaneous coronary intervention in Kazakh population // *Human Genomics*. 2016. Volume 10. №1. C. 15. URL: <https://doi.org/10.1186/s40246-016-0077-z> (дата обращения: 07.02.2020).
64. Zhou S., Mu G., Wei Sh. et al. Associations Between Polymorphisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase, Matrix Metalloproteinase 3, Angiotensinogen, and Angiotensin II Type 1 Receptor and Risk of Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-analysis // *Clinical Therapeutics*. 2020. Volume 42, №3. P. 458-474. URL: <https://doi.org/10.1016/J.CLINTHERA.2020.01.018> (дата обращения: 10.04.2020).
65. Zhu M., Yang M., Lin J., Zhu H., Lu Y., Wang B., Xue Y., Fang C., Tang L., Xu B., Jiang J., Chen X. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting // *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system*. 2017. Volume 18, №1. URL: <https://doi.org/10.1177/1470320316688774> (дата обращения: 07.02.2020).
66. Zhu X., Chen Y., Xiang L. et al. The long-term prognostic significance of high-sensitive C-reactive protein to in-stent restenosis // *Medicine (Baltimore)*. 2018. Volume 97, №27. e10679. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010679> (дата обращения: 28.05.2020).

#### Reference:

1. Alimov D.A., Zhalalov B.Z., Ganiev U.Sh. Restenoz stenta s tochki zreniya endotelial'noi disfunktsii [Stent restenosis in terms of endothelial dysfunction]. *Vestnik ekstretnoi meditsiny* [Bulletin of emergency medicine]. 2017. №3. P. 109-112. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/restenoz-stenta-s-tochki-zreniya-endotelialnoy-disfunktsii> (accessed: 28.05.2020). [in Russian]
2. Berezovskaya G.A., Ganyukov V.I., Karpenko M.A. Restenosis and thrombosis inside the stent: pathogenetic mechanisms of development and prognostic markers [Restenoz i tromboz vnuti stenta: patogeneticheskie mekhanizmy razvitiya i prognosticheskie markery]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2012. №6. P. 91-95. URL: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2012-6-91-95> (accessed: 05.02.2020). [in Russian]
3. Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Suvorova A.A., Gritsenko O.V., Subbotin E.A. Gendernye razlichiya faktorov riska restenoza koronarnykh arteriy posle ikh stentirovaniya u patsientov s ozhireniem [Gender differences in risk factors for coronary artery restenosis after stenting in obese patients]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2012. №5. P. 64-69. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7218> (accessed: 03.02.2020). [in Russian]
4. Vintzenko S.I., Ogorodova L.M., Rukin K.Yu., Petrova I.V. Rol' geneticheskikh faktorov v mekhanizmakh razvitiya remodelirovaniya koronarnykh arterii posle implantirovaniya stentov [The role of genetic factors in the mechanisms of development of coronary artery remodeling after stent implantation]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*.

[Bulletin of Siberian medicine]. 2015. №1. P. 102-109. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-geneticheskikh-faktorov-v-mehanizmah-razvitiya-remodelirovaniya-koronarnykh-arteriy-posle-implantirovaniya-stentov> (accessed: 03.02.2020). [in Russian]

5. Iskhakov M.M., Tagirova D.R., Gazizov N.V. et al. Fenomen «No-reflow»: klinicheskie aspekty neudachi reperfuzii [“No-reflow” phenomenon: clinical aspects of reperfusion failure]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2015. Volume 96, №3. P. 391-396. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenomen-no-reflow-klinicheskie-aspekty-neudachi-reperfuzii> (accessed: 02.02.2020). [in Russian]

6. Kozlov S.G., Gabbasov Z.A., Byazrova S.V. Izbytochnoe obrazovanie konechnykh produktov glikirovaniya kak vozmozhnaya prichina povyshennogo riska vozniknoveniya restenoza posle stentirovaniya koronarnykh arterii u bol'nykh sakharnym diabetom [Excessive formation of end products of glycation as a possible cause of an increased risk of restenosis after stenting of coronary arteries in patients with diabetes]. *Ateroskleroz i dislipidemii* [Atherosclerosis and dyslipidemias]. 2015. №3. P. 5-13. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izbytochnoe-obrazovanie-konechnykh-produktov-glikirovaniya-kak-vozmozhnaya-prichina-povyshennogo-riska-vozniknoveniya-restenoza-posle> (accessed: 27.05.2020). [in Russian]

7. Maylyan D.E., Afanasyev Yu.I., Gagarina D.O., Maylyan E.A. Sovremennoe sostoyanie problemy in-stent restenozov [The current state of the problem of in-stent restenosis]. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. [Scientific statements of BelSU]. Series: Medicine. Pharmacy. 2015. Volume 30, №10(207). P. 12-15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-problemy-in-stent-restenozov> (accessed: 03.02.2020). [in Russian]

8. Plechev V.V., Risberg R.Yu., Buzaev I.V., Nigmatullin M.R. Prognozirovaniye restenoza v koronarnom stente pri ostrom koronarnom sindrome [Prediction of restenosis in the coronary stent in acute coronary syndrome]. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana* [Medical Bulletin of Bashkortostan]. 2018. Volume 12, №4. P. 14-17. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovaniye-restenoza-v-koronarnom-stente-pri-ostrom-koronarnom-sindrome> (accessed: 04.02.2020). [in Russian]

9. Proskuryakov A.I., Mironenko S.P., Osiev A.G. Kliniko-immunologicheskie aspekty formirovaniya restenoza posle koronarnogo stentirovaniya pri IBS [Clinical and immunological aspects of the formation of restenosis after coronary stenting in coronary heart disease]. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2013. №3. P. 8-16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-immunologicheskie-aspekty-formirovaniya-restenoza-posle-koronarnogo-stentirovaniya-pri-ibs> (accessed: 05.02.2020). [in Russian]

10. Samko A.N., Merkulov E.V., Vlasov V.M., Filatov D.N. Restenoz: prichiny i mekhanizmy razvitiya pri razlichnykh vidakh endovaskulyarnogo lecheniya // [Restenosis: causes and developmental mechanisms in various types of endovascular treatment]. *Ateroskleroz i dislipidemii* [Atherosclerosis and dyslipidemia]. 2014. №1. P. 5-8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/restenoz-prichiny-i-mekhanizmy-razvitiya-pri-razlichnykh-vidah>

endovaskulyarnogo-lecheniya (accessed: 03.02.2020). [in Russian]

11. Ang L., Behnamfar O., Palakodeti S., et al. Elevated Baseline Serum Fibrinogen: Effect on 2-Year Major Adverse Cardiovascular Events Following Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American Heart Association*. 2015. Volume 6, №11. P. e006580-1-9. URL: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006580> (accessed: 03.02.2020).

12. Byrne R.A., Joner M.I., Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *European Heart Journal*. 2015. Volume 36, №47. P. 3320-3331. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv511> (accessed: 28.05.2020).

13. Cai A., Li L. Baseline LDL-C and Lp(a) Elevations Portend a High Risk of Coronary Revascularization in Patients after Stent Placement. *Journal of Disease Markers*. 2013. Volume 35, №6. P. 857-862. URL: <https://doi.org/10.1155/2013/472845> (accessed: 07.02.2020).

14. Çakmak H.A., Demir M. MicroRNA and Cardiovascular Diseases. *Balkan medical journal*. 2020. Volume 37, №2. P. 60-71. URL: <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94> (accessed: 03.02.2020).

15. Canfield J., Totary-Jain H. 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions. *Journal of personalized medicine*. 2018. Volume 8, №4. URL: <https://doi.org/10.3390/jpm8040033> (accessed: 27.05.2020).

16. Chang M., Park D.W. Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug Eluting Stents: Shorter or Longer? *Journal of Cardiology and Therapy*. 2014, №3:1-12. URL: <https://doi.org/10.1007/s40119-014-0030-y> (accessed: 10.02.2020).

17. Chen Y.L., Fan J., Chen G. et al. Polymer-free drug-eluting stents versus permanent polymer drug-eluting stents: An updated meta-analysis. *Medicine*. 2019. Volume 98, №15. e15217. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015217> (accessed: 17.06.2020).

18. Cheng G., Chang F.J., Wang Y. et al. Factors Influencing Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Heart Disease: A Clinical Trial Based on 1-Year Follow-Up. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2019. Volume 25. P. 240-247. URL: <https://doi.org/10.12659/MSM.908692> (accessed: 17.06.2020).

19. Cheng L.Y., Wang Y.C., Chen M.H., Tung F.I., Chiu K.M., Liu T.Y. An Engineered Gene Nanovehicle Developed for Smart Gene Therapy to Selectively Inhibit Smooth Muscle Cells: An In Vitro Study. *International journal of molecular sciences*. 2020. Volume 21, №4. P. 1530-1-19. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21041530> (accessed: 04.02.2020).

20. Cho K.I., Ann S.H., Singh G.B. et al. Combined Usefulness of the Platelet-to-Lymphocyte Ratio and the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Long-Term Adverse Events in Patients Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention with a Drug-Eluting Stent. *PLoS One*. 2015. Volume 10, №7. P. 558-564. URL:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133934> (accessed: 10.02.2020).

21. Christ G., Siller-Matula J.M., Francesconi M. et al. Individualising dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: the IDEAL-PCI registry. *BMJ Open*. 2014. Volume 4, №10. P. 198-202. URL: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005781> (accessed: 10.02.2020).

22. Cornelissen A., Vogt F.J. The effects of stenting on coronary endothelium from a molecular biological view: Time for improvement? *Journal of cellular and molecular medicine*. 2019. Volume 23, №1. P. 39-46. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13936> (accessed: 28.05.2020).

23. Farsky P.S., Hirata M.H., Arnoni R.T. et al. Persistent Inflammatory Activity in Blood Cells and Artery Tissue from Patients with Previous Bare Metal Stent. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2018. Volume 111, №2. P. 134-141. URL: <https://doi.org/10.5935/abc.20180119> (accessed: 27.05.2020).

24. Gan J., Li P. Rosuvastatin suppresses platelet-derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration via the MAPK signaling pathway. *Experimental and therapeutic medicine*. 2013. Volume 6, №4. P. 899-903. URL: <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1265> (accessed: 07.02.2020).

25. Gilard M., Barragan P., Noryani Arif A.L., Noor Hussam A., Majwal T. et al. 6- Versus 24-Month Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stents in Patients Nonresistant to Aspirin: The Randomized, Multicenter ITALIC Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. Volume 65, №8. P. 787-790. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.11.008> (accessed: 10.02.2020).

26. Habara M., Terashima M., Nasu K. et al. Morphological differences of tissue characteristics between early, late, and very late restenosis lesions after first generation drug-eluting stent implantation: an optical coherence tomography study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013. Volume 14, №3. P. 276-284. URL: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes183> (accessed: 04.02.2020).

27. He M., Gong Y., Shi J. et al. Plasma microRNAs as potential noninvasive biomarkers for in-stent restenosis. *PLoS One*. 2014. Volume 9, №11. C. e112043. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112043> (accessed: 07.02.2020).

28. Hong S.J., Choi S.Ch., Cho J.Y. et al. Pioglitazone Increases Circulating MicroRNA-24 With Decrease in Coronary Neointimal Hyperplasia in Type 2 Diabetic Patients – Optical Coherence Tomography Analysis. *Circulation Journal*. 2015. Volume 89, №4. P. 880-888. URL: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0964> (accessed: 28.05.2020).

29. Junkar I., Kulkarni M., Benčina M. et al. Titanium Dioxide Nanotube Arrays for Cardiovascular Stent Applications. *ACS omega*. 2020. Volume 5, №13. P. 7280–7289. URL: <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b04118> (accessed: 17.06.2020).

30. Kavitha S., Sridhar M.G., Satheesh S. Periprocedural plasma fibrinogen levels and coronary stent

outcome. *Indian heart journal*. 2015. Volume 67, №5. P. 440-443. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.06.006> (accessed: 05.02.2020).

31. Kedhi E., Genereux P., Palmerini T. et al. Impact of coronary lesion complexity on drug-eluting stent outcomes in patients with and without diabetes mellitus: analysis from 18 pooled randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Volume 63, №20. P. 2111-2118. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.064> (accessed: 28.05.2020).

32. Lee S.Y., Hong M.K., Jang Y. Formation and Transformation of Neointima after Drug-eluting Stent Implantation: Insights from Optical Coherence Tomographic Studies. *Korean circulation journal*. 2017. Volume 47, №6. P. 823–832. URL: <https://doi.org/10.4070/kcj.2017.0157> (accessed: 28.05.2020).

33. Lee S.Y., Shin D.H., Kim J.S. et al. Optical coherence tomographic observation of morphological features of neointimal tissue after drug-eluting stent implantation. *Yonsei medical journal*. 2014. Volume 55, №4. P. 944–952. URL: <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.4.944> (accessed: 28.05.2020).

34. Lim K.S., Jeong M.H. Histopathological Comparison among Biolimus, Zotarolimus and Everolimus-Eluting Stents in Porcine Coronary Restenosis. *Korean Circulation Journal*. 2013. Volume 43, №11. P. 744-751. URL: <https://doi.org/10.4070/kcj.2013.43.11.744> (accessed: 10.02.2020).

35. Liu J., Li M., Lu H. et al. Effects of Probucol on Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015. Volume 10, №4. e0124021. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124021> (accessed: 28.05.2020).

36. Lovren F., Pan Y., Quan A. et al. MicroRNA-145 targeted therapy reduces atherosclerosis. *Circulation*. 2012. Volume 126, №11. P. S81-S90. URL: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084186> (accessed: 07.02.2020).

37. Mayyas F.A., Al-Jarrah M.I. Level and significance of plasma myeloperoxidase and the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with coronary artery disease. *Experimental and therapeutic medicine*. 2014. Volume 8, №6. P. 1951-1957. URL: <https://doi.org/10.3892/etm.2014.2034> (accessed: 05.02.2020).

38. Montalescot G., Brieger D., Dalby A.J., Park S-J., Mehran R. Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Review of the Evidence. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. Volume 66, №7. P. 832-847. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.053> (accessed: 10.02.2020).

39. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal*. 2019. Volume 40, №2. P. 87-165. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394> (accessed: 28.05.2020).

40. O'Sullivan J.F., Neylon A., McGorrian C. et al. MicroRNA expression in coronary artery disease. *Microna*. 2014. Volume 2, №3. P. 205-211. URL:



<https://doi.org/10.2174/22115366113026660018> (accessed: 07.02.2020).

41. Omeh D.J., Shlofmitz E. Restenosis. *StatPearls Publishing*. FL. 2020. 20 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545139> (accessed: 15.02.2020).

42. Paramasivam G., Devasia T., Jayaram A. et al. In-stent restenosis of drug-eluting stents in patients with diabetes mellitus: Clinical presentation, angiographic features, and outcomes. *Anatolian journal of cardiology*. 2020. Volume 23, №1. P. 28–34. URL: <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2019.72916> (accessed: 17.06.2020).

43. Pendyala L.K., Loh J.P., Kitabata H. et al. The impact of diabetes mellitus on long-term clinical outcomes after percutaneous coronary saphenous vein graft interventions in the drug-eluting stent era. *Journal of interventional cardiology*. 2014. Volume 27, №4. P. 391–398. URL: <https://doi.org/10.1111/joic.12136> (accessed: 28.05.2020).

44. Peng N., Liu W., Li Z. et al. Drug-Coated Balloons versus Everolimus-Eluting Stents in Patients with In-Stent Restenosis: A Pair-Wise Meta-Analysis of Randomized Trials. *Cardiovascular therapeutics*. 2020. Volume 2020. URL: <https://doi.org/10.1155/2020/1042329> (accessed: 17.06.2020).

45. Pleva L., Kukla P., Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review. *Journal of geriatric cardiology*. 2018. Volume 15, №2. P. 173–184. URL: <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.02.007> (accessed: 28.05.2020).

46. Ren J, Zhang J, Xu N. et al. Signature of circulating microRNAs as potential biomarkers in vulnerable coronary artery disease. *PLoS One*. 2013. Volume 8, №12. P. e80738-1-13. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080738> (accessed: 05.02.2020).

47. Schulte C., Karakas M., Zeller T. MicroRNAs in vascular disease – clinical application. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2017. Volume 55, №5. P. 687-704. URL: <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/55/5/article-p687.xml> (accessed: 07.02.2020).

48. Song J.B., Shen J., Fan J. et al. Effects of a Matrix Metalloproteinase Inhibitor-Eluting Stent on In-Stent Restenosis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2020. Volume 112. P. e922556-1-17. URL: <https://doi.org/10.12659/MSM.922556> (accessed: 10.04.2020).

49. Sun J., Yu H., Liu H. et al. Correlation of pre-operative circulating inflammatory cytokines with restenosis and rapid angiographic stenotic progression risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2020. Volume 34, №3. URL: <https://doi.org/10.1002/jcla.23108> (accessed: 27.05.2020).

50. Tahir H., Bona-Casas C., Hoekstra A.G. Modelling the effect of a functional endothelium on the development of in-stent restenosis. *PLoS One*. 2013. Volume 8, №6. e66138. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066138> (accessed: 02.02.2020).

51. Tang L., Cui Q.W., Liu D.P., Fu Y.Y. The number of stents was an independent risk of stent restenosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore)*. 2019. Volume 98, №50. e18312. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018312> (accessed: 09.02.2020).

52. Turak O., Ozcan F., Isleyen A. et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis. *The American Journal of Cardiology*. 2012. Volume 110, №10. P. 1405-1410. URL: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.07.003> (accessed: 03.02.2020).

53. Verschuren Jeffrey J. W., Trompet S. Postmus I. Systematic Testing of Literature Reported Genetic Variation Associated with Coronary Restenosis: Results of the GENDER Study. *PLoS One*. 2012. Volume 7, №8. e42401. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042401> (accessed: 07.02.2020).

54. Wang B.J., Liu J., Geng J., Zhang Q., Hu T.T., Xu B. Association between three interleukin-10 gene polymorphisms and coronary artery disease risk: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015. Volume 8, №10. P. 17842-17855. PMID: 26770379; PMCID: PMC4694279.

55. Wang S., Dai Y., Chen L., Dong Z. et al. Genetic polymorphism of angiotensin converting enzyme and risk of coronary restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasties: evidence from 33 cohort studies. *PLoS One*. 2013. Volume 8. e75285. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075285> (accessed: 05.02.2020).

56. *World Health Organization. About cardiovascular diseases (caum)*. 2020. URL: [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cvd/en/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/) (accessed: 01.02.2020).

57. Yalcin A.A., Topuz M. Role of insulin-like growth factor 1 in stent thrombosis under effective dual antiplatelet therapy. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*. 2014. Volume 10, №4. P. 242-249. URL: <https://doi.org/10.5114/pwki.2014.46765> (accessed: 09.02.2020).

58. Yu X., He J., Luo Y. et al. Influence of diabetes mellitus on long-term outcomes of patients with unprotected left main coronary artery disease treated with either drug-eluting stents or coronary artery bypass grafting. *International heart journal*. 2015. Volume 56, №1. P. 43–48. URL: <https://doi.org/10.1536/ihj.14-193> (accessed: 28.05.2020).

59. Yuepeng J., Zhao X., Zhao Y., Li L. Gene polymorphism associated with TNF- $\alpha$  (G308A) IL-6 (C174G) and susceptibility to coronary atherosclerotic heart disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019. Volume 98, №23. P. e13813-1-9. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013813> (accessed: 07.02.2020).

60. Zhang M.M., Zheng Y.Y., Gao Y. et al. Heme oxygenase-1 gene promoter polymorphisms are associated with coronary heart disease and restenosis after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016. Volume 7, №50. P. 83437-83450. URL: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13118> (accessed: 07.02.2020).

61. Zhao L., Zhu W., Zhang X., He, D. et al. Effect of diabetes mellitus on long-term outcomes after repeat drug-eluting stent implantation for in-stent restenosis. *BMC cardiovascular disorders*. 2017. Volume 17, №1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0445-6> (accessed: 28.05.2020).

62. Zheng D., Zeng F. Baseline elevated Lp-PLA2 is associated with increased risk for re-stenosis after stent placement. *Lipids in Health and Disease*. 2014. Volume 13. C. 41. URL: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-41> (accessed: 07.02.2020).

63. Zholdybayeva, E.V., Talzhanov, Y.A., Aitkulova, A.M. et. al. Genetic risk factors for restenosis after percutaneous coronary intervention in Kazakh population. *Human Genomics*. 2016. Volume 10. №1. C. 15. URL: <https://doi.org/10.1186/s40246-016-0077-z> (accessed: 07.02.2020).

64. Zhou S., Mu G., Wei Sh. et. al. Associations Between Polymorphisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase, Matrix Metalloproteinase 3,

Angiotensinogen, and Angiotensin II Type 1 Receptor and Risk of Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. 2020. Volume 42, №3. P. 458-474. URL: <https://doi.org/10.1016/J.CLINTHERA.2020.01.018> (accessed: 10.04.2020).

65. Zhu M., Yang M., Lin J., Zhu H., Lu Y., Wang B., Xue Y., Fang C., Tang L., Xu B., Jiang J., Chen X. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system*. 2017. Volume 18, №1. URL: <https://doi.org/10.1177/1470320316688774> (accessed: 07.02.2020).

66. Zhu X., Chen Y., Xiang L. et al. The long-term prognostic significance of high-sensitive C-reactive protein to in-stent restenosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018. Volume 97, №27. e10679. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010679> (accessed: 28.05.2020).

**Контактная информация:**

**Землянская Наталья Сергеевна** – Ассистент кафедры общей врачебной практики с курсом доказательной медицины, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, Республика Казахстан.

**Почтовый индекс:** Республика Казахстан, 000001, г. Нур-Султан, пр. Сарыарка, 33, каб. 728.

**E-mail:** zemlyanskaya.n@amu.kz

**Телефон:** 8(7172)44-41-98.

Получена: 25 апреля 2020 / Принята: 2 мая 2020 / Опубликовано online: 31 августа 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.4.005

УДК 616-056.25:612.017.3-07-053.2/.6(048)

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПАТТЕРНЫ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Кристина Г. Влашенюк<sup>1</sup>, Марина А. Моренко<sup>1</sup>,  
Сауле М. Жумамбаева<sup>1</sup>, Рафаил И. Розенсон<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра детских болезней №1,  
г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

### Резюме

**Актуальность:** на сегодняшний день молекулярная диагностика является инновационным подходом, используемым для характеристики молекулярных компонентов каждого аллергена, участвующего в специфическом IgE (sIgE) - опосредованном ответе. В клинической практике компонентная диагностика позволяет врачам повысить точность клинического диагноза, подобрать эффективную терапию и сделать прогноз заболевания.

**Цель:** Анализ литературных данных, посвященных изучению распространенности и модели пищевой аллергии у детей различного возраста.

**Стратегия поиска:** Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, Cochrane Library, GoogleScholar, GoogleAcademia, в электронной научной библиотеке eLibrary.ru, CyberLeninka. Критерии включения: публикации Казахстанских авторов, а также работы ученых ближнего и дальнего зарубежья; полнотекстовые эпидемиологические и клинические исследования. В связи с важностью раскрытия исторической последовательности развития специфической молекулярной аллергодиагностики, глубина поиска составила 10 лет (2010-2020). Исследование было осуществлено путем поиска ключевых слов: молекулярная аллергодиагностика, пищевая аллергия, мажорные пищевые аллергены, специфические IgE. Предпочтение отдавалось работам, имеющим дизайн высокого качества - когортные исследования, систематические обзоры, мета-анализ. В случае их отсутствия, учитывались результаты поперечных исследований. В анализ включены 56 работ.

**Результаты:** молекулярная аллергологическая диагностика является важным шагом в повышении точности определения IgE-опосредованной сенсibilизации при пищевой аллергии. Возможность правильно идентифицировать и характеризовать отдельные аллергены на молекулярном уровне приводит к четкому пониманию механизмов сенсibilизации к пище.

**Выводы:** Выявлены новые инсайты и тренды относительно процесса сенсibilизации, определены новые возможности и эффективность специфической иммунотерапии при использовании рекомбинантных аллергенов.

**Ключевые слова:** молекулярная аллергодиагностика, пищевая аллергия, мажорные пищевые аллергены, специфические IgE.

### Abstract

## MOLECULAR PATTERNS OF FOOD ALLERGY IN CHILDREN: REVIEW

**Kristina G. Vlashenyuk, Marina A. Morenko,  
Saule M. Zhumambayeva, Rafail I. Rozenson**

<sup>1</sup> NJSC "Astana Medical University", Department of children diseases №1,  
Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

**Background:** today molecular diagnosis is an innovative approach, used to characterize the molecular components of each allergen that participate in allergic process and includes specific IgE mediators (sIgE). In clinical practice, component diagnostics allows doctors to increase the accuracy of the clinical diagnosis, choose effective therapy and perform a prognosis of the disease.

**Aim of the study:** to analyze published data regarding the prevalence and patterns of food allergies in children of different ages.

**Search strategy:** Search for scientific publications in the search engines PubMed, Cochrane Library, GoogleScholar, GoogleAcademia, in the electronic scientific library eLibrary.ru, CyberLeninka. Inclusion criteria: publications of Kazakhstan authors, as well as scientific works from closest and far abroad; full-text epidemiological and clinical studies; the search depth was 10 years (2010-2020) due to the importance of revealing the sequence of specific molecular allergy diagnosis historical development. The study was carried out by next keywords searching: molecular allergy diagnosis, food allergy, major food allergens, specific IgE. Preference was given to works with a high-quality design, such as cohort studies, systematic reviews, meta-analysis. In case of absence, the results of cross-sectional studies were taken into account. Our analysis included 56 works.

**Results:** molecular allergological diagnosis is an important step in improving the accuracy of determination of IgE-mediated sensitization in food allergies. The ability to correctly identify and characterize individual allergens at the molecular level leads to a clear understanding of mechanisms in food sensitization.

**Conclusions:** New insights and trends regarding the sensitization process have been identified, new possibilities and effectiveness of specific immunotherapy using recombinant allergens have been identified.

**Key words:** molecular allergy diagnostics, food allergy, major food allergens, specific IgE.

Түйіндеме

## БАЛАЛЫҚ ШАҚТАҒЫ ТАМАҚ АЛЛЕРГИЯСЫНЫҢ МОЛЕКУЛАЛЫҚ ЗАҢДЫЛЫҚТАРЫ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

**Кристина Г. Влащенко, Марина А. Моренко,  
Сауле М. Жумамбаева, Рафаил И. Розенсон**

<sup>1</sup> КеАҚ «Астана медицина университеті», №1 балалар аурулары кафедрасы,  
Нур-Султан, Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі:** бүгінгі күні молекулалық диагностика - бұл нақты IgE (sIgE) негізделген реакцияға қатысатын әр аллергеннің молекулалық компоненттерін сипаттау үшін қолданылатын инновациялық әдіс. Клиникалық тәжірибеде компонентті диагностика дәрігерлерге клиникалық диагноздың дәлдігін арттыруға, тиімді терапияны таңдауға және аурудың болжамын жасауға мүмкіндік береді.

**Мақсаты:** Әр жастағы балалардағы тамақ аллергиясының таралуы мен моделі туралы әдебиеттің талдау жасау.

**Іздеу стратегиясы:** PubMed, Cochrane Library, GoogleScholar, GoogleAcademia іздеу жүйелерінен, eLibrary.ru, CyberLeninka электрондық ғылыми кітапханасынан ғылыми жарияланымдарды іздеу. Қосу критерийлері: қазақстандық авторлардың жарияланымдары, сонымен қатар жақын және алыс шетел ғалымдарының еңбектері; толық мәтінді эпидемиологиялық және клиникалық зерттеулер; нақты молекулалық аллергия диагностикасының дамуының тарихи тізбегін ашудың маңыздылығына байланысты іздеу тереңдігі 10 жыл болды (2010-2020 жж.). Зерттеу негізгі сөздерді іздеу арқылы жүргізілді: молекулалық аллергия диагнозы, тамақ аллергиясы, негізгі тағам аллергендері, нақты IgE. Когорттық зерттеулер, жүйелі шолулар, мета-анализ сияқты жоғары сапалы дизайнмен жұмыс істеуге артықшылық берілді. Олар болмаған жағдайда, көлденең зерттеулердің нәтижелері ескерілді. Талдауға 56 жұмыс кірді.

**Нәтижелер:** молекулалық аллергологиялық диагностика тамақ аллергиясындағы IgE-ді сенсублизацияны анықтау дәлдігін жақсартудағы маңызды қадам болып табылады. Жеке аллергендерді молекулалық деңгейде дұрыс анықтау және сипаттау мүмкіндігі тағамды сенсублизациялау механизмдерін нақты түсінуге әкеледі.

**Қорытынды:** Сезімталдандыру процесіне қатысты жаңа түсініктер мен тенденциялар анықталды, рекомбинантты аллергендерді қолданумен нақты иммунотерапияның жаңа мүмкіндіктері мен тиімділігі анықталды.

**Түйінді сөздер:** молекулалық аллергия диагностикасы, тамақ аллергиясы, негізгі тамақ аллергендері, нақты IgE.

### Библиографическая ссылка:

Влащенко К.Г., Моренко М.А., Жумамбаева С.М., Розенсон Р.И. Молекулярные паттерны пищевой аллергии в детском возрасте: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2020. 4 (Т.22). С. 49-59. doi:10.34689/SH.2020.22.4.005

Vlashenyuk K.G., Morenko M.A., Zhumambayeva S.M., Rozenson R.I. Molecular patterns of food allergy in children: review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 4, pp. 49-59. doi:10.34689/SH.2020.22.4.005

Влащенко К.Г., Моренко М.А., Жумамбаева С.М., Розенсон Р.И. Балалық шақтағы тамақ аллергиясының молекулалық заңдылықтары: әдебиеттерге шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 4 (Т.22). Б. 49-59. doi:10.34689/SH.2020.22.4.005

### Актуальность

Пищевая аллергия является потенциально опасным для жизни заболеванием и серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Стоит отметить, что именно пищевые аллергены являются

наиболее частыми триггерами анафилактических реакций в детской популяции [33].

По данным различных исследований, анафилактический шок является более частым заболеванием, нежели это считалось ранее.

Распространенность анафилаксии по статистическим данным оценивается от 10,5 до 75,1 на 100 000 человек в год [14].

По результатам мета-анализа, посвященного проблеме системных аллергических реакций, оценочная частота летальных исходов из-за пищевой анафилаксии у детей в возрасте до 18 лет в странах с высоким уровнем дохода составила 3,25 на миллион человек в год [48].

Несмотря на то, что имеются многочисленные исследования в области аллергологии, эпидемиологические данные о распространенности пищевой аллергии у детей в возрасте от 0 до 17 лет очень варьируют [23].

Согласно существующим современным данным, за последнее десятилетие распространенность пищевой аллергией в детской популяции, как в развитых, так и в развивающихся странах, резко увеличилась [43].

По результатам исследований распространенности, в среднем в мире пищевая аллергия встречается у 10% детей и 2% взрослых. Некоторые авторы полагают, что аллергия к продуктам животного происхождения обычно возникает у детей в возрасте до 6 лет, а к продуктам растительного происхождения чаще всего возникает у взрослых и детей старше 6 лет. У лиц с аллергическими заболеваниями пищевая аллергия выявляется чаще (в среднем в 12% случаев), чем у лиц без аллергопатологии (3% случаев) [3,26,48].

При этом, по частоте встречаемости и социальной значимости, проблема наиболее актуальна именно в детском возрасте, нежели у взрослых.

**Целью** данного обзора являлся анализ литературных данных, посвященных изучению распространенности и модели пищевой аллергии у детей различного возраста.

**Материалы и методы:** Проведен поиск научных работ в поисковых системах Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, Google Academia, Global Health, в электронной научной библиотеке eLibrary.ru, РИНЦ, CyberLeninka.

**Критерии включения:** Глубина поиска составила 10 лет (2010-2020). Включались публикации на казахском, русском и английском языках; полнотекстовые эпидемиологические и клинические исследования. Предпочтение отдавалось работам высокого качества, таким как когортные исследования, систематические обзоры, мета-анализ. Исследование было осуществлено путем поиска ключевых слов: молекулярная аллергодиагностика, пищевая аллергия, мажорные пищевые аллергены, специфические IgE, дети, детский возраст.

**Критерии исключения:** публикации низкого методологического качества, которые не отражали основной значимости, с неясными и неоднозначными выводами, исследования, проведенные на животных, повторно встречающиеся публикации, материалы конференций и клинические случаи.

В результате поиска нами было идентифицировано всего 450 зарубежных и отечественных публикаций. Из них в данный обзор вошли 56 публикаций с учетом критериев включения и исключения. Алгоритм отбора представлен на рисунке 1.

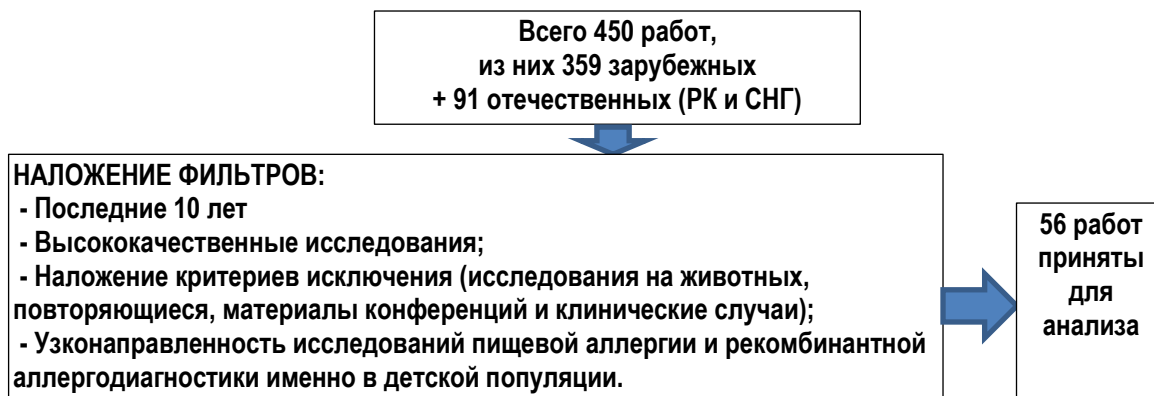


Рисунок 1. Алгоритм отбора научных публикаций.

**Результаты:**

В недавнем систематическом обзоре *B.I. Nwaru* с соавторами проанализировано 42 исследования, и установлено, что распространенность пищевой аллергии в развитых странах среди детей раннего возраста составляет 6–8%, в подростковом возрасте 2–4% [35].

Среди детей, имеющих атопический дерматит, частота пищевой аллергии превышает 30% [2,4]. Так, по данным когортного исследования, проведенного в штате Миннесота, в течение 10-летнего периода проводилось изучение эпидемиологической распространенности, в результате, выявлен

значительный рост заболеваемости пищевой аллергией с 7% до 13,3% [54].

Интересные данные приводят *Iweala* с соавторами в исследовании, проводимом в США в течение нескольких лет, в котором проводили оценку распространенности пищевой аллергии у детей (в возрасте от 0 до 17 лет). Установлено, что со временем пищевая аллергия медленно увеличилась с 3,4% в 1997-1999 до 5,1% в 2009-2011 годах [22].

Не менее убедительные данные имеются и в результатах поперечного исследования последних лет китайских ученых, которые демонстрируют значительно возросшую распространенность пищевой аллергии на

куриное яйцо и коровье молоко у большинства детей в Китайской Народной Республике с 3,5% до 7,7% [21].

#### **Молекулярная диагностика.**

Для разделения истинной сенсibilизации и перекрестных реакций у полисенсibilизированных пациентов при подборе аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), в случае недостаточной информативности традиционных диагностических тестов и клинических данных, применяется молекулярная аллергодиагностика [5, 51].

Разработка метода молекулярной аллергодиагностики началась в середине XX века, в последующем становясь все более качественной, достоверной и специфичной. Нынешняя доступность большого количества аллергенов на рынке существенно усовершенствовала диагностический алгоритм, используемый многими практикующими аллергологами. В конце 1960-х гг. XX века открытие иммуноглобулинов класса E (IgE) представило специфический биомаркер, который мог использоваться для выявления аллергических заболеваний, вызванных аллергенами окружающей среды, в основном белков. Традиционные тесты на определение содержания в сыворотке специфических иммуноглобулинов E, такие как кожный прик-тест или asIgE-тест *in vitro*, основаны на использовании «грубых» экстрактов аллергенных и не аллергенных молекул, полученных из источника. С помощью ДНК-технологий в конце 1980-х гг. аллергенные молекулы были охарактеризованы и клонированы для определения детерминант разнообразных аллергических заболеваний. [52].

Как правило, в названиях аллергенных молекул используется латинское наименование их семейства (род и вид). Например, аллергены, которые начинаются на Phlp, происходят от *Phleum Pratense* (тимофеевка). Для отличия разных аллергенов из одних источников к названию добавляют номер (например, Phlp 1, Phlp 2 и т.д.). Номера присваиваются аллергенам в порядке их открытия. Аллергенные молекулы классифицируют по белковым семействам согласно их структуре и биологической функции [47].

Молекулярная аллергодиагностика позволяет повысить точность диагноза и прогноза при аллергии и играет важную роль в трех ключевых аспектах диагностики:

1) дифференциация истинной сенсibilизации и перекрестной реактивности у полисенсibilизированных пациентов, что улучшает выявление причинных аллергенов;

2) оценка (в отдельных случаях) риска развития острых системных реакций (вместо слабых и местных при пищевой аллергии), что уменьшает необоснованное волнение пациента и необходимость проведения пищевых провокационных тестов;

3) выявление пациентов и причинных аллергенов для аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) [24].

В исследовании *Valenta R. и соавторов* 2010 года освещается методика клонирования и очищения наиболее распространенных аллергенных молекул, а также описываются трехмерные структуры этих молекул, которые в настоящее время уже стабильно производятся промышленным способом [39].

Так, в работах итальянских исследователей *Tripodi S. и соавторов* было установлено, что, используя платформы для единичных или множественных тестов, можно определить наличие антител изотипа IgE против аллергенных молекул. Платформа для единичных исследований позволяет врачу выбрать те аллергенные молекулы, которые необходимы для точного диагноза, установленного на основании истории болезни пациента. Подход с множественными исследованиями позволяет охарактеризовать IgE-ответ на широкий спектр заранее отобранных на чипе аллергенов, независимо от данных истории болезни [46].

*Melioli G. с соавторами* указывают на доступность платформы для множественных исследований – твердофазные иммуноаллергочипы (immuno solid phase allergen chip, ISAC), содержащие более 100 аллергенов из приблизительно 50 источников. Большое количество аллергенов предоставляет исчерпывающую информацию о профиле сенсibilизации пациента. ISAC тест особенно подходит пациентам с комплексным типом сенсibilизации или симптомами поллиноза с мультисенсibilизацией. Технология ISAC, по мнению данных исследователей, считается уникальным передовым методом усовершенствованной диагностики, прогноза и отбора пациентов для АСИТ [31].

В недавнем исследовании австрийских ученых было установлено, что разные молекулы могут иметь общие эпитопы, а одно антитело изотипа IgE может связывать и индуцировать иммунный ответ к аллергенным молекулам со схожими структурами из разных источников аллергенов. Такие перекрестно реактивные аллергены дают ценную информацию относительно сенсibilизации к нескольким разным источникам. Одновременно с этим, некоторые молекулы являются уникальными маркерами для специфических источников аллергенов, позволяя определить первичную сенсibilизацию [50].

На сегодняшний день изучены белки одного семейства, имеющие общие эпитопы и одни и те же sIgE. Также установлены факты связывания белков с похожими структурами аллергенов из разных источников [38].

Эти перекрестно реактивные аллергены предоставляют ценную информацию о потенциальной сенсibilизации и клинических реакциях к нескольким различным источникам. Так, антитела изотипа IgE против аллергена пыльцы березы Bet v 1 из семейства патогенез-ассоциированных белков PR-10 или аллергена яблока Mal d 1 перекрестно реагируют и вызывают чувствительность и к яблоку, и к березе. Стоит отметить, что некоторые перекрестно реактивные молекулы могут вызывать клинически значимые признаки, в то время как другие не вызывают подобных симптомов. Несмотря на то, что исследования в области молекулярной аллергологии не до конца изучены в механизме, управляющем развитием перекрестной реактивности и возникновением симптомов, все же анализ эпитопов ключевых аллергенов может помочь в более детальном раскрытии этого вопроса.

**Паттерны пищевой сенсibilизации.** Важно начать с того, что одни продукты питания содержат

уникальные молекулы аллергенов, чувствительные к нагреванию и действию ферментов желудочно-кишечного тракта, а другие пищевые аллергены в процессе кулинарной обработки продуктов могут практически не разрушаться, и приобретать более аллергенные свойства [36].

По данным многочисленных исследований предыдущего периода, выявлено, что у детей раннего возраста одним из ведущих клинически значимых аллергенов, вызывающих аллергическую реакцию, является **коровье молоко**. По частоте встречаемости на втором месте из пищевых аллергенов выделяют куриное яйцо, пшеницу, орехи, немного реже сою и рыбу [25, 42].

Протеины коровьего молока являются наиболее распространенными пищевыми аллергенами среди младенцев и детей младшего возраста с IgE- и не-IgE-опосредованной пищевой аллергией, а также среди взрослых с эозинофильным эзофагитом. По оценкам международных экспертов, частота распространенности аллергической патологии на коровье молоко варьируется от 0,5% до 2,5% в детской популяции первых нескольких лет жизни [6,33].

В коровьем молоке содержится около 40 белков, которые могут выступать триггерными аллергенами. Стоит отметить, что характер сенсибилизации к отдельным белкам значительно варьируется в зависимости от изучаемой популяции и возраста больного. В большинстве случаев IgE-антитела выявляются к более значимым в количественном отношении фракциям: казеин (Bos d8), бета-лактоглобулин (Bos d5) и альфа-лактальбумин (Bos d4), глобулярные белки и в меньшем количестве бычий сывороточный протеин (Bos d6), лактоферрин (Bos d lactoferrin) [41].

Казеин (Bos d8) – это основной белок молока, который поставляет аминокислоты, углеводы и два неорганических элемента - кальций и фосфор. Фракция казеина очень устойчива к высоким температурам, сохраняя сильное связывание IgE после 90 мин кипения при > 90°C. [8].

При аллергии к нему возможна также повышенная чувствительность к молоку других животных и к сырам (поскольку они содержат казеин). Он не теряет своих свойств при нагревании и даже при кипячении, поэтому при наличии сенсибилизации именно к данному протеину необходимо отказаться как от молока, так и от продуктов, в состав которых он входит [27,37].

Клинически, аллергия к казеину, может манифестировать в виде нарушений функций пищеварительной системы, такими как: гастрит, гастроэнтерит, колит, синдром раздраженной кишки, кожными патологиями и редко дисфункциями со стороны дыхательной системы (бронхиальная астма, аллергический ринит).

Бета-лактоглобулин (Bos d5) – белок из семейства липокалинов, составляет 50% всех сывороточных протеинов и 10% белков цельного молока. Устойчив к действию ферментов желудочно-кишечного тракта. В женском молоке бета-глобулинов нет. В высокогидролизированных смесях Bos d5 содержится в маленьком количестве, а в частично гидролизи-

рованных смесях его концентрация высокая. Бета-лактоглобулин свои аллергенные свойства сохраняет даже после термической обработки, но их становится меньше в молочнокислых продуктах в процессе ферментации (например, в кефире, йогурте) [6].

Альфа-лактальбумин (Bos d4), является белком, присутствующим в молоке почти всех млекопитающих. У приматов экспрессия альфа-лактальбумина повышается в ответ на гормон пролактин и увеличивает выработку лактозы, а также является Ca-зависимым металл протеином, связывает цинк и другие металлы [8].

Лактоферрин является многофункциональным протеином семейства трансферринов. Представляет собой глобулярный гликопротеин с молекулярной массой около 80 кДа, который широко представлен в различных секреторных жидкостях, таких как молоко, слюна, слезы и выделения из носа. Лактоферрин является одним из белков трансферрина, которые переносят железо в клетки и контролируют уровень свободного железа в крови и внешних секрциях. Данный белок является одним из компонентов иммунной системы организма; обладает противомикробной активностью (бактерицид, фунгицид) и является частью врожденной иммунной защиты, главным образом на поверхностях слизистой оболочки. В частности, лактоферрин обеспечивает антибактериальную активность у детей [44].

Бычий сывороточный альбумин (Bos d6), представляет собой глобулярный, водорастворимый, негликозилированный сывороточный белок. Альбумин функционирует главным образом в качестве белка-носителя для жирных кислот, стероидов, и гормонов щитовидной железы в крови и играет ведущую роль в регулировании объема внеклеточной жидкости, поддерживая онкотическое давление плазмы [15].

По литературным данным известно, что протеины коровьего молока классифицируются как пищевые аллергены первого класса по причине их устойчивости к пищеварительным ферментам желудочно-кишечного тракта и термической обработке. Проявлению пищевой аллергии в раннем детском возрасте способствует повышенная проницаемость слизистой стенки кишечника, связанная с недостаточностью барьерной функции желудочно-кишечного тракта из-за его физиологической и иммунной незрелости. У детей раннего возраста с генетической предрасположенностью зачастую выявляется снижение продукции иммуноглобулина (Ig) A и в том числе его секреторной фракции (sIgA), что влечет за собой проникновение пищевых молекул антигенов в кровеносное русло и сенсибилизации [1].

По результатам научных исследований было доказано, что существует высокий риск перекрестной аллергической реакции между овечьим, козьим и коровьим молоком в связи с высокой схожестью между казеинами этих видов молока ученые предполагают, что существуют общие сайты связывания (эпитопы) для IgE, поэтому мероприятия, направленные на профилактику аллергии к коровьему молоку, не могут быть достигнуты путем применения в пищу ребенка козьего, овечьего, кобыльего молока [18].

Напротив, лабораторная и клиническая перекрестная реактивность с молоком от буйвола, осла, кобылы или верблюда очень низкая [29].

Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что аллергия на **куриные яйца** также является одной из самых распространенных пищевых аллергий, которая поражает от 1 до 2% детей в общей популяции. В этих же работах представлены некоторые факты и выводы, о том, что аллергию на яйцо, как и аллергию на коровье молоко, дети часто перерастают в старшем детстве или в подростковом возрасте [12].

В настоящее время описаны 13 белковых аллергенов куриного яйца, среди которых наиболее значимыми являются: овальбумин Gal d2- 54% от общего белка яйца, кональбумин, также известный под названием овотрансферрин Gal d3-12%, овомукоид Gal d1- 11% и лизоцим Gal d4- 3%. Стоит отметить, что высокий уровень специфических IgE к овомукоиду (Gal d1) - иммунодоминантному аллергену, считается фактором риска развития постоянной аллергии на яйца, поскольку структурная модификация Gal d1 имеет устойчивость к химической и термической денатурации [11].

Аллерген (Gal d2) – овальбумин, один из мажорных аллергенов куриного белка. Его содержание в яйце в 5 раз превышает количество овомукоида, который ранее считался наиболее значимым аллергеном куриного белка. Хотя овальбумин является термостабильным белком, по некоторым данным его аллергенность снижается при термической обработке [13].

Аллерген (Gal d3) (кональбумин или овотрансферрин) – протеин, присутствующий в яичном белке, желтке, плазме и обладающий совместным геном с трансферрином куриной сыворотки, однако отмечается лишь частичная перекрестная реактивность данных белков. Физиологическая функция кональбумина заключается в связывании и транспорте железа. Данный вид протеинов относится к термолabileльным белкам, в связи с этим его аллергенные свойства уменьшаются под воздействием высоких температур и пищеварительных ферментов [45].

Другой мажорный аллерген - лизоцим (Gal d4) – относится к глобулярным пептидам, присутствующим в различных тканях и органах млекопитающих. Проявляет антибактериальные свойства и присутствует в сыворотке, слюне и других секретах живых организмов. Лизоцим применяется также в пищевой промышленности как пищевая добавка E1105, биологический катализатор в производстве твердых сыров, в качестве консерванта в фармацевтической промышленности, входит в состав лекарственных препаратов для лечения респираторных заболеваний и используется как местное антисептическое средство [30].

Исследование специфических иммуноглобулинов E к овомукоиду и его линейным эпитопам более полезно в диагностике и прогнозировании аллергии к нагретому белку. На сегодняшний день менеджмент аллергии к куриному яйцу заключается преимущественно в элиминации, что обусловлено сложностью выявления точного причинного аллергена [49].

**Куриное мясо** является одним из часто употребляемых продуктов в детском питании.

Сывороточный альбумин Gal d5, или альфа-левинтин - один из самых распространенных белков плазмы, который поддерживает осмотическое давление, баланс жидкости в сосудах, тканях и является транспортным белком. Gal d5 - частично термолabileльный аллерген, его аллергенные свойства способны уменьшаться более чем на 80% при нагревании до 90 °C в течение 30 минут. Этот белок может прикрепляться к мелким частицам и переноситься по воздуху. Также известно, что перекрестная аллергическая реакция между аллергенами сыворотки курицы может возникать с ингаляционными аллергенами перьевого пыля, а также возможна перекрестная аллергия между разными видами птиц (гусь, утка, индейка, перепелка) [20].

Аллергическая реакция на белки сыворотки курицы может иметь самые различные клинические проявления. При контакте с эпителиальными клетками, куриным пометом или куриными перьями может возникать кашель, удушье, аллергический ринит и конъюнктивит.

Важно отметить недавние исследования, по результатам которых было установлено, что в Германии, Японии и Финляндии **аллергия на пшеницу** занимает третье место в списке наиболее значимых аллергенов в детском возрасте. Распространенность аллергии на пшеницу варьируется в зависимости от возраста и региона от 0,4% до 4% [16,28].

Основными маркерами сенсибилизации к пшенице являются молекулы гТгi a19, гТгi a14. У детей в раннем возрасте с выявленными IgE-антителами к омега-5 глиадину (Тгi a 19) существует высокий риск развития системных аллергических реакций после употребления пшеницы внутрь [40].

Отдельное внимание среди причинно-значимых аллергенов детского возраста занимают **орехи**. По результатам многочисленных исследований, аллергия на орехи является одной из распространенных пищевых аллергий во всем мире, при которой толерантность к аллергенам с возрастом достигается с трудом. Аллергия на грецкий орех зачастую связана с сенсибилизацией к запасным белкам (Jug r1, Jug r2), одновременно с этим (Jug r 3) является одним из самых опасных вариантов пищевой аллергии, тяжесть проявлений которой не зависит от количества употребленного продукта. По данным исследования, опубликованного в 2017 году, для развития аллергии к грецкому ореху у 10% людей, имеющих сенсибилизацию к этому аллергену, необходимо 10,6-14,6 мг белка. У 50% аллергиков реакция возникает при проглатывании 590-650 мг белков грецких орехов. Стоит подчеркнуть, что риск развития симптомов связан не только с сырыми, но и с термически обработанными ядрами, поскольку аллергены, содержащиеся в них, термостабильны и сохраняют все аллергенные свойства даже под действием высоких температур [7].

Поскольку съедание арахиса и фундука детьми с пищевой аллергией потенциально опасно для их жизни, родители детей должны проявлять бдительность в отношении рациона питания своего ребенка. Это может вызвать высокий уровень тревоги и постоянной напряженности. Исходя из этого, голландские ученые *Wieneke T Zijlstra* с соавторами решили оценить



тревогу родителей по поводу пищевой аллергической реакции у ребенка (состояние тревожности) и их личную склонность к тревоге (тревога по признаку). Родительское беспокойство было исследовано снова после пищевых провокаций. 57 детей (в возрасте 3-16 лет, средний возраст 7,2) с подозрением на аллергию на арахис или фундук (средний специфический IgE 20,9) были оценены с помощью двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с пищевой провокацией (DBPCFC). У 32 детей (56%) развилась аллергическая реакция. Все родители заполнили специализированный опросник Спилберга по оценке тревоги (STAI) до испытания, через 2 недели, 3 месяца и 1 год после этого. Средние показатели тревожности в эти моменты сравнивались друг с другом и с общими голландскими нормами. Удалось установить, что тревога по состоянию в группе, которая отказалась от DBPCFC, была сопоставима с контрольной группой, но тревога по признаку была значительно выше ( $p = 0,038$ ). Родители детей с подозрением на аллергию на арахис или фундук демонстрируют высокий уровень тревоги по поводу пищевой аллергической реакции. После DBPCFC тревога была значительно ниже, даже в группе с положительным исходом [56].

Нередкой причиной возникновения аллергических реакций в детском возрасте может стать **арахис**. Основные аллергены арахиса, вызывающие системные аллергические реакции, представлены следующими молекулами: (Ara h1, h2, h3, h9). После любой термической обработки (обжаривание, варка) аллергенные свойства арахиса усиливаются [19].

Из исследований американских ученых стало известно, что с течением времени распространенность аллергии на арахис увеличилась с 0,4% в 1997 году до 0,8% в 2002 году и с 1,4% в 2008 году до 3% в 2014 году [10].

Существенную роль в развитии аллергии у детей в возрасте до 3 лет играет также и **соевый белок**, по причине того, что соя достаточно часто входит в состав продуктов детского питания. Минорный аллерген сои, молекула Gly m4, является маркером перекрестной реактивности. Относится к семейству протеинов PR-10 и представляет гомолог мажорного аллергена пыльцы березы Bet v1. Белки данного семейства теряют свои аллергенные свойства при термической обработке. Сенситизация к молекуле аллергена Gly m4 обычно проявляется в виде орального аллергического синдрома. При этом известно, что сенситизация к молекулам Gly m5 и или Gly m6 связана с тяжелым течением аллергии и высоким риском развития системных аллергических реакций [53].

По данным национального телефонного опроса, проведенного сотрудниками института пищевой аллергии Нью-Йорка (США), с помощью стандартной анкеты было опрошено 5529 семей с приблизительно 14 948 респондентами. Целью исследования было определить, у скольких индивидуумов была выявлена **аллергия на рыбу и морепродукты**, согласно лабораторной диагностике, симптомам и клинической оценке врача. Результаты, сделанные на основании опроса населения, показали, что распространенность аллергии на рыбу и морепродукты в Соединенных Штатах отмечается у 2,3% населения в целом [32].

В рыбе наиболее аллергенными являются саркоплазматические протеины из группы парвальбуминов (Gad c1), которые значимо термостабильны, устойчивы к длительной термообработке и действию пищеварительных ферментов. Учитывая высокую стабильность парвальбумина, пациентам рекомендуется строгая элиминационная диета, поскольку жизнеугрожающим может оказаться даже контакт рыбы с кожей или вдыхание запаха рыбы [9].

**Возможности применения молекулярной аллергодиагностики.** В случаях, когда аллерген точно не установлен, у пациентов с анафилактической реакцией в анамнезе, с идиопатической аллергической реакцией, или анафилаксией, вызванной физической нагрузкой, молекулярное тестирование может помочь точно выявить ответственный аллерген [5,17].

Рассматривая варианты лечения, стоит подробнее остановиться на существующем этиопатогенетическом методе лечения пищевой аллергии – специфической иммунотерапии (СИТ). Так, в систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном *U. Nurmatov с соавторами* в 2017 году на материале 1814 соответствующих работ, выделено 31 подходящее исследование, включающее 25 РКИ и 6 обзоров, с общим числом 1259 пациентов. 25 исследований оценивали оральную иммунотерапию, 5 исследований сублингвальную, и одно исследование накожную иммунотерапию. Большинство исследований было проведено у детей. 27 исследований оценивали десенсибилизацию и 8 выявили низкий ответ после прекращения лечения аллерген-специфической иммунотерапии. Мета-анализ показал значимую пользу в плане десенсибилизации (risk ratio (RR) = 0.16, 95% CI 0.10, 0.26) и позволил предположить, но не подтвердить устойчивую реактивность (RR = 0.29, 95% CI 0.08, 1.13). Авторы заключили, что аллерген-специфическая иммунотерапия может быть эффективна в адрес повышения порога чувствительности и реактивности к различным продуктам у детей с IgE-ассоциированной пищевой аллергией во время и после прекращения курса лечения АСИТ. Однако также это ассоциировано с умеренным риском серьезных системных побочных реакций и существенным повышением малых местных побочных реакций [34].

Многие другие высоко-стандартизированные клинические исследования по АСИТ доказали, что рекомбинантные аллергены являются эффективными и безопасными для иммунотерапии. Это первые вакцины, которые относительно недавно зарегистрированы и стали доступны для клинического использования. Исследования, проведенные с рекомбинантными аллергенами, четко разграничили механизмы, лежащие в основе лечения аллергических заболеваний. Работа по доклиническим характеристикам многочисленных вакцин-кандидатов с перспективными особенностями была завершена с использованием источников аллергенов. На самом деле, несколько исследовательских групп определили клинически значимые аллергены и уже производят их гипоаллергенные версии для повышения безопасности иммунотерапии. Клинические исследования показывают, что рекомбинантные вакцины АСИТ,

которые превосходят существующие АСИТ на основе экстрактов аллергенов, могут быть разработаны для респираторной, пищевой и инсектной аллергии. Аллерген-специфические профилактические стратегии, основанные на использовании рекомбинантных аллергенов и индукции толерантности к Т-клеткам, находятся на горизонте и вполне перспективно обещают, что аллергию можно будет предотвратить и полностью излечить [55].

#### Выводы

Таким образом, обобщенные нами данные о распространенности пищевой аллергии в детском возрасте демонстрируют несомненную актуальность. Обзор вышеуказанных исследований показывает, что на сегодняшний день молекулярная диагностика является революционным шагом, несомненным прорывом в повышении точности диагностики IgE-опосредованной сенсibilизации при пищевой аллергии, и, как результат, повышение эффективности специфической иммунотерапии. В нашей работе выявлены новые инсайты относительно процесса сенсibilизации к различным аллергенам, изучены механизмы, обуславливающие аллергическое воспаление, рассмотрено, как аллерген-специфические подходы могут использоваться для превентивной эрадикации аллергии как таковой.

#### Вклад авторов:

Все авторы в равной мере принимали участие в проведении исследования и написании статьи. **Конфликт интересов** не заявлено.

Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях.

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

#### Литература:

1. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013. №3. С. 36-46.
2. Испаева Ж.Б., Ревякина В.А., Сенцова Т.Б., с соавт. Взаимосвязь пищевой аллергии и атопического дерматита у детей // Вестник Казахского Национального медицинского университета, 2013. №. 4(1). С.183-187.
3. Лусс Л.В. Пищевые аллергены и пищевые добавки: роль в формировании пищевой аллергии и пищевой непереносимости // Эффективная фармакотерапия. 2014. N 33. С. 12-19.
4. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Ерешко О.А., Гордеева И.Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей // Вопросы современной педиатрии. 2017. 16 (3), С. 202-212.
5. Салтабаева У.Ш. Сравнительная оценка эффективности видов аллерген-специфической иммунотерапии при поллинозе: дис. ... докт. философии: 6D110100. Астана, 2017. 211 С.
6. Baroglio C., Giuffrida M.G., Cantisani A., Napolitano L., Bertino E., Fabris C., Conti A. Evidence for a common epitope between bovine alpha-lactalbumin and beta-lactoglobulin // Biol Chem 2014. N 379. P. 1453-1456.
7. Blankestijn M.A., Remington B.C., Houben G.F., et al. Threshold Dose Distribution in Walnut Allergy // J Allergy Clin Immunol Pract. 2017. N5 (2). P. 376-380.
8. Bloom K.A., Huang F.R., Bencharitiwong R., et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity // Pediatr Allergy Immunol. 2014. N 25 (8). P. 740-746.
9. Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W., et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report // J Am Diet Assoc. 2011;111(1):17-27.
10. Bunyavanich S., Rifas-Shiman S.L., Platts-Mills T.A., et al. Peanut allergy prevalence among school-age children in a US cohort not selected for any disease // J Allergy Clin Immunol. 2014. N 134 (3). P. 753-755.
11. Caubet J.C., Kondo Y., Urisu A., Nowak-Węgrzyn A. Molecular diagnosis of egg allergy // Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011. N 11(3). P. 210-215.
12. Caubet J.C., Wang J. Current understanding of egg allergy // Pediatr Clin North Am. 2011. N. 58. (2). P. 427-xi.
13. Chang C., Lahti T., Tanaka T., Nickerson M.T. Egg proteins: fractionation, bioactive peptides and allergenicity // J Sci Food Agric. 2018. N 98. (15). P. 5547-5558.
14. Chipps B.E. Update in pediatric anaphylaxis: a systematic review // Clin Pediatr (Phila) 2013. N 6. P. 451-461
15. Chruszcz M., Kapingidza A.B., Dolamore C., Kowal K. A robust method for the estimation and visualization of IgE cross-reactivity likelihood between allergens belonging to the same protein family // PLoS One. 2018. N. 13. (11). P, e0208276.
16. Ebisawa M., Shibata R., Sato S., Borres M.P., Ito K. Clinical utility of IgE antibodies to ω-5 gliadin in the diagnosis of wheat allergy: a pediatric multicenter challenge study // Int Arch Allergy Immunol. 2012. N 158(1). P. 71-76.
17. Ferreira F., Wolf M., Wallner M. Molecular approach to allergy diagnosis and therapy // Yonsei Med J. 2014. N 55(4) P. 839-852.
18. García B.E., Lizaso M.T. Cross-reactivity Syndromes in Food Allergy // J Investig Allergol Clin Immunol 2011. N 21. P. 162-170.
19. Glaumann S., Nopp A., Johansson S.G., Rudengren M., Borres M.P., Nilsson C. Basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens, IgE-sensitization and DBPCFC in peanut-sensitized children // Allergy. 2012. N 67(2). P. 242-247.
20. Hemmer W., Klug C., Swoboda I. Update on the bird-egg syndrome and genuine poultry meat allergy // Allergo J Int. 2016. N. 25. P. 68-75.
21. Hu Y., Chen J., Li H. Comparison of food allergy prevalence among Chinese infants in Chongqing, 2009 versus 1999 // Pediatr Int 2010. N 52. P. 820-824.
22. Iweala O.I., Choudhary S.K., Commins S.P. Food Allergy // Curr Gastroenterol Rep. 2018 N20 (5) P. 17.
23. Jackson K.D., Howie L.D., Akinbami L.J. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011 // NCHS Data Brief. 2013. N 121. P. 1-8.
24. Jakob T., Forstenlechner P., Matricardi P., Kleine-Tebbe J. Molecular allergy diagnostics using multiplex

assays: methodological and practical considerations for use in research and clinical routine: Part 21 of the Series Molecular Allergology // *Allergo J Int.* 2015. N 24. P. 320-332.

25. *Julie Wang., Jing Lin. et al.* Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy // *Allergy Clin Immunol.* 2010. N 125 (3). P. 695–702.

26. *Keet C.A., Savage J.H., Seopaul S., Peng R.D., Wood R.A., Matsui E.C.* Temporal trends and racial/ethnic disparity in self-reported pediatric food allergy in the United States // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(3):222-229.e3.

27. *Linhardt B., Freidl R., Elisyutina O., Khaitov M., Karaulov A., Valenta R.* Molecular Approaches for Diagnosis, Therapy and Prevention of Cow's Milk Allergy // *Nutrients.* 2019. N. 11(7). P. 1492.

28. *Longo G., Berti I., Burks A.W., Krauss B., Barbi E.* IgE-mediated food allergy in children // *Lancet.* 2013. N 382(9905). P.1656-1664.

29. *Maryniak N.Z., Hansen E.B., Ballegaard A.R., Sancho A.I., Bøgh K.L.* Comparison of the Allergenicity and Immunogenicity of Camel and Cow's Milk-A Study in Brown Norway Rats // *Nutrients.* 2018. N. 10 (12). P. 1903.

30. *Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., et al.* EAACI Molecular Allergology User's Guide // *Pediatr Allergy Immunol.* 2016. N 27 (Suppl 23). P. 1-250.

31. *Melioli G., Canonica G.W., Compalati E., Bonini S.* The added value of allergen microarray technique to the management of poly-sensitized allergic patients // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012. N12. P. 434-439.

32. *Moonesinghe H., Mackenzie H., Venter C., et al.* Prevalence of fish and shellfish allergy: A systematic review // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016. N117(3). P. 264-272.

33. *Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., et al.* EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy // *Allergy.* 2014. N 69 (8). P. 1008-1025.

34. *Nurmatov U., Dhami S., Arasi S., et al.* Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis // *Allergy.* 2017. N 72 (8). P. 1133-1147.

35. *Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., et al.* Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis // *Allergy.* 2014. N 69 (8). P. 992-1007.

36. *Pekar J., Ret D., Untersmayr E.* Stability of allergens // *Mol Immunol.* 2018;100:14-20.

37. *Pomés A., Davies J.M., Gadermaier G., et al.* WHO/IUIS Allergen Nomenclature: Providing a common language // *Mol Immunol.* 2018. N. 100. P. 3-13.

38. *Popescu F.D.* Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens // *World J Methodol.* 2015. N 5(2). P.31-50.

39. *Pree I., Valenta R. et al.* Inhibition of CD23-dependent facilitated allergen binding to B cells following vaccination with genetically modified hypoallergenic Bet v 1 molecules // *Clin Exp Allergy.* 2010. N 40. P. 1346-1352.

40. *Ricci G., Andreozzi L., Cipriani F., Giannetti A., Gallucci M., Caffarelli C.* Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update // *Medicina (Kaunas).* 2019. N 55(7). P. 400.

41. *Schocker F., Kull S., Schwager C., Behrends J., Jappe U.* Individual Sensitization Pattern Recognition to Cow's Milk and Human Milk Differs for Various Clinical Manifestations of Milk Allergy // *Nutrients.* 2019. N 11(6). P. 1331.

42. *Scott H.S.* Food allergies // *Medicine Allergology and Immunology.* 2009. N 28. P. 211-219.

43. *Sicherer S.H., Sampson H.A.* Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. N 141(1). P. 41-58.

44. *Siqueiros-Cendón T., Arévalo-Gallegos S., Iglesias-Figueroa B.F., García-Montoya I.A., Salazar-Martínez J., Rascón-Cruz Q.* Immunomodulatory effects of lactoferrin // *Acta Pharmacol Sin.* 2014. N. 35. (5). P. 557-566.

45. *Tan J.W., Joshi P.* Egg allergy: an update // *J. Paediatr. Child Health.* 2014. N 50 (1). P. 11–50.

46. *Tripodi S., Frediani T., Lucarelli S., Macri F. et al.* Molecular profiles of IgE to Phleum pratense in children with grass pollen allergy: Implications for specific immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. N 129. P. 834-839.

47. *Tscheppe A., Breiteneder H.* Recombinant Allergens in Structural Biology, Diagnosis, and Immunotherapy // *Int Arch Allergy Immunol.* 2017. № 172. (4). P. 187-202.

48. *Umasunthar T., Leonardi-Bee J., Hodes M., et al.* The incidence of food anaphylaxis in people with food allergies: a systematic review and meta-analysis // *Clin Exp Allergy* 2013. N 43. P.1333-1341.

49. *Urisu A., Kondo Y., Tsuge I.* Hen's Egg Allergy. // *Chem Immunol Allergy.* 2015. N. 101. P. 124-130.

50. *Valenta R., Karaulov A., Niederberger V., et al.* Molecular Aspects of Allergens and Allergy // *Adv Immunol.* 2018. N 138. P. 195-256.

51. *Valenta R., Campana R., Focke-Tejkl M.* Vaccine development for allergen-specific immunotherapy based on recombinant allergens and synthetic allergen peptides: Lessons from the past and novel mechanisms of action for the future // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. N 137 (2). P. 351-357.

52. *Valenta R., Lidholm J., Ferreira F. et al.* From allergen genes to allergy vaccines // *Annu Rev Immunol.* 2010. N 28. P. 211-241.

53. *van Zuuren E.J., Terreehorst I., Tupker R.A., Hiemstra P.S., Akkerdaas J.H.* Anaphylaxis after consuming soy products in patients with birch pollinosis // *Allergy.* 2010. N 65(10). P. 1348-1349.

54. *Willits E.K., Park M.A., Hartz M.F., Schleck C.D., Weaver A.L., Joshi A.Y.* Food allergy: a comprehensive population-based cohort study // *Mayo Clin Proc.* 2018. N 93. P. 1423-1430.

55. *Zhernov Y., Curin M., Khaitov M., Karaulov A., Valenta R.* Recombinant allergens for immunotherapy: state of the art // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019. N 19(4). P. 402-414.

56. *Zijlstra W.T., Flinterman A.E., Soeters L., et al.* Parental anxiety before and after food challenges in children with suspected peanut and hazelnut allergy // *Pediatr Allergy Immunol.* 2010. N 21(2). P. 439-445.

**References:**

1. Balabolkin I.I. Pishchevaya allergiya u detei: sovremennye aspekty patogeneza i podkhody k terapii i profilaktike [Food allergy in children: modern aspects of pathogenesis and approaches to therapy and prevention]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* [Immunopathology, allergology, infectology]. 2013. №3. pp. 36-46. [in Russian]
2. Ispaeva ZH.B., Revyakina V.A., Sencova T.B., s soavt. "Vzaimosvyaz' pishchevoi allergii i atopicheskogo dermatita u detei" [Relationship between food allergy and atopic dermatitis in children]. *Vestnik Kazahskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta* [Bulletin of the Kazakh National Medical University], 2013. №. 4(1). pp.183-187. [in Russian]
3. Luss L.V. Pishchevye allergeny i pishchevye dobavki: rol' v formirovanii pishchevoi allergii i pishchevoi neperenosimosti [Food allergens and food supplements: role in formation of food allergy and food intolerance]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective pharmacotherapy]. 2014. N 33. pp. 12-19. [in Russian]
4. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Vishnyova E.A., Ereshko O.A., Gordeeva I.G.. Gastrointestinal'naya pishchevaya allergiya u detei [Gastrointestinal food allergy in children]. *Voprosy sovremennoi pediatrii* [Questions of modern pediatrics]. 2017. 16 (3), pp. 202-212. [in Russian]
5. Saltabaeva U.S.H. *Sravnitel'naya otsenka effektivnosti vidov allergen-spezificheskoi immunoterapii pri pollinoze* [comparative evaluation of different allergen specific immunotherapy types in pollinosis]: dis. ... dokt. filosofii: 6D110100. Astana, 2017. 211 S. [in Russian]
6. Baroglio C., Giuffrida M.G., Cantisani A., Napolitano L., Bertino E., Fabris C., Conti A. Evidence for a common epitope between bovine alpha-lactalbumin and beta-lactoglobulin. *Biol Chem* 2014. N 379. P. 1453-1456.
7. Blankestijn M.A., Remington B.C., Houben G.F., et al. Threshold Dose Distribution in Walnut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. N5 (2). P. 376-380.
8. Bloom K.A., Huang F.R., Bencharitwong R., et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014. N 25 (8). P. 740-746.
9. Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W., et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Am Diet Assoc*. 2011;111(1):17-27.
10. Bunyavanich S., Rifas-Shiman S.L., Platts-Mills T.A., et al. Peanut allergy prevalence among school-age children in a US cohort not selected for any disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014. N 134 (3). P. 753-755.
11. Caubet J.C., Kondo Y., Urisu A., Nowak-Węgrzyn A. Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011. N 11(3). P. 210-215.
12. Caubet J.C., Wang J. Current understanding of egg allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011. N. 58. (2). P. 427-xi.
13. Chang C., Lahti T., Tanaka T., Nickerson M.T. Egg proteins: fractionation, bioactive peptides and allergenicity. *J Sci Food Agric*. 2018. N 98. (15). P. 5547-5558.
14. Chipps B.E. Update in pediatric anaphylaxis: a systematic review. *Clin Pediatr (Phila)* 2013. N 6. P. 451-461
15. Chruszcz M., Kapingidza A.B., Dolamore C., Kowal K. A robust method for the estimation and visualization of IgE cross-reactivity likelihood between allergens belonging to the same protein family. *PLoS One*. 2018. N. 13. (11). P. e0208276.
16. Ebisawa M., Shibata R., Sato S., Borres M.P., Ito K. Clinical utility of IgE antibodies to ω-5 gliadin in the diagnosis of wheat allergy: a pediatric multicenter challenge study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012. N 158(1). P. 71-76.
17. Ferreira F., Wolf M., Walner M. Molecular approach to allergy diagnosis and therapy. *Yonsei Med J*. 2014. N 55(4) P. 839-852.
18. García B.E., Lizaso M.T. Cross-reactivity Syndromes in Food Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011. N 21. P. 162-170.
19. Glaumann S., Nopp A., Johansson S.G., Rudengren M., Borres M.P., Nilsson C. Basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens, IgE-sensitization and DBPCFC in peanut-sensitized children. *Allergy*. 2012. N 67(2). P. 242-247.
20. Hemmer W., Klug C., Swoboda I. Update on the bird-egg syndrome and genuine poultry meat allergy. *Allergo J Int*. 2016. N. 25. P. 68-75.
21. Hu Y., Chen J., Li H. Comparison of food allergy prevalence among Chinese infants in Chongqing, 2009 versus 1999. *Pediatr Int* 2010. N 52. P. 820-824.
22. Iweala O.I., Choudhary S.K., Commins S.P. Food Allergy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018 N20 (5) P. 17.
23. Jackson K.D., Howie L.D., Akinbami L.J. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. *NCHS Data Brief*. 2013. N 121. P. 1-8.
24. Jakob T., Forstenlechner P., Matricardi P., Kleine-Tebbe J. Molecular allergy diagnostics using multiplex assays: methodological and practical considerations for use in research and clinical routine: Part 21 of the Series Molecular Allergology. *Allergo J Int*. 2015. N 24. P. 320-332.
25. Julie Wang., Jing Lin. et al. Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. *Allergy Clin Immunol*. 2010. N 125 (3). P. 695-702.
26. Keet C.A., Savage J.H., Seopaul S., Peng R.D., Wood R.A., Matsui E.C. Temporal trends and racial/ethnic disparity in self-reported pediatric food allergy in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(3):222-229.e3.
27. Linhart B., Freidl R., Elisyutina O., Khaitov M., Karaulov A., Valenta R. Molecular Approaches for Diagnosis, Therapy and Prevention of Cow's Milk Allergy. *Nutrients*. 2019. N. 11(7). P. 1492.
28. Longo G., Berti I., Burks A.W., Krauss B., Barbi E. IgE-mediated food allergy in children. *Lancet*. 2013. N 382(9905). P.1656-1664.
29. Maryniak N.Z., Hansen E.B., Ballegaard A.R., Sancho A.I., Bøgh K.L. Comparison of the Allergenicity and Immunogenicity of Camel and Cow's Milk-A Study in Brown Norway Rats. *Nutrients*. 2018. N. 10 (12). P. 1903.
30. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016. N 27 (Suppl 23). P. 1-250.

31. Melioli G., Canonica G.W., Compalati E., Bonini S. The added value of allergen microarray technique to the management of poly-sensitized allergic patients. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012. N12. P. 434-439.
32. Moonesinghe H., Mackenzie H., Venter C., et al. Prevalence of fish and shellfish allergy: A systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016. N117(3). P. 264-272.
33. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014. N 69 (8). P. 1008-1025.
34. Nurmatov U., Dhimi S., Arasi S., et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017. N 72 (8). P. 1133-1147.
35. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014. N 69 (8). P. 992-1007.
36. Pekar J., Ret D., Untersmayr E. Stability of allergens. *Mol Immunol.* 2018;100:14-20.
37. Pomés A., Davies J.M., Gadermaier G., et al. WHO/IUIS Allergen Nomenclature: Providing a common language. *Mol Immunol.* 2018. N. 100. P. 3-13.
38. Popescu F.D. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol.* 2015. N 5(2). P.31-50.
39. Pree I., Valenta R. et al. Inhibition of CD23-dependent facilitated allergen binding to B cells following vaccination with genetically modified hypoallergenic Bet v 1 molecules. *Clin Exp Allergy.* 2010. N 40. P. 1346-1352.
40. Ricci G., Andreozzi L., Cipriani F., Giannetti A., Gallucci M., Caffarelli C. Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update. *Medicina (Kaunas).* 2019. N 55(7). P. 400.
41. Schocker F., Kull S., Schwager C., Behrends J., Jappe U. Individual Sensitization Pattern Recognition to Cow's Milk and Human Milk Differs for Various Clinical Manifestations of Milk Allergy. *Nutrients.* 2019. N 11(6). P. 1331.
42. Scott H.S. Food allergies. *Medicine Allergy and Immunology.* 2009. N 28. P. 211-219.
43. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018. N 141(1). P. 41-58.
44. Siqueiros-Cendón T., Arévalo-Gallegos S., Iglesias-Figueroa B.F., García-Montoya I.A., Salazar-Martínez J., Rascón-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacol Sin.* 2014. N. 35. (5). P. 557-566.
45. Tan J.W., Joshi P. Egg allergy: an update. *J. Paediatr. Child Health.* 2014. N 50 (1). P. 11-50.
46. Tripodi S., Frediani T., Lucarelli S., Macri F. et al. Molecular profiles of IgE to Phleum pratense in children with grass pollen allergy: Implications for specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. N 129. P. 834-839.
47. Tscheppe A., Breiteneder H. Recombinant Allergens in Structural Biology, Diagnosis, and Immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017. № 172. (4). P. 187-202.
48. Umasunthar T., Leonardi-Bee J., Hodes M., et al. The incidence of food anaphylaxis in people with food allergies: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2013. N 43. P.1333-1341.
49. Urisu A., Kondo Y., Tsuge I. Hen's Egg Allergy. *Chem Immunol Allergy.* 2015. N. 101. P. 124-130.
50. Valenta R., Karaulov A., Niederberger V., et al. Molecular Aspects of Allergens and Allergy. *Adv Immunol.* 2018. N 138. P. 195-256.
51. Valenta R., Campana R., Focke-Tejkl M. Vaccine development for allergen-specific immunotherapy based on recombinant allergens and synthetic allergen peptides: Lessons from the past and novel mechanisms of action for the future. *J Allergy Clin Immunol.* 2016. N 137 (2). P. 351-357.
52. Valenta R., Lidholm J., Ferreira F. et al. From allergen genes to allergy vaccines. *Annu Rev Immunol.* 2010. N 28. P. 211-241.
53. van Zuuren E.J., Terreehorst I., Tupker R.A., Hiemstra P.S., Akkerdaas J.H. Anaphylaxis after consuming soy products in patients with birch pollinosis. *Allergy.* 2010. N 65(10). P. 1348-1349.
54. Willits E.K., Park M.A., Hartz M.F., Schleck C.D., Weaver A.L., Joshi A.Y. Food allergy: a comprehensive population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2018. N 93. P. 1423-1430.
55. Zhernov Y., Curin M., Khaitov M., Karaulov A., Valenta R. Recombinant allergens for immunotherapy: state of the art. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019. N 19(4). P. 402-414.
56. Zijlstra W.T., Flinterman A.E., Soeters L., et al. Parental anxiety before and after food challenges in children with suspected peanut and hazelnut allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010. N 21(2). P. 439-445.

**Контактная информация:**

**Жумамбаева Сауле Муратовна** – доктор PhD, доцент кафедры детских болезней №1, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, Республика Казахстан.

**Почтовый индекс:** Республика Казахстан, 000001, г. Нур-Султан, ул. Тауелсиздик 11/1, 5 этаж

**E-mail:** salish.zh@gmail.com

**Телефон:** +77783644408

Получена: 25 мая 2020 / Принята: 19 июля 2020 / Опубликовано online: 31 августа 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.4.06

УДК 616.12

## ПАТОГЕННЫЕ МУТАЦИИ В ГЕНЕ *hRYR2* У КАЗАХСТАНСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИЕЙ

**Жаннур М. Абилова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9671-4574>

**Кристиан Гули**<sup>2</sup>,

**Махаббат С. Бекбосынова**<sup>3</sup>,

**Айнур Ж. Ахметова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5557-3338>

**Сауле Е. Рахимова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

**Айнур Р. Акильжанова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

<sup>1</sup> Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Центр медицинских исследований, Медицинский университет г. Грац, г. Грац, Австрия;

<sup>3</sup> Национальный научный кардиохирургический центр, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Желудочковая тахикардия (ЖТ) является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, что приводит к внезапной сердечной смерти и делает это серьезной проблемой общественного здравоохранения. В настоящее время выявлены ассоциации ЖТ с мутациями в гене *hRYR2*, участвующим в процессе высвобождения кальция в кардиомиоцитах. В связи с этим представляет несомненный интерес изучение вклада генетических вариаций гена *hRYR2* в формировании предрасположенности к ЖТ среди населения Казахстана.

**Цель исследования:** изучить мутации в гене *hRYR2* у пациентов с желудочковой тахикардией и членов их семей.

**Материалы и методы.** Когортное исследование. Проведен скрининг генетических вариантов гена *hRYR2* у 35 пациентов ЖТ, из них 2 с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией (КПТЖ) и 33 пациентов с идиопатической ЖТ. При обнаружении мутаций генетический анализ был проведен и для родственников пациента, у которых были выявлены мутации. Целевые области гена *hRYR2*, в том числе наиболее важные 45 экзонов, амплифицировали с помощью ПЦР и непосредственно секвенировали на генетическом анализаторе DNA analyser 3730xL. Анализ данных проводился с использованием программ SeqScape 2.7, SeqAnalysis 2.5 и др. Проводились исследования генетических вариантов, частоты аллелей. Частоты аллелей и генотипов сравнивались между пациентами, их родственниками и группой контроля. Применяли *in silico* модели для предсказания клинической значимости генетического варианта.

**Результаты.** Выявлены новые мутации у пациента с КПТЖ (с.А13892Т; р.Д4631V) и у одного пациента с ЖТ (с.С5428С; р.В1810L). Оба варианта находятся в филогенетически консервативных регионах гена *hRYR2* и являются клинически значимыми, патологическими. Также у одного пациента с ЖТ была обнаружена мутация с.С7511Т (р.Т2504М), ранее ассоциированная с аритмогенной дисплазией правого желудочка (АДПЖ). Данный вариант находится в филогенетически консервативном регионе гена *hRYR2* и является также патологическим (балл по MutationTaster D (0.99) и по PolyPhenII D (0.99)).

**Выводы.** Скрининг мутаций в гене сердечного рецептора рианодина типа 2 *hRYR2* у пациентов с ЖТ выявил клинически значимые мутации, что позволило скорректировать тактику лечения данных пациентов, и предложить скрининг данных вариантов у ближайших родственников. Данное исследование будет полезно для казахстанских пациентов с желудочковыми нарушениями ритма в оценке необходимости генетического скрининга и надежной генетической консультации для прогнозирования и профилактики внезапной сердечной смерти и дифференциальной диагностики аритмии.

**Ключевые слова:** аритмия, желудочковая тахикардия, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, *hRYR2*, ген сердечного рецептора рианодина типа 2, секвенирование, мутация.

## Abstract

**PATHOGENIC MUTATIONS IN *HRYR2* GENE OF KAZAKHSTANI PATIENTS WITH VENTRICULAR TACHYCARDIA****Zhannur M. Abilova**<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9671-4574>**Christian Gully**<sup>2</sup>, **Makhabbat S. Bekbosynova**<sup>3</sup>,**Ainur Zh. Akhmetova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5557-3338>**Saule Y. Rakhimova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>**Ainur R. Akilzhanova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355><sup>1</sup> Center for Life Science, «National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup> Medical Research Center, Medical University of Graz, Graz, Austria;<sup>3</sup> National Research Cardiac Surgery, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** Ventricular tachycardia (VT) is the key factor of morbidity and mortality worldwide, resulting in sudden cardiac death and making it challenging issue within public health. Currently, VT associations with mutations in the hRYR2 gene involved in the process of calcium release in cardiomyocytes were identified. Hence it is highly important to study the contribution of genetic variations of the hRYR2 gene for formation of susceptibility to VT among the population of Kazakhstan.

**Purpose:** to study mutations in the hRYR2 gene in patients with ventricular tachycardia and their family members.

**Materials and methods:** This study was designed as a cohort study. Genetic variants of the hRYR2 gene were screened in 35 VT patients, 2 of them with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) and 33 patients with idiopathic VT. When mutations were detected, the genetic analysis was also performed for the patient's relatives with mutations identified. The target regions of the hRYR2 gene, including the most important 45 exons, were amplified by PCR and directly sequenced using the DNA analyser 3730xL.

Data analysis was carried out using the programs SeqScape 2.7, SeqAnalysis 2.5, etc. Statistical calculations - studies of genetic variants and allele frequencies were carried out. Allele and genotype frequencies were compared between patients, their relatives and control groups, and in silico models were used to predict the clinical significance of a genetic variant.

**Outcomes:** New mutations were found in a patient with CPVT (c.A13892T; p.D4631V) and in one patient with VT (c.G5428C; p.V1810L). Both variants are located in phylogenetically conserved regions of the hRYR2 gene and they are clinically significant, pathological. In addition, c.C7511T mutation (p.T2504M) was found in one patient with VT previously associated with arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD). This variant is located in the phylogenetically conserved region of the hRYR2 gene and is also pathological (score according to MutationTaster D (0.99) and PolyPhenII D (0.99)).

**Conclusions:** Screening for mutations in cardiac ryanodine receptor gene hRYR2 type 2 in patients with VT has revealed clinically significant mutations, which made it possible to improve the treatment of these patients and offer the screening of these variants in close relatives. This research will be useful for Kazakhstani patients with ventricular arrhythmias in assessment of required genetic screening and reliable genetic counseling in order to predict and prevent the sudden cardiac death and differential diagnosis of arrhythmia.

**Key words:** *arrhythmia, ventricular tachycardia, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, hRYR2, cardiac ryanodine receptor gene type 2, sequencing, mutation.*

## Түйіндеме

**ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ҚАРЫНША АРИТМИЯСЫ БАР ЕМДЕЛУШІЛЕРДЕ  
*HRYR2* ГЕНІНІҢ ПАТОГЕНДІ МУТАЦИЯЛАРЫ****Жаннұр М. Абилова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9671-4574>**Кристиан Гули**<sup>2</sup>, **Махаббат. С. Бекбосынова**<sup>3</sup>,**Айнұр Ж. Ахметова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5557-3338>**Сәуле Е. Рахимова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>**Айнұр Р. Акильжанова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355><sup>1</sup> Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы<sup>2</sup> Медициналық зерттеу орталығы, Грац қаласының Медициналық Университеті, Грац қ., Австрия;<sup>3</sup> Ұлттық ғылыми кардиохирургиялық орталығы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Қарынша аритмиясы бүкіл әлемде сырқаттанушылық пен өлім-жітімнің басты себебі болып табылады, бұл кенеттен жүрек өліміне әкеліп соғады және ол қоғамдық денсаулық мәселесі болып табылады. Әдеби мәліметтер негізінде қазіргі уақытта қарыншықты аритмия зерттеу кезінде ағзадағы кальцийді босату процесіне

қатысатын *hRYR2* генімен байланысы анықталды. Осыған байланысты Қазақстан халқының арасында қарыншықты аритмияға *hRYR2* генінің генетикалық вариациясының бейімділігін қалыптастыруға қосқан үлесін зерттеуге қызығушылық тудырып отыр.

**Мақсаты:** қарыншалық тахикардиямен ауыратын науқастарда және олардың отбасыларында *hRYR2* геніндегі мутацияны зерттеу.

**Материалдар мен әдістер.** Бұл зерттеу когорттық зерттеу ретінде жасалған. *hRYR2* генінің генетикалық нұсқалары 35 ҚТ бар пациентінде тексерілді, олардың 2 катехоламинергиялық полиморфты қарыншалық тахикардиямен (КПҚТ) және идиопатиялық ҚТ бар 33 пациентте зерттелінді. Мутация анықталған кезде пациенттің туыстарына генетикалық талдау жасалды. *hRYR2* генінің мақсатты аймақтары, ең маңызды 45 экзон, ПТР әдісімен амплификацияны іске асырдық, DNA analyser 3730xL анализаторы көмегімен севенделді.

Мәліметтерді талдау SeqScape 2.7, SeqAnalysis 2.5 және т.б. бағдарламалардың көмегімен жүзеге асырылды. Статистикалық есептеулер - генетикалық варианттарды, аллельді жиіліктерді зерттеу жүргізілді. Аллель және генотип жиіліктері пациенттер, олардың туыстары және бақылау тобы арасында салыстырылды, силикондық модельдерде генетикалық нұсқаның клиникалық маңыздылығын болжау үшін пайдаланылды.

**Нәтижелер.** Жаңа мутациялар КПҚЖ бар науқаста (с.А13892Т; р.Д4631V) және ҚТ бар пациентте (с.С5428С; р.В1810L) анықталды. Екі нұсқа да *hRYR2* генінің филогенетикалық тұрғыдан сақталған аймақтарында орналасқан және клиникалық тұрғыдан патологиялық маңызды. Сондай-ақ, ҚТ бар бір науқаста с.С7511Т мутациясы (р.Т2504М) алғашында әртүрлі зерттеулерде оң қарыншаның аритмогендік дисплазиясымен байланысқаны анықталды. Бұл нұсқа филогенетикалық тұрғыдан *hRYR2* генінің аймағында орналасқан және сонымен қатар патологиялық болып табылады (MutationTaster D (0.99) және PolyPhenII D (0.99) бойынша балл).

**Қорытынды.** ҚТ бар пациенттерде 2 типті жүрек рецепторлары рианодин геніндегі *hRYR2* мутацияларын скрининг арқылы клиникалық маңызды мутацияны анықтады, бұл пациенттердің емдеу тактикасын түзетуге және жақын туыстарына осы нұсқаларды скринингті ұсынуға мүмкіндік берді. Бұл зерттеу қарыншалық аритмиямен ауыратын қазақстандық пациенттерге генетикалық скринингтің қажеттілігін бағалауда және сенімді генетикалық кеңес беру кезінде кенеттен жүрек өлімін алдын-алу және аритмияның дифференциалды диагнозын болдырмау үшін пайдалы болады.

**Түйінді сөздер:** аритмия, қарыншалық тахикардия, катехоламинергиялық полиморфты қарыншалық тахикардия, *hRYR2*, 2 типті жүрек рианодин рецепторлары, секвенирлеу, мутация.

#### Библиографическая ссылка:

Абилова Ж.М., Гули К., Бекбосынова М.С., Ахметова А.Ж., Рахимова С.Е., Акильжанова А.Р. Патогенные мутации в гене *hRYR2* у казахстанских пациентов с желудочковой тахикардией // Наука и Здравоохранение. 2020. 4 (Т.22). С. 60-70. doi 10.34689/SH.2020.22.4.06

Abilova Zh.M., Gully Ch., Bekbosynova M.S., Akhmetova A.Zh., Rakhimova S.Y., Akilzhanova A.R. Pathogenic mutations in *hRYR2* gene of kazakhstani patients with ventricular tachycardia // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 4, pp. 60-70. doi 10.34689/SH.2020.22.4.06

Абилова Ж.М., Гули К., Бекбосынова М.С., Ахметова А.Ж., Рахимова С.Е., Акильжанова А.Р. Қазақстандағы қарынша аритмиясы бар емделушілерде *hRYR2* генінің патогенді мутациялары // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 4 (Т.22). Б. 60-70. doi 10.34689/SH.2020.22.4.06

#### Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы, по-прежнему, остаются ведущей причиной смертности во многих странах мира. Ежегодно в мире от заболеваний сердечно-сосудистой системы умирают 17 млн человек., в том числе от внезапной сердечной смерти (ВСС). Внезапная сердечная смерть (ВСС) – это ненасильственная смерть, характеризующаяся внезапной потерей сознания в течение одного часа от момента появления острых симптомов. ВСС является наиболее актуальной проблемой в наше время. В странах Европы ежедневно умирает около 2500 человек [11, 23]. По данным НИИ кардиологии и внутренних болезней РК, показатель смертности от болезней системы кровообращения в нашей стране уже достиг ужасающей цифры - 535 случаев на 100 тысяч человек населения. В республике зарегистрировано почти два миллиона человек, страдающих сердечно-сосудистыми

заболеваниями [1].

Механизм развития ВСС в большинстве случаев связан с неритмичными очень частыми сокращениями желудочков, в остальных случаях - с брадиаритмией (редкое неритмичное сокращение сердца) и асистолией (остановка сердца) (Рисунок 1). Желудочковые аритмии часто встречаются в молодом возрасте при структурно неизменном сердце и у пожилых людей, их частота возрастает при наличии структурного заболевания сердца, встречаясь у 70–80% людей старше 60 лет [2, 7, 13, 18, 25]

Желудочковые аритмии являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, что приводит к ВСС и делает это серьезной проблемой общественного здравоохранения. Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПТЖ) является клинически и генетически гетерогенным заболеванием, проявляется за



пределами детского возраста спектром полиморфных аритмий. Несколько факторов определяют КППЖ:

а) более двух морфологических типов желудочковой тахикардии, индуцируемых физической нагрузкой либо инфузией катехоламинов, в более чем трех последовательных сердечных циклах;

б) отсутствие электролитного дисбаланса, медикаментозного лечения, органического заболевания сердца (кардиомиопатия, ИБС, врожденные заболевания сердца), являющихся причинами аритмии;

в) отсутствие первичного нарушения проводимости, таких как пролонгированный QT синдром или синдром Бругада. Генетическая основа болезни была выявлена при определении сцепленности заболевания с хромосомным регионом 1q42 в гене сердечного рецептора рианодина типа 2 (ryanodine type 2 receptor (RYR2) [14]. Ген *hRYR2* локализованный в 1q42, кодирует сердечный рецептор рианодина, который является основным каналом высвобождения кальция в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов [15].

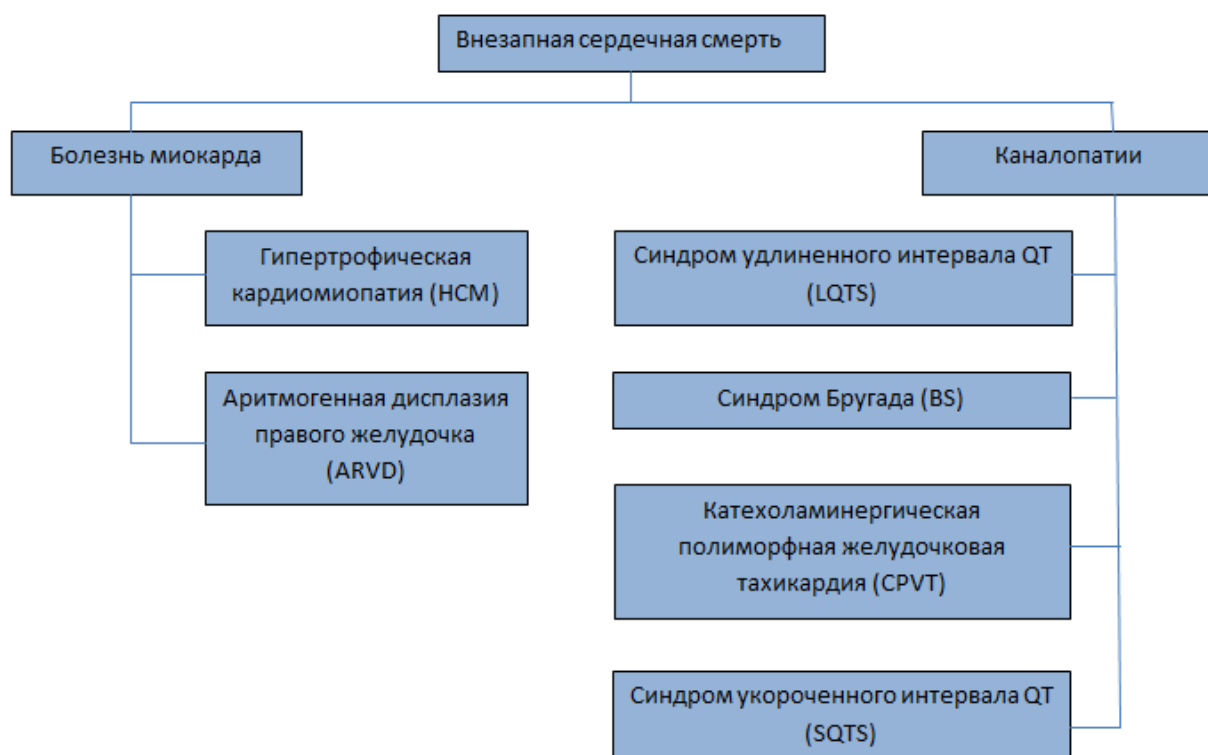


Рисунок 1. Генетические причины возникновения внезапной сердечной смерти.

(Figure 1. Genetic causes of sudden cardiac death.).

Анализ литературных данных показывает, что в настоящее время при изучении ЖТ выявлены достоверные ассоциации с геном *hRYR2*, участвующими в процессе высвобождения кальция в клетках. Однако исследования различаются по дизайну, они проводились на различных популяциях [6, 10, 24].

В связи с этим представляет несомненный интерес изучение вклада генетических вариаций гена *hRYR2* в формировании предрасположенности к ЖТ среди населения Казахстана.

**Цель работы** – изучить мутации в гене *hRYR2* у пациентов с желудочковой тахикардией и членов их семей.

**Материалы и методы исследования**

Дизайн исследования: candidate gene study in consecutive case series – исследование гена-кандидата в серии последовательных случаев. Материалами исследования стали 35 больных с желудочковой тахикардией, диагностированных и лечившихся в Национальном научном кардиохирургическом центре (ННКЦ) г. Нур-Султана, и их ближайшие родственники за период с августа 2011 года по декабрь 2012 года. Контрольную группу составили 96 человек, рекрутированные в исследование из общей популяции

г. Нур-Султан, сопоставимые по полу, возрасту, этнической принадлежности. Всем участникам объяснялись цель и задачи планируемого исследования. После получения информированного согласия производился забор образцов биологического материала (кровь). Карты участника исследования включали паспортные данные, вопросы факторов риска, наследственный (семейный) анамнез. Заполнение карт осуществлялось врачом-кардиологом после интервьюирования пациента, информация о диагнозе и данных операции получены из Медицинских карт стационарного больного (Истории болезни). Этническое распределение группы пациентов составило 54,3% (19/35) казахи, 34,3% (12/35) русские и 11,4% другие.

Для выделения ДНК из цельной крови был использован набор QAIGEN blood DNA mini kit (QAIGEN, Германия) с модификацией протокола выделения ДНК. Количественно концентрацию ДНК измеряли на спектрофотометре Qubit 2.0 (Invitrogen, США), Nanodrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США). Качественный анализ проводили на 1,5 % агарозном геле.

Для исследования мутаций гена hRYR2 были отобраны 45 экзонов, в которых наиболее часто встречались мутации, ассоциированные с развитием ЖТ в предыдущих исследованиях [9, 16]. Данные экзоны кодируют критические функциональные и регуляторные области белка гена hRYR2 кальциевого канала (3, 8, 10, 12-15, 17, 19, 21, 26-28, 37, 40-50, 75, 83, 86-93, 95-97, 99 [9, 16, 26]. ПЦР проводили на программируемом термостате BIO RAD (Applied Biosystems, США). Мы использовали 20 нг ДНК на ПЦР в общем объеме 20 мкл с использованием полимеразы Hot Start Plus (QIAGEN, Hilden, Germany) и установки реакции с четырьмя праймерами. Набор праймеров включал 1 мкл 10 пмоль M13 прямого меченого геноспецифичного прямого и M13 обратного меченого геноспецифичного обратного праймера. Дизайн праймеров был проведен на основе опубликованных последовательностей праймеров [12, 13, 16, 17] и обновлен в соответствии с последней записью в db для гена hRYR2 (ENSG00000198626; из выпуска базы данных ENSEMBL GRCh37). Для всех ампликонов использовались одинаковые стандартные условия циклирования ПЦР: Амплификацию проводили по следующей программе: один цикл 12 мин. при 96°C; 35 циклов, состоящих из следующих ступеней – 45 сек. при 95°C, 30 сек. при 57°C и 30 сек. при 72°C; и в заключение 1 цикл 10 мин. при 72°C. По завершении программы амплификации, 5 мкл результат каждой ПЦР проверяли электрофорезом в 1% агарозном геле. Продукты ПЦР очищали с использованием смеси экзонуклеазы и щелочной фосфатазы. Реакции секвенирования проводили с использованием набора BigDye Terminator v.3.1. и праймеров прямого или обратного секвенирования M13 в соответствии со стандартными условиями циклирования. После очистки сиквенс продукт секвенировали на секвенаторе DNA

analyzer 3730 xL (Life Technologies). Анализ последовательности проводился как в электронном виде (DNASar, Lasergene, SeqMan Tool) с порогом обнаружения SNP, установленным на 35%, так и вручную. В качестве эталонной последовательности гена RYR2 человека использовалась запись GenBank NM\_001035.

При обнаружении мутаций в экзонах гена hRYR2 у пациентов с ЖТ генетический анализ был проведен и для родственников пациента, у которого выявлены были мутации, а также в контрольной популяционной группе.

Анализ нуклеотидных последовательностей генов или их отдельных фрагментов проводили с помощью различных пакетов компьютерных программ, таких как SeqScape 2.5, BLAST. Проверка найденных изменений нуклеотидной последовательности проводилась с использованием баз данных: The Human Gene Mutation Database [22], National Center for Biotechnology dbSNP database [21]. Оценка патогенности ранее неописанных миссенс-мутаций выполнялись с использованием ресурсов PolyPhen-2 [3, 4] и Mutation Taster [19, 20].

#### Результаты исследования

Выявлены 2 новые мутации в гене hRYR2 у пациента № 239 (с.А13892Т; р.Д4631V) и у пациента № 271 (с.G5428С; р.V1810L). Оба варианта находятся в филогенетически консервативных регионах гена RYR2 и являются патологическими. Также была обнаружена мутация (с.С7511Т; р.Т2504М) у больного №444, ранее известная и ассоциированная с развитием аритмогенной дисплазией правого желудочка – ARVD (АДПЖ) [3, 16, 17].

В таблице 1 представлены основные характеристики и предикция выявленных генетических вариантов по 5 алгоритмам у пациентов с ЖТ в нашем исследовании.

Таблица 1.

#### Генетические варианты в гене hRYR2, выявленные у пациентов с желудочковой тахикардией.

(Genetic variants in the hRYR2 gene identified in patients with ventricular tachycardia).

Замена аминокислоты	Замена нуклеотида	SIFT Score	Poly-phen	Mutation Taster	Grantha m Score	Conservation	Базы данных ESP6500/1000G/КазКНТ	Семейный анамнез, наследование	Клиническое значение (B<3, 3≤VUS<5, D≥5) классификация
T2504M	с.С7511Т	D (0.01)	D (0.99)	D (0.99)	B (82)	Conserved (D)	отр/отр/отр HGMD, CM010424	неизвестно	D
V1810L	с.G5428C	D (0.03)	B (0.24)	D (0.98)	B (32)	Conserved (D)	отр/отр/отр	наследственный; нет случаев ВСС, СС в анамнезе	VUS
D4631V	с.А13892Т	D (0.0)	D (0.99)	D (0.99)	D (152)	Conserved (D)	отр/отр/отр	De-novo; новая мутация, нет случаев ВСС, СС в анамнезе	D

\*D: Damaging- повреждающий,

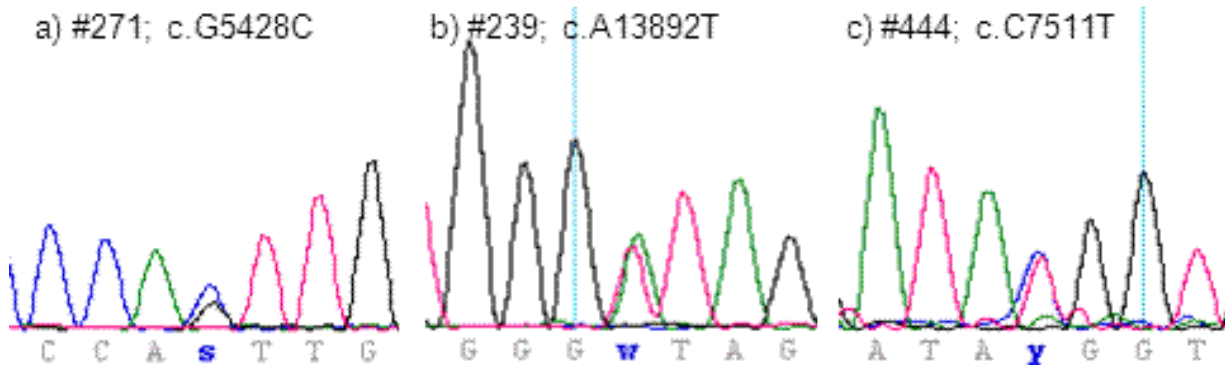
VUS: Variant of Unknown Significance, вариант неопределенной значимости,

B: Benign, благоприятный,

ВСС, внезапная сердечная смерть,

СС, сердечная смерть.

На рисунке 2 представлены электрофореграммы последовательности гена hRYR2 с обнаруженными мутациями (рисунок 2.).



**Рисунок 2. Электрофореграммы последовательности гена RYR2 с обнаруженными мутациями у пациентов #271- а, #239 - б, и #444 с.**

(Figure 2. Electropherograms of the RYR2 gene sequence with detected mutations in patients # 271-a, # 239-b, and # 444 c.).

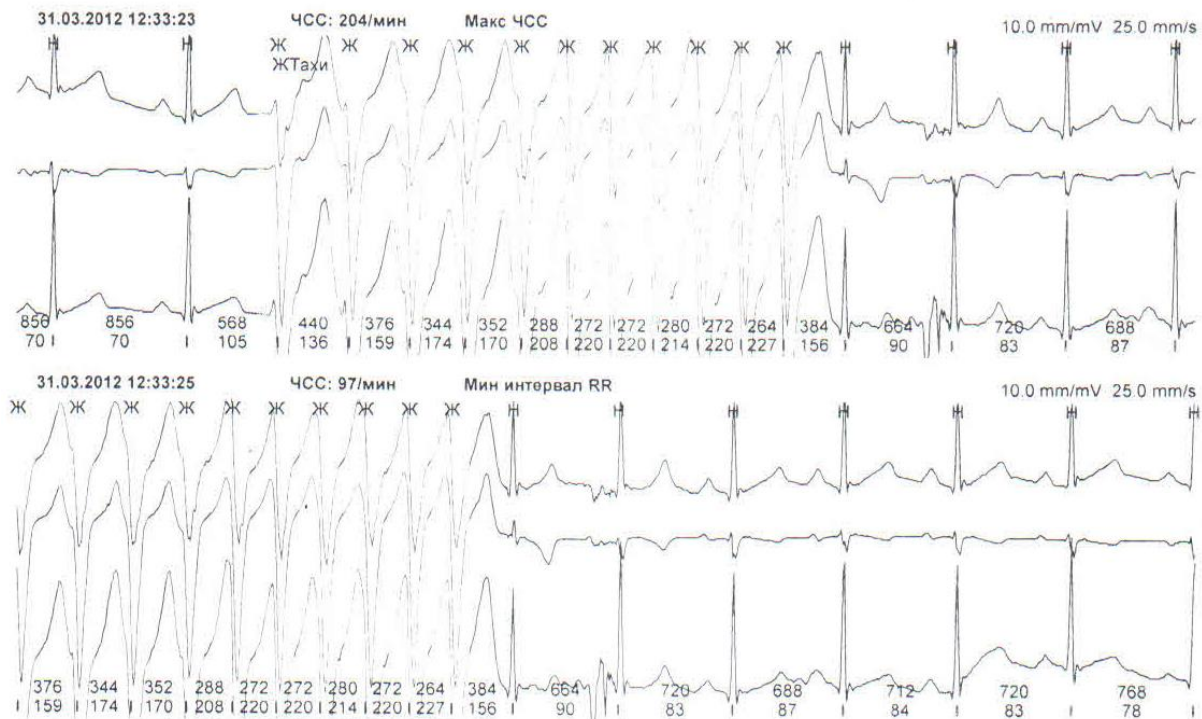
Также были выявлены три известных синонимичных полиморфизма rs3765097, rs2253273 и TMP ESP1 237 664 067 в исследуемой группе.

**Пациент 271.** Мы обнаружили миссенс мутацию в гене hRYR2 p.V1810L (c5428G> C) (рис. 2,а) у 42-летнего мужчины (кореец). Диагноз идиопатическая аритмия, характеризующаяся нестабильными пароксизмами желудочковой тахикардии, был выставлен в возрасте 41 года. В семейном анамнезе пациента не было случаев внезапной сердечной смерти или нарушений ритма сердца. При поступлении в ННҚЖ жалобы на монотонные боли и онемение левой руки, не связанные со стрессом. ЭХОКГ не выявил никаких

структурных патологий сердца. Тредмил тест показал высокую толерантность к физической нагрузке.

ЭКГ в покое. Ритм синусовый с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 49 ударов в минуту, нормальное положение оси сердца, нормальный интервал PR (188 ms), QRS (74) ms , QT (446 ms), QTc (402 ms). Не наблюдалось изменений сегментов ST-T, T.

Характеристики ЖТ. В момент пароксизма ЖТ наблюдались предшествующий синусовый ритм с ЧСС 83 удара в минуту, бигемения, сопровождающаяся приступом ЖТ с ЧСС 220 ударов в минуту, широкие комплексы QRS, монорморфные, продолжительность пароксизма 3,2 сек (рисунок 3).

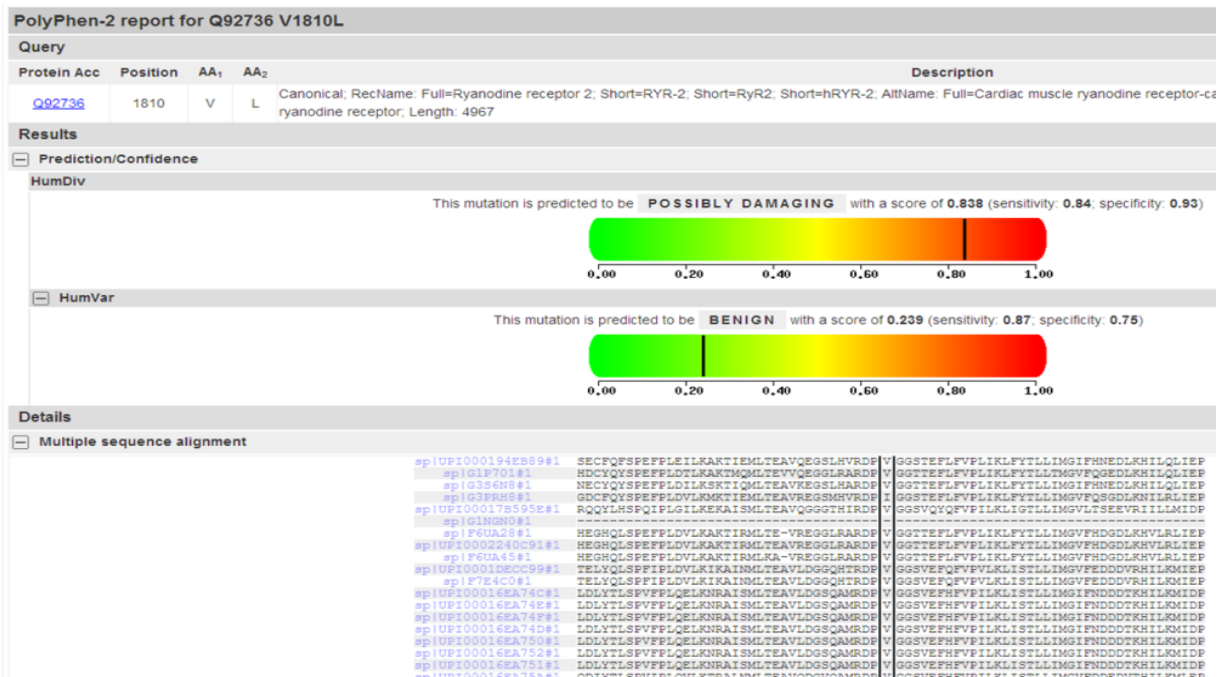


**Рисунок 3. Электрокардиограмма пациента №271.**

(Figure 3. Electrocardiogram of patient No. 271).

Предикция варианта hRYR2. Генетический вариант в гене hRYR2 с.G5428C, кодирующий замену аминокислоты валин на лейцин в кодоне 1810 в белке RYR2-V1810L, был обнаружен у пациента #271

(таблица 1). Три из пяти алгоритмов показали, что данный вариант патогенный (рисунок 4). Данный вариант не был обнаружен в базах данных ESP6500 и 1000Genomes Project.

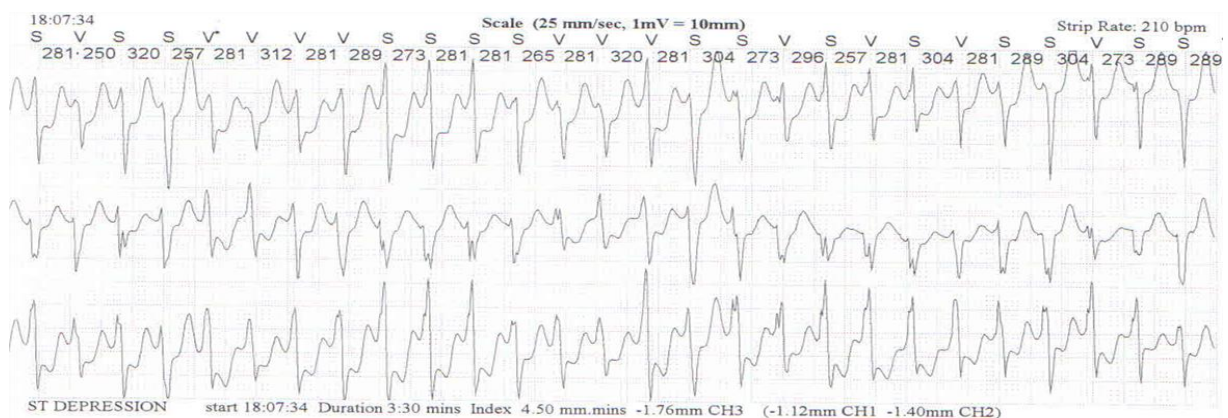


**Рисунок 4. Оценка функционального эффекта, анализ патогенности мутации p.V1810L, выявленной в гене hRYR2 у больного № 271 с помощью PolyPhen-2. Коэффициент патогенности составляет 0.83, интерпретация – патогенная.**

(Figure 4. Assessment of the functional effect, analysis of the pathogenicity of the p.V1810L mutation detected in the hRYR2 gene in patient No. 271 using PolyPhen-2. Pathogenicity coefficient is 0.83, interpretation - pathogenic).

После выявления мутации p.V1810L (с5428G> C) у пациента №271, наличие данного миссенс варианта проверяли у матери пациента и у трех детей. В результате секвенирования мы не обнаружили мутацию p.V1810L (с5428G> C) у матери и у 2 детей пациента, однако выявили у одного сына 8 лет в гетерозиготном состоянии. На момент генетического скрининга у ребенка не было выявлено никаких клинических симптомов аритмии. Отец пациента не принимал участие в исследовании.

**Пациент № 239.** Миссенс вариант p.D4631V hRYR2 (с13892A> T, рис.2, b) был обнаружен у 23-летней женщины (казашка). Впервые симптомы заболевания были выявлены в 13 лет с рецидивами обморока и появлением характерной ЭКГ-картины преждевременных моно / полиморфных желудочковых сокращений, сопровождаемых двунаправленной желудочковой тахикардией и полиморфной желудочковой тахикардией (рисунок 5).



**Рисунок 5. Электрокардиограмма пациента №239.**  
(Figure 5. Electrocardiogram of patient # 239).

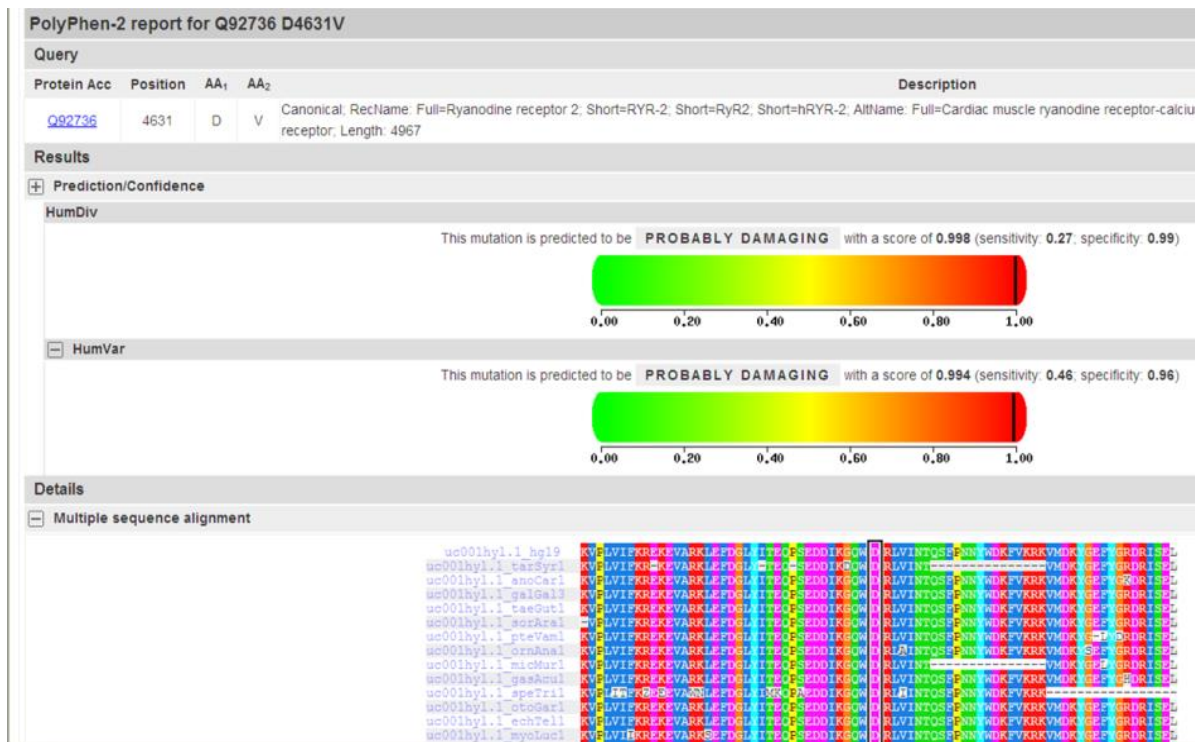


Была госпитализирована в ННҚ с жалобами на сердечные приступы, одышку при физических упражнениях, слабость и усталость. С детства у нее было учащенное сердцебиение, головокружение, судороги, обмороки, частые респираторные инфекции, хронический пиелонефрит и сколиоз. В возрасте 16 лет был диагностирован КПЖТ во время физических упражнений. Ей была произведена радиочастотная абляция правого желудочка и вага-трикуспидального перешейка для снижения риска ВСС. В том же году был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор и назначены бета-блокаторы. В семейном анамнезе обмороков у членов семьи не наблюдалось внезапных обмороков, сердечной недостаточности и ВСС.

ЭКГ в покое. Синусовый ритм с ЧСС 60 ударов в минуту, нормальное положение оси сердца нормальный интервал PR (166ms), QRS (96) ms и QT (432 ms). Сегменты ST-T и T без изменений. В покое иногда наблюдались преждевременные желудочковые комплексы и предсердная тахикардия.

Характеристики ЖТ. Во время начала пароксизма ЖТ, комплекс QRS узкий 90 ms, синусовый ритм с ЧСС 119 ударов в минуту, бигемения. Пароксизм полиморфной двунаправленной ЖТ с ЧСС 234 ударов в минуту. Морфология QRS характерна для двунаправленной ЖТ, сменяющейся каждые 5-6 сокращений с признаками блокады правой и левой ножек пучка Гиса (рисунок 5). Пароксизм ЖТ провоцируется физической нагрузкой. Нагрузочные пробы и адреналиновая проба не проводились.

Предикция варианта hRYR2. Генетический вариант D4631V был оценен как патогенный пятью из пяти алгоритмов предикции (таблица 1, рисунок 6). Данный вариант не обнаружен в базах данных ESP6500 и 1000 Genomes и среди лиц контрольной группы. Секвенирование гена hRYR2 было проведено обоим родителям данной пациентки. Миссенс вариант p.D4631V hRYR2 (c13892A> T) не был обнаружен у обоих родителей, что свидетельствует, что это *de-novo* мутация, вызвавшая заболевание у пациентки.



**Рисунок 6. Оценка функционального эффекта, анализ патогенности мутации D4631V, выявленной в гене RYR2 у больной № 239 с помощью PolyPhen-2. Коэффициент патогенности составляет 1, интерпретация – патогенная.**

(Figure 6. Evaluation of the functional effect, analysis of the pathogenicity of the D4631V mutation detected in the RYR2 gene in patient No. 239 using PolyPhen-2. Pathogenicity coefficient is 1, interpretation is pathogenic)

**Пациент № 444.**

Вариант p.T2504M (c7511C> T) в гене hRYR2 был обнаружен у 20-летней женщины (казашка). Клинический диагноз: сердечная аритмия, нестабильная желудочковая тахикардия. Приступы ЖТ начались в 19 лет. Она находилась под амбулаторным наблюдением врача кардиолога. Поступила в ННҚ с жалобами на одышку при небольшой физической активности, общей слабости, периодических болях и с ощущениями

перебоев в работе сердца. ЭХОКГ не показала никаких структурных нарушений в сердце. Пациентка лечилась антиаритмическими препаратами без особого эффекта. Пациентке была проведена радиочастотная абляция аритмогенного фокуса в правом желудочке дважды, показавшая успех только со второй попытки. 24-часовое мониторирование ЭКГ не выявило аритмии. В семейном анамнезе не встречались аритмии.

ЭКГ в покое. Синусовый ритм с ЧСС 76 ударов в минуту, вертикальная ось сердца, Интервалы PR (140) ms, QRS (86) ms, QT (382 ms), QTc (398 ms). Сегмент ST-T без патологии.

Характеристики ЖТ. 24 часовой мониторинг ЭКГ выявило 6642 эпизодов желудочковых комплексов с блокадой левой ножки пучка Гиса, преждевременные желудочковые сокращения 600, бигемения 332, пароксизмы ЖТ с ЧСС 192 ударов в минуту (рисунок 7).



**Рисунок 7. Электрокардиограмма пациента №444.**

(Figure 7. Electrocardiogram of the patient No. 444)

Предикция варианта *hRYR2*. Выявленный генетический вариант *hRYR2* T2504M (с.C7511T, рис. 1с) был ассоциирован с развитием АДПЖ/ARVD2 (HGMD CM010424) в раннем исследовании [6]. АДПЖ/ARVD2 фенотип напоминает и перекрывается с фенотипами КПЖТ, так как структурные аномалии (потеря миоцитов преимущественно правого желудочка с заменой жировой или фиброзно-жировой тканью) часто отсутствуют или остаются незамеченными при использовании неинвазивных методов визуализации. Предсказание *in-silico* указывает на патогенность данной мутации, приводящей к развитию заболевания (таблица 1).

#### Обсуждение

Мутации гена *hRYR2* вызывают спектр вариабельных и сходных клинических фенотипов, таких как пациенты с воспроизводимой двунаправленной, полиморфной ЖТ при тестировании с физической нагрузкой; пациенты, имеющие только полиморфную ЖТ; и пациенты с идиопатической ЖТ. Более того, появление CPVT1 и ARVD2 в пределах одной семьи породило предположение, что эти два объекта могут соответствовать разной степени фенотипической экспрессии одного и того же заболевания [18]. Учитывая различные фенотипы и переменную пенетрантность многочисленных мутаций *hRYR2*, мы решили исследовать 35 пациентов, 33 из которых с диагнозом идиопатической ЖТ, а двое пациентов с КПЖТ/CPVT1, проведя скрининг мутаций в гене *hRYR2* методом прямого секвенирования.

Мы обнаружили гетерозиготную миссенс-мутацию с.A13892T (D4631V *hRYR2*; пациент # 239) с высоким патогенным потенциалом (высокие показатели прогноза

*in-silico*, *de-novo*, справочные базы данных отрицательны) у пациента с классическими клиническими характеристиками КПЖТ/CPVT. Пенетрантность этого варианта *de-novo* следует считать высокой из-за раннего возраста начала заболевания и выраженного и тяжелого клинического течения. Из-за сохраняющихся симптомов и риска развития BCC пациентке № 239 выполнена селективная симпатэктомия.

Генетический вариант T2504M, ранее ассоциированный с развитием АДПЖ/ARVD2 [14] наблюдался у 20-летнего пациента с идиопатической желудочковой тахикардией. Пациент № 444 прошел успешную радиочастотную абляцию, и в назначении антиаритмических препаратов не было необходимости. Однако на основании идентификации мутации гена *hRYR2*, связанной с ARVD2, стратегия ведения пациентов была изменена. Для выявления признаков возможной аритмогенной дисплазии пациенту было рекомендовано проведение МРТ сердца.

Патогенное воздействие третьего генетического варианта (V1810L; пациент № 271) на функцию канала *RYR2* остается неясным. Позднее начало заболевания и отсутствие других клинических характеристик КПЖТ/CPVT свидетельствуют о механистической связи с фенотипом. Однако, учитывая серьезность ошибочного диагноза CPVT, нам, возможно, придется рассмотреть такие редкие генетические варианты, как варианты с низкой пенетрантностью или восприимчивостью, предрасполагающие носителей к CPVT-подобным симптомам при определенных условиях, если не доказан нейтральный эффект; или в функциональных исследованиях не будет доказано

клиническое значение варианта. Вариант, обнаруженный у пациента № 271, был обнаружен также у бессимптомного родственника, 8-летнего сына пациента. Клиническая оценка ребенка не показала каких-либо структурных патологий сердца. ЭКГ была без нарушений. На основании генетического тестирования мальчику было рекомендовано регулярно проходить обследование у кардиолога и находиться под наблюдением.

На сегодняшний день не предложено основанной на генотипе стратификации риска или дифференцированного подхода к лечению на основе CPVT-позитивных вариантов. Однако раннее генетическое тестирование рекомендовано Обществом сердечного ритма и Европейской ассоциацией сердечного ритма для клинического управления и принятия терапевтических решений с участием членов семьи, поскольку КПЖТ/CPVT может представлять собой синдром внезапной смерти или синдром внезапной детской смерти в качестве первого проявления [5, 7 27]. Жизненно важной задачей является выяснить, моделируется ли влияние вариантов с низкой пенетрантностью генетическим фоном или негенетическими факторами (образ жизни, факторы окружающей среды и т.д.) и каким образом. Особенно тщательное клиническое наблюдение носителей варианта с низкой пенетрантностью будет существенно способствовать пониманию дальнейших факторов риска и оценке их влияния на начало и прогрессирование заболевания.

Таким образом, скрининг мутаций в гене сердечного рецептора риаодина типа 2 *hRyR2* у пациентов с ЖТ позволило выявить клинически значимые мутации, что позволило скорректировать тактику лечения данных пациентов, и предложить скрининг данных вариантов у ближайших родственников. Данное исследование будет полезно для казахстанских пациентов с желудочковыми нарушениями ритма в оценке необходимости генетического скрининга и надежной генетической консультации для прогнозирования и профилактики внезапной сердечной смерти и дифференциальной диагностики аритмии.

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

**Финансирование:** Данное исследование проводилось в рамках проекта МОН РК по грантовому финансированию АР05134683.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Сведения о публикации:** ни один фрагмент данной статьи не был опубликован в других журналах и не находится на рассмотрении другими издательствами.

#### Литература:

1. Konysbaeva K.K., Khabieva T.Kh., Uteuliev E.S., Myrzagulova A.O., Tekebaeva L.A., Baygunov M.A., Atarbaeva V.Sh., Saktapov A.K., Isk N.N. Rasprostranennost' bolezney sistemy krovoobrashcheniya po gorodu Almaty [The prevalence of diseases of the circulatory system in the city of Almaty] // *Meditina [Medicine]*. (Almaty). 2017. No. 12 (186). pp. 15-19 [in Russian]

2. Aronow W.S., Ahn C., Mercado A.D., Epstein S.,

Kronzon I. Prevalence and association of ventricular tachycardia and complex ventricular arrhythmias with new coronary events in older men and women with and without cardiovascular disease // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2002. Vol. 57. P. 78–80.

3. Adzhubei I., Jordan D., and Sunyaev Sh. Predicting Functional Effect of Human Missense Mutations Using PolyPhen-2 // *Curr Protoc Hum Genet.* 2013 January ; 0 7: Unit7.20. doi:10.1002/0471142905.hg0720s76.

4. Adzhubei I., Schmidt S., Peshkin L., Ramensky V., Gerasimova A., Bork P., Kondrashov A., Sunyaev Sh. A method and server for predicting damaging missense mutations // *Nat Methods.* 2010 Apr; 7(4): 248–249. doi: 10.1038/nmeth0410-248

5. Bhuiyan Z.A., Hamdan M.A., Shamsi E.T., Postma A.V., Mannens M.M., Wilde A.A., Al-Gazali L. A novel early onset lethal form of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia maps to chromosome 7p14-p22 // *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007. Vol. 18(10). P. 1060-6

6. Huang L., Liu C, Tang S, Su T, Cheng J. Postmortem genetic screening of SNPs in RyR2 gene in sudden unexplained nocturnal death syndrome in the southern Chinese Han population // *Forensic science international.* - 2014. Vol. 235. P. 14-8.

7. Jones P.P., Jiang D., Bolstad J., Hunt D.J., Zhang L., Demarex N., Chen S.R. Endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> measurements reveal that the cardiac ryanodine receptor mutations linked to cardiac arrhythmia and sudden death alter the threshold for store-overload-induced Ca<sup>2+</sup> release // *Biochem.* 2008. Vol. 412. P. 171–8

8. Keating M.T., Keating M.T., Sanguinetti M.C. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias // *Cell.* 2001. Vol. 104. P. 569–580.

9. Laitinen P.J., Brown K.M., Piippo K. et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia // *Circulation.* 2001. Vol. 103. P. 485–490

10. Marks A.R. Ryanodine receptors/calcium release channels in heart failure and sudden cardiac death // *Journal of molecular and cellular cardiology.* 2001. Vol. 33(4). P. 615-24.

11. Martin C.A., Martin C.A., Huang C.L., Matthews G.D. Recent developments in the management of patients at risk for sudden cardiac death // *Postgraduate Medicine.* 2011. No. 123(2). P. 84–94.

12. Medeiros-Domingo A., Bhuiyan Z.A., Tester D.J., Hofman N., Bicker H., van Tintelen J.P., Mannens M. M., Wilde A.A., Ackerman M.J. The RYR2-encoded ryanodine receptor/calcium release channel in patients diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-induced long QT syndrome: a comprehensive open reading frame mutational analysis // *Journal of the American College of Cardiology.* 2009. Vol. 54(22). P. 2065-74.

13. More D., O'Brien K., Shaw J. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia in the elderly // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2002. Vol. 25. P. 1266–1269.

14. Ohno S., Hasegawa K., Horie M. Gender Differences in the Inheritance Mode of RYR2 Mutations in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Patients // *PLoS ONE.* 2015. Vol. 10(6): p. e0131517.

15. Priori S.G. Evidence that human cardiac myocytes

divide after myocardial infarct // Italian heart journal. Supplement : official journal of the Italian Federation of Cardiology. 2001. Vol. 2(11). P. 1248-9.

16. *Priori S.G., Chen S.R.* Inherited dysfunction of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> handling and arrhythmogenesis // *Circulation research*. 2011. Vol. 108(7). - P. 871-83.

17. *Priori S.G., Napolitano C., Memmi M., Colombi B., Drago F., et al.* Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Circulation*. 2002. Vol. 106. P. 69–74

18. *Puranik R., Chow C.K., Dufloy J.A., Kilborn M.J., McGuire M.A.* Sudden death in the young // *Heart Rhythm*. 2005. Vol. 2. P. 1277–1282.

19. *Schwarz J.M., Cooper D.N., Schuelke M., et al.* Mutationtaster 2: mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nat Methods*. 2014; 11(4): 361–2.

20. *Schwarz J.M., Rödelberger C., Schuelke M., et al.* Mutation Taster evaluates disease causing potential of sequence alterations. *Nat Methods*. 2010; 7(8): 575–6.

21. *Sherry S.T., Ward M.H., Kholodov M., Baker J., Phan L., Smigielski E.M., Sirotkin K.* dbSNP: the NCBI database of genetic variation // *Nucleic Acids Res*. 2001 Jan 1; 29(1): 308–311. doi: 10.1093/nar/29.1.308

22. *Stenson P., Mort M., Ball E., Evans K., Hayden M., Heywood S., Hussain M., Phillips A., Cooper D.* The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies //

*Hum Genet*. 2017; 136(6): 665–677. doi: 10.1007/s00439-017-1779-6

23. *Sumitomo N., Harada K., Nagashima M., Yasuda T., Nakamura Y., Aragaki Y., Saito A., Kurosaki K., Jouo K., Koujiro M., Konishi S., Matsuoka S., Oono T., Hayakawa S., Miura M., Ushinohama H., Shibata T., Niimura I.* Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death // *Heart*. 2003. Vol. 89(1). P. 66-70.

24. *Sumitomo N.* Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Journal of arrhythmia*. 2016. Vol. 32(5). P. 344-351.

25. *Thiene G., Corrado D., Basso C.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia // *Orphanet J. Rare Dis*. 2007. No. 2. P. 45

26. *Tester D.J., Spoon D.B., Valdivia H.H., Makielski J.C., Ackerman M.J. et al.* Targeted mutational analysis of the RyR2-encoded cardiac ryanodine receptor in sudden unexplained death: a molecular autopsy of 49 medical examiner/coroner's cases // *Mayo Clinic proceedings*. - 2004. Vol. 79(11). P. 1380-4.

27. *Tiso N., Stephan D.A., Nava A., Bagattin A., Devaney J.M., Stanchi F., Larderet G., Brahmhatt B., Brown K., Bauce B., Muriago M., Basso C., Thiene G., Danielli G.A., Rampazzo A.* Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2) // *Hum Mol Genet*. 2001. Vol. 10. P. 189–194

#### Контактная информация:

**Акильжанова Айнура Рахметуловна** – д.м.н., PhD, ассоциированный профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель Лаборатории Геномной и персонализированной медицины, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан.

**Почтовый адрес:** Пр. Кабанбай батыра, 53, Астана, 010000, Казахстан

**E-mail:** akilzhanova@nu.edu.kz

**Телефон:** 87172706501



Получена: 29 мая 2020 / Принята: 14 июля 2020 / Опубликовано online: 31 августа 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.4.007

УДК 616-002.5; 577.21

## ГЕНОТИПИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ *M. TUBERCULOSIS* В КАЗАХСТАНЕ

Улан А. Кожамкулов<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9782-7631>

Айнур Ж. Ахметова<sup>1,2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5557-3338>

Венера Л. Бисмилда<sup>3</sup>, Scopus ID: 8441834800

Ляйля Т. Чингисова<sup>3</sup>, Scopus ID: 39261046300

Айнур Р. Акильжанова<sup>1,2</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

<sup>1</sup> Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Кафедра общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Национальный научный центр фтизиопульмонологии Республики Казахстан, г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

Туберкулез, особенно лекарственно-устойчивый туберкулез все еще остается актуальной проблемой медицины в Казахстане. Заболеваемость мультирезистентным туберкулезом в стране за 12 лет увеличилась в 8 раз, с 1,7 до 13,5 на 100000 человек в период между 2003 и 2015 гг. По данным исследований в различных странах, штаммы семейства Beijing *M.tuberculosis* были ассоциированы с лекарственной устойчивостью, в частности с мультирезистентным туберкулезом. Цель работы: провести генотипирование 192 лекарственно-устойчивых клинических изолятов *M.tuberculosis* в Казахстане методом сполиготипирования и определить взаимосвязь между лекарственной устойчивостью и генотипом Beijing *M.tuberculosis*. Результаты сполиготипирования показали, что генотип Beijing является наиболее распространенным среди лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis* (74,48%) в Казахстане. Определение взаимосвязи генотипа Beijing *M. tuberculosis* с лекарственной устойчивостью продемонстрировали, что более чем в 50% случаев данный генотип встречался среди полирезистентных (70,9%) и мультирезистентных (87,75%) изолятов.

**Ключевые слова:** туберкулез, лекарственная устойчивость, сполиготипирование.

### Abstract

## GENOTYPING OF DRUG-RESISTANT CLINICAL ISOLATES OF *M. TUBERCULOSIS* IN KAZAKHSTAN

Ulan Kozhamkulov<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9782-7631>

Ainur Akhmetova<sup>1,2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5557-3338>

Venera Bismilda<sup>3</sup>, Scopus ID: 8441834800

Lyailya Chingissova<sup>3</sup>, Scopus ID: 39261046300

Ainur Akilzhanova<sup>1,2</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

<sup>1</sup> Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> National Scientific Center for Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan, Almaty city, Republic of Kazakhstan.

Tuberculosis, especially drug-resistant tuberculosis remains a major health problem in Kazakhstan. The incidence of multidrug-resistant tuberculosis in the country was increased by 8 times over 12 years from 1,7 to 13,5 per 100,000 population between 2003 and 2015. According to investigations in different countries Beijing *M.tuberculosis* family strains were associated with drug-resistance, specifically with multidrug-resistant tuberculosis. Aim of the study is to conduct genotyping of 192 drug-resistant clinical isolates of *M.tuberculosis* in Kazakhstan by spoligotyping technique and determine a correlation between drug resistance and Beijing *M.tuberculosis* genotype. Spoligotyping results demonstrated that Beijing genotype is the most widespread genotype among drug-resistant *M. tuberculosis* clinical isolates in Kazakhstan (74,48%). Determination of correlation between drug resistance and Beijing *M.tuberculosis* genotype showed that the genotype was found in more than 50% cases among polyresistant (70,9%) and multidrug resistant (87,75%) isolates.

**Key words:** tuberculosis, drug resistance, spoligotyping.

Түйіндеме

**ҚАЗАҚСТАНДА ТАРАЛҒАН ДӘРІГЕ-ТӨЗІМДІ *M. TUBERCULOSIS*  
КЛИНИКАЛЫҚ ИЗОЛЯТТАРЫН ГЕНОТИПТЕУ****Улан А. Кожамкулов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9782-7631>**Айнур Ж. Ахметова**<sup>1,2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5557-3338>**Венера Л. Бисмилда**<sup>3</sup>, Scopus ID: 8441834800**Ляйля Т. Чингисова**<sup>3</sup>, Scopus ID: 39261046300**Айнур Р. Акильжанова**<sup>1,2</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355><sup>1</sup> Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев университеті, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;<sup>2</sup> Жалпы биология және геномика кафедрасы, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия Ұлттық университеті, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;<sup>3</sup> ҚР Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Туберкулез, әсіресе дәріге-төзімді туберкулез Қазақстанда медицинаның өзекті мәселелерінің бірі болып қалуда. Мультирезистентті туберкулезбен ауру көрсеткіштері біздің мемлекетімізде 12 жыл ішінде 8 есеге көбейді, 2003 және 2015 жылдар аралығында 100000 халыққа 1,7-ден 13,5-ке көбейді. Әр түрлі мемлекеттердегі зерттеулердің мәліметтері бойынша, Beijing *M.tuberculosis* тұқымдасының штамдары дәрілік төзімділікпен ассоциацияланған, әсіресе мультирезистентті туберкулезбен. Жұмыстың мақсаты: Қазақстанда таралған 192 дәріге-төзімді *M.tuberculosis* клиникалық изоляттарын сполиготиптеу әдісімен генотиптеу және дәрілік төзімділік пен Beijing *M.tuberculosis* генотипінің арасындағы байланысты анықтау. Сполиготиптеу нәтижелері W-Beijing генотипі дәріге-төзімді *M.tuberculosis* штамдарының арасында ең кең таралған генотип екенін көрсетті (74,48%). Beijing *M.tuberculosis* генотипінің дәрілік төзімділікпен байланысын анықтау аталған генотиптің 50% жоғары жағдайында полирезистентті (70,9%) және мультирезистентті (87,75%) изоляттардың арасында кездесетінін көрсетті.

**Түйін сөздер:** туберкулез, дәріге төзімділік, сполиготиптеу.

**Библиографическая ссылка:**

Кожамкулов У.А., Ахметова А.Ж., Бисмилда В.Л., Чингисова Л.Т., Акильжанова А.Р. Генотипирование лекарственно-устойчивых клинических изолятов *M. Tuberculosis* в Казахстане // Наука и Здравоохранение. 2020. 4 (Т.22). С. 71-79. doi 10.34689/SH.2020.22.4.007

Kozhamkulov U., Akhmetova A., Bismilda V., Chingissova L., Akilzhanova A. Genotyping of drug-resistant clinical isolates of *M. Tuberculosis* in Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 4, pp. 71-79. doi 10.34689/SH.2020.22.4.007

Кожамкулов У.А., Ахметова А.Ж., Бисмилда В.Л., Чингисова Л.Т., Акильжанова А.Р. Қазақстанда таралған дәріге-төзімді *M. Tuberculosis* клиникалық изоляттарын генотиптеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 4 (Т.22). Б. 71-79. doi 10.34689/SH.2020.22.4.007

**Введение**

С каждым годом увеличивается число лекарственно-устойчивых штаммов, как мультирезистентных штаммов, обуславливающих устойчивость к основным двум противотуберкулезным препаратам первого ряда – изониазиду и рифампицину, так и XDR штаммов, устойчивых к обоим наиболее действенным противотуберкулезным препаратам, изониазиду и рифампицину, в сочетании с устойчивостью к любому из фторхинолонов (таких как левофлоксацин или моксифлоксацин) и по меньшей мере к одному из трех инъекционных препаратов второй линии (амикацин, капреомицин или канамицин) [WHO, 2015].

В Казахстане сохраняются высокие показатели заболеваемости туберкулезом. По данным Национального научного центра фтизиопульмонологии Республики Казахстан в Казахстане насчитывалось в

2017 г. 52,2 и 3,0 случаев заболевания и смертности от туберкулеза на 100 000 населения соответственно. Заболеваемость МЛУ ТБ увеличилась с 1,7 до 13,5 на 100000 человек в период между 2003 и 2015 гг. [National TB Center, 2017].

В различных географических регионах могут встречаться штаммы с лекарственной устойчивостью с различными мутациями в генах, обуславливающих лекарственную устойчивость. Поэтому важно исследовать природу лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, циркулирующего на территории определенного географического региона. Генетические исследования *M. tuberculosis* в Казахстане больше касались вопросов определения мутаций в генах *M. tuberculosis*, обуславливающих устойчивость к основным противотуберкулезным препаратам и генотипированию штаммов, циркулирующих в Казахстане [Kozhamkulov et al., 2011; Akhmetova et al.,

2015; Ibrayeva *et al.*, 2014; Skiba *et al.*, 2015; Kubica *et al.*, 2005], лишь две публикации касаются предварительных данных полногеномного секвенирования двух клинических изолятов *M.tuberculosis* [Kairov *et al.*, 2015; Ilin *et al.*, 2015].

Методы генотипирования *M. tuberculosis* играют важную роль в контроле и мониторинге туберкулеза. С помощью данных методов можно отследить ТБ инфекцию во время вспышек, чтобы найти источник заболевания, контролировать трансмиссию заболевания, выявить смешанные инфекции, а также определить или исключить лабораторные ошибки, дифференцировать рецидивные случаи туберкулеза от реактивации заболевания для назначения правильного режима лечения [Verver *et al.*, 2004; Garcia de Viedma *et al.*, 2002; Navarro *et al.*, 2011; Coll *et al.*, 2018].

Различные методы генотипирования позволяют идентифицировать множество семейств *M. tuberculosis* таких как Beijing, Haarlem, LAM (Latin American-Mediterranean), X, Ural, CAS (Central Asian Strain), T, EAI (East African-Indian) и т.д. Некоторые семейства *M. tuberculosis* эндемичны в определенных географических регионах, в то время как другие, например, Beijing широко распространены в мире и отвечают за сохраняющиеся высокие эпидемиологические показатели туберкулеза.

Генотип Beijing часто встречается в Азиатских странах, но в последнее время распространяется на многих континентах мира. Генотип преобладает среди молодых индивидуумов и ассоциирован с лекарственной устойчивостью. Также была показана ассоциация определенных кластеров генотипа Beijing с МЛУ-ТБ и повышенной трансмиссивностью [Yin *et al.*, 2016; Niemann *et al.*, 2010; San *et al.*, 2018]. В 1995 году изоляты *M. tuberculosis* с такими же характеристиками были найдены в г. Пекине (Китай), и эта группа изолятов была названа Пекинская «Beijing» [Reichman *et al.*, 2001]. Пекинский (Beijing) генотип преобладает среди молодых людей и связан с несколькими вспышками в разных частях мира. Сообщалось также об ассоциации некоторых кластеров Beijing генотипа с МЛУ-ТБ и повышенной трансмиссивностью. Впервые штаммы семейства Beijing были определены во время вспышки МЛУ-ТБ в 1990-х годах в Нью-Йорке (США).

**Цель данного исследования:** провести генотипирование лекарственно-устойчивых клинических изолятов *M.tuberculosis* распространенных на территории Казахстана с помощью метода сполитипирования и определить взаимосвязь между лекарственной устойчивостью и семейством Beijing *M.tuberculosis*.

#### Материалы и методы

Было собрано 192 лекарственно-устойчивых клинических изолята *M. tuberculosis* от впервые выявленных случаев туберкулеза из различных регионов Казахстана в 2014-2018 годы. Протокол исследования и информированное согласие были утверждены этическим комитетом Центра наук о жизни, протокол №20 от 22.09.2017 г. заседания этической комиссии Центра наук о жизни Назарбаев Университета. Идентификация микробиологическими методами, а также выделение ДНК *M.tuberculosis* было

проведено в референс-лаборатории Национального научного центра фтизиопульмонологии Республики Казахстан (г. Алматы).

#### Микробиологические методы

Для посева патологического материала проводили деконтаминацию модифицированным методом Петрова. Твердая питательная среда Левенштейна-Йенсена была использована для посева микобактерий туберкулеза. Пробирки с посевами инкубировались при 36-37°C. Рост колоний был отмечен на 3-6 неделе в виде сухих безпигментных R-колоний. Для микроскопического анализа были отобраны все пробирки с выросшими колониями и были использованы для определения лекарственной чувствительности. Мазки окрашивались по методу Циль-Нильсена.

Дополнительно проводили подготовку выросших на плотных средах лекарственно-устойчивых штаммов (пересев на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена), т.е. ресуспендировали. Предварительно взяли достаточное количество выросшей культуры *M.tuberculosis* в пробирку с бусами и хорошо растирали по стенке пробирки, затем добавляли по 0,1-0,2 мл бактериальной суспензии в среду Левенштейна-Йенсена и оставляли в термостате при 37°C до появления роста микобактерий туберкулеза.

Лекарственная чувствительность к противотуберкулезным препаратам 1 ряда определялась методом абсолютных концентраций и методом пропорций [WHO, 1998; WHO, 2003] и с использованием системы BACTEC-MGIT 960 Mycobacteria Growth Indicator Tube (BD Diagnostic Systems, США). Лекарственная чувствительность к рифампицину и изониазиду определялась по методу абсолютных концентраций согласно инструкции ВОЗ на среде Левенштейна-Йенсена, содержащей 40µg/ml рифампицина или 0,2-1µg/ml изониазида, соответственно [WHO, 2003]. И результаты микробиологического анализа были получены через 28 дней после посева культуры. Изоляты считаются устойчивыми если более 20 колоний выросло на средах, содержащих противотуберкулезные препараты.

Также лекарственную чувствительность *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам определяли методом пропорций к 4 антибактериальным препаратам 1 ряда (H-изониазиду, R-рифампицину, S-стрептомицину, E-этамбутолу). Если рост бактерий на питательной среде, содержащей противотуберкулезный препараты, превышал 1,0% штамм считался устойчивым.

#### Выделение ДНК *M.tuberculosis*

Использовалась процедура выделения ДНК для использования в амплификации. Бактериальная петля с микроорганизмами помещалась в 1 мл буфера TE (10 mM Трис-НСl, 1 mM ЭДТА, pH 7,0) и бактерии лизировались кипячением при 80°C в течение 45-60 мин. Клетки центрифугировали (12000 об/мин в течение 5 мин), а затем замораживали в течение ночи при -20°C. Супернатант был использован для амплификации в генотипировании микобактерий туберкулеза.

Выделение тотальной геномной ДНК образцов коллекции было проведено с использованием метода,

описанного Van Soolingen D. [Van Soolingen *et al.*, 1995; Van Soolingen *et al.*, 2003].

#### Генотипирование клинических изолятов *M.tuberculosis* методом сполиготипирования

Сполиготипирование (spoligotyping, от англ. Spacer Oligonucleotide Typing) - метод генотипирования, который заключается в определении структуры генетического региона *M.tuberculosis* DR-региона, состоящего из нескольких десятков повторяющихся последовательностей (35 п.о) и уникальных по своему нуклеотидному составу спейсерных участков между ними (длиной от 36 до 41 п.о).

Сполиготипирование клинических изолятов *M.tuberculosis* было проведено с использованием разработанной микобактериологической лабораторией Wadsworth center (штат Нью-Йорк, США) протокола по подготовке образцов, регенерации мембран, подготовке буферов, расходного материала.

Для амплификации DR-региона использовали праймеры соответствующие спейсерным участкам. Для детекции наличия или отсутствия спейсерных участков проводилась Саузерн-блот-гибридизация олигонуклеотидов соответствующего состава, нанесенных на мембрану с уникальными спейсерными последовательностями. Ампликоны гибридизовались со специфическими зондами, закрепленными на нейлоновой мембране. Сполиготипирование было

проведено с помощью набора «Spoligotyping Kit» (Isogen Lifescience) с биотинилированными праймерами и мембраной.

Для амплификации DR-участка использовали следующие праймеры:

DRa : 5'-GGT TTT GGG TCT GAC GAC-3',

DRb : 5'-CCG AGA GGG GAC GGA AAC-3'

Для ПЦР амплификации DR-региона использовали Термоциклер Eppendorf (США). Для запуска ПЦР реакции был использован универсальный алгоритм амплификации, адаптированный для максимального выхода ПЦР-продукта всех исследуемых участков ДНК: 96°C – 3 мин., 30 циклов: 94°C – 1 мин., 55°C – 1 мин., 72°C – 30 сек., 72°C – 5 мин., 4°C – хранение. Качественная оценка полученных продуктов амплификации была проведена с помощью электрофореза в 1,5% агарозном геле с последующей окраской бромистым этидием.

Для каждого образца *M.tuberculosis* регистрировалось наличие или отсутствие сигнала в двоичном формате, то есть для каждого из 43 спейсерных промежутков DR-участка единицей (1) отмечалось наличие гибридизационного сигнала, а нулем (0) – его отсутствие (рисунок 1). Обработку мембраны после гибридизации и визуализацию продуктов амплификации проводили согласно рекомендациям производителя.

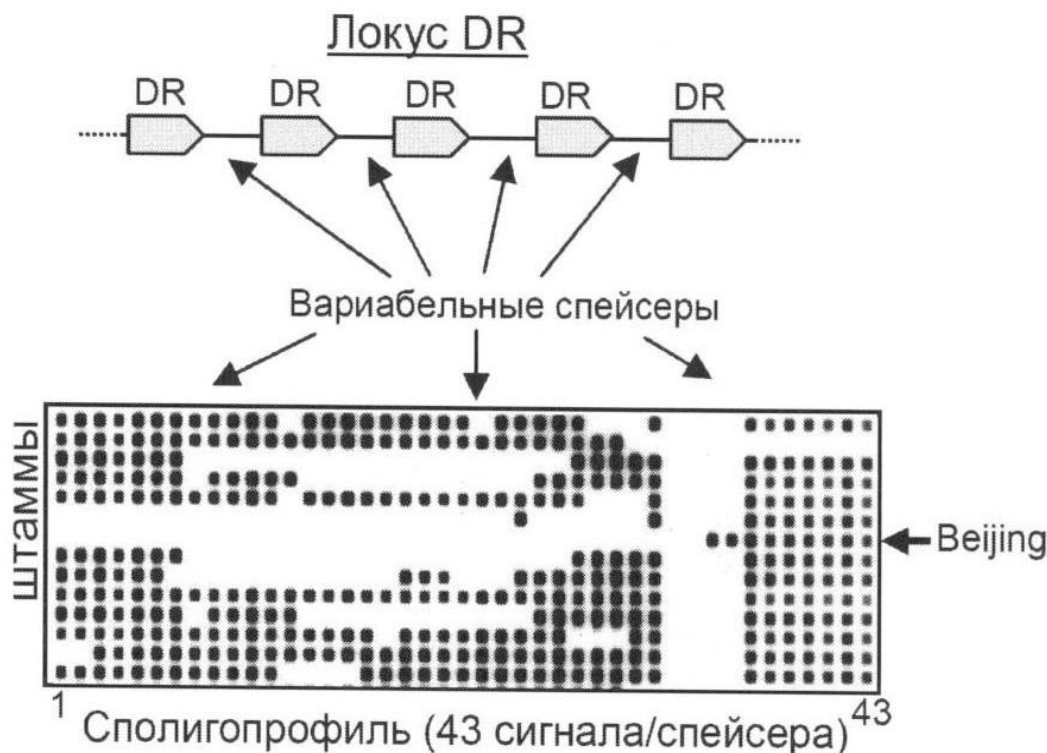


Рисунок 1. Пример сполигопаттернов различных штаммов *M.tuberculosis*.

Клинические изоляты *M.tuberculosis* с идентичными сполиготипами объединялись в кластеры. В итоге, высчитывалось количество как уникальных (единичных), так и кластеров с двумя и более изолятами.

Полученные данные сполиготипирования были анализированы с помощью ранее опубликованных баз

данных SpolDB3 и SpolDB4. Международный сполиготип (Spoligotype International Type; SIT) каждого изолята был установлен путем сравнения полученных результатов с базой данных SITVIT web (Institute Pasteur de Guadeloupe). Сполиготипирование проводилось в 2-3 повторностях, где было необходимо.

**Результаты исследования**

Проведены микробиологические методы исследования *M.tuberculosis*: посев, выделение культуры микобактерий туберкулеза, тест определения лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам 1 ряда.

Тесты на лекарственную чувствительность *M.tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам

проводились методом пропорций и абсолютных концентраций: - к 4 антибактериальным препаратам 1 ряда (H-изониазид, R-рифампицин, S-стрептомицин, E-этамбутол).

В таблице 1 представлены данные теста на лекарственную устойчивость и процентное соотношение различных форм среди 192 лекарственно-устойчивых клинических изолятов *M.tuberculosis*.

Таблица 1

**Характеристика лекарственно-устойчивых клинических изолятов *M.tuberculosis* к основным противотуберкулезным препаратам.**

(Table 1. Characteristics of drug-resistant clinical isolates of *M. tuberculosis* to the main antituberculosis drugs).

Лекарственная устойчивость	Количество	%
<i>Всего лекарственно-устойчивых клинических изолятов, включая</i>	192	100
Любая устойчивость, включая ЛУ к стрептомицину (SM) S	166	86,46
Любая устойчивость, включая ЛУ к изониазиду (INH) I	149	77,60
Любая устойчивость, включая ЛУ к рифампицину (RMP) R	109	56,77
Любая устойчивость, включая ЛУ к этамбутолу (EMB) E	121	63,02
<i>Всего монорезистентных (устойчивость только к одному препарату), включая</i>	39	20,31
устойчивость только к S	19	9,90
устойчивость только к I	10	5,21
устойчивость только к R	3	1,56
устойчивость только к E	7	3,65
<i>Мультирезистентных (обязательная комбинация устойчивости к INH+RMP), включая</i>	98	51,04
устойчивость к S+I+R+E	86	44,79
устойчивость к S+I+R	10	5,21
устойчивость к I+R	2	1,04
<i>Полирезистентных (любые комбинации ЛУ, кроме INH+RMP)</i>	55	28,65
устойчивость к S+I+E	16	8,33
устойчивость к I+E	2	1,04
устойчивость к S+I	23	11,98
устойчивость к S+R+E	2	1,04
устойчивость к R+E	2	1,04
устойчивость к S+R	4	2,08
устойчивость к S+E	6	3,13

SM (S) - стрептомицин, INH (I) – изониазид, RMP (R) – рифампицин, EMB (E) - этамбутол.

Среди 192 клинических изолятов *M.tuberculosis* 98 (51,04%) были мультирезистентные, 55 (28,65%) – полирезистентные, 39 (20,31%) - монорезистентными *M.tuberculosis*. Комбинация устойчивости к 4 основным противотуберкулезным препаратам к S + I + R + E была распространена у 86 (44,79%) изолятов, среди штаммов с множественной лекарственной устойчивостью у 98 (51,04%) *M.tuberculosis* изолятов и составляла почти половину всей лекарственно-устойчивой коллекции *M. tuberculosis*.

Среди монорезистентных изолятов *M.tuberculosis* наиболее часто выявлялась устойчивость к стрептомицину в 19 случаях (9,9%), и менее чем в 6% случаях отмечалась устойчивость к изониазиду, этамбутолу и рифампицину. Семь комбинаций лекарственной устойчивости полирезистентных клинических изолятов *M.tuberculosis* были обнаружены среди 55 (28,65%) клинических изолятов, где наиболее часто встречалась комбинация лекарственной устойчивости к стрептомицину и изониазиду – 23 (11,98%).

Характеристика 192 лекарственно-устойчивых клинических изолятов *M.tuberculosis* к основным противотуберкулезным препаратам показала

преобладание мультирезистентных штаммов (51,04%), тогда как полирезистентные и монорезистентные штаммы *M.tuberculosis* составляли 28,65% и 20,31%, соответственно. При этом комбинация лекарственной устойчивости к 4 основным противотуберкулезным препаратам к S + I + R + E была преобладающей и встречалась в 44,79% случаях среди штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. Эти данные показывают, преобладание среди лекарственно-устойчивых штаммов *M.tuberculosis*, циркулирующих в Казахстане, штаммов с множественной (мультирезистентной) лекарственной устойчивостью, наиболее сложной формы лекарственной устойчивости, требующей длительной госпитализации, более токсичных и дорогостоящих химиопрепаратов.

**Генотипирование и определение генетических семейств собранной коллекции лекарственно-устойчивых клинических изолятов *M.tuberculosis*, циркулирующих в Казахстане**

Определение генетических семейств *M.tuberculosis* проводили одним из широко используемых методов сполиготипирования. Сполиготипирование проводили с использованием коммерчески доступного набора

«Oscium Biosolutions Inc» с использованием стандартного протокола.

Методом сполиготипирования была определена структура DR-региона для 192 лекарственно-устойчивых штаммов *M.tuberculosis*. Для каждого штамма был получен гибридизационный паттерн, образующийся в результате взаимодействия уникальных зондов, иммобилизованных на нейлоновой мембране, с фрагментами DR-региона каждого из исследованных штаммов.

Сравнительный анализ полученных данных с международной базой SpolDB4, SITVITweb ([http://www.pasteur-guadeloupe.fr/tb/bd\\_myc.html](http://www.pasteur-guadeloupe.fr/tb/bd_myc.html)) разделил исследованную выборку на 6 генетических семейств. По результатам сполиготипирования выделено 7 кластеров, относящихся к 6 генетическим семействам и содержащих от 2 до 143 клинических

изолятов *M. tuberculosis*, имеющих идентичный сполигопаттерн. Восемь клинических изолятов *M. tuberculosis* имели уникальный профиль. Для некоторых изолятов, сполигопротипы, которых не обнаружены в базе данных SpolDB4, SITVITweb, идентификацию и прогностическую оценку исходных генотипов проводили с использованием ресурса <http://tbinsight.cs.rpi.edu> Rensselaer Polytechnic Institute, Troy, NY, USA.

На основании результатов сполиготипирования определено, что наибольший кластер лекарственно-устойчивых штаммов *M.tuberculosis* – был образован штаммами, относящимися к семейству Beijing 143 (74,48%).

Меньше штаммов входило в состав четырех следующих по величине семейств: T – 23 (11,98%), LAM – 11 (5,73%), Haarlem – 10 (5,21%), U – 4 (2,08%) and MANU-2 – 1 (0,52%) (рисунок 2).

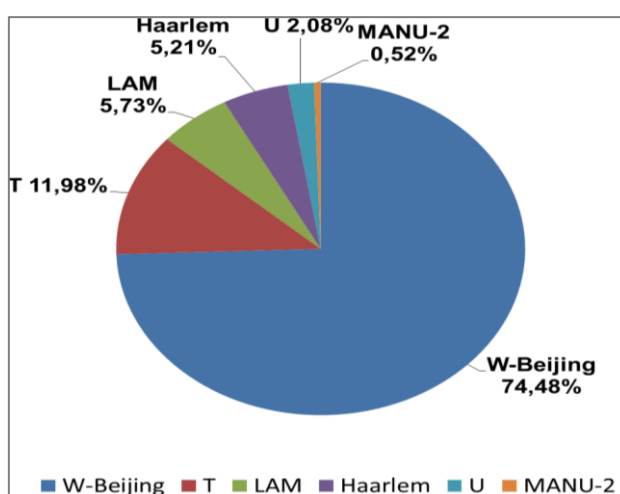


Рисунок 2. Генетические семейства *M.tuberculosis*, выделенных лекарственно-устойчивых штаммов.  
(Figure 2. *M. tuberculosis* genetic families of isolated drug-resistant strains)

В таблице 2 представлено распределение выборки по генетическим семействам и субтипам 192 лекарственно-устойчивых клинических изолятов *M.tuberculosis*, где можно выделить доминирующий генотип W-Beijing 143 (74,48) и четыре наиболее

распространенных субтипа среди генетических семейств *M.tuberculosis*: T1 – 12 (6,25%); LAM9 – 9 (4,68%); T5-Rus1 – 8 (4,16%); H3-Ural-1 – 8 (4,16%), остальные генотипы представлены в меньшем количестве и составляют каждый менее 3%.

Таблица 2.

**Генетические семейства и субтипы *M.tuberculosis*, выделенных штаммов *M.tuberculosis*.**

(Table 2. Genetic families and subtypes of *M. tuberculosis* of isolated *M. tuberculosis* strains).

Семейство	Субтип	Число штаммов (%)
Beijing	Beijing	143 (74,48)
T	T1	12 (6,25)
	T5-Rus1	8 (4,16)
	T3	2 (1,04)
	T1-Rus2	1 (0,52)
Haarlem	H3-Ural-1	8 (4,16)
	H3	2 (1,04)
LAM	LAM9	9 (4,68)
	LAM5	1 (0,52)
	LAM1	1 (0,52)
U	U	4 (2,08)
MANU	MANU-2	1 (0,52)
Всего:		192 (100)

**Определение взаимосвязи между лекарственной устойчивостью и семейством Beijing *M.tuberculosis***

Генетическое семейство Beijing *M.tuberculosis* было доминирующим генотипом среди лекарственно-устойчивых штаммов.

Общее количество генотипа Beijing *M.tuberculosis* составило 143 (74,48%) из общего количества лекарственно-устойчивых штаммов, тогда как представители других семейств non-Beijing составляли 49 (25,52%), что почти в три раза меньше генотипа Beijing (таблица 3).

Таблица 3

**Распределение лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам среди различных генотипов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Казахстане.**

(Table 3. Distribution of drug resistance to anti-tuberculosis drugs among different genotypes of *M. tuberculosis* circulating in Kazakhstan)

Генотипы	Лекарственная устойчивость				
	Монорезистентные (%)	Полирезистентные (%)	МЛУ(MDR) (%)	всего:	
Beijing	18 (46,15%)	39 (70,90%)	86 (87,75%)	143 (74,48%)	
Все Non-Beijing,	21 (53,84)	16 (29,09)	12 (12,24)	49 (25,52%)	
включая в т.ч.	H3-Ural-1	4	3	1	8
	H3	2			2
	LAM5			1	1
	LAM1	1			1
	LAM9	2	4	3	9
	T1	4	6	2	12
	T5-RUS1)	2	2	4	8
	T1-Rus-2	1			1
	T3	2			2
	U	3		1	4
MANU-2		1		1	
Итого:	39 (100%)	55 (100%)	98 (100%)	192 (100%)	

Если рассматривать отдельные категории лекарственной устойчивости, то более 50% из двух основных резистентных групп MDR (87,75%) изолятов и полирезистентных (70,9%) составляли представители Beijing. Среди монорезистентных штаммов *M.tuberculosis* генотип Beijing встречался в 46,15%.

**Обсуждения**

Методы генотипирования были использованы в эпидемиологических исследованиях туберкулеза в различных странах. С помощью методов генотипирования в современном мире проведена классификация и определены 7 основных генетических линий микобактерий туберкулеза, среди которых в мире преобладают линия 2 (Восточно-Азиатская) и 4 (Евро-Американская), наиболее распространенные семейства микобактерий туберкулеза: Beijing, LAM (Latin American-Meditereanean), Haarlem, Ural, CAS (Central Asian Strain), T, EAI (East African-Indian). Некоторые из генетических семейств *M. tuberculosis* продолжают циркулировать на ограниченных территориях, в то время как другие семейства широко распространились в мире, вероятно, по причине повышенной вирулентности и трансмиссивности (например, Beijing и LAM).

В Казахстане было проведено несколько исследований по молекулярному генотипированию *M. tuberculosis* [Akhmetova et al., 2015; Ibrayeva et al., 2014; Kubica et al., 2005; Skiba et al., 2015]. В работе Akhmetova и др. [Akhmetova et al., 2015] были охарактеризованы мутации в генах *pncA* и *rpsA* у пирозинамид-устойчивых и пирозинамид-чувствительных изолятов *M.tuberculosis* (общее количество изолятов 77) в Казахстане и в данной

работе было использовано 12 MIRU-VNTR типирование для исследования потенциального использования генотипирования в определении пирозинамид-устойчивости. В исследовании Ibrayeva и др. [Ibrayeva et al., 2014] была изучена генетическая вариабельность *M.tuberculosis* изолятов циркулирующих в пенитенциарной системе Казахстана (60 изолятов) и гражданском секторе (125 изолятов), и были сравнены их профили лекарственной устойчивости. В работах Kubica и др. [Kubica et al., 2005] и Skiba и др. [Skiba et al., 2015] было проведено генотипирование для 142 и 151 клинических изолятов *M.tuberculosis* из различных регионов Республики Казахстан собранных в 2001 г. и 2008 г., соответственно. Целью работы Kubica и др. (2005 г.) было определить частоту генотипа Beijing среди лекарственно-устойчивых изолятов *M.tuberculosis* методами сполитипирования и IS6110 RFLP. Целью статьи Skiba и др. (2015 г.) являлась оценка семейств *M.tuberculosis* распространенных на территории Казахстана с помощью методов 24 MIRU-VNTR генотипирования и сполитипирования, а также оценка роли идентифицированных генотипов в распространении лекарственно-устойчивого туберкулеза. В нашем исследовании мы провели генотипирование 192 лекарственно-устойчивых клинических изолятов *M.tuberculosis* из различных регионов Казахстана собранных в 2014-2018 гг. методом сполитипирования и исследовали взаимосвязь между лекарственной устойчивостью и генотипом Beijing *M.tuberculosis*.

Результаты генотипирования 192 лекарственно-устойчивых изолятов *M.tuberculosis* показали, что изоляты семейства Beijing *M.tuberculosis* были

выявлены в 74,48% случаев (143 клинических изолята). Изоляты генотипа Beijing в основном были определены среди мультирезистентных (87,75%) и полирезистентных (70,9%) клинических изолятов *M.tuberculosis*. В своей работе Kubica и др. [Kubica *et al.*, 2005] также показали, что около 70% всех лекарственно-устойчивых изолятов *M.tuberculosis* собранных в Казахстане были отнесены к генотипу Beijing. В их работе, генотип Beijing был ассоциирован с лекарственной устойчивостью в целом ( $p=0.001$ ). В исследованиях Skiba и др. [Skiba *et al.*, 2015] было определено, что 88,9% мультирезистентных изолятов принадлежали генотипу Beijing ( $p<0.0001$ ), почти столько же как и в нашей работе (87,75%). Для того, чтобы в нашей работе оценить статистическую значимость ассоциации генотипа Beijing с различными лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза (мультирезистентным, полирезистентным и монорезистентным ТБ) в дальнейшем будет проведено ДНК секвенирование генов отвечающих за лекарственную устойчивость.

Семейство Beijing (Пекинский) часто встречается в азиатских странах, преобладает среди молодых людей и связан с несколькими вспышками в разных частях мира. Впервые штаммы семейства Beijing были определены во время вспышки мультирезистентного туберкулеза в 1990-х годах в Нью-Йорке (США). В 1995 году изоляты *M. tuberculosis* с такими же характеристиками были найдены в г.Пекине (Китай), и эта группа была названа Пекинская «Beijing» [Reichman *et al.*, 2001]. В настоящее время штаммы «W-Beijing» или «Beijing» встречаются почти на всех континентах нашей планеты. Семейство Beijing в основном широко распространено в Пекине (Китай), где 92% всех изолятов принадлежали к этому семейству. Данный вид семейства Beijing является вирулентным и наиболее распространенным в странах азиатского региона и странах бывшего СССР и ассоциирован с лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам [Yin *et al.*, 2016; Niemann *et al.*, 2010; San *et al.*, 2018]. Среди европейских стран штаммы Beijing в основном распространены в странах Восточной Европы и бывшего СССР.

#### Выводы

Таким образом, с помощью сполитипирования установлено, что генотип Beijing микобактерий туберкулеза является наиболее распространенным среди лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis* (74,48%), циркулирующих на территории Казахстана. Выяснение взаимосвязи генотипа семейства Beijing *M. tuberculosis* с лекарственной устойчивостью позволило установить, что наиболее часто ЛУ встречается среди клинических изолятов *M. tuberculosis* семейства Beijing, особенно среди полирезистентных и мультирезистентных штаммов. Генотипирование *M. tuberculosis* позволяет выявлять эпидемиологически распространенные и значимые генетические семейства, например Beijing, позволяет вести постоянный контроль за данными генотипами путем изучения молекулярно-генетических особенностей клинических изолятов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Казахстане.

Работа выполнена в рамках проекта «Изучение генетических особенностей лекарственно-устойчивых MDR и XDR клинических изолятов *M.tuberculosis* на основе данных полногеномного секвенирования и генотипирования» по грантовому финансированию №AP05134737 на 2018-2020 гг.

Конфликт интересов не заявлен.

Все авторы в равной мере принимали участие в проведении исследования и написании статьи.

#### Литература:

1. Akhmetova A., Kozhamkulov U., Bismilda V. *et al.* Mutations in the *pncA* and *rpsA* genes among 77 *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Kazakhstan // *International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015. №19(2). P. 179-184.
2. Coll P., Garcia de Viedma D. Molecular epidemiology of tuberculosis // *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018. №36(4). P. 233-240.
3. Garcia de Viedma D., Marin M., Hernangomez S. *et al.* Tuberculosis recurrences: reinfection plays a role in a population whose clinical/epidemiological characteristics do not favor reinfection // *Arch Intern Med*. 2002. №162. P. 1873-1879.
4. Ibrayeva A., Kozhamkulov U., Raiymbek D. *et al.* Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in the penitentiary system of Kazakhstan // *International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014. №18(3). P. 298-301.
5. Ilin A.I., Kulmanov M.E., Korotetskiy I.S. *et al.* Complete Genome Sequence of Multidrug-Resistant Clinical Isolate *Mycobacterium tuberculosis* 187.0, Used To Study the Effect of Drug Susceptibility Reversion by the New Medicinal Drug FS-1 // *Genome announcements*. 2015. №3(6). P. 1-2.
6. Kairov U., Kozhamkulov U., Molkenov A., Rakhimova S. *et al.* Draft Genome Sequences of Two Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from Sputum of Kazakh Patients // *Genome announcements*. 2015. №3(3). P. 1-2.
7. Kozhamkulov U., Akhmetova A., Rakhimova S. *et al.* Molecular characterization of rifampicin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Kazakhstan // *Japanese Journal of Infectious Disease*. 2011. №64. P. 253-255.
8. Kubica T., Agzamova R., Wright A., Aziz M.A., Rakishhev G., Bismilda V., Richter E., Rüsç-Gerdes S., Niemann S. The Beijing genotype is a major cause of drug-resistant tuberculosis in Kazakhstan // *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005. №9(6). P. 646-653.
9. Navarro Y., Herranz M., Perez-Lago L. *et al.* Systematic survey of clonal complexity in tuberculosis at a populational level and detailed characterization of the isolates involved // *J Clin Microbiol*. 2011. №49. P. 4131-4137.
10. Niemann S., Diel R., Khechinashvili G., Gegia M., Mdivani N., Tang Y. *Mycobacterium Tuberculosis* Beijing Lineage Favors the Spread of Multidrug-Resistant Tuberculosis in the Republic of Georgia // *J Clin Microbiol*. 2010. №48(10). P. 3544-50.
11. Reichman L.B. *et al.* The global epidemic of multi-drug-resistant tuberculosis. - New York: McGraw-Hill. 2001. P.320.



12. San et.al. Insight into multidrug-resistant Beijing genotype *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Myanmar // *International Journal of Infectious Diseases*. 2018. №76. P. 109-119.
13. Skiba Y., Mokrousov I., Ismagulova G. et al. Molecular snapshot of *Mycobacterium tuberculosis* population in Kazakhstan: A country-wide study // *Tuberculosis*. 2015. №95(5). P. 538-546.
14. Statistic TB Review (Editor Zh.K. Ismailov). Ministry of Health Republic of Kazakhstan. – Almaty: National TB Center. 2017. P. 75.
15. Van Soolingen, D., Qian, L., de Haas, P. E. et al. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of East Asia // *J. Clin. Microbiol.* 1995. №133. P. 3234-3238.
16. Van Soolingen D., Kremer K., Vynnycky E. New perspectives in the molecular epidemiology of tuberculosis // In book: *Mycobacteria and TB*. Berlin. 2003. №2. P. 17-45.
17. Verver S., Warren R.M., Munch Z. et al. Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area // *Lancet*. 2004. №363. P. 212-214.
18. World Health Organization. Laboratory services in tuberculosis control. Part III. Geneva. WHO. 1998. P. 65.
19. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Ed. 2nd. Geneva. World Health Organization. 2003. P. 73.
20. World Health Organization: Global tuberculosis report 2015 (Ed. 20th). Geneva: World Health Organisation. 2015. P. 204.
21. Yin Q.Q. et al. Evolutionary history and ongoing transmission of phylogenetic lineages of *M. tuberculosis* Beijing genotype in China // *Scientific reports*. 2016. №6:34353. P. 1-11.

**Контактная информация:**

**Кожамкулов Улан Анетович** – к.м.н, ведущий научный сотрудник Лаборатории геномной и персонализированной медицины, ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев университет.

**Почтовый адрес:** 010000, г. Нур-Султан, проспект Кабанбай батыра, 53, блок S1, кабинет 420.

**E-mail:** ulan.kozhamkulov@nu.edu.kz;

**Телефон:** +7 7172 69 49 77

Received: 02 June 2020 // Accepted: 07 July 2020 / Published online: 31 August 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.4.008

UDC 576.382.4+612.67+616-006.04

## **RISK FACTORS FOR AGE-RELATED DEMENTIA IN KAZAKHSTAN: A CASE-CONTROL STUDY**

**Aiyim Kaiyrylkyzy<sup>1\*</sup>, Andrey Tsoy<sup>1</sup>, Farkhad Olzhayev<sup>1</sup>,  
Dinara Alzhanova<sup>2</sup>, Alma Zhussupova<sup>2</sup>, Sholpan Askarova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Laboratory of Bioengineering and Regenerative Medicine, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

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

### **Abstract**

To our knowledge, no population-based studies have been conducted on dementia in Kazakhstan yet. The aim of our pilot research was evaluation of the risk factors of Alzheimer's disease and vascular dementia in Kazakhstani settings. 79 patients of dementia (37 males and 42 females) and 121 healthy controls (50 males and 71 females) were included in the study. Among 79 dementia cases 45 (57%) had Alzheimer's dementia, 34 (43%) vascular dementia. Dementia patients varied in age from 50 to 85 years, with a mean of  $67.5 \pm SD 8.3$  years. There were 42 (53%) females and 37 (47%) males. A logistic regression analysis was employed to calculate odds ratios (OR) and corresponding 95% confidence intervals (CI) for potential factors associated with dementia. In our cohort, a significant risk factor for AD and VD was a nearly childhood in rural areas and small towns, whereas obtaining at least secondary education had protective effect on vascular dementia. Surprisingly, higher body mass index, having history of heart disease, high blood pressure and stroke had negative association with Alzheimer's dementia. These findings may be useful for facilitating advanced research on dementia and developing prevention plan of age-related dementias in Kazakhstan.

**Key words:** *Alzheimer's disease, vascular dementia, risk factors.*

### **Резюме**

## **ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВОЗРАСТНОЙ ДЕМЕНЦИИ В КАЗАХСТАНЕ: ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ТИПУ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ**

**Айым Кайырлықызы<sup>1\*</sup>, Андрей Цой<sup>1</sup>, Фархад Олжаев<sup>1</sup>,  
Динара Альжанова<sup>2</sup>, Алма Жусупова<sup>2</sup>, Шолпан Аскарова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Лаборатория биоинженерии и регенеративной медицины, Центр наук о жизни, ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев Университет, Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Кафедра неврологии, Медицинский Университет Астана, Нур-Султан, Республика Казахстан.

Насколько нам известно, популяционных исследований деменции в Казахстане еще не проводилось. Целью нашего пилотного исследования была оценка факторов риска болезни Альцгеймера и сосудистой деменции в Казахстане. В исследование были включены 79 пациентов с деменцией (37 мужчин и 42 женщины) и 121 здоровый контроль (50 мужчин и 71 женщина). Из 79 случаев деменции 45 (57%) страдали деменцией Альцгеймера, 34 (43%) - сосудистой деменцией. Возраст пациентов с деменцией варьировался от 50 до 85 лет, в среднем  $67,5 \pm SD 8,3$  года. Женщин было 42 (53%), мужчин - 37 (47%). Анализ логистической регрессии был использован для расчета отношения шансов (ОШ) и соответствующих 95% доверительных интервалов (ДИ) для возможных факторов, связанных с деменцией. В нашей когорте значительным фактором риска для болезни Альцгеймера и сосудистой деменции было детство в сельской местности и небольших городах, тогда как наличие хотя бы среднего образования имело защитный эффект от сосудистой деменции. Удивительно, но более высокий индекс массы тела, наличие в анамнезе сердечных заболеваний, высокого кровяного давления и инсульта имели отрицательную связь с деменцией Альцгеймера. Эти результаты могут быть полезны для содействия продвинутым исследованиям деменции и разработки плана профилактики возрастной деменции в Казахстане.

**Ключевые слова:** *болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, факторы риска.*

### **Түйіндеме**

## **ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ЖАСҚА БАЙЛАНЫСТЫ ДЕМЕНЦИЯНЫҢ ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ: ЖАҒДАЙДЫ БАҚЫЛАУ ЗЕРТТЕМЕСІ**

**Айым Қайырлықызы<sup>1\*</sup>, Андрей Цой<sup>1</sup>, Фархад Олжаев<sup>1</sup>,  
Динара Альжанова<sup>2</sup>, Алма Жусупова<sup>2</sup>, Шолпан Аскарова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Биоинженерия және регеративті медицина зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, «National Laboratory Astana» ЖМ, Назарбаев Университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан;

<sup>2</sup> Неврология кафедрасы, Астана Медицина Университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан.

Біздің білуімізше Қазақстанда деменцияны популяциялық зерттеу әлі жүргізілген жоқ. Біздің пилоттық зерттеуіміздің мақсаты - Альцгеймер ауруы мен Қазақстандағы тамырлық деменцияның қауіп факторларын бағалау. Зерттеуге деменциямен ауыратын 79 науқас (37 ер және 42 әйел) және 121 денсаулықты бақылау (50 ер адам және 71 әйел) енгізілді. Деменцияның 79 жағдайының 45-і (57%) Альцгеймердің деменциясынан, 34 (43%) тамырлы деменциямен ауырды. Деменциясы бар науқастардың жасы 50-ден 85 жасқа дейін, орташа  $67,5 \pm SD 8,3$  жас аралығында. Олардың арасында 42 әйел (53%), ерлер - 37 (47%) болды. Логистикалық регрессиялық талдау деменциямен байланысты ықтимал факторлар үшін коэффициенттердің коэффициентін және 95% сенімді аралықты есептеу үшін қолданылды. Біздің когортада ауылдық жерлерде және шағын қалаларда балалық шақ Альцгеймер ауруы мен тамырлық деменцияның маңызды факторы болды, ал кем дегенде орта білімі қан тамырларының деменциясына қарсы қорғаныс әсерін тигізді. Бір таңқаларлығы, дене салмағының жоғарылауы, жүрек ауруының тарихы, жоғары қан қысымы және инсульт Альцгеймердің деменциясына теріс байланысты болды. Бұл нәтижелер деменцияның дамыған зерттеулерін алға жылжытуға және Қазақстанда жасына байланысты деменцияның алдын алу жоспарын жасауға пайдалы болуы мүмкін.

**Түйін сөздер:** Альцгеймер ауруы, тамырлы деменция, қауіп факторлары.

### Библиографическая ссылка:

Kaiyrykyzy A., Tsoy A., Olzhayev F., Alzhanova D., Zhussupova A., Askarova Sh. Risk factors for age-related dementia in Kazakhstan: a case-control study // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2020, (Vol.22) 4, pp. 80-85. doi 10.34689/SH.2020.22.4.008

Кайырлықызы А., Цой А., Олжаев Ф., Альжанова Д., Жусупова А., Аскарова Ш. Факторы риска развития возрастной деменции в казахстане: исследование по типу случай-контроль // *Наука и Здравоохранение*. 2020. 4(Т.22). С. 80-85. doi 10.34689/SH.2020.22.4.008

Қайырлықызы А., Цой А., Олжаев Ф., Альжанова Д., Жусупова А., Аскарова Ш. Қазақстандағы жасқа байланысты деменцияның қауіп факторлары: жағдайды бақылау зерттемесі // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2020. 4 (Т.22). Б. 80-85. doi 10.34689/SH.2020.22.4.008

### Background

Dementia is among fast growing pathologies in the world that is associated with age, and affects millions of people worldwide irrespective of gender, education or social background. Dementia is an overall term for a diverse category of syndromes characterized by decline in memory, cognitive function, and behavior. Researchers estimated that that approximately 60 to 80 percent of individuals with dementia have Alzheimer's disease (AD). The second common type of dementia is vascular dementia (VD), which occurs after a stroke and accounts for about 15 to 20% of dementia cases [1, 7, 14]. There is also a mixed type of dementia that resulted from combination of AD and cerebrovascular pathologies [14]. The less common types of dementias are frontotemporal dementia and dementia with Lewy bodies (accounts for less than 20% cases combined) [12]. However, dementia in low and middle-income countries remains under-researched and growing public health concern with societal impact. Little research, policy or practice is directed towards older adults [13].

Many risk factors have been recognized as contributors towards the development of dementia. These include both non-modifiable (age, gender, family history, genetic) and modifiable factors such as low education, midlife hypertension, smoking, high cholesterol, physical inactivity, obesity and diabetes and many others [12, 16]. However, little information is available about age-related dementia epidemiology in Central Asia, and no case-control study of risk factors for dementia in Kazakhstan has been conducted thus far.

**The aim** the present study was undertaken to evaluate the relative importance of various risk factors of age-related dementia in a population over 50 years old in Nur-Sultan city, Kazakhstan.

### Materials and methods

We conducted a case-control study of age-related dementia in Nur-Sultan city. The screening process included finding possible dementia cases among elderly population of Nur-Sultan city. Those who were identified as subjects with possible dementia were clinically examined by experienced neurologists. We used a formalized questionnaire and specially designed assessment forms. The investigation included an extensive neurological and psychiatric examination, and a battery of neuropsychological tests to assess cognitive functions. The neuropsychological tests included the Mini-Mental State Examination (MMSE) and Clock-drawing test. Magnetic resonance imaging (MRI) scans were used whenever possible to exclude secondary causes of dementia (brain injuries, tumors, etc.). All informants (cases and controls) were asked about their demographic details (e.g. sex, age, social and marital status), presenting symptoms, medical and history of head trauma, smoking, alcohol consumption, previous medical conditions, existing chronic diseases. The same methodology was used to collect information in both cases and controls. Patients were considered to have a positive family history when there was at least one first-degree relative (parents, siblings) with dementia. Diagnosis of dementia was based on criteria described in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

(DSM-IV), and the diagnosis required impairment in short- or long-term memory and in one other cognitive domain, as well as a cognitive decline sufficiently severe to impair everyday social functioning, including the patient's ability to work and perform activities of daily living. Criteria for classification of AD were based on those developed by The National Institute of Neurological and Communicative Disorders (NINCDS) and Related Disorders Association (ADRDA) Work Group [7, 8]. Vascular dementia was diagnosed according to the DSM-IV. Other dementias (post-traumatic, depression, chronic intoxications, alcoholism, etc.) were excluded based on the medical history (including exposure to a particular drug), results of medical examination (e.g. temporal relation to dementia, presence of focal neurological symptoms, presence of associated medical conditions such as endocrine or neurological disorders, episodes of loss of consciousness, and behavioral changes).

A control group was selected from out-patient and in-patients departments of city clinics of the same catchment area of the cases in Nur-Sultan. We matched control group by sex and age. Demographic and risk factors data in controls were collected using the uniform structured questionnaires. MRI investigations of the head were not carried out in controls unless medically justified. Exclusion criteria for controls were: evidence of dementia or cognitive decline, psychiatric disorder, and alcohol/drug abuse. The study was approved by the Local Ethics Committee of Center for Life Sciences National Laboratory Astana, and informed consent to participate in the study was obtained from all participants or their caregiver (if the subject was

severely demented) before the subjects were interviewed. The following information about risk factors was collected during structured interviews from all the cases and controls: smoking, frequency and amount of alcohol consumption, family history of dementia or cognitive decline, history of depression, head trauma with loss of consciousness, history of diabetes mellitus, hypertension, ischemic heart disease, etc. A logistic regression analysis was used to estimate associations between putative risk factors and dementia. Odds ratios (OR) with the corresponding 95% confidence intervals (CI) were calculated. One-way ANOVA or Kruskal-Wallis tests were used to compare continuous variables and Chi-squared test was used to find differences in the frequency of risk factors between cases and controls. Variables shown to be significant in the univariate analysis were entered in the multivariate model, adjusted for age and sex. The value of  $p < 0.05$  was considered to be the point of significance. All analyses were conducted using Stata 13 (NC, USA).

### Results

A total of 79 dementia patients and 121 controls were enrolled in the study. Dementia patients varied in age from 50 to 85 years, with a mean of  $67.5 \pm SD 8.3$  years. There were 42 (53%) females. Majority of the patients (75.5%) had university or college degree and 14.9% had secondary education. Among 79 dementia cases 45 (57%) had Alzheimer's dementia, 34 (43%) vascular dementia. As shown in the Table 1, body mass index (BMI) was lower among cases compared to controls; atherosclerotic index was the highest in patients with Alzheimer's disease, followed by vascular dementia cases.

Table 1.

### Characteristics of cases and controls.

Variable	Controls n=121	Alzheimer's disease cases n=45	Vascular dementia cases n=34	p-value*	
1	2	3	4	5	
Age, mean $\pm$ SD	67.2 $\pm$ 8.3	65.5 $\pm$ 9.4	69.7 $\pm$ 6.7	0.084	
Body Mass Index, mean $\pm$ SD	27.7 $\pm$ 4.8	24.1 $\pm$ 2.6	25.8 $\pm$ 2.5	<0.001	
Atherosclerotic index, median (IQR)	2.5 (1.9-3.6)	3.2 (2.7-3.7)	3.15 (2.2-4.2)	0.033	
Sex, (%)				0.275	
	Male	71 (58.7)	27 (60)	15 (44.1)	
	Female	50 (41.3)	18 (40)	19 (55.9)	
Education, n (%)				0.001	
	None	13 (10.7)	4 (8.9)	6 (17.6)	
	Secondary	42 (34.7)	4 (8.9)	4 (11.8)	
	College or university	66 (54.6)	37 (82.2)	24 (70.6)	
Place of birth, n (%)				<0.001	
	City	43 (35.5)	4 (8.9)	4 (11.8)	
	Town	40 (33.1)	14 (31.1)	10 (29.4)	
	Rural area	38 (31.4)	22 (60)	20 (58.8)	
Heart problems, n (%)				0.019	
	No	74 (61.2)	37 (82.2)	19 (55.9)	
	Yes	47 (38.8)	8 (17.8)	15 (44.1)	
High blood pressure, n (%)				<0.001	
	No	38 (31.4)	28 (62.2)	6 (17.6)	
	Yes	83 (68.6)	17 (37.8)	28 (82.4)	
Stroke, n (%)				<0.001	
	No	91 (75.2)	42 (93.3)	15 (44.1)	
	Yes	30 (24.8)	3 (6.7)	19 (55.9)	

*Continuation Table 1.*

1	2	3	4	5
Transient ischemic attack, n (%)				0.275
No	94 (77.7)	40 (88.9)	27 (79.4)	
Yes	27 (22.3)	5 (11.1)	7 (20.6)	
Brain injury, n (%)				0.353
No	110 (90.9)	41 (91.1)	28 (82.3)	
Yes	11 (9.1)	4 (8.9)	6 (17.7)	
Diabetes mellitus, n (%)				0.205
No	107 (88.4)	39 (86.7)	26 (76.5)	
Yes	14 (11.6)	6 (13.3)	8 (23.5)	
Depression, n (%)				0.357
No	105 (86.8)	35 (77.8)	28 (82.4)	
Yes	16 (13.2)	10 (22.2)	6 (17.6)	
Family history of dementia, n (%)				0.192
No	116 (95.9)	40 (88.9)	31 (91.2)	
Yes	5 (4.1)	5 (11.1)	3 (8.8)	
Smoking history, n (%)				0.065
No	100 (82.6)	33 (73.3)	22 (64.7)	
Yes	21 (17.4)	12 (26.7)	12 (35.3)	
Heavy drinking history, n (%)				0.565
No	110 (90.9)	41 (91.1)	29 (85.3)	
Yes	11 (9.1)	4 (8.9)	5 (14.7)	

Note: \*controls were compared to Alzheimer's dementia and vascular dementia

The majority of cases with AD and VD were born in rural areas. Having high blood pressure in medical history was observed in VD cases mostly. Although having family history of dementia among first-degree relatives (mother, father and siblings) was more prevalent among AD cases, analysis did not reveal statistical significance. Univariate logistic regression analyses (Table 2) revealed that higher body mass index, having history of heart disease, high blood pressure and stroke had negative association with

Alzheimer's dementia, whereas negative association with the risk of VD observed with having secondary education compared to none. Place of birth was strongly associated with the risk of AD and VD, where cases born in rural area had 7.63 fold increase in odds of having AD and 5.65 fold increase in having VD compared to being born in urban area. After adjusting for age and gender the above-mentioned risk factors remained significant and shown in the Table 3.

Table 2.

**Univariate analysis of risk factors for AD and VD.**

Risk factor	Alzheimer's dementia OR (95% CI)	*p-value	Vascular dementia OR (95% CI)	*p-value
1	2	3	4	5
BMI	0.75 (0.64-0.87)	<0.001	0.88 (0.76-1.02)	0.106
Atherosclerotic index	1.12 (0.85-1.5)	0.408	1.2 (0.95-	0.109
Education (reference= no education)				
Secondary	0.3 (0.07-1.41)	0.130	0.2 (0.05-0.84)	0.028
College or university	1.82 (0.55-5.99)	0.323	0.78 (0.26-2.3)	0.664
Place of birth (reference = city)				
Town	3.76 (1.14 – 12.4)	0.029	2.68 (0.78-9.25)	0.117
Rural area	7.63 (2.44 – 23.8)	<0.001	5.65 (1.77-18.02)	0.003
Heart problems (reference = no)	0.34 (0.14– 0.79)	0.013	1.24 (0.57-2.68)	0.579
High blood pressure (reference = no)	0.27 (0.13 -0.56)	<0.001	2.13 (0.81-5.58)	0.122
Stroke (reference = no)	0.21 (0.06-0.75)	0.016	3.84 (1.73-8.48)	0.001
Transient ischemic attack (reference = no)	0.43 (0.15-1.2)	0.111	0.9 (0.35-2.29)	0.830
Brain injury (reference = no)	0.97 (0.29-3.23)	0.968	2.14 (0.72-6.29)	0.166
Diabetes mellitus (reference = no)	1.17 (0.42-3.27)	0.757	2.35 (0.89-6.19)	0.084
Depression (reference = no)	1.87 (0.77-4.5)	0.160	1.4 (0.5-3.92)	0.515
Family history of dementia (reference = no)	2.9 (0.79-10.54)	0.106	2.24 (0.5-9.91)	0.286
Smoking history (reference = no)	1.73 (0.76-3.89)	0.185	2.59 (1.11-6.05)	0.027
Heavy drinking history (reference = no)	0.97 (0.29-3.23)	0.968	1.72 (0.55-5.35)	0.346

Note: \* compared to controls

Table 3.

**Multivariate analysis of risk factors for AD and VD.**

Risk factor	Alzheimer's dementia OR (95% CI)	*p-value	Vascular dementia OR (95% CI)	*p-value
1	2	3	4	5
BMI	0.74 (0.63-0.87)	<0.001	0.88 (0.75-1.02)	0.108
Education (reference= no education)				
Secondary	0.13 (0.68-1.44)	0.137	0.2 (0.48-0.86)	0.032
College or university	1.92 (0.54- 6.7)	0.307	1.19	0.773
Place of birth (reference = city)				
Town	3.87 (1.16-12.88)	0.027	2.43 (0.69-8.47)	0.163
Rural area	9.78 (3.0-31.89)	<0.001	5.31 (1.56-18.01)	0.007
Heart problems (reference = no)	0.33 (0.13-0.83)	0.019	1.12 (0.47-2.66)	0.793
High blood pressure (reference = no)	0.28 (0.13-0.59)	0.001	1.75 (0.64-4.79)	0.273
Stroke (reference = no)	0.22 (0.06-0.80)	0.021	3.35 (1.48 -7.59)	0.004
Smoking history (reference = no)	1.92 (0.8 -4.62)	0.141	2.32 (0.91-5.92)	0.076

Note: \* compared to controls

*Discussion*

This is the first study of dementia risk factors in Kazakhstani population. It is well known that AD and VD share common risk factors, pathogenesis, and clinical features [10]. The common risk factors include advanced age, sex, genetic factors, vascular factors, such as high blood pressure, diabetes, diet, metabolic syndrome, high cholesterol, stroke, physical inactivity peripheral and etc [12, 16].

In a given study we found that BMI was inversely associated with AD. Previous studies suggest that the association between BMI and dementia can be attributed by either a direct negative effect of excessive body weight on dementia development or reverse causation as a result of weight loss during the preclinical dementia stage [6]. In current study patients in dementia group had lower BMI compared to controls without cognitive impairment, however, it is unknown if the weight loss occurred before the onset of dementia symptoms, since midlife weight of the participants was not recorded.

Prospective epidemiological data demonstrated that vascular risk factors present in midlife, including (but not limited to) hypertension, diabetes and hyperlipidemia are associated with a clinical diagnosis of AD later in life. According many epidemiological studies hypertension in middle age significantly elevates the risk of cognitive decline in older age. Studies suggests that possible pathological mechanism can be affected by structural and functional impairment of the cerebral blood vessels, as well as by direct impact on the functions of the central nervous system through changes in the cerebral renin-angiotensin system [17]. In this regards, our results might seem paradoxical as elevated blood pressure is well-established vascular risk factor for Alzheimer's dementia. Nevertheless, some studies show inverse association between hypertension and cognition such as all-cause dementia, mixed AD/VD, and AD [4]. Moreover, Mendelian randomization study of AD using single-nucleotide polymorphism (SNP) revealed that higher blood pressure was associated with lower risk of AD [11]. In our study, the history of potential modifiable risk factors was recorded from participant's survey and did not differentiate by the time of dementia onset. Thus, it's possible that inaccurate information may have been recorded because of recall bias.

We did not account for use of antihypertensive drugs as well, which also may alter the causal relationship between hypertension and AD risk. Despite increased recognition of the role of vascular factors in dementia we did not find significant association between having hypertension, stroke and heart diseases in medical history and risk of VD in our study.

Systematic review and meta-analysis of geographical variations of dementia worldwide concludes that rural living is associated with an increased risk of Alzheimer disease; the early life rural living further increases this risk [15]. Studies examining early-life risk factors for dementia and cognitive impairment in later life suggest that individuals with low degree of education and residing in rural settings in childhood had a particularly high risk of dementia compared with those living in urban area in childhood. This might be explained by the fact that children in rural areas can be more engaged in housework than studying [18]. This evidence supports finding from our study where early life in rural or small town settings had a dramatic increase of odds of developing AD and VD.

Although heavy drinking is known to be a considerable risk factor for dementia [5], we did not find an association in our cohort of dementia patients. This might be explained by the fact that alcohol-related cognitive impairments were exclusion criteria in our study.

We did not observe a significant association between dementia and diabetes, despite the fact that studies suggests that diabetes is a risk factor both for VD and AD, in which it represents a form of diabetes that selectively involves the brain [2, 3].

The strength of this study is that we used international criteria for differential diagnosis of dementia and validated instruments for neuropsychological assessments and socio-demographic data collection, which enables cross-cultural comparison with different countries. Moreover, this is the first formal study of dementia risk factors and results of our study can provide background information for future dementia studies in Kazakhstan.

However, there are several limitations in our study. We used hospital-based cohort for cases selection, where avoidance of selection and survival biases is challenging, and inference of the study results on general population is limited. In fact, patients with more advanced stages of

dementia, with underlying conditions were more likely to be admitted to healthcare facilities, thus, underrepresenting individuals with mild dementia. Nevertheless, we believe that associations found in the study did not significantly alter from previously reported case-control studies on risk factors in other countries. Another limitation of the study is a small sample size of cases. Therefore, the lack of significant association between some predictors and dementias might also be due to limited statistical power of the study. Nevertheless, this is the first pilot study of risk factors for age-related dementia in Kazakhstan that provides background information for more advanced studies for better understanding of the etiology of dementias in the local settings.

#### Acknowledgements

This study was supported by a Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (research grant #AP05133266) and Nazarbayev University (PURE ID: 16482715).

#### Contribution

*Aiyim Kaiyrylkyzy* - drafted manuscript, conducted data analysis, provided results and discussion,

*Andrey Tsoy, Farkhad Olzhayev, Dinara Alzhanova, Alma Zhussupova* - conducted data collection and data cleaning,

*Sholpan Askarova* - devised the project, the main conceptual ideas and proof outline.

All authors discussed the results and commented on the manuscript.

*The authors declare no conflicts of interest.*

#### References:

1. Chapman D.P., Strine T.W., Anda R.F., Moore M.J. Dementia and its implications for public health. In: *Preventing Chronic Disease*; 2006. 3(2):A34.
2. Cholerton B., Baker L.D., Montine T.J., Craft S. Type 2 Diabetes, Cognition, and Dementia in Older Adults: Toward a Precision Health Approach. *Diabetes spectrum : a publication of the American Diabetes Association* 2016,29: pp. 210-219.
3. de la Monte S.M., Wands J.R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed // *Journal of diabetes science and technology* 2008,2: pp. 1101-1113.
4. Gabin J.M., Tambs K., Saltvedt I., Sund E., Holmen J. Association between blood pressure and Alzheimer disease measured up to 27 years prior to diagnosis: the HUNT Study // *Alzheimer's research & therapy* 2017,9:37-37.
5. Järvenpää Tarja\*, Rinne, Juha O. Koskenvuo, Markku†, Räihä, Ismo§, Kaprio, Jaakko Binge Drinking in Midlife and Dementia Risk, *Epidemiology*: November 2005 - Volume 16 - Issue 6 - p 766-771.
6. Kivimäki M., Luukkonen R., Batty G.D., Ferrie J.E., Pentti J., Nyberg S.T., et al. Body mass index and risk

of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals // *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 2018,14:601-609.

7. Klonoff-Cohen H. The role of procedural vs. chronic stress and other psychological factors in IVF success rates. In: *Life Style and Health Research Progress*; 2008. pp. 67-85.

8. McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease // *Neurology* 1984,34:939.

9. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., Hyman B.T., Jack C.R., Kawas C.H., et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2011,7:263-269.

10. Nieoullon A. Neurodegenerative diseases and neuroprotection: current views and prospects // *Journal of Applied Biomedicine* 2011,9:173-183.

11. Østergaard S.D., Mukherjee S., Sharp S.J., Proitsi P., Lotta L.A., Day F., et al. Associations between Potentially Modifiable Risk Factors and Alzheimer Disease: A Mendelian Randomization Study // *PLoS medicine* 2015,12:e1001841-e1001841.

12. Prince M. AE, Guerchet M., Prina M. World Alzheimer Report 2014. Dementia and Risk Reduction. In. London: Alzheimer's Disease International; 2014. pp. 7-10

13. Prince M. Methodological issues for population-based research into dementia in developing countries. A position paper from the 10/66 Dementia Research Group // *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2000,15:21-30.

14. Rizzi L., Rosset I., Roriz-Cruz M. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types // *BioMed Research International* 2014,2014:8.

15. Russ T.C., Batty G.D., Hearnshaw G.F., Fenton C., Starr J.M. Geographical variation in dementia: systematic review with meta-analysis // *International journal of epidemiology* 2012,41:1012-1032.

16. Seriana van den Berg M.S. Policy brief. Risk factors for dementia. In; 2012. pp. 2-3

17. Takeda S., Rakugi H., Morishita R. Roles of vascular risk factors in the pathogenesis of dementia // *Hypertens Res.* 2020;43(3):162-167.

18. Wang X-J, Xu W, Li J-Q, Cao X-P, Tan L, Yu J-T. Early-Life Risk Factors for Dementia and Cognitive Impairment in Later Life: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Journal of Alzheimer's Disease* 2019,67:221-229.

#### Corresponding author:

\**Kaiyrylkyzy Aiyim* - MD, MPH, Researcher of the Laboratory of Bioengineering and Regenerative Medicine, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University

**Mailing Address:** Kazakhstan, 010000, Astana, 53 Kabanbay batyr avenue, block S1, office 521,

**dayphone:** +7(717) 270 9344, **mobile:** +7 702 722 5342

**e-mail:** aiyim.kaiyrylkyzy@nu.edu.kz

Received: 24 June 2020 // Accepted: 29 July 2020 / Published online: 31 August 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.4.009

UDC 616.12-008.331.1-08+615.03+613.86+347.965

## EFFICIENCY OF EDUCATION AT THE SCHOOL OF PREVENTIVE MEDICINE FOR THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION EXPOSED TO RADIATION

Lyazzat B. Dyussenova<sup>1</sup>,

Lyudmila M. Pivina<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>,

Tatyana I. Belikhina<sup>2</sup>,

Tamara Zhunussova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> NCJSC «Semey medical university», Semey city, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Centre of nuclear medicine and oncology, Semey city, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Norwegian Radiation Protection Authority, Oslo, Norway.

### Abstract

**Introduction:** medical counselling promoting healthy lifestyles and behaviour can significantly reduce developmental risk and eliminate the leading causes of hypertension (AH) in the patients exposed to radiation. Adherence to treatment can be enhanced by therapeutic education.

**Aim:** evaluation the effectiveness of school of preventive medicine for patients with arterial hypertension exposed to radiation.

**Methods:** During the period 2015-2017 24 cycles of lectures on therapeutic training were conducted on the basis of the rehabilitation centre of the SRI RME within the framework of the organization of a school of health for the patients with hypertension. The study included 403 patients which were divided to main group (202 patients) and control group (202 patients). After 3 months, 6 months and one year, blood pressure, cholesterol, BMI, adherence to therapy, anxiety and depression were monitored. Study design: a controlled clinical trial with historical control. Statistical processing: IBM SPSS Statistics 20.

**Results:** it was shown a statistically significant increase in adherence to therapy from 6.0 to 11.9% within 6 months after training, a decrease in the proportion of persons with consistently high blood pressure (from 60.8% to 47.2% after 3 months), statistically significant differences of these indicators with those of the control group ( $p < 0.05$ ). Six months after the start of the intervention, there was a statistically significant decrease in symptoms of depression and anxiety, as well as the risk of coronary complications, which were statistically significant differences from the control group.

**Conclusion:** The need for widespread introduction of such a technology of therapeutic and prophylactic intervention as health schools for AH patients is caused by the importance of timely correction and prevention of AH complications at the level of primary health care.

**Keywords:** hypertension, school of health, adherence to treatment, anxiety, depression.

### Резюме

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБУЧЕНИЯ В ШКОЛЕ ПРЕВЕНТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПОДВЕРГШИХСЯ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

Ляззат Б. Дюсенова<sup>1</sup>, Людмила М. Пивина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>,

Татьяна И. Белихина<sup>2</sup>, Тамара Жунусова<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Центр ядерной медицины и экологии г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Институт радиационной защиты, г. Осло, Норвегия.

**Введение:** медицинское консультирование, направленное на пропаганду здорового образа жизни и поведения, может значительно снизить риски развития и устранить ведущие причины артериальной гипертонии (АГ) у лиц, подвергшихся радиационному воздействию. Приверженность к лечению существенно возрастает при проведении терапевтического обучения.

**Цель:** оценка эффективности школы превентивной медицины для пациентов с артериальной гипертонией, подвергшихся радиационному воздействию.

**Материалы и методы:** В течение 2015-2017 гг. в рамках организации школы превентивной медицины для больных АГ было проведено 24 цикла лекций по терапевтическому обучению на базе реабилитационного центра НИИ РМЭ. Исследование включило 403 пациента, из которых 202 вошли в основную группу и 201 в контрольную группу. Через 3 месяца, 6 месяцев и год проводилось мониторингирование АД, уровня холестерина, ИМТ,



приверженности к терапии, уровня тревожности и депрессии. Дизайн исследования: контролируемое клиническое исследование с историческим контролем. Статистическая обработка: IBM SPSS Statistics 20.

**Результаты:** установлено статистически значимое повышение показателя приверженности к терапии с 6,0 до 11,9% в течение 6 месяцев после обучения, снижение удельного веса лиц со стабильно высоким АД – с 60,8% до 47,2% через 3 месяца, установлены статистически значимые различия этих показателей с показателями контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Через шесть месяцев после начала вмешательства наблюдалось статистически значимое уменьшение симптомов депрессии и тревожности, а также риска коронарных осложнений, которые имели статистически значимые различия с контрольной группой.

**Заключение:** Необходимость широкого внедрения школы превентивной медицины для больных АГ, обусловлена важностью своевременной коррекции и профилактики осложнений АГ на уровне первичного звена здравоохранения.

*Ключевые слова:* гипертензия, школа здоровья, приверженность к лечению, тревога, депрессия.

Түйіндеме

## РАДИАЦИЯЛЫҚ ӘСЕРГЕ ҰШЫРАҒАН АРТЕРИАЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯСЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРГЕ АРНАЛҒАН ПРЕВЕНТИВТІ МЕДИЦИНА МЕКТЕБІНДЕ ОҚЫТУ ТИІМДІЛІГІ

Ляззат Б. Дюсенова<sup>1</sup>, Людмила М. Пивина<sup>1</sup>, [https:// orcid.org/0000-0002-8035-4866](https://orcid.org/0000-0002-8035-4866),  
Татьяна И. Белихина<sup>2</sup>, Тамара Жунусова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Семей қ. Ядролық медицина және экология орталығы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Радиациялық қорғау институты, Осло қ., Норвегия.

**Кіріспе:** салауатты өмір мен мінез-құлық салтын насихаттауға бағытталған медициналық консультация беру радиациялық әсерге ұшыраған адамдарда артериялық гипертензияның (АГ) даму қауіптерін едәуір төмендетіп, оның жетекші себептерін жою алады. Емдеуге бейілділік терапиялық оқытуды жүргізу кезінде айтарлықтай жоғарлайды.

**Мақсаты:** радиациялық әсерге ұшыраған артериялық гипертензиясы бар пациенттерге арналған превентивті медицина мектебінің тиімділігін бағалау.

**Материалдар және әдістер:** 2015-2017 жылдардың ішінде АГ-ға шалдыққан науқастарға арналған превентивті медицина мектебін ұйымдастыру аясында РМЭ ҒЗИ-дың оңалту орталығы базасында терапиялық оқыту бойынша 24 дәріс циклы өткізілді. Зерттеу 403 пациентті қамтыды, оның 202-сі негізгі топқа және 201-і бақылау тобына енді. 3 ай, 6 ай және бір жылдан кейін АҚ-ға, холестерин деңгейіне, ДМИ-не, емдеуге бейілділігіне, мазасыздану мен күйзеліс деңгейіне мониторинг жүргізілді. Зерттеу дизайны: тарихи бақылау жүргізілетін бақыланатын клиникалық зерттеу. Статистикалық өңдеу: IBM SPSS Statistics 20.

**Нәтижелер:** сәулеленуден кейін 6 айдың ішінде емдеуге бейілділік көрсеткішінің статистикалық тұрғыда 6,0-ден 11,9%-ке дейін едәуір жоғарлауы, тұрақты түрде жоғары АҚ-ы бар адамдардың үлес салмағының 3 айдан соң 60,8%-тен 47,2%-ке дейін төмендеуі белгіленді, осы көрсеткіштердің бақылау тобының көрсеткіштерінен статистикалық тұрғыда маңызды айырмашылықтары белгіленді ( $p < 0,05$ ). Араласу басталғаннан кейін алты айдан соң күйзеліс пен мазасыздану белгілерінің, сондай-ақ бақылау тобынан статистикалық маңызды айырмашылықтары болған коронарлық асқынулар қаупінің статистикалық тұрғыда айтарлықтай төмендеуі байқалды.

**Қорытынды:** АГ-ға шалдыққан науқастарға арналған превентивті медицина мектебін кеңінен енгізу қажеттілігі денсаулық сақтау саласының бастапқы буын деңгейінде АГ-ны уақытында түзету және асқынуларын алдын алу маңыздылығына негізделген.

*Түйін сөздер:* гипертензия, денсаулық мектебі, емдеуге бейілділік, мазасыздық, күйзеліс.

### Библиографическая ссылка:

Dyussenova L.B., Pivina L.M., Belikhina T.I., Zhunusova T. Efficiency of education at the school of preventive medicine for the patients with arterial hypertension exposed to radiation // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2020, (Vol.22) 4, pp. 86-96. doi 10.34689/SH.2020.22.4.009

Дюсенова Л.Б., Пивина Л.М., Белихина Т.И., Жунусова Т. Эффективность обучения в школе превентивной медицины для пациентов с артериальной гипертонией, подвергшихся радиационному воздействию // *Наука и Здравоохранение*. 2020. 4(Т.22). С. 86-96. doi 10.34689/SH.2020.22.4.009

Дюсенова Л.Б., Пивина Л.М., Белихина Т.И., Жунусова Т. Радиациялық әсерге ұшыраған артериялық гипертензиясы бар пациенттерге арналған превентивті медицина мектебінде оқыту тиімділігі // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2020. 4 (Т.22). Б. 86-96. doi 10.34689/SH.2020.22.4.009

## Introduction

Arterial hypertension (AH) is one of the most relevant problems in modern medicine around the world. In Kazakhstan, AH affects from 27 to 35% of the adult population, and its prevalence rate in 2016 was 1,231.7 per 100,000 populations; among women, these indicators consistently exceed those among men. In the East Kazakhstan region, the prevalence of hypertension is higher than the national average - 1338.0 per 100,000 populations [4].

It is known that medical counselling aimed at promoting a healthy lifestyle and behaviour can significantly reduce the risks of development and eliminate the leading causes of major socially significant diseases, which include arterial hypertension [37]. According to the recommendations of the US Preventive Services Task Force, behavioural counselling interventions at the primary health care level are an important part of the recommendations for preventive services in the clinic [31].

Currently, in the treatment of patients with hypertension, one of their successful technologies is therapeutic education that can correct and minimize modifiable risk factors for diseases of the circulatory system, which include physical inactivity, stress, hypercholesterolemia, excessive salt consumption, overweight, smoking, and other bad habits [23, 38, 17, 19, 27, 22]. Therefore, measures aimed at controlling these factors can significantly improve both the physical and psychological state of patients, reduce the number of antihypertensive drugs used, which determines the prognosis of the course of hypertension and its complications [13, 12]. This work is hampered due to the poor awareness of the population about the state of their health, correct lifestyle, low adherence to treatment, and insufficient contact with their attending physician. Therefore, in recent decades, schools of arterial hypertension have been actively introduced throughout the world at the level of primary medical and social care; their tasks include teaching patients to control blood pressure (BP), regular use of antihypertensive drugs, and the formation of correct dietary habits, active lifestyle, methods of smoking cessation and alcohol intake [15, 33, 20, 39].

It has been found that adherence to treatment significantly increases after therapeutic training, however, over time, the positive effect of such intervention decreases, which necessitates continuous long-term monitoring and correction of results. For this, additional measures are being introduced, such as special thematic cycles with the involvement of specialists of various profiles - endocrinologists, nutritionists, psychotherapists, etc., which provides a differentiated, individual approach to treating patients and increasing their motivation to control hypertension [6, 7, 8, 9, 10, 21].

The effectiveness of treatment for arterial hypertension varies widely in different patients; it depends not only on the severity of the disease, age and concomitant pathology, aggravating the course of the underlying disease, but also on socio-economic factors, psychological state of patients and their relationship to the disease. The severity of a patient status with a cardiovascular disease often depends on the presence of concomitant chronic or acute depression or anxiety, which occurs in approximately 20% of such patients. Depression reduces adherence to drug therapy,

inhibits behaviour change and healthy lifestyles, and increases the risk of patients abandoning cardiac rehabilitation, affecting their quality of life. Therefore, identifying patients with high risk of developing depression and providing them medical advice is of paramount importance in clinical practice [40, 18, 11, 16].

A study of the role of self-control in the relationship between depression and adherence to treatment among elderly patients with hypertension showed that self-control partially mediated the link between depression and adherence to drug therapy. Interventions to manage self-management and reduce depression can improve patients' ability to take medications more actively. Moreover, healthcare providers should be aware of the importance of early detection of depression in elderly patients with hypertension [35].

For residents of the East Kazakhstan region, an additional risk factor for the development of cardiovascular diseases is a long-term stress effect associated with living in territories exposed to radioactive contamination as result of nuclear weapons tests at the Semipalatinsk nuclear test site. Previous studies have shown that the prevalence of hypertension in the people exposed to radiation is higher than among the unexposed population [30, 25], which may be associated with higher levels of anxiety and depression in these people [26, 29]. In turn, the unsatisfactory psychological state leads to a decrease in the adherence of these patients to antihypertensive therapy [24].

**The aim of this study** is evaluation the effectiveness of school of preventive medicine for patients with arterial hypertension exposed to radiation.

## Methods

During 2015-2017 to conduct training for patients with hypertension, we organized and implemented a School of preventive medicine on the basis of the Rehabilitation Center of the Research Institute for Radiation Medicine and Ecology. In total, we conducted twenty-four cycles of lectures; each lecture included the following information:

- about the mechanisms of development and risk factors of hypertension, clinical symptoms, the method of measuring and monitoring blood pressure (BP) at home, methods of treatment with antihypertensive drugs;
- about ways to control body weight, the formation of correct dietary habits, rational nutrition (DASH diet), the positive role of trace elements, antioxidants and vitamins in the prevention and treatment of hypertension;
- about methods of controlling stressful situations, positive thinking and levelling of psycho-traumatic factors, methods of meditation;
- about the need for sufficient physical activity, physiotherapy exercises, contributing to a gradual decrease in blood pressure, methods of quitting smoking and alcohol taking;
- about the current radiation situation in the areas of patients residence, problems of radioecology and radiation safety, ways to overcome the negative consequences of radiation exposure, about the rights, benefits and compensations, about the results of State targeted programs aimed at specialized diagnostics, treatment and prevention of diseases associated with radiation exposure.

The listeners of the lectures were the patients with AH living in areas of the East Kazakhstan region exposed to

radiation in the range of effective equivalent doses of 50-250 mSv, which was confirmed by the presence of a "polygon certificate" and the presence of information about the patient and his effective equivalent dose of radiation in State scientific automated medical register of the population exposed to radiation. During the study period, 657 patients were treated in the rehabilitation center, of which 403 (61.4%) agreed to participate in the study program. These individuals were subsequently divided into the main study group included 202 patients who received training, and a control group of 201 patients.

Before the start of the training course we defined the level of knowledge of patients about the criteria for normal BP and blood cholesterol, about risk factors for hypertension, observing the rules of a healthy diet and an active lifestyle, smoking, the regularity of using antihypertensive drugs, the level of education, the body mass index (BMI). Persons leading a sedentary lifestyle for more than 5 hours a day were considered as physically inactive ones.

The assessment of adherence to therapy was carried out using a questionnaire on adherence to the treatment of arterial hypertension (Morisky Medication Adherence Scale-4, MMAS-4) [32]. The hospital scale of anxiety and depression HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond A.S., Snaithe R.P.) was developed for the primary detection and assessment of the severity of both depression (HADS-D) and anxiety (HADS-A) in general medical practice [34]. The Spielberg anxiety test (State-Trait Anxiety Inventory - STAI) is a reliable and informative way to self-assess the level of situational anxiety at the moment (reactive anxiety as a state) and personal anxiety (as a stable characteristic of a person) [36]. To determine the total coronary risk, we used the HeartScore® computer program (electronic analogue of the paper version of the European SCORE scale (Systematic Coronary Risk Evaluation)). The program is a unique interactive tool for predicting the risk of death from BSC and its correction.

Monitoring of the adherence of trained patients to the correct lifestyle, nutrition and treatment was carried out using the telephone or the Internet for every month. After 3 months, 6 months, and one year after completing the training, patients were invited to monitor BP, cholesterol levels, BMI, adherence to therapy, anxiety and depression levels. The study was approved by the Ethics Committee of the Semey Medical University (protocol No. 4 dated October 14, 2015). Prior to the study, all researchers received training on interviewing and patient examination techniques. The participants were interviewed using the face-to-face method. Study design: a controlled clinical study.

Statistical processing: IBM SPSS Statistics 20, with the determination of the normality of the distribution of the studied characteristics and the assessment of descriptive statistics of numerical variables. Qualitative variables are presented as absolute numbers and their percentages. The assessment of differences in groups was determined by calculating the  $\chi^2$  criterion.

**Results**

Females represented the majority of patients in both the main and control groups (70.5% and 74.6%, respectively), which was due to a higher response of women to the offer to participate in the study. The average age of the study participants in the main group was 57.6 years, in the control group it was 56.9 years. The vast majority of individuals in the study groups (85.1%) were exposed to radiation doses below 60 mSv. Most of the people had a school or specialized secondary education (73.5% in the main group and 71.5% in the control group). The vast majority of patients in both study groups were exposed to radiation in the range of low radiation doses (up to 200 mSv). The characteristics of the main and control groups of the study are presented in Table 1. We can see the absence of statistically significant differences in the study groups before the start of therapeutic training.

Table 1.

**Characteristics of patients with hypertension, trained at the school of preventive medicine.**

Characteristics		The main group (n=202)		Control group (n=201)	
		n	%	n	%
Sex	Female	142	70,5	150	74,6
	Male	60	29,5	51	25,4
Age	40-59	105	52,0	99	49,25
	60+	97	48,0	102	50,75
Education	School	81	40,0	72	35,8
	Specialized secondary	68	33,5	71	35,3
	Higher	53	26,5	58	28,85
Dose of exposition (mSv)	<20	85	42,0	85	42,3
	20-59	86	42,6	84	41,8
	60-185	29	14,4	31	15,4
	186≥	2	1,0	1	0,5

The average BMI for men in the main group was  $29.8 \pm 5.135$ , for women it was  $32.32 \pm 7.4$ , in the control group these indicators were  $29.6 \pm 7.115$  and  $32.40 \pm 6.9$ , respectively, and did not have statistically significant differences with the rates of the main study group.

The results of evaluating the effectiveness of the training program after 3, 6 months and 1 year after training are shown in Table 2. A statistically significant increase in

adherence to drug treatment in the main group was established during 6-month follow-up from 6.0 to 11.9%, after a year this indicator slightly decreased (10.4%), however, it retained statistically significant differences with those of the control group ( $p < 0.01$ ). The percentage of patients with non-adherence to treatment steadily decreased by the follow-up period of one year from 77.42% to 56.9%, while in the control group this indicator remained

almost at the initial level (76.6% and 74.1 %, respectively) (p <0.05 three months after the start of training, p <0.01 6 months and a one year after training). The indicator of

complete non-adherence to treatment in the main study group decreased due to an increase in the proportion of individuals with insufficient adherence to treatment.

Table 2.

## Indicators of the effectiveness of therapeutic education in the school of preventive medicine.

Rates		Initial level		In 3 months		In 6 months		In one year	
		Main group n (%)	Control n (%)	Main group n (%)	Control n (%)	Main group n (%)	Control n (%)	Main group n (%)	Control n (%)
Dynamics of BP decrease	yes	79 (39,2)	76 (37,8)	102 (50,5**)	84 (41,7)	111 (54,9**)	83 (41,3)	97 (48*)	78 (38,8)
	no	123 (60,8)	125 (62,2)	100 (49,5)	117 (58,3)	91 (45,1)	118 (58,7)	105 (52*)	123 (61,2)
BMI	<25	43 (21,3)	41 (20,4)	43 (21,3)	41 (20,4)	42 (20,8)	40 (19,9)	42 (20,8)	40 (19,9)
	25-29	48 (24,6)	49 (24,4)	62 (30,7)	54 (26,9)	66 (32,7)	54 (26,9)	65 (32,2)	52 (25,9)
	>30	111 (54,1)	111 (55,2)	97 (48,0)	106 (52,7)	94 (46,5*)	107 (53,2)	95 (47,0*)	109 (54,2)
Total cholesterol	<5,3 mmol/l	84 (41,7)	86 (42,8)	97 (48,0)	89 (44,3)	99 (49,0)	87 (43,3)	103 (51,0)	88 (43,8)
	Hypercholesterolemia	118 (58,3)	115 (57,2)	105 (52,0)	112 (55,7)	103 (51,0)	114 (56,7)	99 (49,0)	113 (56,2)
Smoking	no	159 (78,9)	155 (77,1)	165 (81,7)	158 (78,6)	168 (83,0)	159 (79,1)	164 (81,2)	159 (79,1)
	yes	43 (21,1)	46 (22,9)	37 (18,3)	43 (21,4)	34 (17,0*)	42 (20,9)	38 (18,8)	42 (20,9)
Physical activity	Active	88 (43,6)	91 (45,3)	100 (49,5)	96 (47,8)	104 (51,5*)	95 (47,3)	101 (50,0*)	93 (46,3)
	Inactive	114 (56,4)	110 (54,7)	102 (50,5)	105 (52,2)	98 (48,5)	106 (52,7)	101 (50,0)	108 (53,7)
MMAS-4	Adherents to therapy	12 (6,0)	14 (7,0)	19 (9,4*)	16 (7,9)	24 (11,9**)	17 (8,5)	21 (10,4**)	15 (7,5)
	Insufficiently committed	34 (16,8)	33 (16,4)	62 (30,7*)	43 (21,5)	59 (29,2**)	37 (18,4)	66 (32,7**)	37 (18,4)
	Not committed	156 (77,2)	154 (76,6)	121 (59,9*)	142 (70,6)	119 (58,9**)	147 (73,1)	115 (56,9**)	149 (74,1)
HADS-A	No symptoms of anxiety	87 (43,0)	85 (42,3)	95 (47,0)	87 (43,3)	99 (49,0*)	89 (44,3)	103 (51,0*)	86 (42,8)
	Subclinical anxiety	93 (46,0)	93 (46,3)	89 (44,1)	93 (46,3)	87 (43,0*)	92 (45,8)	81 (40,1*)	94 (46,8)
	Clinically pronounced anxiety	22 (11,0)	23 (11,4)	18 (8,9)	21 (10,4)	16 (8,0*)	20 (9,9)	18 (8,9*)	21 (10,4)
HADS-D	No symptoms of depression	95 (47,0)	90 (44,8)	113(55,9*)	94 (46,8)	122 (60,4**)	98 (48,8)	127 (62,9**)	95 (47,3)
	Subclinically severe depression	63 (31,2)	69 (34,3)	55 (27,3*)	68 (33,8)	48 (23,8**)	66 (32,8)	44 (21,8**)	66 (32,8)
	Clinically significant depression	44 (21,8)	42 (20,9)	34 (16,8*)	39 (19,4)	32 (15,8**)	37 (18,4)	31 (15,3**)	40 (19,9)
STAI - Situational	Very low anxiety	4 (1,9)	5 (2,5)	5 (2,47*)	6 (3,0)	8 (4,0)	8 (4,0)	8 (3,9**)	6 (3,0)
	Low anxiety	56 (27,7)	53 (26,3)	89 (44,1)	59 (29,3)	85 (42,0**)	61 (30,3)	81 (40,1**)	58 (28,8)
	Average anxiety	129 (63,8)	131 (64,8)	98 (48,5)	126 (62,7)	101(50,0**)	121 (60,2)	104 (51,5**)	127 (63,2)
	High anxiety	6 (3,0)	7 (3,5)	5 (2,47*)	6 (3,0)	4 (2,0*)	6 (3,0)	5 (2,5)	6 (3,0)
	Very high anxiety	7 (3,6)	6 (2,9)	5 (2,47*)	4 (2,0)	4 (2,0*)	5 (2,5)	4 (2,0*)	4 (2,0)
STAI - Personal	Very low anxiety	2 (1,0)	2 (1,0)	3 (1,5)	3 (1,5)	4 (2,0*)	4 (2,0)	6 (3,0**)	4 (2,0)
	Low anxiety	23 (11,4)	25 (12,4)	72 (35,6**)	33 (16,4)	81 (40,1**)	36 (18,0)	87 (43,1**)	32 (15,9)
	Average anxiety	137 (67,8)	135 (67,1)	98 (48,5*)	132 (65,7)	98 (48,5**)	130 (64,7)	93 (46,0**)	131 (65,2)
	High anxiety	36 (17,8)	34 (16,9)	27 (13,4**)	29 (14,4)	19 (9,4**)	27 (13,3)	16 (7,9*)	31 (15,4)
	Very high anxiety	4 (2,0)	5 (2,6)	2 (1,0)	4 (2,0)	0	4 (2,0)	0	3 (1,5)

MMAS-4-Morisky Medication Adherence Scale-4;

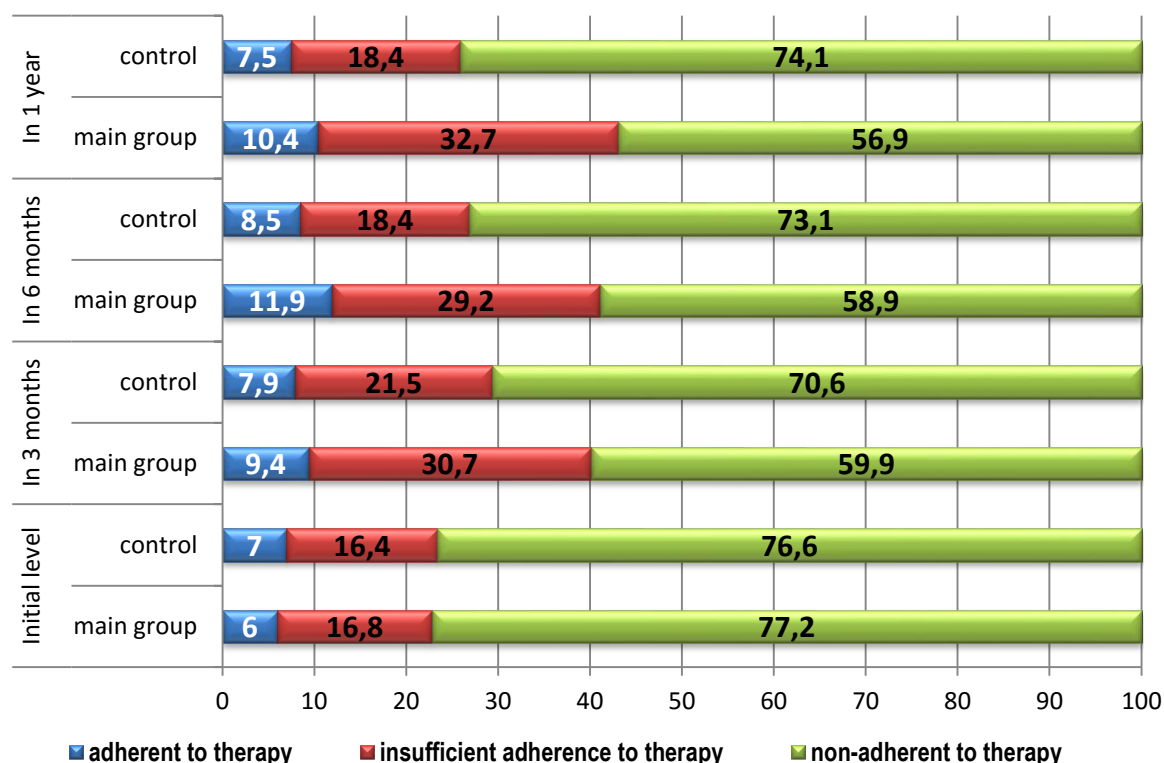
HADS - The hospital Anxiety and Depression;

STAI-State-Trait Anxiety Inventory;

\* - p<0,05; \*\* - p< 0,01

An increase in adherence to treatment in the main study group was accompanied by a reduction in the proportion of patients in whom it was not possible to achieve a persistent decrease in blood pressure, from 60.8% at the start of training to 49.5% after 3 months, while

in the control group this indicator also tended to decrease, but less pronounced than in the main group (62.2% and 58.3%, respectively after 3 months), the differences in the study groups were statistically significant (p <0.05) (Figure 1).



**Figure 1 - Dynamics of indicators of the effectiveness of therapeutic education in the school of preventive medicine in relation to adherence to antihypertensive therapy in the main and control groups (%)**

After 6 months, the indicator of decrease in BP in the main group reduced to 45.1%, while in the control group it was 58.7% ( $p < 0.05$ ). In the subsequent period of observation, the indicator tended to increase in both study groups, however, statistically significant differences between them remained ( $p < 0.05$ ). Before the start of training, BP decreased in the main group only in 39.2%, then after six months a significant decrease in BP was found in 54.9%, which can be explained by a simultaneous increase in adherence to drug therapy and a healthy lifestyle; however at the end of the observation period, the indicator slightly decreased - 48.0%, while statistically significant differences with the control indicators remained ( $p < 0.01$ ).

The BMI indicator in the main study group also tended to decrease; there was a small but statistically significant decrease in the number of patients with severe obesity (54.1% before the start of training compared to 46.5% after 6 months and 47.0% after one year of observation), while in the control group the indicator did not have significant changes in comparison with the initial level. There were statistically significant differences in the indicator in the main and control groups of the study 6 and 12 months after training ( $p < 0.05$ ). The average prevalence of hypercholesteremia in the patients of the main group also showed a downward trend (Table 2).

Physical activity increased during the first half of the year after training in 7.8% of patients in the main group, but by the end of the observation period, their number again decreased to 6.4%. There were no statistically significant differences with the control group. The proportion of active

smokers among the trained patients after six months of monitoring decreased from 21.1 to 17.0, however, a year after the start of training, this indicator again increased to 20.9% ( $p < 0.05$ ). There were no statistically significant differences with the control values for the entire observation period.

Evaluation of indicators characterizing the psychological state in the main group showed their pronounced positive dynamics throughout the entire period of the study. According to the survey data on the HADS-A scale, symptoms of clinically severe anxiety after graduation were detected in 8.9% of individuals compared to 11.0% before training, and subclinical severe anxiety - in 40.1%, while as before training, they were determined in 46.0% of patients ( $p < 0.05$ ;  $p < 0.05$ , respectively). Symptoms of subclinical and clinically pronounced depression showed a definite tendency to decrease in the main group. Thus, six months after the start of the intervention, a statistically significant decrease in symptoms was observed, which remained stable by the end of the monitoring period and had statistically significant differences with the control group ( $p < 0.01$ ;  $p < 0.01$ , respectively).

With regard to the symptoms of situational and personal anxiety, their pronounced decrease in the main group of the study was established, starting from a period of 3 months after training; the indicators remained statistically significantly lower than the control values throughout the entire study period ( $p < 0.05$  after 3 months,  $p < 0.01$  after 6 and 12 months). Situational or reactive anxiety of low degree one year after training was observed in 40.1% of patients compared with 27.7% before the intervention and

28.8% in the control. At the same time, indicators of anxiety of a very high, high and medium degree showed a tendency to decrease. The same situation developed with regard to personal anxiety. There was a marked decrease in the indicators of moderate anxiety from 67.8% to 46.0%. Throughout the study, the indicators of the main and control groups had statistically significant differences ( $p < 0.01$ ) (Table 2).

Rates of systolic and diastolic BP in the patients of the main group in dynamics significantly decreased, while after 6 months statistically significant differences in indicators of the main and control groups were established, by the end of the study the indicators of the main group slightly increased, but the differences remained statistically significant ( $p < 0.05$ ) (Table 3).

Table 3.

**Dynamics of blood pressure indicators in patients with AH at baseline and 3, 6 months and 1 year after training.**

Indicator	Before training	After 3 months	After 6 months	After 1 year
The main group				
Systolic BP (M±m, mm Hg)	156,6±4,6	149,3±6,5	145,4±5,1*	146,1±5,6*
Diastolic BP (M±m, mm Hg)	96,7±6,7	92,8±5,8	88,3±5,7*	90±5,4*
The control group				
Systolic BP (M±m, mm Hg)	152,6±4,9	150,3±5,5	149,2±5,3	149,7±5,5
Diastolic BP (M±m, mm Hg)	97,6±6,9	96,4±5,5	95,9±5,2	94,8±5,1

\*-  $p < 0,05$

The assessment of the 10-year risk of developing cardiovascular diseases, their complications and mortality from cardiovascular pathology in general in hypertensive patients over a year after the training was carried out using the HeartScore® computer program. The following indicators were taken into account: level of systolic BP, total cholesterol and high-density lipoproteins, the presence of a smoking factor, gender and age of the patient, and BMI. In general, the training provided showed a fairly high

efficiency. So, at the initial moment of the study, high risk of coronary complications was identified in 18.3% of patients, during the year it steadily decreased and amounted to 9.1% by the end of the observation. The same dynamics was observed in relation to moderately high risk (before training, the indicator was 55.7%; by the end of the observation period, it dropped to 23.4%). After 6 and 12 months, statistically significant differences were observed in the main and control groups of the study ( $p < 0.01$ ) (Figure 2).

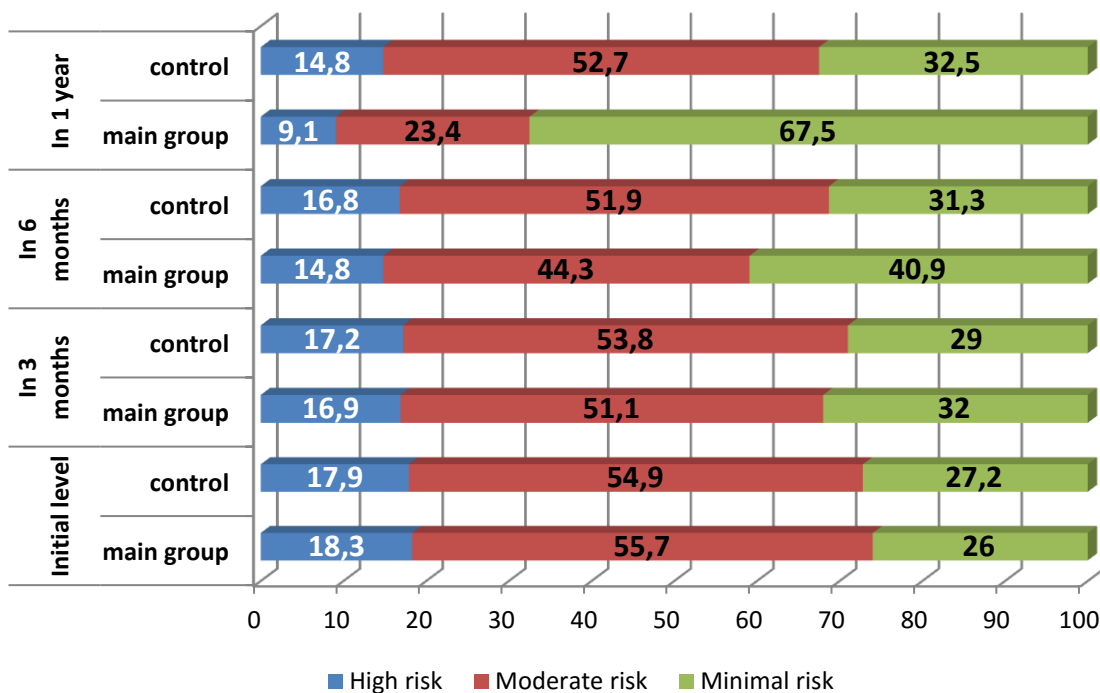


Figure 2. - Dynamics of coronary risk according to the SCORE scale in the study groups (%).

**Discussion**

The results of our study demonstrate high efficiency of preventive therapeutic education among patients with hypertension living in conditions of environmental disadvantage. During the study period, we found a statistically significant decrease in systolic and diastolic BP, total cholesterol, the proportion of patients with signs of

clinically severe anxiety and depression, situational and personal anxiety. It was of considerable interest for us to compare the results of our study with the data of similar studies available in the literature.

In a systematic review of the evidence for the effectiveness of behavioural counselling interventions for the prevention of cardiovascular diseases, which included

57 randomized clinical trials, a decrease in morbidity rates over 10 years has been shown, but these interventions did not affect mortality rates from diseases of the circulatory system. Results from only one study in Swedish men at high risk of cardiovascular disease indicated that behavioural counselling combined with drug monitoring reduced the age of onset of circulatory system diseases by 6.6 years compared with those without such counselling (relative risk 0.71 [95% CI, 0.51-0.99]). At the same time, combined counselling led to a significant reduction in total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, BP, fasting glucose, diabetes incidence and body mass index. Overall, after 12-24 months, behavioural counselling reduced total cholesterol by an average of 4.48 mg / dL (95% CI 6.36 - 2.59), LDL cholesterol by 3.43 mg / dL (95% CI 5.37-1.49), systolic blood pressure by 2.03 mm Hg. Art. (95% CI 2.91-1.15), diastolic blood pressure at 1.38 mm Hg. (95% CI 1.92-0.84). There was a statistically significant improvement in physical activity [28].

Despite the close relationship between depression and the pathology of the circulatory system, the question of screening for depression is still controversial. The DEPSCREEN-INFO study found that in hypertensive patients who receive feedback and recommendations for treatment in addition to screening, depression levels tend to decrease within six months after screening, while improving quality of life and reducing costs associated with treatment [11].

According to Naumova M.A. et al (2006), the group method of teaching has a number of advantages over the individual one, since it makes it possible to simultaneously train a sufficiently large number of patients, while they have the opportunity to communicate with each other, share their treatment experience, demonstrate the positive effects of treatment on the example of individual patients group as a whole. Participation in such therapeutic group learning leads to increased motivation for treatment, a healthy lifestyle, and a decrease in anxiety and depression. High awareness of patients about their disease, the principles of treatment, the need for rational nutrition and physical activity, dispensary observation can significantly improve the quality of life of people, prevent complications of the disease, reduce the economic losses of the state associated with the cost of drug treatment [3]. Non-drug correction of risk factors is an effective way to control hypertension. The high efficiency of the educational program of schools of health allows us to recommend it for widespread use in patients with hypertension [5]. Achievement of target BP values or a significant decrease in BP values in relation to baseline leads to a decrease in the risk of coronary complications and the level of the average 10-year risk of fatal cardiovascular events, as determined by the SCORE scale [1].

In a study of Kazakh scientists conducted in 2014, it was shown that arterial hypertension is characterized by a decrease in quality of life indicators according to a survey of patients using the SF-36 scale, and there is a direct correlation between the degree of hypertension and a decrease in the quality of life. An educational program for hypertensive patients within the School of Health makes it possible to significantly improve the quality of life indicators, at least for up to 6 months after its completion [2]. Analysis

of literature data indicates a high comparability of the results of our study with studies of both domestic and foreign studies.

### Conclusion

The need for widespread implementation of such a technology of therapeutic and prophylactic intervention as School of preventive medicine for patients with hypertension is due to the importance of timely correction and prevention of complications of hypertension at the level of primary health care, since therapists and general practitioners are the first to face the issues of diagnosing the treatment of this disease. Conducting therapeutic training allows, in addition to directly reducing blood pressure level, to significantly increase patient adherence to drug treatment, establish trust and good contact with the attending physician, reduce the level of anxiety and depression in the patient, and also contributes to a reasonable choice of a rational way to spend financial resources.

*The authors declare no conflicts of interest.*

### Authors' contributions:

*Pivina L.M. - corresponding author,*

*Dyusenova L.B. - development of the research concept,*

*Belikhina T.I. - search and selection of articles for inclusion in the review,*

*Zhunosova T. - general management.*

*The results of this study are published for the first time. This study is an initiative.*

### Литература:

1. Аникин В.В., Пушкарева О.В. Динамика суммарного коронарного риска у больных артериальной гипертензией, работающих на крупном промышленном предприятии, на фоне внедрения современных профилактических технологий // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2017. № 4. С. 77-82.

2. Лу В.В. Качество жизни больных артериальной гипертензией и его динамика при проведении образовательной программы // Наука и здравоохранение. 2014. №1. С. 31-34.

3. Наумова М.А., Меньшикова Л.И., Потехина Н.Н., Бельская Л.В. Опыт работы школы артериальной гипертензии в поликлинике // Экология человека. 2006. №2. С. 58-60

4. Статистический сборник «Здоровье населения РК и деятельность организаций здравоохранения в 2016 году». Астана: 2017 г. 356с.

5. Шупина М.И. Динамика сердечно-сосудистых факторов риска и качества жизни пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией как результат профилактического консультирования в первичном звене здравоохранения // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009. №4. С. 25-32.

6. American Academy of Family Physicians. Summary of Recommendations for Clinical Preventive Services. Leawood, KS: American Academy of Family Physicians; 2014. [22 July 2014]. Accessed at [http://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient\\_care/clinical\\_recommendations/cps-recommendations.pdf](http://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/clinical_recommendations/cps-recommendations.pdf).

7. American College of Physicians. ACP Clinical Practice Guidelines. Washington, DC: American College of Physicians; 2014. [22 July 2014]. Accessed at:



[http://www.acponline.org/clinical\\_information/guidelines/guidelines/](http://www.acponline.org/clinical_information/guidelines/guidelines/).

8. Artinian N.T., Fletcher G.F., Mozaffarian D. et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. 2010. №122(4). P.406–441.

9. Ayala C., Neff L.J., Croft J.B. Prevalence of self-reported high blood pressure awareness, advice received from health professionals, and actions taken to reduce high blood pressure among US adults—HealthStyles 2002 // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005. №7(9). P.513–519.

10. Barnes P.M., Schoenborn C.A. Trends in adults receiving a recommendation for exercise or other physical activity from a physician or other health professional // *NCHS Data Brief*. 2012. №86. P.1–8

11. Brettschneider C., Kohlmann S., Gierk B., Löwe B., König H.H. Depression screening with patient-targeted feedback in cardiology: The cost-effectiveness of DEPSCREEN-INFO // *PLoS One*. 2017. №12(8). e0181021.

12. Carroll M.D., Kit B., Lacher D. Total and high-density lipoprotein cholesterol in adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-2010 // *NCHS Data Brief*. 2012. №92. P.1–8.

13. Centers for Disease Control and Prevention. Million hearts: strategies to reduce the prevalence of leading cardiovascular disease risk factors—United States, 2011 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 №60(36). P.1248–1251.

14. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: avoidable deaths from heart disease, stroke, and hypertensive disease - United States, 2001-2010 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013. №62(35). P.721–727.

15. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: prevalence, treatment, and control of high levels of low-density lipoprotein cholesterol—United States, 1999-2002 and 2005-2008 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011.60(4). P.109–114.

16. Chen S., Conwell Y., Xue J., Li L.W., Tang W., Bogner H.R., Dong H. Protocol of an ongoing randomized controlled trial of care management for comorbid depression and hypertension: the Chinese Older Adult Collaborations in Health (COACH) study // *BMC Geriatr*. 2018. №18(1). P.124.

17. D'Agostino R.B. Sr, Vasan R.S., Pencina M.J. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2008.117(6). P.743–53.

18. Gentil L., Vasiliadis H.M., Prévile M., Berbiche D. Impact of Mental Disorders on the Association Between Adherence to Antihypertensive Agents and All-Cause Healthcare Costs // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017. Vol.19(1). P.75-81.

19. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / *American Stroke Association. Stroke*. 2011. №42(2). P.517–584.

20. Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J Am Coll Cardiol*. 2014. №63(25 Pt B). P.2960–2984.

21. Flocke S.A., Clark A., Schlessman K. Exercise, diet, and weight loss advice in the family medicine outpatient setting // *Fam Med*. 2005.37(6).P.415–421.

22. Ford E.S., Bergmann M.M., Boeing H. Healthy lifestyle behaviors and all-cause mortality among adults in the United States // *Prev Med*. 2012. №55(1). P.23–27.

23. Haskell W.L., Lee I.M., Pate R.R. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association // *Med Sci Sports Exerc*. 2007. №39(8). P.1423–1434.

24. Hennein R., Hwang S.J., Au R., Levy D., Muntner P., Fox C.S., Ma J. Barriers to medication adherence and links to cardiovascular disease risk factor control: the Framingham Heart Study // *Intern Med J*. 2018. Vol.48(4). P.414-421.

25. Hirabayashi K., Kawano N., Ohtaki M., Harada Y., Harada H., Muldagaliyev T., Apsalikov K., Hoshi M. Health status of radiation exposed residents living near the Semipalatinsk Nuclear Test Site based on health assessment by interview // *Hiroshima J Med Sci*. 2008. Vol.57(1). P.27-35.

26. Jacob L., Kostev K. Persistence with antihypertensive drugs in patients with depression in Germany // *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018. Vol.56(4). P.162-168.

27. Kuklina E.V., Carroll M.D., Shaw K.M. Trends in high LDL cholesterol, cholesterol-lowering medication use, and dietary saturated-fat intake: United States, 1976-2010 // *NCHS Data Brief*. 2013. №117. P.1–8.

28. Lin J.S., O'Connor E.A., Evans C.V., Senger C.A., Rowland M.G., Groom H.C. Behavioral Counseling to Promote a Healthy Lifestyle for Cardiovascular Disease Prevention in Persons With Cardiovascular Risk Factors: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet] / Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2014. Report No.: 13-05179-EF

29. Loganovsky K.N., Vasilenko Z.L. Depression and ionizing radiation // *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2013. №18. P.200-219.

30. Markabayeva A., Bauer S., Pivina L., Bjørklund G., Chirumbolo S., Kerimkulova A., Semenova Y., Belikhina T. Increased prevalence of essential hypertension in areas previously exposed to fallout due to nuclear weapons testing at the Semipalatinsk Test Site, Kazakhstan // *Environ Res*. 2018. №167:129-135.

31. McNellis R.J., Ory M.G., Lin J.S., O'Connor E.A. Standards of Evidence for Behavioral Counseling Recommendations // *Am J Prev Med*. 2015 Sep. №49(3 Suppl 2):S150-7.

32. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008. №10(5). P. 348–354.

33. Nettleton J.A., Polak J.F., Tracy R. Dietary patterns and incident cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Am J Clin Nutr*. 2009. №90(3). P.647–654.

34. Snaith R.P., Zigmond A.S. The hospital anxiety and depression scale // *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 № 292(6516). P. 344.

35. Son Y.J., Won M.H. Depression and medication adherence among older Korean patients with hypertension: Mediating role of self-efficacy. // *Int J Nurs Pract*. 2017. №23(3).

36. Spielberger C. D., Gorsuch R. L., Lushene R., Vagg P.R., Jacobs G. A. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press. 1983

37. Tanaka K., Shigematsu R., Henwood T., Sasai H. Exercise, diet, and weight loss // *J Phys Fitness Sports Med*. 2012. № 1(3). P. 457-465.

38. U.S. Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2008.

39. U.S. Department of Health and Human Services. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2014. [22 July 2014]. Healthy People 2020. Accessed at: <http://www.healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020/>

U.S. Preventive Services Task Force. Procedure Manual. Rockville, MD: U.S. Preventive Services Task Force; 2011. [22 July 2014]. Accessed at: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/methods/proceduremanual.htm>.

#### References:

1. Anikin V.V., Pushkareva O.V. Dinamika summarnogo koronarnogo riska u bol'nykh arterial'noi gipertoniei, rabotayushchikh na krupnom promyshlennom predpriyatii, na fone vnedreniya sovremennykh profilakticheskikh tekhnologii [Dynamics of total coronary risk in patients with arterial hypertension, working at a large industrial enterprise, on the background of the introduction of modern preventive technologies]. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"* [Kursk Scientific and Practical Bulletin "The Man and His Health"] 2017. № 4. pp. 77-82. [in Russian]

2. Li V.V. Kachestvo zhizni bol'nykh arterial'noi gipertoniei i ego dinamika pri provedenii obrazovatel'noi programmy [Quality of life of patients with the arterial hypertension and its dynamics when carrying out the educational program]. *Nauka i zdavookhranenie* [Science & Healthcare]. 2014. №1. pp. 31-34. [in Russian]

3. Naumova M.A., Men'shikova L.I., Potehina N.N., Bel'skaja L.V. Opyt raboty shkoly arterial'noi gipertonii v poliklinike [Experience of the school of arterial hypertension in the polyclinic]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2006. №2. pp. 58-60 [in Russian]

4. Statisticheskii sbornik «Zdorov'e naseleniya RK i deyatelnost' organizatsii zdavookhraneniya v 2016 godu» [Statistical handbook "Health of the Population of Kazakhstan and the activities of public health organizations in 2016"]. Astana: 2017 g. 356 p. [in Russian]

5. Shupina M.I. Dinamika serdechno-sosudistyykh faktorov riska i kachestva zhizni patsientov molodogo vozrasta s arterial'noi gipertoniei kak rezul'tat profilakticheskogo konsultirovaniya v pervichnom zvene zdavookhraneniya [Dynamics of cardiovascular risk factors

and quality of life of young patients with arterial hypertension as a result of preventive counseling in primary health care]. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii* [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 2009. №4. pp. 25-32. [in Russian]

6. American Academy of Family Physicians. Summary of Recommendations for Clinical Preventive Services. Leawood, KS: American Academy of Family Physicians; 2014. [22 July 2014]. Accessed at [http://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient\\_care/clinical\\_recommendations/cps-recommendations.pdf](http://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/clinical_recommendations/cps-recommendations.pdf)

7. American College of Physicians. ACP Clinical Practice Guidelines. Washington, DC: American College of Physicians; 2014. [22 July 2014]. Accessed at [http://www.acponline.org/clinical\\_information/guidelines/guidelines/](http://www.acponline.org/clinical_information/guidelines/guidelines/)

8. Artinian N.T., Fletcher G.F., Mozaffarian D. et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010. №122(4). P.406-441.

9. Ayala C., Neff L.J., Croft J.B. Prevalence of self-reported high blood pressure awareness, advice received from health professionals, and actions taken to reduce high blood pressure among US adults--Healthstyles 2002. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005. №7(9). P.513-519.

10. Barnes P.M., Schoenborn C.A. Trends in adults receiving a recommendation for exercise or other physical activity from a physician or other health professional. *NCHS Data Brief*. 2012. №86. P.1-8

11. Brettschneider C., Kohlmann S., Gierk B., Löwe B., König H.H. Depression screening with patient-targeted feedback in cardiology: The cost-effectiveness of DEPSCREEN-INFO. *PLoS One*. 2017. №12 (8). e0181021.

12. Carroll M.D., Kit B., Lacher D. Total and high-density lipoprotein cholesterol in adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-2010. *NCHS Data Brief*. 2012. №92. P.1-8.

13. Centers for Disease Control and Prevention. Million hearts: strategies to reduce the prevalence of leading cardiovascular disease risk factors--United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 №60(36). P.1248-1251.

14. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: avoidable deaths from heart disease, stroke, and hypertensive disease - United States, 2001-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013. №62(35). P.721-727.

15. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: prevalence, treatment, and control of high levels of low-density lipoprotein cholesterol--United States, 1999-2002 and 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011.60(4). P.109-114.

16. Chen S., Conwell Y., Xue J., Li L.W., Tang W., Bogner H.R., Dong H. Protocol of an ongoing randomized controlled trial of care management for comorbid depression and hypertension: the Chinese Older Adult Collaborations in Health (COACH) study. *BMC Geriatr*. 2018. №18 (1). P.124.

17. D'Agostino R.B. Sr, Vasan R.S., Pencina M.J. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008.117(6). P.743-53.

18. Gentil L., Vasiliadis H.M., Préville M., Berbiche D. Impact of Mental Disorders on the Association Between Adherence to Antihypertensive Agents and All-Cause Healthcare Costs. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017. Vol.19 (1). P.75-81.
19. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / *American Stroke Association. Stroke*. 2011. №42(2). P.517–584.
20. Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014. №63(25 Pt B). P.2960–2984.
21. Flocke S.A., Clark A., Schlessman K. Exercise, diet, and weight loss advice in the family medicine outpatient setting. *Fam Med*. 2005.37(6).P.415–421.
22. Ford E.S., Bergmann M.M., Boeing H. Healthy lifestyle behaviors and all-cause mortality among adults in the United States. *Prev Med*. 2012. №55(1). P.23–27.
23. Haskell W.L., Lee I.M., Pate R.R. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007. №39(8). P.1423–1434.
24. Hennein R., Hwang S.J., Au R., Levy D., Muntner P., Fox C.S., Ma J. Barriers to medication adherence and links to cardiovascular disease risk factor control: the Framingham Heart Study. *Intern Med J*. 2018. Vol.48(4). P.414-421.
25. Hirabayashi K., Kawano N., Ohtaki M., Harada Y., Harada H., Muldagaliyev T., Apsalikov K., Hoshi M. Health status of radiation exposed residents living near the Semipalatinsk Nuclear Test Site based on health assessment by interview. *Hiroshima J Med Sci*. 2008. Vol.57(1). P.27-35.
26. Jacob L., Kostev K. Persistence with antihypertensive drugs in patients with depression in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018. Vol.56(4). P.162-168.
27. Kuklina E.V., Carroll M.D., Shaw K.M. Trends in high LDL cholesterol, cholesterol-lowering medication use, and dietary saturated-fat intake: United States, 1976-2010. *NCHS Data Brief*. 2013. №117. P.1–8.
28. Lin J.S., O'Connor E.A., Evans C.V., Senger C.A., Rowland M.G., Groom H.C. *Behavioral Counseling to Promote a Healthy Lifestyle for Cardiovascular Disease Prevention in Persons With Cardiovascular Risk Factors: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force* [Internet] / Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2014. Report No.: 13-05179-EF
29. Loganovsky K.N., Vasilenko Z.L. Depression and ionizing radiation. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2013. №18. P.200-219.
30. Markabayeva A., Bauer S., Pivina L., Bjørklund G., Chirumbolo S., Kerimkulova A., Semenova Y., Belikhina T. Increased prevalence of essential hypertension in areas previously exposed to fallout due to nuclear weapons testing at the Semipalatinsk Test Site, Kazakhstan. *Environ Res*. 2018. №167:129-135.
31. McNellis R.J., Ory M.G., Lin J.S., O'Connor E.A. Standards of Evidence for Behavioral Counseling Recommendations. *Am J Prev Med*. 2015 Sep. №49(3 Suppl 2):S150-7.
32. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008. №10(5). P. 348–354.
33. Nettleton J.A., Polak J.F., Tracy R. Dietary patterns and incident cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2009. №90(3). P.647–654.
34. Snaith R.P., Zigmond A.S. The hospital anxiety and depression scale. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 № 292(6516). P. 344.
35. Son Y.J., Won M.H. Depression and medication adherence among older Korean patients with hypertension: Mediating role of self-efficacy. *Int J Nurs Pract*. 2017. № 23(3).
36. Spielberger C. D., Gorsuch R. L., Lushene R., Vagg P. R., & Jacobs G. A. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press. 1983
37. Tanaka K., Shigematsu R., Henwood T., Sasai H. Exercise, diet, and weight loss. *J Phys Fitness Sports Med*. 2012. № 1(3). P. 457-465.
38. *U.S. Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans*. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2008.
39. *U.S. Department of Health and Human Services. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2014. [22.07.2014]. Healthy People 2020*. Accessed at <http://www.healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020/>
40. U.S. Preventive Services Task Force. *Procedure Manual*. Rockville, MD: U.S. Preventive Services Task Force; 2011. [22 July 2014]. Accessed at <http://www.uspreventiveserVICEStaskforce.org/uspstf08/methods/procmmanual.htm>.

**Контактная информация:**

**Пивина Людмила Михайловна** – доцент кафедры скорой медицинской помощи НАО «Медицинского университета Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** 071400, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, улица Абая 103.

**E-mail:** semskluda@rambler.ru

**Телефон:** 87055227300

Получена: 21 апреля 2020 / Принята: 8 июня 2020 / Опубликовано online: 31 августа 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.4.010

УДК 616.34-002-06

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ, СВЯЗАННЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ КИШЕЧНИКА В КАЗАХСТАНЕ: ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»

Алия Уалиева<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4776-1988>

Айнаш Ошибаева<sup>2</sup>,

Джамиля Кайбуллаева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Казахский Медицинский Университет "ВШОЗ", г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Исследований, посвященных изучению влияния факторов окружающей среды на риск развития воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в странах западного мира очень много, но аналогичные исследования в Казахстане до настоящего времени не проводились.

**Цель исследования:** изучить факторы риска окружающей среды связанные с ВЗК среди населения Казахстана.

**Материалы и методы исследования.** Исследование «случай-контроль» проводилось на базе научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, с применением метода анкетирования для выяснения ассоциаций факторов риска с ВЗК. Опрос проводился с октября 2019 года по январь 2020 года. В исследовании приняли участие 65 пациентов с ВЗК и 173 респондентов без данной патологии. Для выявления ассоциаций между факторами риска и наличием ВЗК использовалась процедура логистической регрессии, оценочным параметром выступил показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

**Результаты.** Факторами, ассоциированными с повышением шансов ВЗК были нерегулярный прием пищи ( $p=0,043$ ; ОШ=3,61 [95% ДИ: 1,04-12,51]), потребление рыбы и морских продуктов ( $p=0,000$ ; ОШ=15,77 [95% ДИ: 4,56-54,59]), потребление замороженных полуфабрикатов ( $p=0,018$ ; ОШ=4,62 [95% ДИ: 1,3-16,4]), питание, основанное на мясных блюдах ( $p=0,029$ ; ОШ=3,2 [95% ДИ: 1,13-9,2]), потребление НПВС, кроме аспирина ( $p=0,031$ ; ОШ=3,79 [1,13-12,69]) и курение ( $p=0,008$ ; ОШ=4,93 [95% ДИ: 1,52-15,98]). В то время как казахская национальность ( $p=0,011$ ; ОШ=0,18 [95% ДИ: 0,05-0,68]), потребление молока ( $p=0,000$ ; ОШ=0,08 [95% ДИ: 0,02-0,31]), потребление алкогольных напитков ( $p=0,000$ ; ОШ=0,04 [95% ДИ: 0,01-0,16]), перенесенные детские вирусные инфекции ( $p=0,042$ ; ОШ=0,52 [95% ДИ: 0,27-0,98]) являлись протективными факторами при ВЗК.

**Выводы.** Наше исследование установило, что среда играет важную роль в модулировании последующего риска развития ВЗК.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, факторы риска.

### Summary

## DETERMINATION OF ENVIRONMENTAL FACTORS ASSOCIATED WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN KAZAKHSTAN: A CASE-CONTROL STUDY

Aliya Ualiyeva<sup>1,2</sup>, Ainash Oshibayeva<sup>2</sup>, Jamilya Kaibullayeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kazakhstan Medical University "KSPH", Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Research Institute of Cardiology and Internal Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** There are a lot of studies on the influence of environmental factors on the risk of developing inflammatory bowel diseases (IBD) in the Western world, but similar studies have not yet been conducted in Kazakhstan.

**The aim of this study** was to examine environmental factors associated with IBD in the population of Kazakhstan.

**Materials and methods.** The case-control study was conducted at the Kazakh Research Institute of Cardiology and Internal Medicine, using a questionnaire survey to determine the associations of risk factors with IBD. The survey was conducted from October 2019 to January 2020. The study involved 65 patients with IBD and 173 respondents without this pathology. A logistic regression procedure was used to identify associations between risk factors and the presence of IBD.

**Results.** Factors associated with increased risk of developing IBD were: irregular eating habits ( $p = 0.043$ ; OR = 3.61 [95% CI: 1.04-12.51]), consumption of fish and seafood ( $p = 0.000$ ; OR = 15.77 [95% CI: 4.56-54.59]), consumption of frozen convenience foods ( $p = 0.018$ ; OR = 4.62 [95% CI: 1.3-16.4]), meat-based diet ( $p = 0.029$ ; OR = 3.2 [95% CI: 1.13-9.2]), use of NSAID except aspirin ( $p = 0.031$ ; OR = 3.79 [95% CI: 1.13-12.69]), and smoking ( $p = 0.008$ ; OR = 4.93 [95% CI: 1.52-

15.98]). Other factors showed protective effect: Kazakh nationality ( $p = 0.011$ ; OR = 0.18 [95% CI: 0.05-0.68]), consumption of milk ( $p = 0.000$ ; OR = 0.08 [95% CI: 0.02-0.31]), consumption of alcoholic beverages ( $p = 0.000$ ; OR = 0.04 [95% CI: 0.01-0.16]), and childhood viral infections ( $p = 0.042$ ; OR = 0.52 [95% CI: 0.27-0.98]).

**Conclusion.** This study found that the environment plays an important role in modulating the subsequent risk of developing IBD.

**Keywords:** *inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, risk factors.*

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ІШЕКТИҢ ҚАБЫНУ АУРУЛАРЫМЕН БАЙЛАНЫСТЫ ҚОРШАҒАН ОРТА ФАКТОРЛАРЫН АНЫҚТАУ: ОҚИҒА-БАҚЫЛАУ ЗЕРТТЕУІ

Алия Уалиева<sup>1,2</sup>, Айнаш Ошибаева<sup>2</sup>, Джамия Кайбуллаева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> «ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Кардиология және ішкі аурулар ҒЗИ, Алматы, қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Батыс елдерінде ішектің қабыну ауруларының (ІҚА) даму қаупіне қоршаған орта факторларының әсері туралы көптеген зерттеулер бар, бірақ Қазақстанда мұндай зерттеулердің жоқтың қасы.

**Мақсаты:** Қазақстан тұрғындары арасында ІҚА байланысты қоршаған орта қауіп-қатер факторларын зерттеу.

**Зерттеу материалдар мен әдістері.** ІҚА-қатер байланысты қауіп-қатер факторларын «оқиға-бақылау» зерттеуі Қазақ кардиология және ішкі медицина ғылыми-зерттеу институтында сауалнама қолдану арқылы жүргізілді. Сауалнама 2019 жылдың қазанынан 2020 жылдың қаңтарына дейін жүргізілді. Зерттеуге ІҚА ауруы бар 65 пациент және осы патологиясыз 173 респондент қатысты. Қауіп факторлары мен ІҚА болуы арасындағы байланысты анықтау үшін логистикалық регрессия процедурасы қолданылды, нәтижелерді бағалау 95% сенімділік аралығымен (СА) берілген шанстар қатынасы (ШҚ) арқылы жүргізілді.

**Нәтижелер.** Уақтылы ас қабылдамау ( $p = 0.043$ ; ШҚ = 3.61 [95% СА: 1.04-12.51]), балық және теңіз өнімдерін тұтыну ( $p = 0.000$ ; ШҚ = 15, 77 [95% СА: 4.56-54.59]), мұздатылған жартылай дайын тағамдарды тұтыну ( $p = 0.018$ ; ШҚ = 4.62 [95% СА: 1.3-16.4]), ет өнімдеріне негізделген тамақтану ( $p = 0.029$ ; ШҚ = 3,2 [95% СА: 1.13-9.2]), аспириннен басқа стероидты емес қабынуға қарсы препараттар тұтыну ( $p = 0.031$ ; ШҚ = 3.79 [95% СА: 1.13-12.69]) және темекі шегу ( $p = 0.008$ ; ШҚ = 4.93 [95% СА: 1.52-15.98]) ІҚА даму қаупін арттыратыны анықталды. Керісінше, қазақ ұлты ( $p = 0.011$ ; ШҚ = 0.18 [95% СА: 0.05-0.68]), сүтті тұтыну ( $p = 0.000$ ; ШҚ = 0.08 [95% СА: 0, 02-0.31]), алкогольді ішімдіктерді тұтыну ( $p = 0.000$ ; ШҚ = 0.04 [95% СА: 0.01-0.16]), балалардағы вирустық инфекциялар ( $p = 0.042$ ; ШҚ = 0.52 [95% СА: 0.27-0.98]) ІҚА кезінде протективті фактор болып танылды.

**Қорытынды.** Біздің зерттеуіміз қоршаған орта факторлары ІҚА даму қаупінің өзгерістінде маңызды рөл атқаратынын анықтады.

**Түйін сөздер:** *ішектің қабыну ауруы, ойық жаралы колит, Крон ауруы, қауіп факторлары.*

### Библиографическая ссылка:

Уалиева А., Ошибаева А., Кайбуллаева Д. Определение факторов окружающей среды, связанных с воспалительным заболеванием кишечника в Казахстане: исследование «случай-контроль» // Наука и Здравоохранение. 2020. 4 (Т.22). С. 97-104. doi 10.34689/SH.2020.22.4.010

Ualiyeva A., Oshibayeva A., Kaibullayeva J. Determination of environmental factors associated with inflammatory bowel disease in Kazakhstan: a case-control study // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 4, pp. 97-104. doi 10.34689/SH.2020.22.4.010

Уалиева А., Ошибаева А., Кайбуллаева Д. Қазақстандағы ішектің қабыну ауруларымен байланысты қоршаған орта факторларын анықтау: оқиға-бақылау зерттеуі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 4 (Т.22). Б. 97-104. doi 10.34689/SH.2020.22.4.010

### Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются хроническими, прогрессирующими с течением времени и иммунологически опосредованными заболеваниями, которые часто дебютируют в молодом возрасте и

характеризуются чередованием периодов обострений и ремиссий [2, 10]. В последнее десятилетие ВЗК стали проблемой общественного здравоохранения во всем мире [19]. ВЗК представляет собой сложную болезнь, факторами развития которой являются особенности генетики, окружающей среды и микробиоты кишечника. Но ни один из факторов сам

по себе не является достаточным для развития болезни. Рост заболеваемости в популяциях ранее с более низкой распространенностью ВЗК подтверждает влияние окружающей среды, как на развитие болезни Крона, так и на язвенный колит [1]. Исследований, посвященных изучению влияния факторов окружающей среды на риск развития ВЗК в странах западного мира очень много [4, 7, 8, 16, 20, 21, 23, 34], но аналогичные исследования в Казахстане до настоящего времени не проводились.

**Цель исследования:** изучить факторы риска окружающей среды связанные с ВЗК среди населения Казахстана.

#### **Материалы и методы исследования.**

Данное исследование «случай-контроль» проводилось на базе научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней (НИИКиВБ), с применением метода анкетирования для выяснения ассоциаций факторов риска с ВЗК. В исследование были вовлечены лица обоих полов, старше 18 лет. Основная группа состояла из лиц с подтвержденным диагнозом [13] ЯК или БК. В контрольную группу вошли резиденты Республики Казахстан, не имеющие на момент опроса диагноза ВЗК. Основная группа набиралась сплошным методом из числа пациентов НИИКиВБ в период с 01-октября по 30-ноября 2019 года. Опрос проводился после получения устного информированного согласия.

Всего было роздано 81 анкета, полностью корректно заполненными вернулись 65 анкет, частота отклика на опрос составила 81,2%. Набор респондентов в контрольную группу проводился в период с 02 декабря 2019 года по 31 января 2020 года. Соотношение численности основной группы к численности контрольной группе составило 1:2,7.

Опросник был разработан авторами на основе опубликованных аналогичных работ зарубежных исследователей [30]. Опросник состоял из 3 блоков вопросов:

1. *Общая информация* – социально-демографические данные, сведения о работе и семейном статусе;
2. *Образ жизни и пищевое поведение до постановки диагноза ВЗК;*
3. *Другие показатели* – наследственность, аллергоанамнез, перенесенные заболевания, применение НПВС.

До начала исследования была проведена фокус-группа среди преподавателей и специалистов факультета медицины и здравоохранения Казахского национального университета имени аль-Фараби для оценки доступности вопросов анкеты для опрашиваемых лиц (Протокол заседания кафедры биостатистики, эпидемиологии и доказательной медицины № 4 от 17-сентября 2019 года).

Данное исследование было проведено в рамках проекта «Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника в Казахстане», одобренного локальной этической комиссией НИИКиВБ (Протокол №4 от 21.09.2016).

Среди респондентов с ВЗК анкета распространялась на бумажном носителе, среди

контрольной группы опрос проводился с использованием сервиса SurveyMonkey ([www.surveymonkey.ru](http://www.surveymonkey.ru)).

#### **Статистическая обработка**

Для описания полученных количественных данных применялись средний арифметический показатель (Среднее) и стандартное отклонение (СО). Для оценки межгрупповых различий количественных данных использовался U-критерий Манна-Уитни, так как не во всех группах наблюдений наблюдалось нормальное распределение, оцененное с применением критерия Шапиро-Уилка.

Для выявления ассоциаций между факторами риска и наличием ВЗК использовалась процедура логистической регрессии, оценочным параметром выступил показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Переменные с нулевым откликом (если частотное значение в какой-либо группе было равно нулю) не были включены в процедуру логистической регрессии, и наличие ассоциаций между такими переменными с исследуемым диагнозом было оценено одновариантным анализом. Также вопросы, на которые не были получены ответы от всех участников (вызвавшие затруднения при ответе), были исключены из многовариантного анализа. При одновариантном анализе рассчитывались ОШ с 95% ДИ, точный тест Фишера (для таблиц сопряженности 2x2) и критерий отношения правдоподобия (для таблиц сопряженности со степенью свободы от 2 и больше). Статистически значимыми признавались результаты при значении  $p < 0.05$ .

#### **Результаты**

В основную группу вошли 65 пациентов с ВЗК, из них 47 человек с ЯК, 18 – БК. В группу контроля было набрано 173 человек. Социально-демографические характеристики обеих групп представлены в таблице 1.

По полу, возрасту, адресу проживания и семейному статусу статистически значимых различий не было, но были различия по таким показателям как национальность, рабочий статус и ИМТ.

При построении мультивариантной модели для оценки факторов риска окружающей среды мы вместо рабочего статуса использовали переменную «Вид деятельности» с двумя вариантами ответов (преимущественно интеллектуальная деятельность, физическая + смешанная деятельность). Помимо этого, возраст поделили на 2 категории (до 40 лет и 40 лет и старше), а также категорировали переменную ИМТ ( $\leq 25$  и  $> 25$ ), результаты процедуры логистической регрессии отражены в таблице 2.

Факторами, ассоциированными с повышением шансов ВЗК были нерегулярный прием пищи ( $p=0,043$ ; ОШ=3,61 [95% ДИ: 1,04-12,51]), потребление рыбы и морских продуктов ( $p=0,000$ ; ОШ=15,77 [95% ДИ: 4,56-54,59]), потребление замороженных полуфабрикатов ( $p=0,018$ ; ОШ=4,62 [95% ДИ: 1,3-16,4]), питание, основанное на мясных блюдах ( $p=0,029$ ; ОШ=3,2 [95% ДИ: 1,13-9,2]), потребление НПВС, кроме аспирина ( $p=0,031$ ; ОШ=3,79 [1,13-12,69]) и курение ( $p=0,008$ ; ОШ=4,93 [95% ДИ: 1,52-15,98]).

Таблица 1.

## Социально-демографические показатели респондентов.

(Table 1 – Sociodemographic data of respondents).

Показатели	Группа		p
	Основная	Контроль	
<b>Пол (n (%))</b>			
Мужчины	24 (36,9%)	60 (34,7%)	0,350
Женщины	41 (63,1%)	113 (65,3%)	
<b>Возраст, лет (Среднее±CO)</b>	36,3±11,5	36,9±9,5	0,684
<b>Национальность (n (%))</b>			
Казахи	39 (60,0%)	148 (85,5%)	0,011
Другие	26 (40,0%)	25 (14,5%)	
<b>Проживание (n (%))</b>			
Город	58 (89,2%)	149 (86,1%)	0,876
Село	7 (10,8%)	24 (13,9%)	
<b>Рабочий статус (n (%))</b>			
Рабочий	10 (15,4%)	42 (24,3%)	0,001
Служащий (специалист)	26 (40%)	83 (48%)	
Учащийся/студент	4 (6,2%)	11 (6,4%)	
Безработный	11 (16,9%)	9 (5,2%)	
Пенсионер	4 (6,2%)	0 (0%)	
Другое	10 (15,4%)	28 (16,2%)	
<b>Семейный статус (n (%))</b>			
Состоит в браке	41 (63,1%)	115 (66,5%)	0,397
Не состоит в браке	24 (36,9%)	58 (33,5%)	
<b>ИМТ (Среднее±CO)</b>	23,4±4,9	25,5±6,7	0,022

Таблица 2.

## Ассоциация факторов риска с ВЗК.

(Table 2 – Association of risk factors with IBD).

Переменные	ВЗК	Контроль	p	ОШ [95% ДИ]
Мужской пол	24 (36,9%)	60 (34,7%)	0,350	0,56 [0,16-1,89]
Возраст>40	18 (27,7%)	52 (30,1%)	0,951	1,04 [0,27-3,99]
ИМТ>25	25 (38,5%)	76 (43,9%)	0,071	0,29 [0,08-1,11]
Казахская национальность	39 (60%)	148 (85,5%)	0,011	0,18 [0,05-0,68]
Высшее образование	46 (70,8%)	152 (87,9%)	0,467	0,55 [0,11-2,74]
Состояние в браке	41 (63,1%)	115 (66,5%)	0,397	0,62 [0,2-1,89]
Физическая и смешанная виды деятельности	28 (43,1%)	58 (33,5%)	0,867	1,12 [0,29-4,26]
Высокий уровень стресса на работе	14 (21,5%)	71 (41%)	0,079	0,35 [0,11-1,13]
Проживание в городе в течение последних 5 лет	58 (89,2%)	149 (86,1%)	0,876	0,88 [0,17-4,58]
Нерегулярный прием пищи	39 (60%)	100 (57,8%)	0,043	3,61 [1,04-12,51]
Потребление мяса	61 (93,8%)	169 (97,7%)	0,309	0,27 [0,02-3,35]
Потребление молока	24 (36,9%)	124 (71,7%)	0,000	0,08 [0,02-0,31]
Потребление соленой и копченой еды	35 (53,8%)	114 (65,9%)	0,435	0,6 [0,17-2,16]
Потребление сахара и сладостей	29 (44,6%)	93 (53,8%)	0,671	1,13 [0,64-1,98]
Потребление рыбы и морских продуктов	42 (64,6%)	71 (41%)	0,000	15,77 [4,56-54,59]
Потребление замороженных полуфабрикатов	25 (38,5%)	55 (31,8%)	0,018	4,62 [1,3-16,4]
Потребление свежих овощей	34 (52,3%)	98 (56,6%)	0,643	0,85 [0,42-1,71]
Потребление ягод и фруктов	22 (33,8%)	79 (45,7%)	0,354	0,69 [0,32-1,5]
Потребление чая	65 (100%)	160 (92,5%)	0,051	***
Потребление кофе	28 (43,1%)	99 (57,2%)	0,755	0,85 [0,29-2,44]
Потребление очень горячих напитков	34 (52,3%)	116 (67,1%)	0,444	0,63 [0,2-2,04]
Питание, основанное на мясных блюдах	25 (38,5%)	51 (29,5%)	0,029	3,2 [1,13-9,2]
Курение	34 (52,3%)	56 (32,4%)	0,008	4,93 [1,52-15,98]
Потребление алкогольных напитков	14 (21,5%)	85 (49,1%)	0,000	0,04 [0,01-0,16]
Физическая активность	36 (55,4%)	103 (59,5%)	0,800	1,16 [0,36-3,72]



Продолжение таблицы 2.

Переменные	ВЗК	Контроль	p	ОШ [95% ДИ]
Средняя продолжительность сна в сутки <7 часов	26 (40%)	98 (56,6%)	0,827	0,87 [0,26-2,9]
Наличие родственников с ВЗК	7 (10,8%)	17 (9,8%)	0,119	3,41 [0,73-15,95]
Аллергические заболевания	20 (30,8%)	73 (42,2%)	0,136	0,61 [0,33-1,11]
Домашние животные	20 (30,8%)	45 (26%)	0,805	0,86 [0,25-2,91]
Аппендэктомия	3 (4,6%)	27 (15,6%)	0,108	0,16 [0,02-1,49]
Грудное вскармливание	38 (58,5%)	98 (56,6%)	0,835	1,06 [0,59-1,91]
Рождение путем Кесарева сечения	2 (3,1%)	6 (3,5%)	0,655	1,89 [0,12-30,95]
Потребление антибиотиков в детстве	25 (58,1%)	47 (54%)	0,710	1,18 [0,57-2,47]*
Кишечные инфекции в детстве (до 14 лет)	6 (13%)	19 (19,2%)	0,480	0,63 [0,23-1,71]*
Перенесенные детские вирусные инфекции	22 (39,3%)	70 (55,6%)	0,042	0,52 [0,27-0,98]*
Потребление НПВС, кроме аспирина	44 (67,7%)	101 (58,4%)	0,031	3,79 [1,13-12,69]
Потребление аспирина	30 (46,2%)	86 (49,7%)	0,761	0,85 [0,29-2,45]
Применение оральных контрацептивов	12 (29,3%)	52 (46,0%)	0,067	0,49 [0,23-1,05]*
Перенесенные паразитические инфекции, глистные инвазии	6 (9,2%)	23 (13,3%)	0,632	0,66 [0,12-3,67]

\*Данные показатели были получены при одновариантном анализе

В то время как казахская национальность (p=0,011; ОШ=0,18 [95% ДИ: 0,05-0,68]), потребление молока (p=0,000; ОШ=0,08 [95% ДИ: 0,02-0,31]), потребление алкогольных напитков (p=0,000; ОШ=0,04 [95% ДИ: 0,01-0,16]), перенесенные детские вирусные инфекции (p=0,042; ОШ=0,52 [95% ДИ: 0,27-0,98]) являлись протективными факторами при ВЗК.

При рассмотрении связи факторов риска с наличием ЯК были выявлены следующие ассоциации: нерегулярный прием пищи (p=0,028; ОШ=6 [1,21-29,74]), потребление рыбы и морских продуктов (p=0,000; ОШ=91,0 [11,41-725,63]), питание, основанное на

мясных блюдах (p=0,005; ОШ=11,55 [2,13-62,7]), наличие родственников с ВЗК (p=0,022; ОШ=13,25 [1,46-120,52]) повышали шансы наличия ЯК. Напротив, казахская национальность (p=0,005; ОШ=0,11 [0,02-0,51]), потребление молока (p=0,006; ОШ=0,11 [0,02-0,51]), аппендэктомия (p=0,005; ОШ=0,11 [0,02-0,51]), перенесенные в детстве вирусные инфекции (p=0,005; ОШ=0,11 [0,02-0,51]), применение оральных контрацептивов (p=0,005; ОШ=0,11 [0,02-0,51]) снижали шансы наличия ЯК. В таблице 3 представлены только те переменные, которые имели статистически значимые связи с наличием ЯК.

Таблица 3.

**Ассоциация факторов риска с ЯК.**

Table 3 – Association of risk factors with UC.

Переменные	ЯК	Контроль	p	ОШ [95% ДИ]
Казахская национальность	30 (63,8%)	148 (85,5%)	0,005	0,11 [0,02-0,51]
Нерегулярный прием пищи	28 (59,6%)	100 (57,8%)	0,028	6 [1,21-29,74]
Потребление молока	16 (34%)	124 (71,7%)	0,006	0,11 [0,02-0,52]
Потребление рыбы и морских продуктов	33 (70,2%)	71 (41%)	0,000	91,0 [11,41-725,63]
Питание, основанное на мясных блюдах	20 (42,6%)	51 (29,5%)	0,005	11,55 [2,13-62,7]
Наличие родственников с ВЗК	5 (10,6%)	17 (9,8%)	0,022	13,25 [1,46-120,52]
Аппендэктомия	0 (0%)	27 (15,6%)	0,002	.*
Перенесенные инфекции в детстве, корь, краснуха, паротит, и т.д. (до 14 лет)	12 (30%)	70 (55,6%)	0,006	0,34 [0,16-0,73] *
Применение оральных контрацептивов	7 (23,3%)	52 (46,0%)	0,036	0,36 [0,14-0,90] *

\*Данные показатели были получены при одновариантном анализе

При отдельном анализе статистических зависимостей между предикторами и наличием БК использовался только одновариантный анализ, так как количество больных с БК, вошедших в

исследование, было недостаточным для применения логистической регрессии. Все выявленные статистически значимые ассоциации снижали шансы наличия БК (Таблица 4).

Таблица 4.

**Ассоциация факторов риска с БК.**

Table 4 - Association of risk factors with CD.

Переменные	БК	Контроль	p	ОШ [95% ДИ]*
Казахская национальность	9 (50%)	148 (85,5%)	0,001	0,17 [0,06-0,47]
Потребление молока	8 (44,4%)	124 (71,7%)	0,029	0,32 [0,12-0,85]
ИМТ>25	3 (16,7%)	76 (43,9%)	0,042	0,26 [0,07-0,91]

\*Все показатели были получены при одновариантном анализе, показаны только статистически значимые результаты

### Обсуждение

Представленное исследование случай-контроль факторов окружающей среды, связанных с ВЗК, подтвердило связь между развитием ВЗК и некоторыми установленными факторами риска и выявило некоторые новые ассоциации.

Традиционно, подверженность ВЗК азиатских народов, которым относятся казахи, считаются более низким по сравнению с другими этническими группами [5, 13]. Это также подтверждается результатами нашего исследования, шансы наличия ВЗК, в частности, и ЯК, и БК, среди казахов были гораздо ниже, чем у лиц других национальностей, вовлеченных в данное исследование.

Курение сигарет является наиболее широко и последовательно описанным фактором окружающей среды, связанным с ВЗК. Большинство исследований, в том числе проведенные в Новой Зеландии [11, 15], Испании [24] и США [26], показывают, что курение является защитным фактором в развитии ЯК. Тем не менее, по данным других исследований, курение увеличивает риск развития БК [7, 26]. Курение может оказывать подавляющее влияние на Т-клетки, что приводит к изменению микробиома кишечника [28]. В нашем исследовании курение (текущий статус и бывший статус) имело положительную статистическую связь с ВЗК, но при рассмотрении связи отдельно с ЯК и БК эта связь не подтвердилась. Причина этих различных эффектов может быть объяснена маленьким количеством наблюдений, поэтому мощности критерия не хватило для выявления данной связи.

Связь между аппендэктомией и ВЗК остается неясной. Данные из большинства западных и азиатских стран показывают, что предыдущая аппендэктомия защищает от развития ЯК, но не БК, и эти данные аналогичны тем, о которых сообщалось в Испании [24], Австралии [31] и Японии [27]. Однако, Ng et al. сообщили, что аппендэктомия не влияла на риск ВЗК у азиатов [29]. Проведенное когортное исследование продемонстрировало, что в детском или подростковом возрасте аппендицит и брыжеечный лимфаденит, но не сама аппендэктомия, связаны со значительно сниженным риском развития ЯК [6]. Что касается БК, мета-анализ, проведенный в Канаде, показал, что риск развития БК значительно возрастает в течение 4 лет после аппендэктомии (ОР=1,99, [95% ДИ: 1,66–2,38]); однако через 5 и более лет риск снижается до базовых уровней (ОР=1,08, [95% ДИ: 0,99–1,18]), что, возможно, указывает на проблемы диагностики начинающейся БК [18]. В нашем исследовании аппендэктомия значительно снижала риск возникновения ЯК, но при БК никаких статистически значимых связей не было обнаружено. Роль аппендэктомии в патогенезе ВЗК сложна. Некоторые исследователи предполагают, что аппендикс играет роль в регуляции микробиоты кишечника, и изменения иммунных реакций слизистой, приводящие к аппендициту или возникающие в результате аппендэктомии, могут влиять на патогенез ЯК [32].

Факторы риска ВЗК, связанные младенчеством и детством включают кишечные инфекции, применение антибиотиков и кормление грудью, хотя фактических данных о связи между кишечными инфекциями и

риском развития ВЗК недостаточно [11]. Исследование, проведенное в Испании, показало, что респираторные и кишечные инфекции являются защитными факторами от ВЗК у детей [24]. В то же время, другое исследование показало, что острые желудочно-кишечные инфекции являются фактором риска, особенно инфекции у пациентов в возрасте 1 года [14]. В отличие от предыдущих данных, Ng et al. [29] не сообщили о связи между какими-либо детскими инфекциями и риском развития БК или ЯК. Наше исследование пришло к выводу, что детские вирусные инфекции могут выступить протективным фактором при ВЗК, и, в частности, ЯК, но не БК, что согласуется с данными испанского исследования [24].

Использование антибиотиков в детском возрасте может увеличить восприимчивость к ВЗК, поскольку антибиотики нарушают микрофлору кишечника, особенно в детском возрасте, который является ключевым периодом для формирования нормального баланса кишечной флоры [12, 33]. В нашем исследовании мы не смогли подтвердить связь между потреблением антибиотиков в детстве и наличием ВЗК, одной из возможных причин этого является «ошибка памяти», так как многие респонденты затруднились дать ответ на данный вопрос.

Грудное вскармливание как защитный фактор от развития ВЗК был выявлен исследованием в Новой Зеландии [15], а в другом исследовании случай-контроль сообщалось, что защитный эффект грудного вскармливания был значительным только в том случае, если продолжительность грудного вскармливания было более 12 месяцев в ЯК и БК [29]. В отличие от предыдущих данных, мы не подтвердили связь между ВЗК и кормлением грудью. В целом, факторы младенчества и детства могут влиять на состав кишечного микробиома, и это понятие связано с нарушением кишечного барьера во время появления ВЗК.

Оральные контрацептивы были отмечены как фактор риска развития ВЗК на Западе [20]. Что касается использования НПВП, проспективное когортное исследование в Соединенных Штатах подтвердило, что пациенты женского пола, которые использовали НПВП более 15 дней в месяц, имели высокий риск развития БК и ЯК, но эти результаты не применимы к аспирину [3]. Согласно нашему исследованию, использование НПВП чаще 1-2 раз в месяц до постановки диагноза может предрасполагать людей к развитию ВЗК.

Применение оральных контрацептивов, по данным настоящего исследования снижало риск развития ЯК. Что совершенно не согласуется с данными другого исследования, которое утверждает об увеличении риска ВЗК среди женщин, принимающих оральные контрацептивы [20].

Авторы предположили влияние другого фактора, которое ассоциировано как с возникновением ВЗК, так и применением ОК. Таким фактором предположительно могли бы быть национальность, возраст, статус курения, но ни один из этих факторов в данном исследовании не коррелировал с применением оральных контрацептивов, поэтому данный вопрос остается открытым.

Систематический обзор литературы из западных стран, таких как Соединенные Штаты и Канада, и азиатских стран, включая Японию, показал, что диета с низким содержанием овощей и высоким содержанием жиров, мяса и жирных кислот омега-6 может увеличить риск возникновения ВЗК [17].

Мы проанализировали 14 пунктов, касающихся диетических факторов, и пришли к выводу, что некоторые из них были связаны с ЯК, такие как частые случаи нерегулярного приема пищи, потребление рыбы и морских продуктов, питание, основанное на мясных блюдах. При этом употребление молока, потребление соленой и копченой еды, а также потребление алкоголя имело обратную связь с наличием ВЗК. Возможно это связано с тем, что люди сталкиваясь с симптомами заболевания, ограничивали потребление данных продуктов, имеющих славу вредных для ЖКТ, до постановки истинного диагноза. Эффект модификаций диеты был более очевидным у пациентов с ЯК по сравнению с пациентами с БК, и это различие может быть связано с меньшим размером выборки пациентов с БК. Одно из предыдущих исследований в Азии показало, что потребление чая может снизить риск развития БК и ЯК [29].

Наше исследование не показало статистически значимой связи между употреблением чая и развитием ВЗК, возможно из-за того, что Казахстан традиционно считается «чайной» страной, и потребление чая одинаково часто распространено в обеих группах исследования.

Исследование из Испании показало, что городская жизнь, высокий уровень образования и социальный класс при рождении являются факторами риска развития ЯК и БК [15]. В нашем исследовании не было обнаружено значительной связи между проживанием в городе, уровнем образования и риском развития ВЗК.

Многомерный логистический регрессионный анализ не подтвердил связь между ЯК и аллергическими заболеваниями. Доступные данные о влиянии аллергии на предрасположенность пациентов к развитию ВЗК ограничены. Но некоторые из них говорят о возможной взаимосвязи между развитием аллергии и возникновением ВЗК [9, 22].

Немногое исследования ВЗК в Азии сообщают о влиянии наследственности на развитие ВЗК [25]. В нашем случае, наличие родственников с ВЗК увеличивало риск развития ЯК, но не БК.

Настоящее исследование имело несколько ограничений. Учитывая небольшой размер выборки, некоторые важные результаты могут быть случайными в результате ошибки многочисленного сравнения. Во-вторых, нельзя избежать «ошибки памяти». В частности, некоторые вопросы были нацелены на оценку условий в детстве. Чтобы уменьшить смещение, мы ввели вариант «затрудняюсь ответить», чтобы предотвратить ответы наугад. Частота «неуверенных» ответов была относительно на вопросы, связанные с перенесенными заболеваниями в детстве и применением антибиотиков в детстве. Данные пункты исследования анализировались одновариантным анализом.

## Заключение

Настоящее исследование является первым исследованием случай-контроль, в котором изучаются факторы окружающей среды, связанные с развитием ВЗК в Казахстане. Наше исследование установило, что среда играет важную роль в модулировании последующего риска развития ВЗК. Многие результаты нашего исследования – влияние этнического фактора, пищевого поведения, перенесенных детских вирусных инфекций, потребления НПВС схожи описанными результатами ранее проведенных исследований. В то время как влияние курения и применения оральных контрацептивов различаются от описанных в других исследованиях.

Определение факторов риска окружающей среды, которые могут оказывать сходное или различное воздействие на БК и ЯК, может помочь снизить заболеваемость этими заболеваниями и дать важные подсказки относительно патогенеза ВЗК.

## Вклад авторов:

*Все авторы внесли равноценный вклад в написании статьи.*

**Конфликт интересов.** Авторы статьи не имеют конфликта интересов. Руководство клиники ознакомлено с результатами исследования и не возражает о дальнейшем предоставлении данных в открытой печати.

**Финансирование:** Работа выполнена без финансовой поддержки.

*Авторы заверяют, что результаты данного исследования не были опубликованы ранее в других изданиях и не находятся на рассмотрении в других издательствах.*

## Литература:

1. *Abegunde A. T. [et al.]. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review // World Journal of Gastroenterology. 2016. № 27 (22). С. 6296–6317.*
2. *Abraham C., Cho J. H. Inflammatory bowel disease // The New England Journal of Medicine. 2009. № 21 (361). С. 2066–2078.*
3. *Ananthakrishnan A. N. [et al.]. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study // Annals of Internal Medicine. 2012. № 5 (156). С. 350–359.*
4. *Andersson R. E. [et al.]. Appendectomy and protection against ulcerative colitis // The New England Journal of Medicine. 2001. № 11 (344). С. 808–814.*
5. *Aniwan S. [et al.]. Incidence of inflammatory bowel disease by race and ethnicity in a population-based inception cohort from 1970 through 2010 // Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2019. (12).*
6. *Beaugerie L., Sokol H. Appendicitis, not appendectomy, is protective against ulcerative colitis, both in the general population and first-degree relatives of patients with IBD // Inflammatory Bowel Diseases. 2010. № 2 (16). С. 356–357.*
7. *Bernstein C.N. [et al.]. A population-based case control study of potential risk factors for IBD // The American Journal of Gastroenterology. 2006. № 5 (101). С. 993–1002.*

8. Bonner G.F., Fakhri A., Vennamaneni S.R. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease // *Inflammatory Bowel Diseases*. 2004. № 6 (10). C. 751–757.
9. Clarke K., Chintanaboina J. Allergic and Immunologic Perspectives of Inflammatory Bowel Disease // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2019. № 2 (57). C. 179–193.
10. Cosnes J. [et al.]. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases // *Gastroenterology*. 2011. № 6 (140). C. 1785–1794.
11. Danese S., Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases // *World Journal of Gastroenterology*. 2006. № 30 (12). C. 4807–4812.
12. De Vroey B. [et al.]. Editorial: Antibiotics earlier, IBD later? // *The American Journal of Gastroenterology*. 2010. № 12 (105). C. 2693–2696.
13. DeLisser M. [et al.]. Variation in IBD Prevalence by Race/Ethnicity Within an Integrated Healthcare Delivery System: 607 // *American Journal of Gastroenterology*. 2018. (113). C. S348.
14. García Rodríguez L.A., Ruigómez A., Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease // *Gastroenterology*. 2006. № 6 (130). C. 1588–1594.
15. Geary R.B. [et al.]. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010. № 2 (25). C. 325–333.
16. Higuchi L.M. [et al.]. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women // *The American Journal of Gastroenterology*. 2012. № 9 (107). C. 1399–1406.
17. Hou J.K., Abraham B., El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature // *The American Journal of Gastroenterology*. 2011. № 4 (106). C. 563–573.
18. Kaplan G.G. [et al.]. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis // *The American Journal of Gastroenterology*. 2008. № 11 (103). C. 2925–2931.
19. Kaplan G.G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025 // *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 2015. № 12 (12). C. 720–727.
20. Khalili H. [et al.]. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease // *Gut*. 2013. № 8 (62). C. 1153–1159.
21. Klement E. [et al.]. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004. № 5 (80). C. 1342–1352.
22. Kotlyar D.S. [et al.]. Non-pulmonary allergic diseases and inflammatory bowel disease: A qualitative review // *World Journal of Gastroenterology* : WJG. 2014. № 32 (20). C. 11023–11032.
23. Loftus E.V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences // *Gastroenterology*. 2004. № 6 (126). C. 1504–1517.
24. López-Serrano P. [et al.]. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2010. № 12 (45). C. 1464–1471.
25. Luo C.H. [et al.]. The differences between American and Chinese patients with Crohn's disease // *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2011. № 2 (13). C. 166–170.
26. Mahid S.S. [et al.]. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis // *Mayo Clinic Proceedings*. 2006. № 11 (81). C. 1462–1471.
27. Naganuma M. [et al.]. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence: results of a multicenter case-controlled study in Japan // *The American Journal of Gastroenterology*. 2001. № 4 (96). C. 1123–1126.
28. Ng S.C. [et al.]. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease // *Gut*. 2013. № 4 (62). C. 630–649.
29. Ng S.C. [et al.]. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific // *Gut*. 2015. № 7 (64). C. 1063–1071.
30. Niu J. [et al.]. Identification of Environmental Factors Associated with Inflammatory Bowel Disease in a Southwestern Highland Region of China: A Nested Case-Control Study // *PLoS ONE*. 2016. № 4 (11).
31. Radford-Smith G.L. [et al.]. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease // *Gut*. 2002. № 6 (51). C. 808–813.
32. Roblin X. [et al.]. Local appendiceal dysbiosis: the missing link between the appendix and ulcerative colitis? // *Gut*. 2012. № 4 (61). C. 635–636.
33. Shaw S.Y., Blanchard J.F., Bernstein C.N. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease // *The American Journal of Gastroenterology*. 2010. № 12 (105). C. 2687–2692.
34. Ungaro R. [et al.]. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis // *The American Journal of Gastroenterology*. 2014. № 11 (109). C. 1728–1738.

**Контактная информация:**

**Алия Уалиева** – PhD-докторант КМУ "ВШОЗ", старший преподаватель кафедры эпидемиологии, биostatистики и доказательной медицины Казахского национального университета имени аль-Фараби.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 050040, г. Алматы, пр. аль-Фараби, 71.

**E-mail:** a\_ualiyeva@mail.ru

**Телефон:** +77074316857

Получена: 21 марта 2020 / Принята: 10 апреля 2020 / Опубликовано online: 30 июня 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.4.011

УДК 614.256

## ОЦЕНКА РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ОШИБОК ВРАЧЕЙ РАЗНЫХ ПРОФИЛЕЙ ВОСТОЧНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

**Ольга Б. Андреева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2802-9441>

**Тасболат А. Адылханов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

**Айдана М. Рахманкулова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3307-413X>

**Жансая Уагызханқызы**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0240-0097>

**Елизавета С. Саяпина**<sup>1</sup>, **Мадина Е. Қабыкенова**<sup>1</sup>, **Кәмила Н. Ергалиева**<sup>1</sup>,

**Әсем Е. Әсемжанова**<sup>1</sup>, **Жадыра М. Боранбаева**<sup>1</sup>, **Толғанай А. Тұрсымбаева**<sup>1</sup>,

**Айжан Ж. Калдыкулова**<sup>1</sup>, **Дана Е. Камаданова**<sup>1</sup>

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

### Резюме

**Актуальность.** С медицинской точки зрения «врачебная ошибка» - это невозможность проведения необходимой диагностики или применения лечения в рамках клинического протокола по объективным и субъективным причинам. Важно отметить, что большая доля врачебных ошибок происходят не из-за низкого профессионализма медицинских работников, а по причине сбоя коммуникации между врачами и пациентами и конфликтами между ними, поэтому изучение рисков возникновения врачебных ошибок всегда остается актуальным.

**Цель работы:** оценить риски возникновения медицинских ошибок врачей разных профилей Восточно-Казахстанской области.

**Материалы и методы исследования.** Были проанализированы действующее законодательство в сфере здравоохранения, а также годовые отчеты Департамента контроля качества и безопасности товаров и услуг Восточно-Казахстанской области (ДККБТУ ВКО) за период 2014-2018 годы.

**Результаты исследования.** В результате анализа годовых отчетов ДККБТУ ВКО в разрезе по специальностям, было выявлено, что по обращениям физических и юридических лиц за 2014-2018 годы, лидирующие позиции занимают экспертизы с привлечением врачей терапевтов - 199 случаев (23,69%), хирургов 149 случаев (17,74%) и акушер-гинекологов 115 (13,69%). Специалисты: невропатологи, неонатологи, травматологи также достаточно часто привлекались для проведения экспертиз – в 96 (11,43%), 58 (6,90%), 46 (5,48%) случаях соответственно. При этом во всех разделах большое количество обращений на «некачественное лечение», «обоснованность выдачи листка нетрудоспособности», «нарушение норм этики и деонтологии». При этом стоит отметить, что большее количество экспертиз признаны «необоснованными» в вердикте врача-эксперта, тогда как «обоснованные» и «частично обоснованные» обращения физических и юридических лиц зарегистрированы в равных долях.

**Выводы.** Было выявлено, что наибольшее внимание требуют пациенты, получающие терапевтическую, хирургическую помощь, как на стационарном, так и на амбулаторном уровнях. Качество оказываемых услуг и обоснованная выдача листов нетрудоспособности должны контролироваться в медицинских учреждениях в несколько этапов, что позволит снизить количество обращений по этим причинам. Этика и деонтология – актуальный вопрос по всем специальностям, периодические профилактические беседы, тренинги или обучения с привлечением психологов или психотерапевтов на каждом этапе работы лечебных учреждений помогут наладить процесс взаимодействия и удовлетворить все ожидания пациента.

**Ключевые слова:** медицинские ошибки, врачебная ошибка, клиническая практика, врач.

### Summary

## ASSESSMENT OF THE RISK OF MEDICAL ERRORS OF DOCTORS OF DIFFERENT PROFILES OF THE EASTERN KAZAKHSTAN REGION

**Olga Andreyeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2802-9441>

**Tasbolat Adylkhanov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

**Aidana Rakhmankulova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3307-413X>

**Zhansaya Uagyzkhanqyzy**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0240-0097>

**Elizaveta Sayapina, Madina Kabykenova, Kamila Ergaliyeva,**

**Assem Assemzhanova, Zhadyra Boranbayeva, Tolganai Tursymbayeva, Aizhan**

**Kaldykulova, Dana Kamadanova**

<sup>1</sup> Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan.

**Relevance.** From a medical point of view, "medical error" is the impossibility of carrying out the necessary diagnosis or treatment within the framework of the clinical protocol for objective and subjective reasons. It is important to note that a large proportion of medical errors occur not because of the low professionalism of medical workers, but because of a failure in communication between doctors and patients and conflicts between them, therefore, the study of the risks of medical errors always remains relevant.

**The aim of the study:** to assess the risks of medical errors of doctors of different profiles of the East Kazakhstan region.

**Materials and research methods.** We analyzed the current legislation in the field of healthcare, as well as the annual reports of the Department for Quality Control and Safety of Goods and Services of the East Kazakhstan region (DQCSGS EKR) for the period 2014-2018.

**Research results.** As a result of the analysis of the annual reports of the (DQCSGS EKR) in the context of the specialties, it was revealed that in the appeals of individuals and legal entities for 2014-2018, the leading positions are held by examinations involving physicians - 199 cases (23,69%), surgeons 149 cases (17,74%) and obstetrician-gynecologists 115 (13,69%). Specialists: neuropathologists, neonatologists, and traumatologists were also often enough involved in conducting examinations - in 96 (11,43%), 58 (6,90%), 46 (5,48%) cases, respectively. Moreover, in all sections there are a large number of appeals for "poor-quality treatment", "the validity of issuing a certificate of incapacity for work", "violation of ethical and deontological standards". It is worth noting that a larger number of examinations were recognized as "unfounded" in the verdict of an expert doctor, while "substantiated" and "partially justified" appeals of individuals and legal entities were registered in equal shares.

**Conclusion.** Thus, as a result of the study, it was found that the greatest attention is required for patients receiving therapeutic and surgical care both at the inpatient and outpatient levels. The quality of the services provided and the reasonable issuance of disability certificates should be monitored in medical institutions in several stages, which will reduce the number of requests for these reasons. Ethics and deontology, a topical issue in all specialties, periodic preventive discussions, trainings or trainings with the involvement of psychologists or psychotherapists at each stage of the work of medical institutions will help to establish a process of interaction and satisfy all patient expectations.

**Keywords:** *medical errors, medical error, clinical practice, physician.*

Түйіндеме

## ШЫҒЫС ҚАЗАҚСТАН ОБЛЫСЫНЫҢ МЕДИЦИНА САЛАСЫНЫҢ ӘРТҮРЛІ БАҒЫТЫНДАҒЫ ДӘРІГЕРЛЕРДІҢ МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚАТЕЛЕРІНІҢ ПАЙДА БОЛУ ҚАУПІН БАҒАЛАУ

**Ольга Б. Андреева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2802-9441>

**Тасболат А. Адылханов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>,

**Айдана М. Рахманкулова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3307-413X>

**Жансая Уағызханқызы**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0240-0097>

**Елизавета С. Саяпина, Мадина Е. Қабыкенова, Кәмила Н. Ергалиева,**

**Әсем Е. Әсемжанова, Жадыра М. Боранбаева, Толғанай А. Тұрсымбаева,**

**Айжан Ж. Калдыкулова, Дана Е. Камаданова**

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

**Тақырыптың өзектілігі.** Медициналық тұрғыдан алғанда «медициналық қателік» - бұл объективті және субъективті себептер бойынша клиникалық хаттама аясында қажетті диагностикалық шараны немесе емдеуді жүргізудің мүмкін еместігі болып табылады. Медициналық қателіктердің көп бөлігі медицина қызметкерлерінің кәсіби деңгейінің төмендігінен емес, дәрігерлер мен науқастар арасындағы қарым-қатынастың бұзылуынан және олардың арасындағы келіспеушіліктердің салдарынан болатындығын ескеру маңызды, сондықтан медициналық қателіктердің пайда болу қаупін зерттеу әрқашан өзекті мәселе болып қала береді.

**Жұмыстың мақсаты.** Шығыс Қазақстан облысының медицина саласының әртүрлі бағытындағы дәрігерлердің медициналық қателіктерінің пайда болу қауптерін бағалау.

**Зерттеу материалдар мен әдістері.** Денсаулық сақтау саласындағы қолданыстағы заңнамаға, сондай-ақ Шығыс Қазақстан облысы тауарлар мен көрсетілетін қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау департаментінің (ШҚО ТҚСҚБД) 2014-2018 жылдар кезеңіндегі жылдық есептеріне талдау жасалды.

**Зерттеу нәтижелері.** ШҚО ТҚСҚБД-ның жылдық есептерін мамандықтар бойынша бөліп талдау нәтижесінде жеке және заңды тұлғалардың өтініштеріне сәйкес 2014-2018 ж.ж. жетекші орындарда келесі дәрігерлердің қатысуымен сараптамалардың жетекші орын алатындығы анықталды: терапевттер - 199 жағдай (23,69%), хирургтар - 149 жағдай (17,74%) және акушер-гинекологтар 115 (13,69%). Невропатолог, неонатолог және травматолог сынды мамандар да сараптамаларға 96 (11,43%), 58 (6,90%), 46 (5,48%) жағдайларда жиі тартылған. Сонымен қатар, барлық бөлімдерде «сапасыз емдеу», «еңбекке уақытша жарамсыздық парақшасын берудің негізділігі», «этика және деонтология нормаларын бұзу», «науқастан пара алу» сияқты көптеген үндеулер бар. Айта кететін жайт, сараптамалардың көп бөлігі сарапшы дәрігердің үкімінде «негізсіз» деп танылды, ал жеке және заңды тұлғалардың «негізделген» және «жартылай негізделген» үндеулері тең үлестермен тіркелді.

**Қорытынды.** Қорытындылай келе, зерттеу нәтижесі бойынша стационарлық және амбулаторлық деңгейдегі терапиялық, хирургиялық көмекті алатын науқастарға ең көп назар аудару қажет екендігі анықталды. Көрсетілетін қызметтердің сапасы және уақытша еңбекке жарамсыздық парақтарын беру медициналық мекемелерде бірнеше кезеңде бақылануы тиіс, бұл осы себептерге байланысты берілетін өтініштер санын азайтуға мүмкіндік береді. Этика және деонтология барлық мамандықтар бойынша өзекті мәселе болып қала береді, сондықтан психологтар немесе психотерапевтердің тартылуымен кезеңді профилактикалық әңгімелер, тренингтер жүргізу медициналық мекемелер жұмысының әр кезеңінде дәрігер мен науқас арасындағы өзара қарым-қатынас процесін жақсартуға және науқастың барлық үміттерін қанағаттандыруға көмектеседі.

**Негізгі сөздер:** медициналық қателіктер, дәрігер қателігі, клиникалық тәжірибе, дәрігер.

### Библиографическая ссылка:

Андреева О.Б., Адылханов Т.А., Рахманкулова А.М., Уағызханқызы Ж., Саяпина Е.С., Қабыкенова М.Е., Ерғалиева К.Н., Әсемжанова Ә.Е., Боранбаева Ж.М., Тұрсымбаева Т.А., Калдыкулова А.Ж., Камаданова Д.Е. Оценка риска возникновения медицинских ошибок врачей разных профилей Восточно-Казахстанской области // Наука и Здоровоохранение. 2020. 4 (Т.22). С. 105-118. doi 10.34689/SH.2020.22.4.011

Andreyeva O., Adyilkhanov T., Rakhmankulova A., Uagyzkhanqyzy Zh., Sayapina E., Kabykenova M., Ergaliyeva K., Assemzhanova A., Boranbayeva Zh., Tursymbayeva T., Kaldykulova A., Kamadanova D. Assessment of the risk of medical errors of doctors of different profiles of the Eastern Kazakhstan region // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 105-118. doi 10.34689/SH.2020.22.4.011

Андреева О.Б., Адылханов Т.А., Рахманкулова А.М., Уағызханқызы Ж., Саяпина Е.С., Қабыкенова М.Е., Ерғалиева К.Н., Әсемжанова Ә.Е., Боранбаева Ж.М., Тұрсымбаева Т.А., Калдыкулова А.Ж., Камаданова Д.Е. Шығыс Қазақстан облысының медицина саласының әртүрлі бағытындағы дәрігерлердің медициналық қателерінің пайда болу қаупін бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 3 (Т.22). Б. 105-118. doi 10.34689/SH.2020.22.4.011

### Введение

Вопрос ошибок, совершенных врачами при выполнении своих профессиональных обязанностей во все времена, и до сих пор, является чрезвычайно актуальным [22]. В Республике Казахстан каждый человек имеет право на охрану здоровья и квалифицированную медицинскую помощь. Несмотря на это, ежегодно во всем мире неуклонно растет число обращений граждан по вопросу качества оказываемых медицинских услуг и причинения вреда здоровью в результате низкоквалифицированного исполнения своих профессиональных обязанностей работниками здравоохранения [23, 28]. Термин «врачебная ошибка» с позиции медицины - это отсутствие возможности проведения качественной диагностики или терапии в рамках существующего законодательства в сфере здравоохранения по тем или иным причинам объективного и субъективного характера. При этом чаще всего ошибки со стороны медицинских работников возникают не по причине низкого качества проводимых диагностических и терапевтических мероприятий, а в связи с отсутствием должного уровня коммуникативных навыков у врачей, как между собой, так и на уровне работы со средним мед.персоналом. Все вышесказанное подтверждает, что изучение рисков возникновения «ятрогенных преступлений» всегда остается актуальным [13, 20].

В целом термин «медицинская ошибка» носит медико-правовой характер и трактуется по-разному учеными в области теории и практики. Е.О. Костикова с точки зрения уголовного права под врачебной ошибкой считает «непреднамеренное ненадлежащее действие (бездействие) медицинского работника, которое несёт вред жизни или здоровью пациента, когда в свою

очередь медицинский работник имел реальную возможность избежать этого» [9]. А.А. Панков рассматривает врачебную ошибку как «добросовестное заблуждение врача в диагнозе, тактике лечения, сформировавшееся из-за несовершенства медицинских знаний, навыков, малого опыта работы» [8]. С криминалистической точки зрения врачебная ошибка определяется как «обусловленная объективными и субъективными факторами, взаимосвязанная со средой и в ней отображающаяся, возникающая и функционирующая в сфере здравоохранения из-за нарушения охраняемых уголовным законом правил оказания медицинской помощи сложная общественно опасная противоправная реальная динамическая повторяющаяся система действий и их последствий, обусловленных ненадлежащим выполнением медицинским работником своих профессиональных обязанностей» [18]. В судебной практике существует два понятия: «медицинская ошибка» и «несчастный случай в медицинской практике». При этом, с медицинской точки зрения характеризуется невозможностью правильно диагностировать заболевание или применением тактики лечения в связи с трудностями объективного и субъективного характера [15].

Ситуация в мире по вопросу медицинских ошибок и ятрогении аналогичная. Так согласно научным публикациям процент врачебных ошибок в США составляет 3–4 %, в Великобритании – 5 %, во Франции – 3 % [3]. На примере Российской Федерации видно, что в 2017 году в судебном порядке было проведено более 175 уголовных дел, связанных с качеством проведения мед. услуг и совершением ошибок медицинского характера, при этом в целом число обращений



составило более 6000, тогда как в 2018 году количество возбужденных дел было зарегистрировано свыше 2000. Медицинские ошибки можно условно разделить на диагностические, технические, лечебные, организационные и тактические [10]. Хотя по литературным данным существует много других видов классификации, при этом к ответственности врач будет привлечен только на основании юридических фактов вне зависимости от факторов, повлиявших на ситуацию [11].

Коммуникативные навыки занимают важное место во врачебной практике. И это обуславливается не только в налаживании контакта врача и пациента, но и во взаимодействии медицинского персонала внутри самого коллектива. При этом, как показывают исследования большая часть дефектов со стороны мед. Работников происходят не из-за низкого профессионализма медицинских работников, а по причине сбоя коммуникации между врачами и пациентами и конфликтами между ними [25]. Важно отметить, что в медицине жизнь и здоровье человека напрямую зависит от действий целого коллектива, состоящего из представителей разных отраслей здравоохранения. При этом увеличения количества специалистов для разбора конкретного случая снижает риск допущения ошибки на всех уровнях диагностики и лечения. Необходимо учитывать, что ошибки со стороны мед. работников возникают не только на уровне врачей и администрации, но также на уровне среднего и младшего медицинского персонала [17]. Так, например, нарушение взаимодействия между фармацевтами и провизорами или производителями лекарственных препаратов, проблема коммуникации между пациентами и их родителями или опекунами могут значительно повлиять на исход заболевания, не смотря на верно выставленный диагноз и правильно назначенную терапию [27].

*Кравченко Л.М.* в своей работе описывает чек-лист, состоящий из пяти вопросов (5 Ws), который позволяет снизить риски возникновения ошибки при использовании информации об пациенте: 1) Кто? Wer? (немецкий язык) – это фамилия и инициалы пациента, основные данные и диагноз; 2) Почему? Warum? – причина обращения (острое заболевание, несчастный случай, плановая операция и прочее); 3) Что? Was? – методы диагностики и выбор терапии; 4) Как? Wie? – оценка самочувствия больного и применение лечения; 5) Куда? Wohin? – решение вопроса о дальнейшей тактике лечения [4].

Существуют официальные протоколы лечения, правила оказания медицинской помощи, которых должен придерживаться врач, но не всегда эти методы терапии могут подойти данному пациенту, ведь это всё сугубо индивидуально, поэтому придерживаясь, данной позиции это в какой-то доле и может стать причиной совершения медицинской ошибки. Практика показывает, что на здоровье пациента влияют как субъективные и объективные факторы [21]. С целью юридической квалификации необходимо выявить субъективные и объективные причины ошибок в медицинской практике. Объективными причинами являются дисциплинарные дефекты, совершенные не умышленно по причине наличия пробелов в знаниях

или отсутствия необходимого стажа работы, такие как неполноценный осмотр, халатность и другие. Из субъективных причин можно выделить: нарушение этики и деонтологии медицинского работника, сбой коммуникации между коллегами или на уровне работы со средним мед. персоналом, применение несовременных методов диагностики и лечения [1].

В настоящее время медицина постоянно развивается и совершенствуются методы диагностики и лечения, но несмотря на это, дефекты и ошибки со стороны мед. работников имеют место быть. При этом, вопрос «врачебных ошибок» актуален не только для медицинских работников и самих пациентов, но и для специалистов юриспруденции, психологии, философии, а также общественных деятелей [19]. Случай возникновения дефекта оказания медицинской помощи не только нарушает взаимодействие между врачом, пациентом и его родственниками, но и может повлечь за собой за собой серьезные последствия: поставить под сомнения все регалии и достижения доктора, а в некоторых случаях привести к бесконечным судебным тяжбам. Ошибки возможны в работе различных профессий, но при этом дефекты в работе специалистов здравоохранения требуют особого внимания, так как врачебная ошибка может повлечь за собой недееспособность, инвалидность и летальный случай [5].

Любой врач может совершить ошибку, никто от этого не застрахован. Врач это в первую очередь такой же человек как и все люди, это не запрограммированная машина, которая в свою очередь тоже может дать сбой. Но так как врачевание это большая ответственность, это и обуславливает разумного отношения к своей профессии и заслуженного доверия пациента [16].

Люди разных профессий, которые так же несут ответственность за жизнь других людей, будь это водитель автотранспортного средства, пилот, авиадиспетчер, воспитатель, совершив одно неправильное действие, может сиюминутно подвергнуть смерти нескольких людей [14].

Резюмируя, необходимо осветить основные моменты вопроса медицинских ошибок:

1. Здравоохранение – это не область точных наук, риск возникновения ошибок очень высок. При этом, согласно литературным данным не существует точного понятия «врачебная ошибка», единого для всех медицинских работников.

2. Нужно четко различать стороны медицинской ошибки в виде простого несоблюдения медицинской этики, компетенций, небрежного отношения и преступного деяния. И этим вопросом занимается правовая сторона.

3. Такой фактор, как «случайность» в медицине тоже имеет место быть. Предугадать его бывает сложно, а вместе с ним и его последствия.

4. Особое внимание при совершении врачебных ошибок автоматически уделяется на такие ключевые моменты, как диагностика и лечения. И такое мнение уже само по себе не правильное, так как это еще больше ограничивает проблему поиска причины.

5. Во всех странах есть случаи ошибок со стороны мед. работников.



Таким образом, врачебная ошибка с точки зрения юриспруденции — это неумышленное нанесение ущерба здоровью пациента на различных этапах диагностики или лечения [6, 24].

**Цель:** оценить риски возникновения медицинских ошибок врачей разных профилей восточно-казахстанской области.

#### Материалы и методы исследования

В ходе исследования были проанализированы приказы, положения и иные документы действующего законодательства в сфере здравоохранения, а так же годовые отчеты в разрезе по специальностям, по причинам обращения граждан и обоснованности жалоб

Департамента контроля качества и безопасности товаров и услуг Восточно-Казахстанской области (далее – ДККБТУ ВКО) Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан за период 2014-2018 годы.

#### Результаты исследования

По результатам проведенного анализа данных годовых отчетов ДККБТУ ВКО за период 2014-2018 годы было выявлено, что лидирующие позиции занимают экспертизы, проведенные врачом терапевтом 199 (23,7%) и хирургом 149 (17,7%) случаев (Таблица 1).

Таблица 1.

#### Проведение экспертиз в рамках работы ДККБТУ ВКО за 2014-2018 годы в разрезе по специальностям.

(Conducting examinations within the framework of the work of the DQCSGS EKR for 2014-2018 in the context of specialties).

Специальность	2014	2015	2016	2017	2018	Итого
Педиатр	5 (3,7%)	4 (2,3%)	1 (0,5%)	3 (2,5%)	3 (1,3%)	16 (1,9%)
Акушер-гинеколог	12 (8,9%)	18 (10,5%)	36 (19,2%)	19 (15,6%)	30 (13,4%)	115 (13,9%)
Хирург	24 (17,9%)	41 (23,8%)	38 (20,2%)	13 (10,7%)	33 (14,7%)	149 (17,7%)
Терапевт	25 (18,7%)	41 (23,8%)	28 (14,9%)	31 (25,4%)	74 (33%)	199 (23,7%)
Суд.медэксперт	0	0	0	0	0	0
Неонатолог	7 (5,2%)	6 (3,5%)	14 (7,5%)	10 (8,2%)	21 (9,4%)	58 (6,9%)
Травматолог	10 (7,5%)	10 (5,8%)	8 (4,3%)	7 (5,7%)	11 (4,9%)	46 (5,4%)
Фтизиатр	7 (5,2%)	5 (2,9%)	5 (2,7%)	3 (2,5%)	1 (0,5%)	21 (2,5%)
Уролог	0 (0%)	1 (0,6%)	2 (1,1%)	0	1 (0,5%)	4 (0,5%)
Кардиолог	10 (7,5%)	0	4 (2,1%)	1 (0,8%)	6 (2,7%)	21 (2,5%)
Нейрохирург	5 (3,7%)	6 (3,5%)	8 (4,3%)	2 (1,6%)	0	21 (2,5%)
Онколог	2 (1,5%)	9 (5,2%)	2 (1,1%)	2 (1,6%)	7 (3,1%)	22 (2,6%)
Анестезиолог	2 (1,5%)	2 (1,2%)	3 (1,6%)	0	0	7 (0,8%)
Невропатолог	15 (11,2%)	21 (12,2%)	25 (13,3%)	18 (14,8%)	17 (7,6%)	96 (11,4%)
Окулист	0	0	3 (1,6%)	1 (0,8%)	0	4 (0,5%)
Нефролог	0	0	3 (1,6%)	0	0	3 (0,4%)
Гастрэнтеролог	0	0	1 (0,5%)	0	0	1 (0,1%)
Психиатр	7 (5,2%)	3 (1,7%)	0	2 (1,6%)	2 (0,9%)	14 (1,7%)
Стоматолог	3 (2,2%)	5 (2,9%)	7 (3,7%)	9 (7,4%)	5 (2,2%)	29 (3,5%)
Нарколог	0	0	0	0	2 (0,9%)	2 (0,2%)
Инфекционист	0	0	0	0	1 (0,5%)	1 (0,1%)
Рентгенолог	0	0	0	0	1 (0,5%)	1 (0,1%)
Организатор здравоохранения	0	0	0	0	9 (4,0%)	9 (1,1%)
Лаборант	0	0	0	1 (0,8%)	0	1 (0,1%)
<b>Итого</b>	<b>134</b>	<b>172</b>	<b>188</b>	<b>122</b>	<b>224</b>	<b>840</b>

В разрезе по специальностям по терапии наибольшее количество проверок в процентном отношении к другим специальностям было проведено в 2018 году - 74 (33,0%) экспертизы, при этом наименьшее количество было проведено в 2016 году - 25 случаев (14,9%). Аналогично, по хирургии больше количество экспертиз было проведено в 2015 году 41 (23,8%) и наименьшее – в 2014 году - 13 (10,7%) экспертизы. Следующее место занимают проверки, проведенные акушер-гинекологами за пятилетний период – 115 (13,9%) и невропатологами - 96 (11,4%) экспертиз. При этом, акушер-гинекологами наибольшее количество экспертиз среди других специальностей было проведено в 2016 году - 36 (19,2%) и наименьшее - в 2014 году 12 (8,9%) случаев. Невропатологами большее количество экспертиз по отношению к другим

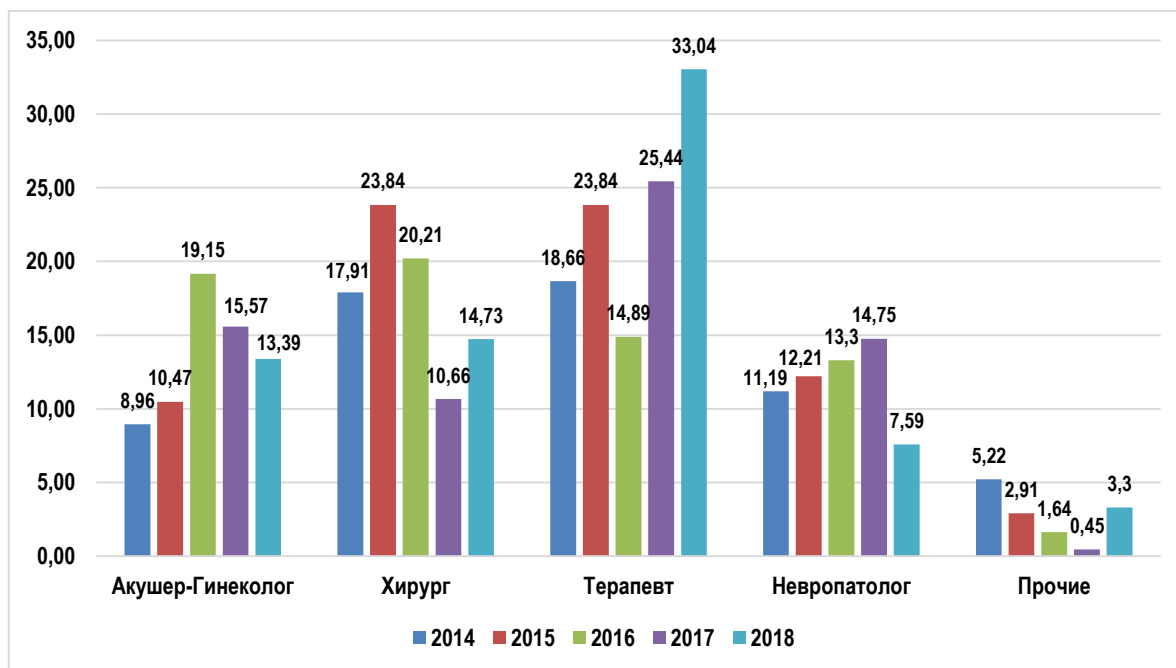
специальностям за год было проведено в 2017 году - 18 (14,8%) и наименьшее – в 2018 году 17 (7,6%).

Неонатологи за пятилетний период привлекались в 58 (6,9%) случаях, травматологи – в 46 (5,4%). При этом, неонатологии чаще привлекались в 2018 году, что составило - 21 (9,4%) экспертиза, тогда как реже, чем другие специалисты - в 2015 году - 6 (3,5%) случаев. Наибольшее количество экспертиз в разрезе по специальностям по травматологическому профилю было проведено в 2014 году - 10 (7,5%). За исследуемый период стоматологи были привлечены в 29 (3,5%) случаях, при этом в результате анализа было отмечено, что наибольшее количество проверок в течении года по данному направлению было проведено в 2017 году - 9 (7,4%) и наименьшее - в 2014 и 2018 годах - 3 (2,2%) и 5 (2,2%) случая соответственно.

По профилю «онкология» за 2014-2018 годы было проведено 22 (2,6%) проверки, тогда как фтизиаторы, кардиологи и нейрохирурги привлекались одинаково часто - в 21 (2,5%) случае. При этом важно отметить, что в 2018 году не было зарегистрировано проверок по нейрохирургическому профилю, а в 2015 году – по кардиологии. Проверки по педиатрии были зарегистрированы за пятилетний период в 16 (1,9%) случаях. На долю психиатрической службы пришлось - 14 (1,7%) случаев, при этом наибольшее количество экспертиз было проведено в 2014 году - 7 (5,2%), с годами отмечается снижение количества проводимых экспертиз психиатрами по отношению к остальным специальностям, при этом в 2016 году экспертиз зарегистрировано не было.

Эксперты по специальности «организация здравоохранения» активно стали привлекаться в 2018 года, тогда количество проверок составило - 9 случаев (4,0%), при этом в процентном соотношении к другим специальностям за пятилетний период это составило - 9 (1,1%) случаев.

По данным таблицы 1 видно, что другие специалисты были привлечены намного реже, чем вышеперечисленные. Так анестезиологи за пять лет привлекались в 7 (0,8%), урологи и нефрологи в 4 (0,5%) и 3 (0,4%) случаях соответственно. Однократно привлекались лаборанты, рентгенологи, инфекционисты и гастроэнтерологи (1 (0,1%).



**Рисунок 1. Результаты анализа годовых отчетов ДККБТУ ВКО в разрезе по специальностям.**

*(The results of the analysis of the annual reports of the DQCSGS EKR in the context of specialties).*

Таким образом, в результате анализа годовых отчетов ДККБТУ ВКО в разрезе по специальностям, было выявлено, что по обращениям физических и юридических лиц за 2014-2018 годы лидирующие позиции занимают экспертизы с привлечением врачей терапевтов - 199 случаев (23,7%), хирургов 149 случаев (17,7%) и акушер-гинекологов 115 (13,7%). Специалисты: невропатологи, неонатологи, травматологи также достаточно часто привлекались для проведения экспертиз – в 96 (11,4%), 58 (6,9%), 46 (5,5%) случаях соответственно (Рисунок 1).

В ходе нашего исследования также был проведен анализ годовых отчетов ДККБТУ ВКО за период 2014-2018 годы с учетом причин обращения граждан (Таблица 2,3).

При ведении учета обращений были учтены следующие виды причин:

1. Некачественное лечение и/или обследование.
2. Обоснованность выдачи листка нетрудоспособности.

3. Недостатки в организации приема больных.
4. Нарушение норм этики и деонтологии.
5. Нарушения, связанные с работой руководителей.
6. Жалобы на качество оказания высокоспециализированной помощи (ВСМП).
7. Жалобы на качество и обоснованность судебно-психиатрической экспертизы (СПЭ).
8. На качество и обоснованность судебно-наркологической экспертизы (СНЭ).
9. На качество и обоснованность военно-врачебной экспертизы (ВВЭ).
10. Взимание денежных средств пациента
11. Приобретение медикаментов, входящих в список жизненно важных лекарственных средств (ЖВЛС).
12. Прочие.

Таким образом, первым этапом были проанализированы причины обращения граждан в ДККБТУ ВКО за период 2014-2018 годы по службам терапии, хирургии и педиатрии (Таблица 2).

Таблица 2.

Причины обращения граждан в ДККБТУ ВКО за период 2014-2018 годы по службам терапии, хирургии и педиатрии.

(Reasons for citizens applying to the DQCSGS EKR for the period 2014-2018 for the services of therapy, surgery and pediatrics).

Профиль	Годы	Некачественное лечение, обследование,	Отказ в госпитализации	Обоснованность выдачи листка нетрудоспособности	Нарушение норм этики и деонтологии	нарушения, связанные с работой руководителей	на качество и обоснованность СПЭ	на качество и обоснованность СНЭ	взимание денежных средств с пациента	приобретение медикаментов, входящих в список ЖВЛС	прочие
Терапевтическая служба	2014	38 (76,0%)	1 (2,0%)	11 (22,0%)	0	0	0	0	0	0	0
	2015	45 (60,0%)	0	30 (40,0%)	0	0	0	0	0	0	0
	2016	52 (57,1%)	1 (1,1%)	36 (39,6%)	0	1 (1,1%)	0	1 (1,1%)	0	0	0
	2017	46 (47,9%)	1 (1,0%)	42 (43,8%)	2 (2,1%)	0	0	0	2 (2,1%)	1 (1,0%)	2 (2,1%)
	2018	131 (74,0%)	0	1 (0,6%)	15 (8,5%)	1 (0,6%)	0	0	7 (3,9%)	9 (5,1%)	13 (7,3%)
Хирургическая служба	2014	39 (84,8%)	0	6 (13,0%)	0	0	1 (2,2%)	0	0	0	0
	2015	53 (77,9%)	0	14 (20,6%)	0	0	0	0	1 (1,5%)	0	0
	2016	45 (76,3%)	1 (1,7%)	10 (16,9%)	1 (1,7%)	0	0	0	0	0	2 (3,4%)
	2017	40 (75,5%)	1 (1,9%)	7 (13,2%)	1 (1,9%)	0	0	0	0	0	4 (7,5%)
	2018	36 (85,7%)	0	0	3 (7,1%)	0	0	0	3 (7,1%)	0	0
Педиатрическая служба	2014	19 (95,0%)	0	1 (5,0%)	0	0	0	0	0	0	0
	2015	17 (94,4)	0	1 (5,6%)	0	0	0	0	0	0	0
	2016	18 (78,3%)	0	1 (4,3%)	2 (8,7%)	1 (4,3%)	0	0	1 (4,3%)	0	0
	2017	14 (87,5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (12,5%)
	2018	8 (72,75)	0	0	2 (18,2%)	1 (9,1%)	0	0	0	0	0

Анализ обращений по терапевтическому профилю показал, что наиболее частой причиной обращения послужило некачественное обследование и/или лечение, за 5 летний период частота проверок по этому направлению составила от 47,9% до 76,0%. Второй по частоте причиной послужила обоснованность выдачи листка нетрудоспособности, при этом наиболее часто обращения по данной причине были зарегистрированы в 2015 и 2017 годах – 30 (40,0%) и 42 (43,8%) экспертиз соответственно. Нарушение норм этики и деонтологии послужило причиной обращения наиболее часто в 2018 году - 15 (8,5%) случаев. По нарушениям, связанным с работой руководителей было зарегистрировано по 1 случаю в 2016 и 2018 годах, что составило 1,1% и 0,6% соответственно.

В результате анализа обращений хирургического профиля было выявлено, что наиболее часто граждане обращались с вопросом качества лечения и обследования, так в 2018 году процент таких обращений составил 85,7% в отношении других причин. При этом однократно причиной обращения послужил отказ в госпитализации в 2016 и 2017 годах – в 1 (1,7%) и 1 (1,9%) случаях соответственно. Достаточно чате причиной обращения была обоснованность выдачи листка нетрудоспособности, так в 2015 году было зарегистрировано 14 (20,6%) экспертиз. Нарушение норм этики и деонтологии было зарегистрировано однократно в период с 2016 по 2018 годы – 1 (1,7%), 1 (1,9%) соответственно. Обращения по поводу взимания денежных средств пациента были

зарегистрированы 2018 году - 3 (7.1%) случая, однократно в 2015 году (1 (1.5%), в другие года проверок по данному направлению не было. Проверок по нарушениям, связанным с работой руководителей, жалоб на качество и обоснованность СНЭ и приобретение медикаментов, входящих в список ЖВЛС проведено не было.

Аналогичный анализ работы педиатрической службы показал, что наибольшее количество проверок было проведено по причине некачественного обследования или лечения. Так в 2014 и 2015 годах количество экспертиз по данному направлению составило – 19 (95,0%) и 17 (94,4) случаев соответственно. По случаю обоснованности выдачи

листка нетрудоспособности эксперты привлекались однократно в 2014, 2015 и 2016 годах – 1 (5,0%), 1 (5,6%) и 1 (4,3%) случая соответственно. Нарушение норм этики и деонтологии было зарегистрировано дважды в 2016 (2 (8,7%) и 2018 (2 (18,2) годах. По нарушениям, связанным с работой руководителей проверки открывались однократно в 2016 (1 (4,3%)) и 2018 (1 (9,1%)) годах. В 2016 году однократно поступила жалоба по случаю взимание денежных средств пациента - 1 (4,4%) случай.

Далее в нашем исследовании был проведен анализ причин обращения за пятилетний период по специальностям «акушерство и гинекология» и «стоматология» и прочие (Таблица 3).

Таблица 3.

**Причины обращения граждан в ДККБТУ ВКО за период 2014-2018 годы по специальностям «акушерство и гинекология» и «стоматология» и прочие.**

(Reasons for citizens applying to the DQCSGS EKR for the period 2014-2018 in the specialties "obstetrics and gynecology" and "dentistry" and others).

Профиль	Годы	Некачественное лечение, обследование	Обоснованность выдачи листка нетрудоспособности	Недостатки в организации приема больных	Нарушение норм этики и деонтологии	на качество оказания ВСМП	на качество и обоснованность СПЭ	на качество и обоснованность СНЭ	взимание денежных средств пациента	прочие
Акушерство и гинекология	2014	25 (96,1%)	1 (3,8%)	0	0	0	0	0	0	0
	2015	31 (64,6%)	17 (35,4%)	0	0	0	0	0	0	0
	2016	29 (50,0%)	26 (45,6%)	1 (1,7%)	0	1 (1,7%)	0	0	0	0
	2017	18 (42,9%)	19 (45,2%)	0	1 (2,4%)	0	0	0	0	4 (9,5%)
	2018	11 (9,0%)	111 (91,0%)	0	0	0	0	0	0	0
Стоматологическая служба	2014	3 (100,0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
	2015	9 (90,0%)	1 (10,0%)	0	0	0	0	0	0	0
	2016	12 (85,7%)	1 (7,1%)	1 (7,1%)	0	0	0	0	0	0
	2017	4 (100,0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
	2018	8 (100,0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Прочие	2014	30 (85,7%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	0	0	1 (2,9%)	2 (5,7%)	0	0
	2015	33 (94,3%)	1 (2,9%)	0	0	0	0	1 (2,9%)	0	0
	2016	35 (94,6%)	1 (2,7%)	0	0	1 (2,7%)	0	0	0	0
	2017	29 (93,5%)	0	1 (3,2%)	0	0	0	0	1 (3,2%)	0
	2018	22 (50,0%)	0	0	0	1 (2,3%)	0	0	0	21 (47,7%)

По данным таблицы 3 прослеживается аналогичная ситуация – лидирующие причины обращений по специальности «акушерство и гинекология» занимают некачественное обследование и/или лечение, а также обоснованность выдачи листка нетрудоспособности. Так в 2014 году зарегистрировано наибольшее количество проверок по поводу качества мед.услуг – 25 (96,1%), в 2018 году больший процент открытых экспертиз был по поводу обоснованности выдачи листка нетрудоспособности – 111 (91,0%) случай. Однократно зарегистрирована проверка по поводу организации приема больных в 2016 году - 1 (1,7%) случай и по причине нарушения норм этики и деонтологии – 1 (2,4%) случай в 2017 году. На качество оказания ВСМП была открыта 1 (1,7%) проверка в 2016 году. В работе стоматологической службы наибольшее количество проверок было открыто по поводу некачественного оказания мед.услуг (обследование и/или лечение). Так в 2014, 2017 и 2018 годах число проверок составило 3 (100,0%), 4 (100,0%) и 8 (100,0%) экспертиз соответственно. В 2015 году однократно была зарегистрирована проверка по поводу обоснованности выдачи листка нетрудоспособности – 1 (10,0%) случай. В 2016 году по 1 (7,1%) проверке было открыто по поводу выдачи листка нетрудоспособности и организации приема больных. Экспертизы,

проведенные по другим специальностям, не имели принципиальных отличий в процентном соотношении между причинами обращений. В большинстве случаев, причиной послужило некачественное лечение и обследование, так в 2015 году это число составило 33 (94,3%), а в 2016 – 35 (94,6%) проверок. Важно отметить, что в 2014 и 2015 годах также имели место быть обращения на качество и обоснованность СНЭ – 2 (5,7%) и 1 (2,9%) случая соответственно. На качество оказания ВСМП были однократно открыты проверки в 2016 (1 (2,7%)) и 2018 (2,3%) годах.

В ходе нашего исследования был проведен анализ обоснованности обращений в ДККБТУ ВКО за период 2014-2018 годы (Таблица 4,5).

По представленным данным в таблице 4 видно, что в результате проведенных экспертиз по терапевтическому профилю за пятилетний период больший процент обращений были необоснованны. Так в 2018 году 91 (81,98%) случай были признаны не обоснованными и только 9 (8,1%) – обоснованными и 11 (9,9%) частично обоснованными.

Важно отметить, что соотношение обоснованности жалоб в 2016 году было иным, так 29 (31,9%) обращений были признаны обоснованными со стороны граждан, 10 (11,0%) – частично обоснованными и 52 (57,1%) необоснованными.

Таблица 4.

**Обоснованность обращения граждан в ДККБТУ ВКО за период 2014-2018 годы по службам терапии, хирургии и педиатрии.**

*(Reasonableness of citizens' appeal to the DQCSGS EKR for the period 2014-2018 for the services of therapy, surgery and pediatrics).*

Профиль	Годы	Обоснованно	Обоснованно частично	Необоснованно
Терапевтическая служба	2014	11 (22,0%)	6 (12,0%)	33 (66,0%)
	2015	17 (22,7%)	11 (14,7%)	47 (62,7%)
	2016	29 (31,9%)	10 (11,0%)	52 (57,1%)
	2017	27 (29,0%)	9 (9,7%)	57 (61,3%)
	2018	9 (8,1%)	11 (9,9%)	91 (82,0%)
Хирургическая служба	2014	12 (26,1%)	5 (10,9%)	29 (63,0%)
	2015	15 (22,1%)	7 (10,3%)	46 (67,7%)
	2016	17 (28,8%)	13 (22,0%)	29 (49,2%)
	2017	14 (26,4%)	11 (20,8%)	28 (52,8%)
	2018	5 (14,7%)	3 (8,8%)	26 (76,5%)
Педиатрическая служба	2014	4 (20,0%)	5 (25,0%)	11 (55,0%)
	2015	7 (38,9%)	6 (33,3%)	5 (27,8%)
	2016	6 (26,1%)	9 (39,1%)	8 (34,8%)
	2017	3 (18,8%)	7 (43,8%)	6 (37,5%)
	2018	4 (36,4%)	2 (18,2%)	5 (45,5%)

Аналогичная ситуация прослеживается при анализе жалоб по хирургическому профилю - большее количество экспертиз по заключению эксперта были необоснованными. За 2014 – 2018 годы на долю необоснованных жалоб пришлось от 49,2% (2016 год) до 26 (76,5%) (2018 год) случаев. При этом наибольшее количество обоснованных и частично обоснованных обращений пришлось на

2016 год – число экспертиз составило 17 (28,8%) и 13 (22,0%) соответственно.

По педиатрической службе картина несколько иная. Более высокие проценты приходятся на долю как необоснованных, так и частично обоснованных жалоб. При этом обоснованными были признаны обращения в 2015 и 2018 году – 7 (38,9%) и 4 (36,4%) случая соответственно.

Таблица 5.

**Обоснованность обращения граждан в ДККБТУ ВКО за период 2014-2018 годы по службам терапии, хирургии и педиатрии.***(Reasonableness of citizens' appeal to the DQCSGS EKR for the period 2014-2018 for the services of therapy, surgery and pediatrics).*

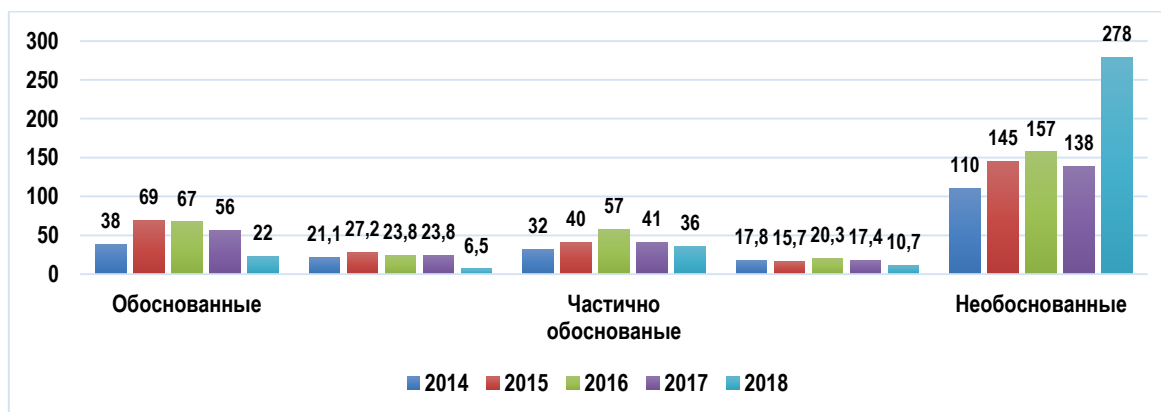
Профиль	Годы	Обоснованно	Обоснованно частично	Необоснованно
Акушерство и гинекология	2014	3 (11,5%)	9 (34,6%)	14 (53,9%)
	2015	16 (33,3%)	9 (18,8%)	23 (47,9%)
	2016	7 (12,3%)	15 (26,3%)	35 (61,4%)
	2017	7 (18,4%)	7 (18,4%)	24 (63,2%)
	2018	4 (3,5%)	7 (6,0%)	105 (90,5%)
Стоматологическая служба	2014	0	2 (66,7%)	1 (33,3%)
	2015	5 (50,0%)	3 (30,0%)	2 (20,0%)
	2016	2 (14,3%)	2 (14,3%)	10 (71,4%)
	2017	1 (25,0%)	1 (25,0%)	2 (50,0%)
	2018	0	3 (50,0%)	3 (50,0%)
Прочие	2014	8 (22,9%)	5 (14,3%)	22 (62,9%)
	2015	9 (25,7%)	4 (11,4%)	22 (63,0%)
	2016	6 (16,2%)	8 (21,6%)	23 (62,2%)
	2017	4 (12,9%)	6 (19,4%)	21 (67,7%)
	2018	0	10 (17,2%)	48 (82,8%)

При анализе обращений по профилю «акушерство и гинекология» было выявлено, что наибольшее количество жалоб были необоснованными. Так в 2018 году их количество составило 105 (90,5%). При этом в период с 2014 по 2017 годы в среднем были колебания от 47,9% (2015 год) до 63,2% (2017 год). Большая часть обоснованных обращений данного профиля пришлось на 2015 год, когда их число составило 16 (33,3%).

Анализ жалоб по стоматологии показал, что в 2015 году процент обоснованных обращений составил 5 (50,0%), при этом частично обоснованных - 3 (30,0%)

случая, и 2 (20,0%) не обоснованными. Далее соотношение менялось, процент необоснованных жалоб увеличивалось. Так в 2018 году среди всех обращений по данному профилю обоснованных жалоб зарегистрировано не было, тогда как, частично и необоснованные случаи составили по 3 (50,0%) обращения.

Таким образом, в 2014 году на долю обоснованных жалоб пришлось 38 (21,1%) экспертиз, при этом частично обоснованными - 32 (17,8%) и необоснованными 110 (31,1%) (Рисунок 2).

**Рисунок 2. Анализ обоснованности обращений в ДККБТУ ВКО за период 2014-2018 годы.***(Analysis of the validity of appeals to DQCSGS EKR for the period 2014-2018).*

Анализ обращений 2015 года показал, что обоснованными были признаны 69 (27,2%) случая, частично обоснованными 40 (15,7%) и необоснованными 145 (57,1%) случаев. 2016 год не имел существенных отличий в процентном соотношении, так обоснованы и частично обоснованы были обращения в 69 (27,2%) и 40 (15,7%) случаях соответственно, тогда как необоснованными по заключению эксперта были зафиксированы 145 (57,1%) обращений. В 2017 году обоснованных жалоб было 56 (23,8%), частично обоснованных - 41 (17,4%), на долю

необоснованных жалоб пришлось 138 (58,7%) экспертиз. Проведенный анализ обращений 2018 года показал, что обоснованных и частично обоснованных жалоб было зарегистрировано 22 (6,5%) и 36 (10,7%) соответственно, при этом необоснованных - 278 (82,7%) экспертиз.

**Обсуждение результатов исследования.**

Анализ полученных данных показал, что исследование вопроса врачебных дефектов и ошибок дает возможность изучить их причины и разработать профилактические мероприятия по снижению риска их

возникновения. По мнению Барина Е.Х. современные тенденции развития юриспруденции и науки в сфере здравоохранения требуют новых методов анализа как теории, так и практики, что представляет собой медико-юридическую проблему большого значения, решение которой актуально для правового поля и практической медицины. Понятия "врачебная ошибка" и "дефект медицинской помощи" изучаются на протяжении длительного времени в связи с широким использованием данных терминов [9, 11, 12]. Вместе с соавторами приводят несколько примеров классификации медицинских ошибок, при этом отмечают, что наиболее частыми причинами медицинских ошибок являются: низкий профессионализм (качество оказываемых мед.услуг) – в 24,7% случаях; недостаточно полная диагностика пациентов - 14,7%; нарушение этики и деонтологии при общении с пациентом - 14,1%; вопросы организационного характера - 13,8%; ошибки оценки общего соматического статуса пациента - 2,6%. Полученные результаты в ходе нашего исследования имели сопоставимые данные с литературными данными.

Доктор юридических наук Лопатина Т. М. считает врачебную ошибку дефектом оказания медицинской помощи. Учитывая данные проведенного нами анализа, не можем с ней не согласиться – некачественно проведенные диагностические и лечебные мероприятия – одна из основных причин обращений граждан (в среднем выше 50,0% случаев). Также Лопатина Т.М. рекомендует использование искусственного интеллекта при оказании медицинской услуги, что поможет снизить риск ошибок диагностики и индивидуального выбора препаратов и прочее [7, 26].

Криминалист Тузлукова М.В. также затрагивает тему медицинских ошибок как в своем диссертационном исследовании так и во множестве публикаций данного направления. При этом называет это умышленным или неосторожным деянием медицинских сотрудников, которые нарушают принципы и условия, прописанные в протоколах лечения и диагностики, а также идут в разрез с установленными конституцией законодательными актами, которые важны при исполнении своих профессиональных обязанностей, что ставит под угрозу здоровье граждан [18]. В целом это достаточно справедливо, учитывая, что в Республике Казахстан, и в частности доктора и эксперты ВКО, работающие над обращениями, действуют исключительно в рамках законодательства и нормативно-правовых актов (НПА), используя утвержденные протокола лечения и данные доказательной медицины. По данным диссертационного исследования М.В. Тузлуковой более 70% разбирательства по поводу жалоб в отношении действий врачей приостанавливаются до передачи дела в суд. По результатам нашей работы также большая часть обращений являются необоснованными (60-70% в среднем). При этом она отмечает, что только 15% случаев обращения на непрофессиональные действия докторов признаны обоснованными [18]. Важно отметить, что процент обоснованных жалоб по заключениям экспертов в разрезе по специальностям за

5-летний период в нашем исследовании в среднем также не превысил 20%.

Еще в 2010 году Тихомиров А. в своей работе писал о проблемах медицинского права и рисках возникновения ошибок со стороны врачей при оказании медицинской помощи. В целом, отмечал, что это обусловлено недочетами и отсутствием специфических инструментов правовой оценки судебной медицинской экспертизы и процессуальных механизмов их верификации [9, 17]. В ходе нашего исследования за основу были взяты заключения экспертов, в выводах которых часто упоминается необходимость знания и соблюдения НПА на всех уровнях оказания медицинской помощи, что подтверждает значимость правовой квалификации в снижении риска возникновения медицинских ошибок.

### Заключение

В результате анализа годовых отчетов ДККБТУ ВКО в разрезе по специальностям, было выявлено, что по обращениям физических и юридических лиц за 2014-2018 годы лидирующие позиции занимает экспертизы с привлечением врачей терапевтов - 199 случаев (23,7%), хирургов 149 случаев (17,7%) и акушер-гинекологов 115 (13,7%). Специалисты: невропатологи, неонатологи, травматологи также достаточно часто привлекались для проведения экспертиз – в 96 (11,4%), 58 (6,9%), 46 (5,5%) случаях соответственно.

В рамках данной работы был проведен анализ отчетов терапевтической, хирургической, педиатрической и стоматологической служб, а также стат.отчетов по профилю «Акушерство и гинекология» за 5-летний период с разделением по причинам обращения в ДККБТУ ВКО и их обоснованности. При этом во всех разделах большое количество обращений на «некачественное лечение», «обоснованность выдачи листа нетрудоспособности», «нарушение норм этики и деонтологии», «взимание денежных средств с пациента». При этом стоит отметить, что большее количество экспертиз признаны «необоснованными» в вердикте врача-эксперта, тогда как «обоснованные» и «частично обоснованные» обращения физических и юридических лиц зарегистрированы в равных долях.

Таким образом, в результате исследования было выявлено, что наибольший риск возникновения врачебной ошибки может присутствовать у пациентов, получающих терапевтическую, хирургическую помощь, как на стационарном, так и на амбулаторном уровнях, в 23,7% и 17,7% случаев соответственно. Риски возникновения ошибок у акушер-гинекологов и неонатологов в среднем составляет 13,5% и 6,8% соответственно. Работу данных специалистов необходимо совершенствовать с учетом заключений экспертов в работе по обоснованным обращениям рожениц в службы контроля.

При этом, необходимо уделять особое внимание контролю качества оказываемых услуг и обоснованности выдачи листов нетрудоспособности. В мед.учреждениях различного профиля желательно осуществлять контроль в несколько этапов: врач - заведующий отделением – зам.директора по качеству или иному аналогичному направлению, а также привлекать средний мед. персонал (старшая

мед.сестра). Данный метод контроля позволит снизить количество обращений по этим причинам.

Этика и деонтология, актуальны по всем специальностям, периодические профилактические беседы, тренинги или обучения с привлечением психологов или психотерапевтов на каждом этапе работы лечебных учреждений помогут наладить процесс взаимодействия и удовлетворить все ожидания пациента, при этом снизить риски возникновения врачебных ошибок данного направления.

Антикоррупционный комитет или иной орган, выполняющий данные функции, регулярно должен проводить профилактические беседы в отношении взимания средств с пациента в «личном порядке» (не через кассу) и/или без учета тарификатора учреждения. Дальнейшее изучение проблемы риска медицинских ошибок будет продолжено, результаты освещены.

#### **Вклад авторов:**

*Адылханов Т.А.*, д.м.н., профессор, заведующий кафедры клинической и радиационной онкологии НАО "Медицинский университет Семей" - научное руководство, концепция исследования, тел. +7-701-503-44-07, e-mail: [tasbolat.adylkhanov@nao-mus.kz](mailto:tasbolat.adylkhanov@nao-mus.kz).

*Андреева О.Б.* - научное руководство, критический анализ, научное сопровождение статьи, статистическая обработка материала.

*Рахманкулова А.М., Уағызханқызы Ж.* - менеджмент ресурсов исследования, формальный анализ.

*Кабькенова М.Е., Ергалиева К.Н., Әсемжанова Ә.Е.* - набор данных, написание дrafта статьи.

*Саяпина Е.С.* - ревизия дrafта статьи, концептуализация исследования.

*Тұрсымбаева Т.А., Калдыкулова А.Ж.* - программное обеспечение анализа данных.

*Камаданова Д.Е., Боранбаева Ж.М.* - набор данных, ревизия статьи.

**Финансирование.** Источников финансирования нет.

**Конфликта интересов** нет.

*Авторы заверяют, что результаты данного исследования не были опубликованы ранее в других изданиях и не находятся на рассмотрении в других издательствах.*

#### **Литература:**

1. *Багмет А.М., Черкасова Л.И.* Тактика и методика расследования причинения смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения медицинскими работниками своих профессиональных обязанностей. Учебное пособие, – 2013. – 139 с.

2. *Баринев Е.Х. и др.* Юридическая квалификация дефектов оказания медицинской помощи и врачебных ошибок - помощь практическому здравоохранению // Медицинское право. 2010. №. 5. С. 3-8.

3. *Батюкова В.Е.* Об ответственности врачей за допущенные ошибки // Государственная служба и кадры. 2019. №. 1. С. 108-110

4. *Варданян Г.Д. и др.* Врачебные ошибки: современное состояние проблемы // Армянская медицина. 2019. Т. 59. №. 4. С. 105-120.

5. *Зарецкий М.М., Черникова Н.М.* Врачебная ошибка: невежество или халатность? // Новости медицины и фармации. 1-2 (267-268) 2009. – № 2.

6. *Ибатулина Ю.Ф.* Ненадлежащее исполнение профессиональных обязанностей медицинскими работниками и врачебная ошибка: уголовно-правовой аспект // Российский следователь. 2010. №. 1. С.12.

7. *Костикова Е.О.* Возмещение вреда, причиненного жизни или здоровью граждан вследствие медицинской ошибки. М.: НОУ ВПО «ИМПЭ им. А.С. Грибоедова. 2009. –11 с.

8. *Кравченко Л.М.* Проблемы коммуникации в медицине как ведущая причина врачебных ошибок // Colloquium - journal. – Голопристанський міськрайонний центр зайнятості, 2019. №. 7. 31 с.

9. *Лопатина Т.М.* Профессиональная ошибка в условиях функционирования право цифровой медицины // Российское право: Образование. Практика. Наука. 2019. №. 5. С. 68-74.

10. *Панков А.А., Исаев А.А., Ермолаева Е.В.* Риски в медицине. Бюллетень медицинских интернет-конференций. – Общество с ограниченной ответственностью «Наука и инновации», 2015. Т.5. №.12. 1568 с.

11. *Сергеев Ю.Д., Козлов С.В.* Основные виды дефектов оказания медицинской помощи (по данным комиссионных судебно-медицинских экспертиз) // Медицинское право. 2012. №. 3. С. 35-38.

12. *Субботина Е.В.* Критерии установления пределов осуществления субъективных гражданских прав // Вестник Магнитогорского государственного технического университета им. ГИ Носова. 2010. №.3. С. 24-28.

13. *Субботина Е.В.* Характеристика шиканы как формы злоупотребления правом // Юрист. 2013. №.5. С. 37-40.

14. *Султанов И.Я.* Некоторые этические и правовые аспекты проблемы врачебных ошибок в свете истории медицины // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2001. №.1. С. 54-60.

15. *Сучков А.В.* Анализ дефиниций понятия "врачебная ошибка", с целью формулирования определения "профессиональные преступления медицинских работников" // Медицинское право. 2010. №. 5. С. 45-50.

16. *Сучкова Т.Е., Семенов А.В.* О юридической ответственности медицинских работников при совершении ими профессиональных правонарушений // Вестник Вятского государственного университета. 2011. №. 2-1. С. 91-98.

17. *Тихомиров А.В.* Проблемы правовой квалификации вреда здоровью при оказании медицинских услуг. Автореф. канд. диссерт. 2008. 180 с.

18. *Тузлукова М.В.* Актуальные вопросы расследования ятрогенных преступлений // Вестник Московского университета МВД России. 2012. №.11. 35с.

19. *Battard J.* Nonpunitive response to errors fosters a just culture // Nursing management. 2017. Vol. 48. №. 1. pp. 53-55.

20. *Becher E.C., Chassin M.R.* Improving quality, minimizing error: making it happen // Health Affairs. 2001. Vol. 20. №. 3. pp. 68-81.

21. *Bouldin E.D. et al.* Falls among adult patients hospitalized in the United States: prevalence and trends // Journal of patient safety. 2013. Vol. 9. №. 1. p. 13.



22. *Delacroix R.* Exploring the experience of nurse practitioners who have committed medical errors: A phenomenological approach // *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 2017. Vol. 29. №. 7. pp. 403-409.

23. *Donaldson M.S. et al. (ed.)*. To err is human: building a safer health system. – National Academies Press, 2000. Vol. 6. pp. 27 – 32.

24. *Helo S., Moulton C.A.* Complications: acknowledging, managing, and coping with human error // *Translational andrology and urology*. 2017. Vol. 6. №. 4. p. 773.

25. *Hines S., Kynoch K., Khalil H.* Effectiveness of interventions to prevent medication errors: an umbrella systematic review protocol // *JB I database of systematic reviews and implementation reports*. 2018. Vol. 16. №. 2. pp. 291-296.

26. *James J.T.* A new, evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care // *Journal of patient safety*. 2013. Vol. 9. №. 3. pp. 122-128.

27. *Kellogg K.M. et al.* Our current approach to root cause analysis: is it contributing to our failure to improve patient safety? // *BMJ quality & safety*. 2017. Vol. 26. №. 5. – pp. 381-387.

28. *Mascioli S., Carrico C.B.* Spotlight on the 2016 national patient safety goals for hospitals // *Nursing 2020 Critical Care*. 2016. Vol. 11. №. 6. pp. 19-22.

29. *Oyebode F.* Clinical errors and medical negligence // *Medical Principles and Practice*. 2013. Vol. 22. №.4. pp. 323-333.

30. *Palojoki S. et al.* Electronic health record-related safety concerns: a cross-sectional survey of electronic health record users // *JMIR medical informatics*. 2016. Vol. 4. №. 2. p. 13.

31. *Revelas A.* Healthcare-associated infections: A public health problem // *Nigeria medical journal: journal of the Nigeria Medical Association*. 2012. Vol. 53. №. 2. p. 59.

32. *Robertson J.J., Long B.* Suffering in silence: medical error and its impact on health care providers // *The Journal of emergency medicine*. 2018. Vol. 54. №. 4. pp. 402-409.

33. *Saleem A. M. et al.* Initial assessment of patient handoff in accredited general surgery residency programs in the United States and Canada: a cross-sectional survey // *Canadian Journal of Surgery*. 2015. Vol. 58. №. 4. p. 269.

34. *Singh H. et al.* The global burden of diagnostic errors in primary care // *BMJ quality & safety*. 2017. Vol. 26. №. 6. pp. 484-494.

35. *Tarrac S.E.* Medical Error and Harm: Understanding, Prevention, and Control // *Aorn Journal*. 2011. Vol. 4. №. 93. p. 513.

36. *Wolf Z.R. et al.* Nursing student medication errors involving tubing and catheters: A descriptive study // *Nurse Education Today*. 2009. Vol. 29. №. 6. pp. 681-688.

## References

1. *Bagmet A.M., Cherkasova L.I.* *Taktika i metodika rassledovaniya prichineniya smerti po neostorozhnosti vsledstvie nenadlezhashchego ispolneniya meditsinskimi rabotnikami svoikh professional'nykh obyazannostei* [Tactics and methods of investigation of death caused by negligence due to improper performance by medical

workers of their professional duties]. *Uchebnoe posobie [Tutorial]*, 139 p. – 2013. – p. 58 [in Russian].

2. *Barinov E.H. i dr.* *Yuridicheskaya kvalifikatsiya defektov okazaniya meditsinskoj pomoshchi i vrachebnykh oshibok - pomosch' prakticheskomu zdravookhraneniyu* [Legal qualification of defects in the provision of medical care and medical errors - assistance to practical health care]. *Meditsinskoe pravo* [Medical law]. 2010. №. 5. pp. 3-8 [in Russian].

3. *Batyukova V.E.* *Ob otvetstvennosti vrachei za dopuschennye oshibki* [About the responsibility of doctors' mistakes for the service made mistakes]. *Gosudarstvennaya sluzhba i kadry* [Civil service and personnel]. 2019. №. 1. pp. 108-110 [in Russian].

4. *Vardanyan G.D. i dr.* *Vrachebnye oshibki: sovremennoe sostoyanie problem* [Medical errors: current state of the problem]. *Armenyanskaya meditsina* [Armenian medicine]. 2019. Vol. 59. №. 4. pp. 105-120 [in Russian].

5. *Zareckij M.M., Chernikova N.M.* *Vrachebnaya oshibka: nevezhestvo ili khalatnost'?* [Medical error: ignorance or negligence?]. *Novosti meditsiny i farmatsii*. (News of Medicine and Pharmacy). 1-2 (267-268) 2009. – №. 2 [in Russian].

6. *Ibatulina Yu.F.* *Nenadlezhashee ispolnenie professional'nykh obyazannostei meditsinskimi rabotnikami i vrachebnaya oshibka: ugovovno-pravovoi aspekt* [Improper performance of professional duties by health workers and medical error: criminal law aspect]. *Rossiiskii sledovatel'* [Russian investigator]. 2010. №. 1. p. 12 [in Russian].

7. *Kostikova E.O.* *Vozmeschenie vreda, prichinnogo zhizni ili zdorov'yu grazhdan vsledstvie medicinskoj oshibki* [Compensation for harm caused to the life or health of citizens as a result of a know-how of a medical error]. *M.: NOU VPO «IMPiE im. A.S. Griboedova*. 2009. p.11 [in Russian].

8. *Kravchenko L.M.* *Problemy kommunikatsii v meditsine kak vedushchaya prichina vrachebnykh oshibok* [Communication problems in medicine as a leading cause of medical errors]. *Colloquium-journal. – Golopristans'kii mis'kraionnii centr zanyatosti* [Colloquium-journal. - Holopristansky mis'kraionnij center zajnyatosti], 2019. №. 7 p. 31 [in Russian].

9. *Lopatina T.M.* *Professional'naya oshibka v usloviyakh funktsionirovaniya tsifrovoi meditsiny* [Professional error in the functioning of digital medicine]. *Rossiiskoe pravo: Obrazovanie. Praktika. Nauka* [Russian law: Education. Practice. The science]. 2019. №. 5. pp. 68-74 [in Russian].

10. *Pankov A.A., Isaev A.A., Ermolaeva E.V.* *Riski v meditsine* [Risks in medicine]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferencii. – Obschestvo s ogranichennoi otvetstvennost'yu «Nauka i innovatsii»* [Limited Liability Company "Science and Innovations"], 2015. Vol. 5. №. 12. – 1568 [in Russian].

11. *Sergeev Yu.D., Kozlov S.V.* *Osnovnye vidy defektov okazaniya meditsinskoj pomoshchi (po dannym komissionnykh sudebno-meditsinskikh ekspertiz)* [The main types of defects in the provision of medical care (according to Commission forensic medical examinations)]. *Meditsinskoe pravo* [Medical law]. 2012. №. 3. pp. 35-38 [in Russian].

12. Subbotina E.V. Kriterii ustanovleniya predelov osushchestvleniya sub"ektivnykh grazhdanskikh prav [Criteria for setting limits on the exercise of subjective civil rights]. *Vestnik Magnitogorskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta im. G.I. Nosova* [Bulletin of the Magnitogorsk State Technical University G.I. Nosova]. 2010. №. 3. pp. 24-28 [in Russian].
13. Subbotina E.V. Kharakteristika shikany kak formy zloupotrebleniya pravom [Characteristic of chicanes as a form of abuse of law]. *Yurist* [Lawyer]. 2013. №. 5. pp. 37-40. [in Russian].
14. Sultanov I.Ya. Nekotorye aspekty eticheskikh i vrachebnykh pravovykh aspekty v problemy vrachebnykh istorii oshibok v svete istorii universiteta mediciny [Some aspects of ethical and medical legal aspects in the problem of medical history of errors in the journal of medical history of the University of medicine]. *Vestnik narodov Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina* [Bulletin of the peoples of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine]. 2001. №. 1. pp. 54-60 [in Russian].
15. Suchkov A.V. Analiz definitsii ponyatiya "vrachebnaya oshibka", s tsel'yu formulirovaniya opredeleniya "professional'nye prestupleniya meditsinskikh rabotnikov" [Analysis of definitions of the concept "medical error", in order to formulate the definition of "professional crimes of medical workers"]. *Meditsinskoe pravo* [Medical law]. 2010. №. 5. pp. 45-50 [in Russian].
16. Suchkova T.E., Semeno A.V. O yuridicheskoi otvetstvennosti meditsinskikh rabotnikov pri sovershenii imi professional'nykh pravonarushenii [About legal liability of medical workers when they commit professional offenses]. *Vestnik Vyatskogo gosudarstvennogo universiteta* [Vyatka State University Bulletin]. 2011. №. 2-1. pp. 91-98. [in Russian].
17. Tihomirov A.V. *Problemy pravovoi kvalifikatsii vreda zdorov'yu pri okazanii meditsinskikh uslug* [Problems of legal qualification of harm to health in the provision of medical services]. Kand. dissertat [Cand. Dissertate.] – 2008. – 160 p. [in Russian]
18. Tuzlukova M.V. Aktual'nye voprosy rassledovaniya yatrogennykh prestuplenii [Topical issues of investigation of iatrogenic crimes]. *Vestnik Moskovskogo str universiteta MVD Rossii* [Bulletin of the Moscow University of the Ministry of Internal Affairs of Russia]. 2012. №.11. - pp. 35 [in Russian].
19. Battard J. Nonpunitive response to errors fosters a just culture. *Nursing management*. 2017. Vol. 48. №.1. pp. 53-55.
20. Becher E.C., Chassin M.R. Improving quality, minimizing error: making it happen. *Health Affairs*. 2001. Vol. 20. №.3. pp. 68-81.
21. Bouldin E.D. et al. Falls among adult patients hospitalized in the United States: prevalence and trends. *Journal of patient safety*. 2013. Vol. 9. №. 1. 13 p.
22. Delacroix R. Exploring the experience of nurse practitioners who have committed medical errors: A phenomenological approach. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 2017. Vol. 29. №.7. pp. 403-409.
23. Donaldson M.S. et al. *To err is human: building a safer health system*. – National Academies Press, 2000. – Vol. 6. pp. 27 – 32.
24. Helo S., Moulton C.A. Complications: acknowledging, managing, and coping with human error. *Translational andrology and urology*. 2017. Vol. 6. №.4. p. 773.
25. Hines S., Kynoch K., Khalil H. Effectiveness of interventions to prevent medication errors: an umbrella systematic review protocol. *JBI database of systematic reviews and implementation reports*. 2018. Vol. 16. №. 2. pp. 291-296.
26. James J.T. A new, evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care. *Journal of patient safety*. 2013. Vol. 9. №. 3. pp. 122-128.
27. Kellogg K.M. et al. Our current approach to root cause analysis: is it contributing to our failure to improve patient safety? *BMJ quality & safety*. 2017. Vol. 26. №. 5. pp. 381-387.
28. Mascioli S., Carrico C. B. Spotlight on the 2016 national patient safety goals for hospitals. *Nursing. 2020 Critical Care*. 2016. Vol. 11. №. 6. pp. 19-22.
29. Oyebode F. Clinical errors and medical negligence // *Medical Principles and Practice*. 2013. Vol. 22. №. 4. pp. 323-333.
30. Palojoki S. et al. Electronic health record-related safety concerns: a cross-sectional survey of electronic health record users. *JMIR medical informatics*. 2016. Vol. 4. №. 2. p. 13.
31. Revelas A. Healthcare-associated infections: A public health problem. *Nigerian medical journal: journal of the Nigeria Medical Association*. 2012. Vol. 53. №. 2. p. 59.
32. Robertson J.J., Long B. Suffering in silence: medical error and its impact on health care providers. *The Journal of emergency medicine*. 2018. Vol. 54. №. 4. pp. 402-409.
33. Saleem A.M. et al. Initial assessment of patient handoff in accredited general surgery residency programs in the United States and Canada: a cross-sectional survey. *Canadian Journal of Surgery*. 2015. Vol. 58. №. 4. p. 269.
34. Singh H. et al. The global burden of diagnostic errors in primary care. *BMJ quality & safety*. 2017. Vol. 26. №. 6. pp. 484-494.
35. Tarrac S.E. Medical Error and Harm: Understanding, Prevention, and Control. *Aorn Journal*. 2011. Vol. 4. №. 93. p. 513.
36. Wolf Z. R. et al. Nursing student medication errors involving tubing and catheters: A descriptive study. *Nurse Education Today*. 2009. Vol. 29. №. 6. pp. 681-688.

**Контактная информация:**

**Андреева Ольга Борисовна** - докторант PhD, ассистент кафедры клинической и радиационной онкологии НАО "Медицинский университет Семей".

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

**E-mail:** olga.andreyeva@nao-mus.kz

**Телефон:** +7-705-125-30-90

Получена: 15 июня 2020 / Принята: 20 июля 2020 / Опубликовано online: 31 августа 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.4.012

УДК 616.831.9-008.6

## К ВОПРОСУ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ

**Ольга В. Пономарева<sup>1</sup>, Алина Р. Батулина<sup>1</sup>, Елена А. Карасева<sup>1</sup>,  
Кира А. Агеева<sup>1</sup>, Владимир А. Мартынов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Россия.

### Резюме

**Введение.** Исход бактериальных (гнойных) менингитов зависит от своевременно начатой антибактериальной терапии, поэтому важно сразу дифференцировать гнойный менингит от серозного для начала эмпирической антибиотикотерапии. Довольно часто госпитализация больных менингитом в профильный стационар отсрочена из-за того, что на догоспитальном этапе устанавливаются такие диагнозы как: ОРВИ, ОНМК, эпилепсия, ЧМТ и другие. В данной статье рассматривается вопрос ранней диагностики бактериального менингита. Мы предлагаем оценочный чек-лист, используя который можно вовремя заподозрить наличие бактериального менингита у пациента.

**Цель исследования:** определить значимые признаки для ранней диагностики бактериальных менингитов по клинике, данным люмбальной пункции и анализам крови.

**Материалы и методы:** проведен ретроспективный анализ 32 историй болезни пациентов с бактериальными и серозными менингитами, для статистического анализа использовались программы Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США) и Statistica 10 (StatSoftInc., США).

**Результаты исследования.** В ходе работы выявлены наиболее значимые отличительные признаки гнойного менингита от серозного: нарушение сознания, уровень лейкоцитов крови  $> 10 \times 10^9$  кл/л, цитоз ликвора  $> 150$  кл/мкл, количество нейтрофилов в ликворе  $> 30\%$  ( $p < 0,05$ ).

**Выводы:** Диагностика бактериальных менингитов должна проводиться комплексно. Осмотр больного и минимальный набор лабораторных исследований (цитоз ликвора, количество нейтрофилов в ликворе, лейкоциты крови) вполне достаточны для оценки риска возможности бактериального менингита и, следовательно, назначения антибиотикотерапии в кратчайшие сроки.

**Ключевые слова:** *бактериальный менингит, асептический менингит, осложнения, дифференциальная диагностика.*

### Abstract

## TO THE ISSUE OF EARLY DIAGNOSIS OF BACTERIAL MENINGITIS

**Olga V. Ponomareva<sup>1</sup>, Alina R. Batulina<sup>1</sup>, Elena A. Karaseva<sup>1</sup>,  
Kira A. Ageeva<sup>1</sup>, Vladimir A. Martynov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.

**Introduction.** The outcome of bacterial (purulent) meningitis depends on the timely initiation of antibiotic therapy, therefore it is important to immediately distinguish purulent meningitis from aseptic and begin empirical antibiotic therapy. Often, hospitalization of patients with meningitis in a specialized hospital is delayed due to the fact that at the prehospital stage such diagnoses as ARVI, stroke, epilepsy, head injury and others are established. This article addresses the issue of early diagnosis of bacterial meningitis. We offer a checklist, using which you can suspect the presence of bacterial meningitis in the patient on time.

**Objective:** to identify significant signs for the early diagnosis of bacterial meningitis according to the clinic, lumbar puncture and blood tests.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of 32 cases of patients with bacterial and aseptic meningitis, Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, USA) and Statistica 10 (StatSoftInc., USA)

**Results.** During the work we revealed the most significant distinguishing signs of purulent meningitis from aseptic meningitis: impaired consciousness, blood leukocyte level  $> 10 \times 10^9$  cell / l, cerebrospinal fluid cytos  $> 150$  cell /  $\mu$ l, the number of neutrophils in cerebrospinal fluid  $> 30\%$  ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** Diagnosis of bacterial meningitis should be carried out comprehensively. Examination of the patient and a minimum set of laboratory tests (cytosis of cerebrospinal fluid, the number of neutrophils in the cerebrospinal fluid, white blood cells) are quite sufficient to assess the risk of bacterial meningitis and, therefore, the appointment of antibiotic therapy as soon as possible.

**Keywords:** *bacterial meningitis, aseptic meningitis, complications, differential diagnosis.*

Түйіндеме

**ІРІНДІ МЕНИНГИТТЕРДІҢ ЕРТЕ ДИАГНОСТИКАСЫ СҰРАҒЫНА****Ольга В. Пономарева<sup>1</sup>, Алина Р. Батулина<sup>1</sup>, Елена А. Карасева<sup>1</sup>,  
Кира А. Агеева<sup>1</sup>, Владимир А. Мартынов<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Академик И.П. Павлов атындағы Рязань мемлекеттік медицина университеті,  
Рязань, Ресей Федерациясы.

**Кіріспе.** Бактериальды менингиттердің (ірінді) жазылуы антибиотикалық терапияның уақытында басталуына байланысты, сол себепті эмпирикалық антибиотикотерапияның басталуы үшін бірден ірінді менингитті серозды менингиттен дифференциация жасау маңызды болып саналады. Жиі менингиті бар науқастарды профильді ауруханаға госпитализациялау ауруханаға жатқызылмай тұрған кезеңде ЖРВИ, МЖҚБ (ОНМК), БСЖ (ЧМТ) және т.б. диагноздардың қойылуына байланысты кешеуілдейді.

Бұл статьяда бактериальды менингиттің ерте диагностикасы жайлы сұрақтар қарастырылады. Біз науқастарда бактериальды менингиттердің дереу уақытында анықтауға болатын бағалау чек-парақтарын ұсынамыз.

**Зерттеу мақсаты:** бактериальды менингиттің клиникалық көрінісі, люмбальды пункция, ЖҚА арқылы ерте диагностикалайтын маңызды белгілерді анықтау.

**Материалдар мен әдістер:** бактериальды және серозды менингиті бар науқастарға 32 ауру тарихынан ретроспективті анализ жүргізілді, статистикалық анализге Microsoft Office Excell 2016 (Microsoft, США) және Statistica 10 (Statsoft Inc, США) программалары қолданылды.

**Зерттеу қорытындылары:** жұмыс барысында ірінді менингиттің серозды менингиттен ерекшеленетін белгілер анықталды: ес бұзылысы, қанда лейкоциттердің деңгейі  $> 10 \times 10^9$  кл/л, ликвор цитозы  $> 150$  кл/мкл, ликворда нейтрофильдер көлемі  $> 30\%$  ( $p < 0,05$ ).

**Қорытынды:** бактериальды менингиттің диагностикасы комплексті түрде жүргізілуі керек. Бактериальды менингиттің анықталуына және қысқа уақытта АБ терапияның тағайындалуына науқастарды қарау және минималды лабораторлы зерттеулер (ликвор цитозы, ликворда нейтрофилдер көлемі, қанда лейкоциттер) анықтау жеткілікті.

**Түйінді сөздер:** бактериальды менингит, асептикалық менингит, асқыну, салыстырмалы диагностика.

**Библиографическая ссылка:**

Пономарева О.В., Батулина А.Р., Карасева Е.А., Агеева К.А., Мартынов В.А. К вопросу ранней диагностики гнойных менингитов // Наука и Здоровоохранение. 2020. 4 (Т.22). С. 119-125. doi 10.34689/SH.2020.22.4.012

Ponomareva O.V., Batulina A.R., Karaseva E.A., Ageeva K.A., Martynov V.A., To the issue of early diagnosis of bacterial meningitis // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 4, pp. 119-125. doi 10.34689/SH.2020.22.4.012

Пономарева О.В., Батулина А.Р., Карасева Е.А., Агеева К.А., Мартынов В.А. Ірінді менингиттердің ерте диагностикасы сұрағына // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 4 (Т.22). Б. 119-125. doi 10.34689/SH.2020.22.4.012

**Введение**

Бактериальные (гнойные) менингиты – это группа заболеваний, характеризующихся развитием воспалительного процесса в мягких мозговых оболочках при проникновении различных бактериальных агентов и имеющих общие патоморфологические и клинические проявления. Бактериальный менингит представляет собой одну из наиболее тяжелых форм инфекционной патологии и отличается высокой летальностью и развитием грубых остаточных неврологических нарушений в психоэмоциональных и двигательных сферах [1]. На его долю приходится 33% всех инфекционных поражений ЦНС [12]. После введения в практику вакцинации от менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекций заболеваемость бактериальным менингитом несколько снизилась и в настоящее время составляет 2-10 случаев на 100 000 населения [16]. Однако смертность существенно не

изменилась за последние 20 лет и находится в диапазоне от 15% до 25% в развитых странах и достигает 54-70% в странах с ограниченными ресурсами здравоохранения [17, 21]. Каждый год в мире регистрируется более 1 млн. больных бактериальным менингитом, около 150 тыс. больных умирают. Летальность без лечения практически достигает 100% [6].

Большинство случаев серозного менингита являются вирусными, требуют поддерживающей терапии и имеют хороший прогноз [6, 18]. Помимо вирусных и других инфекционных агентов серозные менингиты также могут вызывать:

1) системные заболевания, к которым относятся саркоидоз, болезнь Бехчета, синдром Шегрена, системная красная волчанка и другие;

2) прием ряда лекарственных препаратов, в основном нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков (сульфамиды,

пенициллины), иммуноглобулинов и моноклональных антител;

3) метастазирование солидного рака (рак молочной железы, рак легких, меланома), лимфома, лейкоз [5, 19].

В связи с этим, крайне важно на первом этапе диагностического поиска дифференцировать пациентов с бактериальными гнойными менингитами, у которых отсроченное назначение этиотропной терапии может привести к ухудшению прогноза течения заболевания и повышению смертности.

Следует отметить, что пациенты с гнойным менингитом требуют госпитализации в первые сутки, так как промедление опасно развитием серьезных осложнений. Структура осложнений при бактериальных менингитах очень разнообразна. Среди взрослых пациентов с гнойным менингитом в острую стадию заболевания до 50% могут иметь признаки очагового неврологического дефицита и до 1/3 – признаки гемодинамической и/или дыхательной недостаточности [14, 15]. Отек-набухание головного мозга самое частое осложнение бактериального менингита и наиболее частая причина смерти больных нейроинфекциями [9, 11, 13]. Отек и набухание мозга потенцируют друг друга, сочетаются друг с другом, клинически и инструментально не дифференцируются [4]. Помимо отека-набухания мозга, к церебральным осложнениям относят венкулиты, гидроцефалию, ишемический и геморрагический инсульты, синус-тромбоз. Системными осложнениями считают инфекционно-токсический шок, ДВС-, РДС-синдромы [6]. Нарушения слуха при гнойном менингите могут появляться в течение заболевания либо через 6-12 месяцев после эпизода перенесенного менингита. Данное осложнение может длительно не диагностироваться, особенно у маленьких детей, что ограничивает в дальнейшем возможность коррекции с помощью кохлеарных имплантов вследствие постепенного развития кохлеарного фиброза [10]. Осложнения часто комплексны, требуют лечения в реанимационном отделении.

В тоже время при серозных менингитах среди осложнений чаще выявляется отек-набухание головного мозга I степени, терапия которого может проводиться в отделении.

Основной причиной отсрочки в назначении этиотропной терапии при бактериальных гнойных менингитах является проблема поздней госпитализации. К отсроченной госпитализации часто приводят ошибки на начальном этапе дифференциальной диагностики. При этом чаще всего бактериальные гнойные менингиты приходится дифференцировать с неврологическими заболеваниями неинфекционной природы, а также с ОРВИ, алкогольной и иной интоксикацией и так далее [3, 7].

Согласно мнению ряда отечественных авторов подозрение на менингит должно быть ведущим при решении о транспортировке больного в стационар. При наличии у больного выраженного или сомнительного менингеального синдрома должна проводиться дифференциальная диагностика с учетом клинических,

эпидемиологических и лабораторных в том числе ликворологических данных [2, 8]. Вопросами ранней диагностики бактериальных гнойных менингитов занимаются и зарубежные исследователи, так, *Tokuda Y. и соавторы* предлагают диагностический алгоритм, для выявления пациентов с высоким и низким риском бактериального менингита. При этом для оценки риска используются следующие параметры: бактериоскопия ликвора, процент нейтрофилов ЦСЖ >15%, количество нейтрофилов ЦСЖ >150 клеток/мм<sup>3</sup>, нарушение сознания [20].

Таким образом, рассматривая важность ранней диагностики бактериальных гнойных менингитов, становится явным, что важно не только определение самого факта менингита, но и проведение дифференциальной диагностики между серозным и гнойным менингитом. Нередко в первые часы обследования пациента трудно определить четкие границы между бактериальным и серозным менингитом избирательно по клиническим или лабораторным данным. Только комплексное, но в тоже время быстрое, обследование пациентов с подозрением на бактериальный гнойный менингит, позволит в дальнейшем снизить процент поздних госпитализаций и возможных осложнений и неблагоприятных исходов.

**Цель исследования:** определение комплекса значимых признаков для ранней диагностики бактериальных менингитов по данным клиники, исследования ликвора и общего анализа крови

#### **Материалы и методы**

Тип исследования – обсервационное исследование. В ходе исследования произведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов с бактериальными и серозными менингитами, поступивших в 7-е инфекционное отделение ГБУ РО ОКБ им. Н.А. Семашко г. Рязани за 2018-2019 гг. В исследование были включены 32 пациента (22 с бактериальными и 10 с серозными менингитами).

Нами оценивались различия в следующих параметрах у пациентов при поступлении: яркие клинические проявления (нарушение сознания и наличие/отсутствие менингеальных знаков), основные изменения в составе ликвора (наличие выраженного цитоза и нейтрофильного плейоцитоза) и в общем анализе крови (уровень лейкоцитов). Нарушение уровня сознания мы определяли при наличии менее 15 баллов по шкале Глазго. Определение цитоза и клеточного состава ликвора, а также исследование общего анализа крови проводилось по общеустановленным протоколам в лаборатории ГБУ РО ОКБ им. Н.А. Семашко.

В дальнейшем мы проводили оценку связи между выше перечисленными клиническими и лабораторными характеристиками при поступлении у пациентов с диагностированным в последствии бактериальными гнойными менингитами и серозными менингитами.

Для статистической обработки данных использовались программы Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США) и Statistica 10 (StatSoftInc., США).

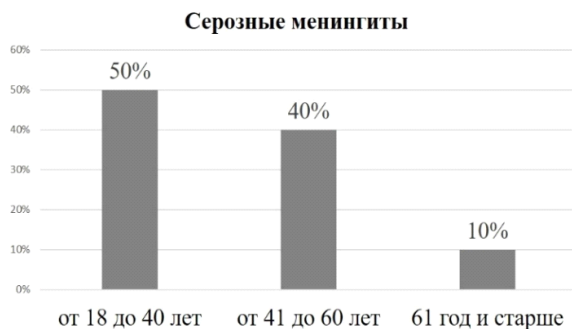
Для анализа таблиц сопряженности 2\*2 был использован Fisher-exact test, так как он используется

для анализа категориальных данных с малым количеством пациентов в ячейках.

Для определения ассоциации между наличием бактериального гнойного менингита и клиническими и лабораторными характеристиками были рассчитаны отношение шансов и 95% доверительные интервалы. Уровень значимости p-value был установлен на уровне 0,05.

### Результаты

Среди пациентов с гнойными менингитами было 8 мужчин и 14 женщин (22 человека). Средний возраст составил  $35 \pm 2,98$  лет.



Среди пациентов с серозными менингитами было 7 мужчин и 3 женщины (10 человек). Средний возраст составил  $40,2 \pm 5,92$  лет.

Общей тенденцией при анализе возрастного состава пациентов являлось то, что больные в возрасте от 18 до 40 лет преобладают. Минимальное количество больных как среди пациентов с гнойными бактериальными менингитами, так и среди пациентов с серозными менингитами находилось в группе старше 61 года (рисунок 1).

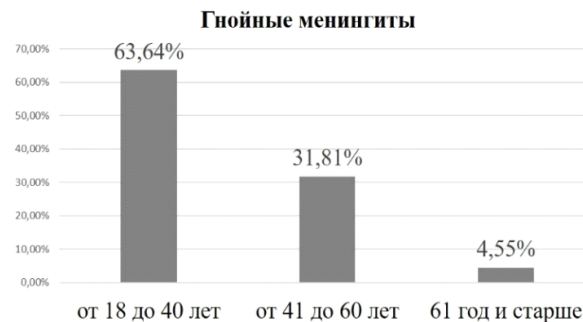


Рисунок 1. Возрастная структура пациентов.

(Figure 1. Age of patients)

Поздняя госпитализация (позже чем в первый день от начала заболевания) наблюдалась почти в половине случаев и при серозных, и при гнойных менингитах. Среднее время госпитализации по нашим данным составляет  $2,24 \pm 0,12$  дня. Это не отличается от

данных среднего времени госпитализации других авторов [7]. Структура сроков госпитализации пациентов с серозными и гнойными менингитами представлены на рисунке 2.

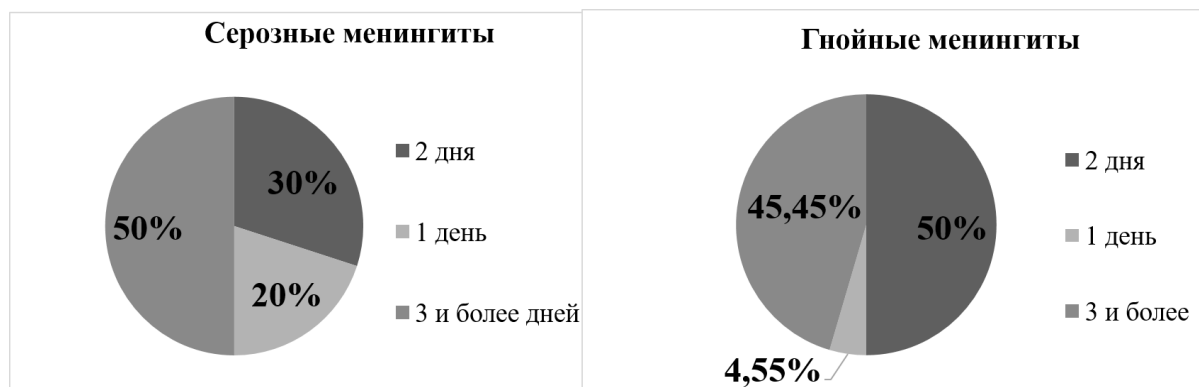


Рисунок 2. Сроки госпитализации при серозных и гнойных менингитах.

(Figure 2. Terms of hospitalization for serous and purulent meningitis)

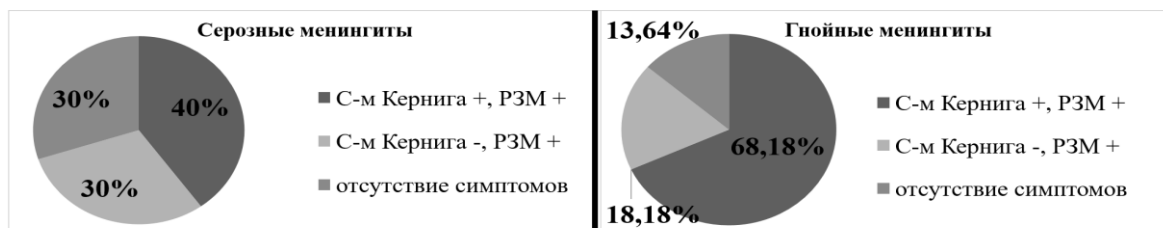
При оценке клинических проявлений нами было установлено, что факт нарушения сознания является более серьезным признаком в пользу бактериального менингита, по сравнению с наличием или отсутствием менингеальных знаков. Так, наличие у пациента с подозрением на менингит при оценке уровня сознания менее 15 баллов по шкале Глазго – значимый фактор, позволяющий заподозрить гнойный менингит (точный критерий Фишера - 0.00837,  $p < 0,05$ ) (таблица 1).

Несмотря на то, что при гнойных бактериальных менингитах симптом Кернига, и ригидность затылочных мышц на 28% чаще встречаются, однако достоверных различий по сравнению с частотой возникновения

менингеальных знаков у пациентов с серозными менингитами нами не получено (рисунок 3).

В тоже время мы не отрицаем, что при увеличении численности обследуемых возможно получение других данных, так как почти в трети случаев при серозных менингитах любые менингеальные знаки отсутствовали. Поэтому, мы считаем, что определение данных симптомов может является важным диагностическим фактором в пользу гнойного менингита.

Среди характеристик ликвора наиболее значимыми в пользу диагноза гнойный менингит при поступлении были следующие: уровень цитоза ликвора более 150 кл/мкл и нейтрофильный плейоцитоз более 30%.



\*R3M – ригидность затылочных мышц

**Рисунок 3. Структура выявляемости менингеальных знаков у пациентов.**

(Figure 3. Structure of detectability of meningeal signs in patients).

Так, цитоз более 150 кл/мл является достоверным признаком, говорящим в пользу бактериального менингита (точный критерий Фишера - 0.01255,  $p < 0,05$ ), как и нейтрофильный плеоцитоз более 30%, (точный критерий Фишера - 0.02419,  $p < 0,05$ ). В рутинном анализе

крови у пациентов с подозрением на менингит количество лейкоцитов более  $10 \times 10^9/\text{л}$  уже может свидетельствовать о бактериальном менингите (точный критерий Фишера - 0.01870,  $p < 0,05$ ) (таблица 1).

Таблица 1.

**Сравнительная характеристика пациентов с гнойными и серозными менингитами.**

(Comparative characteristics of patients with purulent and serous meningitis.)

Характеристики		Бактериальный гнойный менингит (кол-во чел.)	Серозный менингит (кол-во чел.)	Точный критерий Фишера	p-value
Уровень сознания по шкале комы Глазго	=15 баллов	6	8	0.00837	$p < 0,05$
	<15 баллов	16	2		
Цитоз	<150 кл/мкл	3	6	0.01255	$p < 0,05$
	>150 кл/мкл	19	4		
Нейтрофильный плеоцитоз	<30%	1	6	0.02419	$p < 0,05$
	>30%	21	4		
Нейтрофильный плеоцитоз	< 15%	1	2	0.22379	$p > 0,05$
	>15%	21	8		
Лейкоцитоз крови	< $10 \times 10^9/\text{л}$	2	5	0.01870	$p < 0,05$
	> $10 \times 10^9/\text{л}$	20	5		
Лейкоцитоз крови	< $20 \times 10^9/\text{л}$	12	10	0.01305	$p < 0,05$
	> $20 \times 10^9/\text{л}$	10	0		

При оценке шансов самая большая вероятность наличия бактериального гнойного менингита отмечается у пациентов с подозрением на менингит, если имеется нейтрофильный плеоцитоз более 30%, а также нарушение уровня сознания менее 15 баллов по шкале Глазго (в 31,5 и 10,67 раз больше, чем при

отсутствии данных параметров, соответственно). Шанс наличия бактериального менингита, у пациентов с лейкоцитозом крови более  $10 \times 10^9/\text{л}$ , а также с цитозом в ликворе более 150 кл/мл, больше в 10 и 9,5 раз, соответственно, чем у пациентов с отсутствием данных признаков (таблица 2).

Таблица 2.

**Оценка отношения шансов у пациентов с бактериальным и серозным менингитом.**

(Evaluation of the odds ratio in patients with bacterial and serous meningitis.)

Характеристики		Бактериальный гнойный менингит (кол-во чел.)	Серозный менингит (кол-во чел.)	Отношение шансов OR	95% Доверительный интервал	Стандартная ошибка отношения шансов (S)
Уровень сознания по шкале комы Глазго	=15 баллов	6	8	1	1.743-65.273	0.924
	<15 баллов	16	2	10.667		
Цитоз	<150 кл/мкл	3	6	1	1.641-54.995	0.896
	>150 кл/мкл	19	4	9.5		
Нейтрофильный плеоцитоз	<30%	1	6	1	2.939-337.558	1.21
	>30%	21	4	31.500		
Лейкоцитоз крови	< $10 \times 10^9/\text{л}$	2	5	1	1.480-67.556	0.975
	> $10 \times 10^9/\text{л}$	20	5	10		

**Обсуждение результатов**

На основании проведенного исследования мы предлагаем оценочный чек-лист при осмотре пациента с подозрением на менингит. Он представлен в таблице 3. Нами были выбраны признаки, которые легко

оценить в кратчайший срок и которые имеют высокие прогностические различия в диагностике бактериальных и серозных менингитов уже на этапе приемного отделения.

Таблица 3.

**Оценочный чек-лист при осмотре пациента с подозрением на ГМ в приемном отделении.**

(Checklist for examining a suspected purulent meningitis patient in the emergency room).

Клинические признаки		
• нарушение сознания		да/нет
Лабораторные признаки		
• лейкоциты крови ( $\times 10^9$ кл/л)	Более $10 \times 10^9$ кл/л	(да/нет)
• цитоз ликвора (кл/мкл)	Более 150 кл/мкл	(да/нет)
• количество нейтрофилов в ликворе (%)	Более 30%	(да/нет)

По нашему мнению, сочетания нарушения сознания хотя бы с одним из лабораторных признаков – это уже высокие риски наличия у пациента бактериального менингита, что требует назначения эмпирической антибиотикотерапии. В дальнейшем, после полного исследования ликвора (бактериоскопия, посев, определение чувствительности возбудителя к антибиотикам) будет уточнена ее целесообразность и будут определены конкретные препараты.

**Заключение.** Наше исследование показало, что диагностика бактериальных менингитов должна проводиться комплексно, основываясь на особенностях клинической картины и на лабораторных показателях (лейкоцитоз крови, показатели люмбальной пункции).

Осмотр больного и минимальный набор лабораторных исследований (цитоз ликвора, количество нейтрофилов в ликворе, лейкоциты крови) вполне достаточны для оценки риска возможности бактериального менингита и, следовательно, назначения антибактериальной терапии в кратчайшие сроки.

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

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Сведения о публикации:** ни один фрагмент данной статьи не был опубликован в других журналах и не находится на рассмотрении другими издательствами.

**Литература:**

- Агаркова А.А., Покровский М.В., Корокина Л.В., Землянский О.А. Пневмококковый менингит: современные аспекты диагностики и лечения // Клиническая фармакология и терапия. 2019. № 28 (2). С. 84-92.
- АскарOVA А.А., Калдыбай И.С., Танирбергенова А.А. Дифференциальная диагностика заболеваний с менингеальным синдромом // Вестник КазНМУ. 2014. №4. С. 37-42.
- Батулина А.Р., Пономарева О.В. Актуальные проблемы диагностики бактериальных менингитов на примере клинического случая // Кубанский научный медицинский вестник. 2020. Т. 27. Прил. 1. С. 153-154.
- Венгеров Ю. Я., Нагибина М.В., Волкова О.Е. и др. Отек-набухание головного мозга при бактериальных гнойных менингитах // Журнал инфектологии. 2014. Т. 6, № 2. С. 25-30.
- Занина Е.А., Есарева Д.О., Чурбакова Н.Н., и др. Серозные менингиты и менингоэнцефалиты установленной и неустановленной этиологии // Журнал инфектологии. 2017. Т. 9, №S1. С. 67-68.
- Мартынов В. А., Жданович Л. Г., Карасева Е. А. и др. Осложнения бактериальных менингитов // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2018. №1 (24). С. 54-58.

- Нагибина М.В. Бактериальные гнойные менингиты: актуальные проблемы патогенеза, диагностики и лечения: дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.09 / Нагибина Маргарита Васильевна – М. 2017. – 278 с.

- Нагибина М.В., Венгеров Ю.Я., Чернышев Д.В. и др. Комплексное исследование спинномозговой жидкости при бактериальных гнойных менингитах // Лечащий врач. 2015. № 11. С. 29–33.

- Покровский В.И., Фаворова Л.А., Костюкова Н.Н. Менингококковая инфекция. М.: Медицина; 1976. – 272с.

- Соловей Н.В., Карпов И.А., Давыдов А.В. и др. Диагностика, терапия и профилактика внебольничного бактериального менингита: обзор практических рекомендаций Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням и специализированных научных обществ Великобритании // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. №2. С. 102-115.

- Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н., Алексеева Л.А., Иванова М.В., Вильниц А.А., и др. Нейроинфекции у детей // Детские инфекции. 2014;13(1):8-18.

- Филатова Т.Г. Бактериальные гнойные менингиты: учебное пособие для студентов 6-го курса (специальности 060101 «Лечебное дело», 060103 «Педиатрия»). Петрозаводск: Издат-во ПетрГУ; 2014.

- Brouwer M.C., van de Beek D. Bacterial meningitis. // Ned. Tijdschr. Tandheelkd. 2012. Vol. 119, № 5. P. 238–242.

- Beek D., Gans J., Spanjaard L., et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis // N Engl J Med. 2004. Vol. 351, № 18. P. 1849–1859.

- Erdem H., Elaldi N., Oztoprak N., et al. Mortality indicators in pneumococcal meningitis: therapeutic implications. // Int J Infect Dis. 2014. №19. P. 13–19.

- McIntyre P.B., O'Brien K.L., Greenwood B., van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9853. P. 1703–1711.

- Miranda J., Tunkel A.R. Strategies and new developments in the management of bacterial meningitis. // Infect Dis Clin North Am. 2009. №23. P. 925–943.

- Mount H.R., Boyle S.D. Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention // Am Fam Physician. 2017. Vol. 96. №5. P. 314-322.

- Tattevin P., Tchamgoué S., Belem A., Bénédit F., Pronier C., Revest M. Aseptic meningitis. // Rev Neurol (Paris). 2019. Vol. 175. №7-8. P. 475-480.

- Tokuda Y., Koizumi M., Stein G.H., Birrer R.B. Identifying Low-risk Patients for Bacterial Meningitis in Adult Patients with Acute Meningitis. // Inter Med. 2009. №48. P. 537-543.

- Wall E.C., Cartwright K., Scarborough M., et al. High mortality amongst adolescents and adults with



bacterial meningitis in Sub-Saharan Africa: an analysis of 715 cases from Malawi. // PLoS ONE. 2013. V.8. №7. P. 1-8.

#### References:

1. Agarkova A.A., Pokrovskij M.V., Korokina L.V., Zemljanskij O.A. Pnevmonokokkovyi meningit: sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniya [Pneumococcal meningitis: modern aspects of diagnosis and treatment]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical pharmacology and therapy]. 2019;28(2):84-92. (In Russian).

2. Askarova A.A., Kaldyбай I.S., Tanirbergenova A.A. Differentsial'naya diagnostika zabozevanii s meningeal'nym sindromom [Differential diagnosis of diseases with meningeal syndrome]. *Vestnik KazNMU* [KazNMU Bulletin]. 2014;4:37-42. (In Russian).

3. Batulina A.R., Ponomareva O.V. Aktual'nye problemy diagnostiki bakterial'nykh meningitov na primere klinicheskogo sluchaya [Actual problems of diagnostics of bacterial meningitis on the example of a clinical case]. *Kubanskii nauchnyi medicinskii vestnik* [Kuban scientific medical bulletin]. 2020.4 (Suppl 1):153-54. (In Russian).

4. Vengerov JuJa., Nagibina M.V., Volkova O.E. et al. Otek-nabuhanie golovnogo mozga pri bakterial'nykh gnoinykh meningitakh [Edema-swelling of the brain with bacterial purulent meningitis]. *Zhurnal infektologii* [Journal of Infectology]. 2014;6(2):25-30. (In Russian).

5. Zanina E.A., Esareva D.O., Churbakova N.N., et al. Seroznye meningity i meningoentsefalit ustanovlennoi i neustanovlennoi etiologii [Serous meningitis and meningoencephalitis of established and unknown etiology]. *Zhurnal infektologii* [Journal of Infectology]. 2017;9(S1):67-68. (In Russian).

6. Martynov V.A., Zhdanovich L.G., Karaseva E.A., et al. Oslozhneniya bakterial'nykh meningitov [Complications of bacterial meningitis]. *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie* [Infectious Diseases: News. Opinions. Training]. 2018;1(24):54-58. (In Russian).

7. Nagibina M.V. *Bakterial'nye gnoinye meningity: aktual'nye problemy patogeneza, diagnostiki i lecheniya* [Bacterial purulent meningitis: actual problems of pathogenesis, diagnosis and treatment]. [dissertation]. Moscow; 2017. (In Russian).

8. Nagibina M.V., Vengerov JuJa., Chernyshev D.V., et al. Kompleksnoe issledovanie spinnomozgovoi zhidkosti pri bakterial'nykh gnoinykh meningitakh [Comprehensive study of cerebrospinal fluid in bacterial purulent meningitis]. *Lechashchii vrach* [Attending doctor]. 2015;11:29-33. (In Russian).

9. Pokrovskij V.I., Favorova L.A., Kostjukova N.N. *Meningokokkovaya infektsiya* [Meningococcal infection]. Moscow: Medicina; 1976. (In Russian).

10. Solovej N.V., Karpov I.A., Davydov A.V., et al. Diagnostika, terapiya i profilaktika vnebol'nichnogo bakterial'nogo meningita: obzor prakticheskikh rekomendatsii Evropeiskogo obshhestva po klinicheskoi mikrobiologii i infektsionnym boleznyam i spetsializirovannykh nauchnykh obshhestv Velikobritanii [Diagnosis, therapy and prevention of community-acquired bacterial meningitis: a review of the practice guidelines of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and Specialized Scientific Societies of Great Britain]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2017;2:102-115. (In Russian).

11. Skripchenko N.V., Lobzin YU.V., Ivanova G.P., Komancev V.N., Alekseeva L.A., Ivanova M.V., Vil'nic A.A., et al. Neuroinfektsii u detei [Neuroinfections in children]. *Detskii infektsii* [Childhood infections]. 2014;13(1):8-18. (In Russian.)

12. Filatova T.G. *Bakterial'nye gnoinye meningity: uchebnoe posobie dlya studentov 6-go kursa (spetsial'nosti 060101 «Lechebnoe delo», 060103 «Pediatriya»* [Bacterial purulent meningitis: a textbook for 6th year students (specialty 060101 "General Medicine", 060103 "Pediatrics")]. Petrozavodsk: Izdatel'stvo PetrGU; 2014. (In Russian).

13. Brouwer M.C., van de Beek D. Bacterial meningitis. *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* 2012;119(5):238-42.

14. Beek D., Gans J., Spanjaard L., et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004;351(18):1849-1859.

15. Erdem H., Elaldi N., Oztoprak N., et al. Mortality indicators in pneumococcal meningitis: therapeutic implications. *Int J Infect Dis.* 2014;19:13-19.

16. McIntyre P.B., O'Brien K.L., Greenwood B., van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet.* 2012;380(9853):1703-1711.

17. Miranda J., Tunkel A.R. Strategies and new developments in the management of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23:925-943.

18. Mount H.R., Boyle S.D. Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention. *Am Fam Physician.* 2017;96(5):314-322.

19. Tattevin P., Tchamgoué S., Belem A., et al. Aseptic meningitis. *Rev Neurol (Paris).* 2019;175(7-8):475-480.

20. Tokuda Y., Koizumi M., Stein G.H., Birrer R.B. Identifying Low-risk Patients for Bacterial Meningitis in Adult Patients with Acute Meningitis. *Inter Med.* 2009; 48: 537-543.

21. Wall E.C., Cartwright K., Scarborough M., et al. High mortality amongst adolescents and adults with bacterial meningitis in Sub-Saharan Africa: an analysis of 715 cases from Malawi. *PLoS ONE.* 2013;8(7):1-8.

#### Контактная информация:

**Карасева Елена Александровна** – ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ, г. Рязань (Россия)

**Почтовый адрес:** Россия, Рязанская обл., 390026, Рязань, Высоковольтная ул. 9.

**E-mail:** ekar83@gmail.com

**Телефон:** +8(920)633-02-14

Получена: 23 марта 2020 / Принята: 10 июля 2020 / Опубликовано online: 31 августа 2020

DOI10.34689/SH.2020.22.4.013

УДК 617.581

## ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ЛЕГГ-КАЛЬВЕ-ПЕРТЕСА У ДЕТЕЙ

**Назым А. Туктиева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4024-6705>

**Болатбек А. Досанов<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9816-7404>

**Ерсин Т. Жунусов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра детской хирургии и ортопедии, г. Семей, Республика Казахстан.

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

**Введение.** В статье представлен результат лечения пациента с болезнью Пертеса. Основная цель поделиться опытом применения стержневого аппарата внешней фиксации (АВФ) при остеохондропатии головки бедра у детей, который позволяет значительно сократить сроки лечения с максимально возможным восстановлением структуры и формы головки бедра.

**Цель.** Улучшить результаты хирургического лечения болезни Пертеса у детей.

**Материалы и методы.** Дизайном исследования является описание одного случая. Изучен ближайший и отдаленный результат лечения пациента с болезнью Пертеса в стадии фрагментации находившегося в отделении детской ортопедии и реабилитации, Городской детской больницы № 2, г. Нур-Султан. Возраст пациента при выполнении операции 11 лет 4 месяца, мужского пола. Хирургическое вмешательство включало в себя монтаж стержневого аппарата внешней фиксации с применением разработанной нами технологии правильной дозируемой системы дистаркции, при помощи телескопических стержней. В качестве опорных элементов использовали полукольца аппарата Илизарова.

**Результаты.** Срок наблюдения составил 15 месяцев. Полное восстановление подвижности в суставе достигли через 2,5 месяца. Болевой синдром отсутствовал. Частичное восстановление формы и структуры головки отмечалось в течение первых 6 месяцев после операции. На момент последнего осмотра показатель эпифизарного индекса составил 0,4. Величина ШДУ была 135°. Непрерывность линии Шентона сохранялась. Рентгенологические результаты оценены по критериям Herring: группа В. Сустав соответствует II классу по Stulberg.

**Выводы.** Данный аппарат позволит создать благоприятные условия для безболезненной разгрузки тазобедренного сустава, тем самым улучшается кровообращение, что обеспечивает питание мягких тканей, головки бедра и позволит сократить сроки восстановления головки бедра.

**Ключевые слова:** Болезнь Легг-Кальве-Пертеса, болезнь Пертес, артродиастаз.

### Summary

## EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF LEGG-CALVE-PERTES DISEASE IN CHILDREN

**Nazym A. Tuktiyeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4024-6705>

**Bolatbek A. Dossanov<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9816-7404>

**Yersin T. Zhunussov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

<sup>1</sup> NPJSC " Medical University of Semey ", Department of children's surgery and orthopedics, Semey, Republic of Kazakhstan.

<sup>2</sup> NPJSC " Medical University of Astana ", Department of children's surgery, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** The article presents the result of treatment of a patient with Perthes ' disease. The main goal is to share the experience of using a rod external fixation device (EFD) for osteochondropathy of the femoral head in children, which allows significantly reducing the treatment time with the maximum possible restoration of the structure and shape of the femoral head.

**Aim.** Improve the results of surgical treatment of Perthes ' disease in children.

**Materials and methods.** The design of the study is to describe a single case. We studied the immediate and long-term results of treatment of a patient with Perthes ' disease in the fragmentation stage who was in the Department of pediatric orthopedics and rehabilitation, city children's hospital N2, Nur-Sultan. The age of the patient during the operation is 11 years 4 months, male. The surgical intervention included the installation of a rod external fixation device using the technology developed by us, a correct dosed system of distarction, using telescopic rods. The semi-rings of the Ilizarov apparatus were used as support elements.

**Results.** The follow-up period was 15 months. Full recovery of mobility in the joint was achieved in 2.5 months. There was no pain syndrome. Partial restoration of the shape and structure of the head was observed during the first 6 months after the operation. At the time of the last examination, the epiphyseal index was 0.4. The continuity of the Shenton line was maintained. X-ray results were evaluated according to Herring criteria: group B. the Joint corresponds to class II according to Stulberg.

**Conclusions.** This device will create favorable conditions for painless unloading of the hip joint, thereby improving blood circulation, which provides nutrition to soft tissues, the head of the hip and will reduce the recovery time of the head of the hip.

**Key words:** *Legg-Calve-Perthes disease, Perthes disease, arthrodiastasis.*

Түйіндеме

## ЛЕГГ-КАЛЬВЕ-ПЕРТЕС АУРУЫНЫҢ ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМ ТӘЖІРИБЕСІ

**Назым А. Туктиева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4024-6705>

**Болатбек А. Досанов<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9816-7404>

**Ерсін Т. Жүнісов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

<sup>1</sup> КеАҚ "Семей медицина университеті", кафедра детской хирургии и ортопедии, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> КеАҚ «Астана медицина университеті», кафедра детской хирургии, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Мақала барысында Пертес ауруының фрагментация дәрежесіндегі емдеу нәтижесі сипатталған. Емдеудің негізгі мақсаты сансүйегі басының пішіні мен құрылымының қалыптасуына максималды мүмкіндік туғызу. Берілген стержендік сыртқы бекіту құрығысы мен Пертес ауруының классикалық және ауыр түрлерін емдеудің альтернативті белгілі хирургиялық әдістерімен қатар қолдануға болады.

**Мақсаты.** Балалардағы Пертес ауруының хирургиялық ем нәтижелерін жақсарту.

**Материалдар мен әдістер.** Берілген зерттеудің дизайны тәжірибеде болған жағдайды сипаттау. Нұр-Сұлтанқаласының №2 қалалық балалар ауруханасында, балалар ортопедиясы және реабилитация бөлімінде орындалған Пертес ауруының фрагментация сатысындағы емнің ерте және кеш нәтижелері бақыланды. Пациенттің жасы 11 жас 4 ай, ер бала. Хирургиялық іс-шараға бізбен құрастырылған технологиямен сыртқы фиксациялық стержендік аппаратының монтажымен орындалады, онда дұрыс дистракцияға арналған мөлшерлік жүйесі бар және телескоптық стерженьдердің көмегімен орындалады. Элементтерді ұстап-бекіту үшін Илизаров аппаратының жартылай доғаларына сүйендік.

**Результаты.** Бақылау уақыты 15 ай болды. Буында орындалатын толыққанды қозғалыстарды 2,5 айда қолжеткіздік. Ауырсыну синдромы болған жоқ. Сан сүйегі басының пішінімен құрылымының жартылай қалпына келуі операциядан кейін бірінші 6 айында байқала басталды. Соңғы қарау кезінде эпифизарлы индекс көрсеткіші 0,4 құрады. МДБ мөлшері 135° болды. Шентон сызығының үздіксіздігі сақталды.

Рентгенологиялық нәтижелері Herring критеріімен бағаланды: В тобы. Буын Stulberg бойынша II классқа сәйкес келді.

**Қорытынды.** Берілген аппарат жамбас-сан буынын ауырсынусыз орындауға мүмкіндік береді. Сол кезде қанайналым жақсарады, жұмсақ тіндердің және сан сүйегінің басының қорегі қамтамасыз етіледі, ем барысында сансүйегінің қалыптасуының мерзімдерін азайтады.

**Түйінді сөздер:** *Легг Кальве Пертес ауруы, Пертес ауруы, артродиастаз.*

### Библиографическая ссылка:

Туктиева Н.А., Досанов Б.А., Жунусов Е.Т. Опыт хирургического лечения болезни Легг-Кальве-Пертеса у детей // Наука и Здравоохранение. 2020. 4(Т.22). С. 126-132. doi10.34689/SH.2020.22.4.013

Tuktieva N.A., Dosanov B.A., Zhunussov Ye.T. Experience of surgical treatment of Legg-Calve-Perthes disease in children // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 4, pp. 126-132. doi10.34689/SH.2020.22.4.013

Туктиева Н.А., Досанов Б.А., Жүнісов Е.Т. Легг-Кальве-Пертес ауруының хирургиялық емдеу тәжірибесі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 4 (Т.22). Б. 126-132. doi10.34689/SH.2020.22.4.013

### Актуальность

Болезнь Пертеса - тяжелое хроническое заболевание тазобедренного сустава у детей, по своему патологическому воздействию поражает все анатомические образования тазобедренного сустава и нередко заканчивается деформацией головки бедренной кости. Патогенетической основой считаются расстройства кровообращения, протекающие в виде

пяти последовательных стадий, в виде некроза, фрагментации, компрессионного перелома, восстановления и повторного моделирования. Заболевание встречается в основном в первом десятилетии жизни, чаще у мальчиков. Болезнь была впервые описана независимо друг от друга Жаком Кальве, Артуром Т. Леггом и Георгом Пертесом в 1910 году [27]. Полное наименование патологии болезнь

Легга–Кальве–Пертеса, в статье в дальнейшем будет использовано как болезнь Пертеса, так как во многих источниках используется второе наименование.

Заболеваемость на 100 000 для всех детей составляет 2,84, причем наибольшая заболеваемость у детей от 2 до 5 лет (3,05, 95% ДИ, 1,51-4,59) и самая низкая среди детей от 9 до 12 лет (1,06, 95% ДИ, 0,21-1,91) [29]. Длительность всех пяти стадии заболевания держится от 2 до 8 лет в среднем 7 лет, стадия ремоделирования головки бедра осуществляется в 2 раза медленнее у мальчиков [23]. В 4 - 5 раз чаще всего поражает мальчиков в возрасте 4-8 лет, чем у девочек [28]. Болезнь Пертеса встречается двусторонней в 11-13% случаев [19]. До времени диагностики болезни Пертеса в большинстве случаев пропускаются первые две стадии заболевания и соответственно несвоевременно начатое лечение приводит к нарушению функции конечности, в последствии развивается деформирующий коксартроз с исходом на инвалидность в 40 % случаев [18].

Заболеваемость масштабно варьируется на международном уровне, раса и широта имеют независимое отношение к заболеваемости. У чернокожих людей болезнь встречается очень редко, нет достоверных исследований заболеваемости. У жителей Южной Азии встречается в 3 раза больше, чем у жителей Восточной Азии, а у жителей Кавказа в 9 раз больше, чем у жителей Восточной Азии. В более северных странах как Великобритания, Северная Ирландия, Шотландия и Северная Америка независимо от расы, заболеваемость выше [29].

Причиной болезни Пертеса является множественные сосудистые явления с последующей реваскуляризацией. У пострадавших пациентов не было выявлено наследования болезни Пертеса и частота среди родственников низкая [34, 20]. Головку бедра кровоснабжают латеральные эпифизарные сосуды в возрасте от 4 до 7 лет. Артериальное кровоснабжение на пораженной стороне ослабленное, что связано с обструкцией верхних капсульных артерий или медиальной периферической артерии. Вены в головке бедра среднего калибра, похожи на кожные или церебральные вены. Пока неясно, является ли тромбоз первичным явлением или способствует заболеванию в сочетании с другими причинами [13,26,9,14]. Уникальная сосудистая анатомия мальчиков в возрасте от 4 до 8 лет делает их особенно уязвимыми при наличии состояний гиперкоагуляции и других факторов [32,12].

На данный момент все еще проводятся исследования для точного выяснения причины болезни Пертеса. Ряд авторов предполагают, что этиология данного заболевания многофакториальная [10], так как каждая из гипотез по отдельности не отвечает на все вопросы исследователей. Например, *Д.Б. Барсуков* в своих работах предполагает, что у детей могут быть врожденные и приобретенные факторы, как диспластические изменения скелета и воспалительные процессы в области тазобедренного сустава на фоне инфекционного заболевания, травматического повреждения, что приводит к ишемическим процессам в головке бедра [2].

Цель лечения болезни Пертеса – выполнить определенные задачи, такие как обеспечение правильной центрации головки бедра и достаточная разгрузка тазобедренного сустава для восстановления головки бедра, предотвратить тяжелые осложнения как остеоартроз, соxavara, соxарlana, сократить возможность раннего появления коксартроза.

Методы лечения заболевания за 110 лет, с момента его первого описания подверглись довольно многим изменениям. В настоящее время нет общей тактики лечения пациентов с болезнью Пертеса.

Долгие годы при лечении болезни Пертеса в большинстве случаев применяли консервативные методы, такие как функциональные шины, шина Мирзоевой или шина Виленского, гипсовые повязки как повязка-распорка Ланге или кокситная повязка, вытяжения за бедро или голень как лейкопластырное, скелетное или манжеточное. Консервативное лечение не всегда предотвращало деформацию головки бедренной кости [3, 1].

В мире, с каждым годом, подходы к хирургическому лечению болезни Пертеса возросли, применение аппаратов внешней фиксации стали интересовать все большее количество исследователей, которые отмечают их положительное действие на развитие восстановительных процессов в головке бедра, а также отмечают возможность приостановления стадийности заболевания [5, 7].

**Цель исследования:** улучшить результаты хирургического лечения болезни Пертеса у детей.

**Материалы и методы:** В данной статье описан клинический случай изучения ближайшего и отдаленного результата лечения пациента с болезнью Пертеса в стадии фрагментации, получавшего лечение в отделении детской ортопедии и реабилитации, Городской детской больницы № 2, г. Нур-Султан. При выполнении операции пациенту было 11 лет 4 месяца, мужского пола. Имеется информированное согласие родителей пациента на проведение вмешательств и дальнейшее описание результатов лечения в открытой печати. Руководство клиники осведомлено о проводимых вмешательствах и не возражает в вопросе освещения результатов исследования в открытой печати. Тема исследования одобрена на заседании Этического комитета №2 от 25.10.2018 года и проводится в рамках докторской диссертации.

Из анамнеза пациента: патология обнаружена в мае месяце 2016 г., с 2016 г. в Национальном научном центре матери и ребенка г. Нур-Султан неоднократно получал консервативное лечение. Общее развитие пациента без особенностей в пределах возрастной нормы, наследственность не отягощена. Сосудистых и неврологических нарушений на периферии нет, находился на амбулаторном наблюдении у ортопеда, по месту жительства. Ребенок был обследован амбулаторно, госпитализирован в отделение ортопедии и реабилитации в Городской детской больнице №2 по порталу Бюро госпитализаций. При поступлении были жалобы на боли в левом тазобедренном суставе при активных движениях, хромоту за счет укорочения конечности, снижение мышечной силы.

Локальный статус: при ходьбе отмечается хромота с акцентом на левую нижнюю конечность на 2,0 см. Пальпация левого тазобедренного сустава болезненная. Движения в левом тазобедренном суставе ограничены за счет отведения до 30°, наружной ротации 15°, внутренней ротации 20°, определяется болезненность в крайних положениях отведения и наружной ротации. Пациент обратился через 2 года от начала болезни, за это время проводилось консервативное лечение, в динамике улучшения не наблюдалось, были выставлены показания к хирургическому лечению. Рентген признаками были: эпифизарный индекс составил - 0,22, линия Шентона была прерывистой на 1,0 см [30]. Показатель шеечно-диафизарного угла пораженной головки был увеличен на 145-150°. Распределение сустава по критериям Catterall - III группа [11]. Распределение сустава по критериям Herring группа В/С [16, 17]. (Рисунок 1.)



**Рисунок 1 - Рентгенограмма тазобедренного сустава до операции. Определяется деформация, снижение высоты головки, с наличием патологического компрессионного перелома эпифиза. Болезнь Пертеса в стадии компрессионного перелома и фрагментации (II-III стадии).**  
(X-ray of the hip joint before surgery. Deformed, reduced head height, with pathological compression fracture of the epiphysis. Perthes disease in the stage of compression fracture and fragmentation (II-III stage).)



**Рисунок 2. Рентгенограмма сделанная интраоперационно.**  
(X-ray made intraoperatively.)



**Рисунок 3. Рентгенограмма в процессе лечения в аппарате, через один месяц. Вновь растущая ткань (показано стрелкой).**  
(X-ray in the treatment process in the apparatus, after one month. Newly growing tissue (shown by arrow).)

### Методика

Хирургическое вмешательство включало в себя монтаж стержневого аппарата внешней фиксации с применением разработанной нами технологии (подана заявка на патент № 2019/0711.1 от 27.09.2019) правильной дозируемой системы дистаркции, при помощи телескопических стержней. В качестве опорных элементов использовали полукольца аппарата Илизарова [4]. Операцию проводили под общей анестезией. В надацетабулярную область таза и в верхнюю треть бедра проводилось 2 стержня в разных плоскостях, аппарат устанавливают и фиксируют на опорных элементах аппарата внешней фиксации (Рисунок 2). Головке бедра придана внутренняя ротация до 20°.

В послеоперационном периоде дистракцию начинают во время операции на 1мм, после на 3 день в темпе 1 мм в день [24]. После достижения запланированной величины все элементы стержня блокируются до снятия аппарата. В процессе лечения аппаратом через 30 дней была сделана контрольная

рентгенография таза и тазобедренных суставов (Рисунок 3).

Нами разработан темп и расчет дистракции. Высоту дистракции рассчитывали индивидуально. На рентгенограмме по здоровому тазобедренному суставу, от точки Виберга до крыши вертлужной впадины проводим линию, данная высота будет цифрой для дистракции в пораженном суставе, в нашем случае 3,0 см [6].

На 3 сутки после операции болевой синдром отсутствовал, пациенту была проведена инструкция как пользоваться и ходить с костылями после операции, вставать и передвигаться на костылях было разрешено на 3 сутки. В области стержней осложнения в виде поверхностного воспаления мягких тканей не отмечалось. Период лечения в аппарате составил 90 дней. (Рисунок 4).

После демонтажа аппарата внешней фиксации дополнительная иммобилизация не применялась, общий срок ранней и поздней реабилитации составил 60 дней.



**Рисунок 4. Рентгенограмма после удаления аппарата. Через 3 месяца со дня операции.**

**Болезнь Пертеса в стадии восстановления (IV стадия).**  
(X-ray after removal apparatus. After 3 months from the day of surgery. Perthes disease is under recovery (IV stage).



**Рисунок 5. Рентгенограмма через 1,5 года. Болезнь Пертеса в стадии исхода (V стадия).**  
(X-ray after 1.5 years.

Perthes disease in the outcome stage (V stage).

### Результаты.

Время наблюдения за пациентом после операции составило 15 месяцев. Восстановления подвижности в суставе достигли через 2,5 месяца, болевой синдром отсутствовал. Форма и структура головки бедра частично восстанавливалась в течение первых 6 месяцев после операции. На момент последнего осмотра показатель эпифизарного индекса составил 0,4. Величина ШДУ была 135°. Непрерывность линии Шентона устранилась. Рентгенологические результаты оценены по критериям Herring: группа В. Сустав соответствует II классу по Stulberg [31]. Хромата на левой конечности устранилась за счет восстановления головки бедра. Что показывает удовлетворительный результат. (Рисунок 5).

### Обсуждение

Во время ишемии головка бедренной кости подвергается перегрузке давлением, даже когда пациент находится в состоянии покоя, из-за действия мышц. Артродиастаз тазобедренного сустава позволяет расширить пространство сустава, это создает оптимальную среду для восстановления головки бедра. Улучшается циркуляция синовиальной жидкости и питание суставного хряща. В аппарате суставная поверхность и эпифиз защищены от сил действующей на бедро, также снижается риск сплющивания головки бедра и коллапс новообразованных сосудов. В нашем случае быстрая реваскуляризация бедренного эпифиза наблюдалась в интервале от одного до трех месяцев (рис. 2-4). Это явление наблюдалось в исследованиях Volponetal. [33]. Согласно описаниям Илизарова, артродиастаз вызывает ангиогенез вокруг всего сустава, активный гистогенез происходит не только в кости, но и в области мягких тканей [21]. По данным литературы удовлетворительные результаты лечения при артродиастазе составляет 77,8% пациентов [22]. В нашем наблюдении оперированный сустав по классификации исхода заболевания отвечает II классу по Stulberg [15], это соответствует результатам других авторов. Мы пришли к мнению, что при артродиастазе укоротились сроки стадии рассасывания и ремоделирования головки бедренной кости. Течение реабилитационного периода не отличалось от сроков лечения с применением аналогичных аппаратов [25]. Существуют исследования, где оценивали аппарат с

артикулирующим механизмом для артродиастаза, где пациенту можно было выполнять пассивные движения в суставе, длительность лечения по данной методике составляла от 4 до 7 месяцев [25]. Мы пришли к мысли, что наличие подвижности в тазобедренном суставе во время аппаратного лечения не является значительным фрагментом при артродиастазе тазобедренного сустава. Требуемыми лечебными факторами являются правильное центрированное положение головки бедра во впадине, улучшение локального кровоснабжения, декомпрессия тазобедренного сустава [8].

### Выводы.

Использование метода артродиастаза на стадии фрагментации (активная стадия заболевания) дал удовлетворительный результат в лечении болезни Пертеса. Данный стержневой аппарат внешней фиксации может эффективно применяться при лечении классических и тяжелых форм болезни Пертеса в качестве альтернативы известным хирургическим вмешательствам. Аппарат позволит создать благоприятные условия для безболезненной разгрузки тазобедренного сустава, тем самым улучшается кровообращение, что обеспечивает питание мягких тканей, головки бедра и позволит сократить сроки восстановления головки бедра.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Все авторы принимали равное участие в исследовании.

Авторы заявляют об отсутствии **конфликта интересов** и что результаты данного исследования не были опубликованы ранее в других изданиях и не находятся на рассмотрении в других издательствах.

### Литература:

1. Ахтямов И., Абакаров А., Белецкий А., Богосьян А., Соколовский О. Заболевания тазобедренного сустава у детей. Казань: Центр оперативной печати, 2008. С. 456.
2. Барсуков Д. Болезнь Пертеса // Terra Medica Nova, 2009, 3: С. 24–30.
3. Гафаров Х. Лечение детей и подростков с ортопедическими заболеваниями нижних конечностей. Казань: Татарское кн. изд-во, 1995, С.383.
4. Илизаров Г. Способ сращения костей при переломах и аппарат для осуществления этого способа.



Описание изобретения. К авторскому свидетельству. Опубликовано в «Бюллетене изобретений» № 6 за 1954г.

5. Соколовский О., Деменцов А., Белецкий А., Бродко Г. Моделирующее влияние тройной остеотомии таза на проксимальный отдел бедра при болезни Пертеса // *Новости хирургии*. 2009. Т. 17, № 3. С. 112-120.

6. Садофьева В. Рентген-функциональная диагностика заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей. - М.: Медицина, 1986. С.240.

7. Шевцов В., Макушин В. Остеохондропатия тазобедренного сустава. М.: Медицина, 2007. С.352.

8. Amer A., Khanfour A., Arthrodiastasis for late onset Perthes' disease using a simple frame and limited soft tissue release: early results // *Acta Orthop Belg*. 2011. 77(4). P.472-479

9. Arruda V., Belangero W., Ozelo M. et al. Inherited risk factors for thrombophilia among children with Legg-Calvé-Perthes disease // *J Pediatr Orthop*. 1999. 19. P.84-87.

10. Catterall A. Thoughts on the etiology of Perthes' disease // *Iowa Orthop. J*. 1984; 4: P.34-36.

11. Catterall A. Perthes' disease // *J. Bone Joint Surg. [Br]*. 1971. N53. P.37-53

12. Ferguson A., Jr. Segmental vascular changes in the femoral head in children and adults // *Clin Orthop Relat Res*. 1985. 200. P.291-298.

13. Gregosiewicz A., Okonski M., Stolecka D. et al. Ischemia of the femoral head in Perthes' disease: is the cause intra- or extravascular? // *J Pediatr Orthop*. 1989. 9. P.160-162.

14. Glueck C., Freiberg R., Crawford A. et al. Secondhand smoke, hypofibrinolysis, and Legg-Perthes disease // *Clin Orthop Relat Res*. 1998. 352. P.159-167.

15. Hosny G., El-Deeb K., Fadel M., Laklout M. Arthrodiastasis of the hip // *J. Pediatr. Orthop*. 2011. Vol. 31, Suppl. 2. P. 229-234. doi: 10.1097/BPO.0b013e318223b45a.

16. Herring J. et al. Perthes' disease // *J. Pediatr. Orthop*. 1992. N12. P.143-150.

17. Herring J. et al. Perthes' disease // *J. Pediatr. Orthop*. 1993. N13. P.41-45.

18. Herring J. Legg-Calve-Perthes Disease // In *Tachdjians Pediatric Orthopaedics* J.A. Herring // Elsevier Health Sciences, 2001. P. 675-679.

19. Hall A., Barker D. The age distribution of Legg-Perthes disease. An analysis using Sartwell's incubation period model // *Am J Epidemiol*. 1984. 120. P. 531-536.

20. Harper P., Brotherton B., Cochlin D. Genetic risks in Perthes' disease // *Clin Genet*. 1976. 10. P.178-182.

21. Ilizarov G. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. *Transosseous osteosynthesis* // Berlin: Springer-Verlag; 1992. P.137-255

22. Ibrahim Y., Mohamed Ahmed A., Kersh and Hesham Fahmy. Arthrodiastasis in the management of Perthes disease: a systematic review // *Journal of Pediatric Orthopaedics B* 2019, Vol XXX No XXX, P.5-11.

23. Krutikov N., Vinogradov A. Legg-Calve-Perthes disease // *Questions of modern pediatrics*. 2015. 14. 5. P. 548-552.

24. Karagyaur M., Makarevich P., Shevchenko E.K., Stambolsky D., Kalinina N., Parfyonova Ye. Modern

approaches to peripheral nerve regeneration after injury: the prospects of gene and cell therapy // *Genes and Cells* 2017. 12(1). P. 172-177.

25. Maxwell S., Lappin K., Kealey W., McDowell B., Cosgrove A. Arthrodiastasis in Perthes' disease. Preliminary results // *J. Bone Joint Surg. Br*. 2004. Vol. 86-B. No 2. P. 244-250.

26. Mehta J., Conybeare M., Hinves B. et al. Protein C levels in patients with Legg-Calvé-Perthes disease: is it a true deficiency? // *J Pediatr Orthop*. 2006. 26. P.200-203.

27. Perthes G. The classic: On juvenile arthritis deformans. 1910 // *Clin. Orthop. Relat. Res*. 2012. 470 (9). P.2349-2368.

28. Perry D., Skellorn P., Bruce C. The lognormal age of onset distribution in Perthes' disease: an analysis from a large well-defined cohort // *J Bone Joint Surg Br*. 2016. 98(5). P.110-114.

29. Perry D., Machin D., Pope D. et al. Racial and geographic factors in the incidence of Legg-Calvé-Perthes' disease: a systematic review // *Am J Epidemiol*. 2012. 175. P. 159-166.

30. Reimers J. The stability of the hip in children // *Acta Orthop. Scand*. 1980. Suppl. No 184. P. 1-100.

31. Stulberg S., Cooperman D., Wallensten R. The natural history of Legg-Calvé-Perthes disease // *J. Bone Joint Surg Am*. 1981. Sep. 63(7). P. 1095-1108.

32. Trueta J. The normal vascular anatomy of the femoral head in adult man. 1953 // *Clin Orthop Relat Res*. 1997. 334. P. 6-14.

33. Volpon J., Lima R., Shimano A. Tratamento da forma ativa da doença de Legg-Calvé-Perthes pela artrodíastase // *Rev Bras Ortop*. 1998. 33(1). P. 8-14

34. Wynne-Davies R., Gormley J. The aetiology of Perthes' disease. Genetic, epidemiological and growth factors in 310 Edinburgh and Glasgow patients // *J Bone Joint Surg Br*. 1978. 60. P. 6-14.

#### References:

1. Akhtyamov I., Abakarov A., Beletskii A., Bogos'yan A., Sokolovskii O. *Zabolevaniya tazobedrennogo sustava u detei* [Diseases of the hip joint in children]. Kazan': Tsentr operativnoi pechati [The center of effective printing]. 2008. 456 p. [in Russian]

2. Barsukov D. Bolezn' Pertesa. [Perthes Disease] *Terra Medica Nova*, [Terra Medica Nova]. 2009, 3: pp. 24-30. [in Russian]

3. Gafarov Kh. Lechenie detei i podrostkov s ortopedicheskimi zabolevaniyami nizhnikh konechnostei. [Treatment of children and adolescents with orthopedic diseases of the lower extremities] *Kazan' : Tatarskoe kn. izd-vo*. [Kazan: Tatarskoe N. publishing house]. 1995, 383 p. [in Russian]

4. Ilizarov G. Sposob srashchivaniya kostei pri perelomakh i apparat dlya osushchestvleniya etogo sposoba. [Method of jointing of bones at fractures and the apparatus for implementing the method. Opisaniye izobreteniya. K avtorskomu svidetel'stvu]. «*Byulleten izobretenii*» [Description of invention. To the author's certificate. Published in "Bulletin of inventions"] № 6 za 1954 g. [in Russian]

5. Sokolovskii O., Dementsov A., Beletskii A., Brodco G. Modeliruyushchee vliyanie troinoi osteotomii taza na

- проксимальный отдел бедра при болезни Пертеса [Modeling the effect of triple pelvic osteotomy on the proximal hip in Perthes disease. *Novosti khirurgii* [News of surgery.] 2009. T. 17, № 3. pp. 112-120. [in Russian]
6. Sadofeva V. *Rentgen-funktsional'naya diagnostika zabolovaniy I oporno-dvigatel'nogo apparata u detei* [Rentgen-functional diagnostics of diseases of the musculoskeletal system in children]. - M.: Meditsina, [Medicine]. 1986. - 240 p. [in Russian]
7. Shevtsov V., Makushin V. *Osteokhondropatiya tazobedrennogo sustava* [Osteochondropathy of the hip joint]. M.: Meditsina, [Medicine] 2007. 352 p. [in Russian]
8. Amer A., Khanfour A., Arthrodiastasis for late onset Perthes' disease using a simple frame and limited soft tissue release: early results. *Acta Orthop Belg.* 2011. 77 (4). pp.472-479
9. Arruda V., Belangero W., Ozelo M. et al. Inherited risk factors for thrombophilia among children with Legg-Calvé-Perthes disease. *J Pediatr Orthop.* 1999. 19. pp. 84-87.
10. Catterall A. Thoughts on the etiology of Perthes' disease. *Iowa Orthop. J.* 1984. 4: pp.34-36.
11. Catterall A. Perthes' disease. *J. Bone Joint Surg. [Br].* 1971. N53. P.37-53
12. Ferguson A., Jr. Segmental vascular changes in the femoral head in children and adults. *Clin Orthop Relat Res.* 1985. 200. 291-298.
13. Gregosiewicz A., Okonski M., Stolecka D. et al. Ischemia of the femoral head in Perthes' disease: is the cause intra- or extravascular? *J Pediatr Orthop.* 1989. 9. 160-162.
14. Glueck C., Freiberg R., Crawford A. et al. Secondhand smoke, hypofibrinolysis, and Legg-Perthes disease. *Clin Orthop Relat Res.* 1998. 352. 159-167.
15. Hosny G., El-Deeb K., Fadel M., Laklout M. Arthrodiastasis of the hip. *J. Pediatr. Orthop.* 2011. Vol. 31, Suppl. 2. P. 229-234. doi: 10.1097/BPO.0b013e318223b45a.
16. Herring J. [et al.] Perthes' disease. *J. Pediatr. Orthop.* 1992. N12. P.143-150.
17. Herring J. [et al.] Perthes' disease. *J. Pediatr. Orthop.* 1993. N13. P.41-45.
18. Herring J. Legg-Calvé-Perthes Disease. *In Tachdjians Pediatric Orthopaedics.* 2001. P. 675-679.
19. Hall A., Barker D. The age distribution of Legg-Perthes disease. An analysis using Sartwell's incubation period model. *Am J Epidemiol.* 1984. 120. P. 531-536.
20. Harper P., Brotherton B., Cochin D. Genetic risks in Perthes' disease. *Clin Genet.* 1976. 10. 178-182.
21. Ilizarov G. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. *Transosseous osteosynthesis.* Berlin: Springer-Verlag; 1992. p. 137-255
22. Ibrahim Y., Mohamed Ahmed A., Kersh and Hesham Fahmy. Arthrodiastasis in the management of Perthes disease: a systematic review. *Journal of Pediatric Orthopaedics B* 2019, Vol XXX No XXX, p 5-11.
23. Krutikov N., Vinogradov A. Legg-Calvé-Perthes disease // *Questions of modern pediatrics.* 2015. 14. 5. P. 548-552.
24. Karagyaur M., Makarevich P., Shevchenko E.K., Stambolsky D., Kalinina N., Parfyonova Ye. Modern approaches to peripheral nerve regeneration after injury: the prospects of gene and cell therapy. *Genes and Cells.* 2017. 12(1). P. 172-177.
25. Maxwell S., Lappin K., Kealey W., McDowell B., Cosgrove A. Arthrodiastasis in Perthes' disease. Preliminary results. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2004. Vol. 86-B. No 2. P. 244-250.
26. Mehta J., Conybeare M., Hinves B. et al. Protein C levels in patients with Legg-Calvé-Perthes disease: is it a true deficiency? *J Pediatr Orthop.* 2006. 26. 200-203.
27. Perthes G. The classic: On juvenile arthritis deformans. 1910. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2012. 470 (9). 2349-2368.
28. Perry D., Skellorn P., Bruce C. The lognormal age of onset distribution in Perthes' disease: an analysis from a large well-defined cohort. *J Bone Joint Surg Br.* 2016. 98(5). pp. 110-114.
29. Perry D., Machin D., Pope D. et al. Racial and geographic factors in the incidence of Legg-Calvé-Perthes' disease: a systematic review. *Am J Epidemiol.* 2012. 175. P. 159-166.
30. Reimers J. The stability of the hip in children. *Acta Orthop. Scand.* 1980. Suppl. No 184. P. 1-100.
31. Stulberg S., Cooperman D., Wallensten R. The natural history of Legg-Calvé-Perthes disease. *J. Bone Joint Surg Am.* 1981. Sep. 63(7). 1095-1108.
32. Trueta J. The normal vascular anatomy of the femoral head in adult man. 1953. *Clin Orthop Relat Res.* 1997. 334. 6-14.
33. Volpon J., Lima R., Shimano A. Tratamento da forma ativa da doença de Legg-Calvé-Perthes pela artrodíastase. *Rev Bras Ortop.* 1998. 33(1). P. 8-14
34. Wynne-Davies R., Gormley J. The aetiology of Perthes' disease. Genetic, epidemiological and growth factors in 310 Edinburgh and Glasgow patients. *J Bone Joint Surg Br.* 1978. 60. 6-14.

**Контактная информация:**

**Туктиева Назым Ануарбековна**, PhD докторант кафедры детской хирургии и ортопедии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

**e-mail:** suprema\_89@mail.ru.

**Телефон:** +77076949006



Получена: 21 марта 2020 / Принята: 10 апреля 2020 / Опубликовано online: 30 июня 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.4.014

УДК 616.314+549.21/54-414

## ПРИМЕНЕНИЕ УГЛЕРОДНОГО СОРБЕНТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ПАРОДОНТА

**Нуржанат Б. Хайдарова**, <https://orcid.org/0000-0002-1364-1945>

**Перизат Бекенова, Алдияр Бекмухамбет, Диана Нугуманова,  
Гулим Сапаш, Алима Тагаева, Думан Муратбеков, Ляйля Байсекина,  
Алина Карякина, Санжар Халелов**

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

### Резюме

В последние годы большое внимание уделяется проблеме использования сорбционной терапии во всех областях клинической медицины. Интерес к сорбентам обусловлен тем, что они обладают высокой каталитической активностью при окислении органических соединений и разложении перекисей, специфически адсорбируют кислые метаболиты, повышая тем самым pH раневого отделяемого, а также оказывают дегидратационный эффект, заметно снижающий отек тканей уже в первые часы после их применения. Учитывая, что ключевым механизмом в развитии заболеваний пародонта является иммунопатологический компонент, обусловленный цитотоксическим действием зубного налета и зубного камня, включение метода аппликационной сорбции в лечебные комплексы воспалительных и воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта, вполне оправдано. Для реализации поставленных задач нами было проведено стоматологическое обследование и комплексное лечение 180 больных с воспалительными и воспалительно-деструктивными заболеваниями пародонта (хроническим катаральным гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести) в возрасте от 17 до 61 года. Из общего числа больных женщин было 129 (71,6%), мужчины составили 51 (28,3%). В данной статье диагностика представляла собой систему сопоставления показателей основных и дополнительных методов исследования с целью определения особенностей течения и проявления патологии в пародонте с выявлением сопутствующих стоматологических и фоновых заболеваний у каждого конкретного больного для составления в последующем действенного плана индивидуального, комплексного и последовательного лечения. Развитие и прогрессирование патологического процесса в пародонте сопровождалось изменениями в количественном соотношении групп микроорганизмов: происходило снижение доли кокковых форм и неподвижных палочек с одновременным увеличением подвижных палочек и извитых форм. По мере нарастания тяжести процесса в пародонте происходило снижение КУМ.

Выявлена прямая зависимость характера цитопатологии от формы и тяжести заболевания пародонта. Полученные клиничко-лабораторные данные легли в основу выбора индивидуального комплекса последовательных лечебных мер при составлении плана лечения и его реализации. Особенности лечения воспалительных и воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта.

Современный уровень развития клинической пародонтологии, уровень новых фармацевтических технологий определил приоритетность применения препаратов, воздействующих на снижение вирулентности патогенной микрофлоры десневой борозды, пародонтальных карманов, инактивацию ее токсинов, ферментов и других продуктов метаболизма, снижение токсического воздействия на организм.

**Ключевые слова:** пародонтит, гингивит, сорбенты, лечение пародонтита.

### Summary

## THE APPLICATION OF CARBON SORBENT IN THE COMPLEX TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASE

**Nurzhanat B. Khaidarova**, <https://orcid.org/0000-0002-1364-1945>

**Perizat Bekenova, Aldiyar Bekmuhambet, Diana Nugumanova,  
Gulim Sapash, Alima Tagaeva, Duman Muratbekov, Leila Baysekina,  
Alina Karjakina, Sanjar Khalelov**

<sup>1</sup> Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan.

In recent years, much attention has been paid to the problem of using sorption therapy in all areas of clinical medicine. Interest in sorbents is due to the fact that they have high catalytic activity in the oxidation of organic compounds and decomposition of peroxides, specifically adsorb acid metabolites, thereby increasing the pH of wound discharge, and also have a dehydration effect, which significantly reduces tissue edema already in the first hours after their application.

Considering that the key mechanism in the development of periodontal diseases is the immunopathological component caused by the cytotoxic effect of dental plaque and tartar, the inclusion of the application sorption method in the treatment complexes of inflammatory and inflammatory-destructive periodontal diseases is quite justified. To implement the set tasks, we carried out a dental examination and complex treatment of 180 patients with inflammatory and inflammatory-destructive periodontal diseases (chronic catarrhal gingivitis and chronic generalized periodontitis of mild and moderate severity) aged 17 to 61 years. Of the total number of sick women, there were 129 (71.6%), men were 51 (28.3%). In this article, diagnostics was a system for comparing indicators of the main and additional research methods in order to determine the characteristics of the course and manifestation of pathology in the periodontium with the identification of concomitant dental and background diseases in each specific patient for the subsequent compilation of an effective plan for individual, complex and sequential treatment. The development and progression of the pathological process in the periodontium was accompanied by changes in the quantitative ratio of groups of microorganisms: there was a decrease in the proportion of coccal forms and fixed rods with a simultaneous increase in mobile rods and crimped forms. As the severity of the process in the periodontium increased, the DIM decreased.

A direct dependence of the nature of cytopathology on the form and severity of periodontal disease was revealed. The obtained clinical and laboratory data formed the basis for the selection of an individual complex of sequential therapeutic measures in the preparation of a treatment plan and its implementation. Peculiarities of treatment of inflammatory and inflammatory-destructive periodontal diseases.

The current level of development of clinical periodontology, the level of new pharmaceutical technologies have determined the priority of the use of drugs that affect the reduction of the virulence of the pathogenic microflora of the gingival sulcus, periodontal pockets, inactivation of its toxins, enzymes and other metabolic products, and a decrease in toxic effects on the body.

**Key words:** *periodontitis, gingivitis, sorbents, treatment of periodontitis.*

Түйіндеме

## **ПЕРИОДОНТАЛЫҚ АУРУЛЫ КЕШЕНДІ ЕМДЕУ ҮШІН КӨМІРТЕК СОРБЕНТІН ҚОЛДАНУ**

**Нуржанат Б. Хайдарова, <https://orcid.org/0000-0002-1364-1945>**

**Перизат Бекенова, Алдияр Бекмухамбет, Диана Нугуманова,  
Гулим Сапаш, Алима Тагаева, Думан Муратбеков, Ляйля Байсекина,  
Алина Карякина, Санжар Халелов**

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

Соңғы жылдары клиникалық медицинаның барлық салаларында сорбциялық терапияны қолдану мәселесіне көп көңіл бөлінуде. Сорбенттерге деген қызығушылық олардың органикалық қосылыстардың тотығуында және тотықтардың ыдырауында, мысалы, қышқыл метаболиттерінің адсорбциялануында катализдік белсенділігі жоғары болғандықтан, жараның бөлінуінің рН-ын жоғарылатады, сонымен қатар дегидратация әсеріне ие, бұл оларды қолданғаннан кейінгі алғашқы сағаттарда тіндердің ісінуін айтарлықтай төмендетеді. Пародонт ауруларының дамуындағы шешуші механизмі болып тіс қақтарының және тіс тасының цитотоксикалық әсерінен туындаған иммунопатологиялық компонент екенін ескере отырып, қабыну және қабынбалы-деструктивті пародонт ауруларын емдеу кешендеріне сорбция әдісін қолдануға негізделген. Қойылған міндеттерді іске асыру үшін біз 17 жастан 61 жасқа дейінгі қабыну және қабынбалы-деструктивті пародонт аурулары (созылмалы катаральді гингивит және созылмалы жайылмалы жеңіл және орташа ауырлықтағы пародонтит) бар 180 науқасқа стоматологиялық тексеру және кешенді емдеу жүргіздік. Науқастардың ішінен әйел адамдардың жалпы саны 129 (71,6%), ер адамдар 51 (28,3%) болды. Бұл мақалада диагностикалаудың жеке, кешенді және дәйекті емдеудің тиімді жоспарын құру үшін әр нақты науқастың қосалқы стоматологиялық және фондық ауруларын анықтаумен пародонттағы патологияның ағымын және көрінісін сипаттау мақсатында негізгі және қосымша зерттеу әдістерінің көрсеткіштерін салыстыру жүйесі көрсетілді. Пародонттағы патологиялық процестің дамуы мен прогрессиясы микроорганизмдер топтарының сандық арақатынасының өзгеруімен қатар жүрді: қысылған формалар мен бір мезгілде көбейетін қозғалмайтын таяқшалар үлесінің және кокк формалар үлесінің төмендеуі байқалды. Пародонттағы процестің ауырлығы жоғарылаған сайын МАК төмендеді.

Цитопатологияның сипаты пародонт ауруының формасы мен дәрежесіне тікелей тәуелділігі анықталды. Алынған клиникалық және зертханалық мәліметтер емдеу жоспарын дайындауда және оны жүзеге асыруда дәйекті терапевтік шаралардың жеке кешенін таңдауға негіз болды. Қабыну және қабынбалы-деструктивті пародонт ауруларын емдеу ерекшеліктері.

Клиникалық пародонтологияның қазіргі даму деңгейі, жаңа фармацевтикалық технологиялардың деңгейін дәрілік заттарды қолданудың басымдылығын, қызылшек жүлгесіне патогендік микрофлорасының вируленттілігін төмендетуге, оның токсиндерін, ферменттерін және басқа метаболизм өнімдерін инактивациялауға, организмге уытты әсерінің төмендеуіне әсер ететінін анықтады.

**Түйін сөздер:** *пародонтит, гингивит, сорбенттер, пародонттың емі.*

**Библиографическая ссылка:**

Хайдарова Н.Б., Бекенова П., Бекмухамбет А., Нугуманова Д., Сапаш Г., Тагаева А., Муратбеков Д., Байсекина Л., Карякина А., Халелов С. Применение углеродного сорбента в комплексном лечении болезни пародонта // Наука и Здоровоохранение. 2020. 4 (Т.22).С. 133-144. doi10.34689/SH.2020.22.4.014

Khaidarova N.B., Bekenova P., Bekmuhambet A., Nugumanova D., Sapash G., Tagaeva A., Muratbekov D., Baysekina L., Karjakina A., Khalelov S. The application of carbon sorbent in the complex treatment of periodontal disease // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 4, pp. 133-144. doi10.34689/SH.2020.22.4.014

Хайдарова Н.Б., Бекенова П., Бекмухамбет А., Нугуманова Д., Сапаш Г., Тагаева А., Муратбеков Д., Байсекина Л., Карякина А., Халелов С. Периодонталық аурулы кешенді емдеу үшін көміртек сорбентін қолдану // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 4 (Т.22). Б. 133-144. doi10.34689/SH.2020.22.4.014

**Актуальность**

Высокая распространенность заболеваний пародонта, склонность к прогрессированию и хронизации, неблагоприятное воздействие на зубочелюстную систему и организм в целом определяют общемедицинское и социальное значение проблемы [4,9].

Признан факт, что гингивит и пародонтит, представляющие собой наиболее частые формы патологии пародонта, начинаются с воспалительного процесса в десне в результате патогенного воздействия микробных факторов [12]. В связи с этим, широкое распространение в практике врача-стоматолога получили средства, направленные на устранение микробной бляшки и зубных отложений. Применение антибактериальных препаратов, наряду с клиническим эффектом, приводят к нарастанию частоты привыкания микрофлоры к ним, изменению патогенных свойств микроорганизмов полости рта, иммуносупрессивным эффектам и аллергизации [1,7].

Несмотря на успехи в клинической пародонтологии, лечение заболеваний пародонта представляет значительные сложности, обусловленные тем, что патологический процесс в опорно-удерживающем аппарате зуба на органном уровне характеризуется наличием стойких прогрессирующих морфологических изменений, приводящих к нарушению основных функций зубочелюстной системы, а этиология и патогенез их во многом остаются до конца не выясненными [13,15].

Лечение болезней пародонта должно быть комплексным, последовательным и систематическим. Многими исследователями должное внимание уделяется патогенетической терапии патологии пародонта с применением методов и средств, воздействующих на механизм развития воспалительно-деструктивного процесса. При этом приоритетность отдается препаратам, которые могут воздействовать на возможно большее число звеньев патогенеза заболевания [22].

Применяемые в пародонтологии лекарственные средства обладают бактерицидным, бактериостатическим, противоотёчным, противовоспалительным, муколитическим, репаративным действием, способствуют ликвидации патологического очага, активизируют заживление ран. Клинический опыт их применения свидетельствует о быстрой инактивации многих препаратов в условиях естественной среды полости рта и их токсичности. В связи с этим поиски средств, повышающих эффективность местного

лечения воспалительных заболеваний пародонта, направлены на разработку и применение новых лекарственных форм, препаратов, совершенствование способов их введения [14,21,24]. Должное внимание исследователей [5,8, 26,27] направлено на применение в практической стоматологии средств природного происхождения, которые при достаточной высокой эффективности, многогранности аспектов лечебного воздействия даже при длительном использовании вызывают минимальные побочные эффекты. В этом аспекте представляет интерес применение в комплексном лечении больных с патологией пародонта сорбентов природного происхождения, в частности шунгита – отечественного углеродсодержащего минерала.

**Цель исследования:** оптимизация комплексной терапии воспалительных и воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта с использованием углеродного сорбента шунгита.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи:**

1. изучить характер изменений относительного количества основных видов микроорганизмов, цитограмм десневой борозды и пародонтальных карманов, а также показателей гуморального и клеточного иммунитета при развитии катарального гингивита, его трансформации в пародонтит легкой, а затем средней степени тяжести по сравнению с показателями при здоровом пародонте;

2. выявить динамику микробиологических, цитологических и иммунологических показателей у больных с воспалительными и воспалительно-деструктивными заболеваниями пародонта под влиянием местной сорбционной терапии с применением 10% шунгитовой пасты и шунгитовых желатиновых пластин;

3. показать клиническую эффективность местной сорбционной терапии катарального гингивита, пародонтита легкой и средней степени тяжести с применением двух форм шунгита по динамике клинических показателей, определить из них оптимальную.

**Материалы и методы исследования**

Природный углеродный сорбент шунгит в его состав входит кремний (29-70%), кальций (0,2-30,0%), титан (0,3-0,9%), железо общее (FeO+Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – 0,5-1,0%), натрий (0,2-0,6%), калий (0,4-2,0%), магний (0,7-3,7%), углерод (4,0-15,0%), алюминий (до 15%). По содержанию углерода относится к среднеуглеродистым шунгитам. В зависимости от назначения они

изготавливаются пяти классов. Для приготовления лечебных средств используются шунгиты класса В [2,20].

#### *Методы клинического обследования больных*

Для реализации поставленных задач нами было проведено стоматологическое обследование и комплексное лечение 180 больных с воспалительными и воспалительно-деструктивными заболеваниями пародонта (хроническим катаральным гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести) в возрасте от 17 до 61 года. Из общего числа больных женщин было 129 (71,6%). Лица мужского пола составили 28,3% (51).

Оценку стоматологического статуса начинали с опроса и сбора анамнеза заболевания, лечился ли ранее и в чем заключалось проводимое лечение, его объем и результаты.

Для регистрации данных о стоматологическом статусе и состоянии тканей пародонта использовалась дополненная нами диспансерная карта больного пародонтитом. При диагностике заболеваний пародонта использовалась классификация, принятая XVI Пленумом Всесоюзного научного общества стоматологов (г. Ереван, 1983), МКБ-10.

Глубина пародонтальных карманов измерялась с помощью специального градуированного зонда, который осторожно вводили в пародонтальный карман, следуя по анатомической поверхности корня. Зондирование позволяло выявить наличие поддесневых минерализованных отложений.

Подвижность зубов оценивалась с помощью стоматологического пинцета в баллах по шкале Миллера в модификации Флезара [32]. Для достоверного выявления хронического воспалительного процесса применялась проба Шиллера-Писарева в количественном измерении, позволяющая более информативно определить динамику накопления гликогена в пораженных тканях слизистой оболочки десны.

Для оценки активности воспалительного процесса по показаниям проводилось рентгенологическое исследование. При анализе рентгенограмм обращалось внимание на форму, высоту, состояние верхушек межальвеолярных перегородок, степень минерализации губчатого вещества, состояние кортикальной замыкательной пластинки. При этом выявлялись такие патологические изменения в костной ткани, как остеопороз (дистрофический процесс) и деструкция (разрушение кости и замещение ее патологической тканью)[3,23].

#### *Методы индексной оценки состояния пародонта*

Принимая во внимание значение гигиенического состояния полости рта в развитии и клинических проявлениях стоматологической патологии, у всех больных определялся индекс гигиены по методике, предложенной Green-Vermillion, основанный на изучении количества зубного налета на так называемых «зубах Рамфьорда» – [34].

Для лучшего выявления зубного налета поверхность исследуемых зубов окрашивалась раствором Люголя. Для выявления глубины поражения пародонта использовали комплексный периодонтальный индекс (КПИ), предложенный Леус П.А. [16].

#### *Микробиологические исследования*

Учитывая определяющую роль микробного фактора в генезе воспалительных и воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта, нами проведено микробиологическое исследование содержимого десневой борозды и пародонтальных карманов у 33 лиц со здоровым пародонтом, 47 больных хроническим катаральным гингивитом, 56 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и 77 – со средней степенью тяжести пародонтита. Исследование проводилось по методике Загнат В.Ф. с применением метода фазово-контрастной микроскопии [6,28].

Определяли процентное содержание пяти форм микроорганизмов – кокки, неподвижные палочки, подвижные палочки, извитые формы и филаменты.

Известно, что неподвижные палочки малотоксичны, практически не проявляют вирулентных свойств, тогда как подвижные палочки представляют наиболее патогенный потенциал для тканей пародонта. Поэтому автором методики было предложено определение коэффициента устойчивости микроорганизмов (КУМ), который представляет собой отношение числа неподвижных форм палочек к подвижным. Согласно этому, чем выше этот коэффициент, тем больше неподвижных форм, и, как следствие, ниже патогенный микробный потенциал.

Микробиологические исследования с определением КУМ проводились всем больным в динамике до и после комплексной терапии. Результаты микробиологических исследований сопоставлялись с показателями лиц со здоровым пародонтом и группы сравнения.

#### *Цитологические исследования*

Оценка состояния пародонта проводилась в соответствии с рекомендациями Григорян А.С. и др.[10,11]. Цитограммы отпечатков десны отражали ее структурные характеристики. В мазках-отпечатках подсчитывали эпителиальные клетки, в том числе контаминированные, дистрофически измененные и фагирующие, мононуклеары, а также нейтрофилы и лейкоциты из расчета на 1000 клеток. При анализе цитограмм производили подсчет *индекса левого сдвига* (ИЛС) (отношение молодых к дифференцированным эпителиальным клеткам). Цитограммы изучались у всех больных в динамике до и после комплексной терапии, сопоставлялись с таковыми у лиц со здоровым пародонтом и группы сравнения.

#### *Иммунологические исследования*

Данные литературы последних лет свидетельствуют о том, что воспалительно-деструктивные заболевания пародонта не только диагностируются на фоне сниженного иммунитета, но и сами индуцируют иммунодепрессию в организме [17, 18]. О связи состояния иммунитета с поражением пародонта свидетельствуют и многие клинические ситуации.

При иммунологическом обследовании оценивали состояние клеточной неспецифической защиты на основании характеристики состояния Т- и В-систем иммунитета. В соответствии с рекомендациями [33] определялись уровень сывороточных иммуноглобулинов А, G, М, абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов (CD 3+),

регуляторных клеток - Т-хелперов (CD 4+), Т-супрессоров (CD 8+) в периферической крови, подсчитывался *иммунорегуляторный индекс*. Определение изучаемых показателей проводилось у всех больных в динамике до и после комплексной терапии, сопоставлялось с таковыми у лиц со здоровым пародонтом и группы сравнения.

Для определения клинической эффективности комплекса лечебных мероприятий с включением отечественного природного углеродного сорбента шунгит проведено лечение 180 больных с хроническим течением катарального гингивита и генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести в возрасте 17 до 59 лет. Всем больным проводился комплекс лечебных мер, обязательными элементами которого были привитие навыков гигиены, санация полости рта, снятие зубных отложений с последующим полированием поверхности зубов. Устранялись все травмирующие факторы, подлежали замене некачественные пломбы и протезы. По показаниям выполнялись кюретаж пародонтальных карманов, удаление разрушенных, не подлежащих реставрации и подвижных зубов, избирательное шлифование и временное шинирование. При наличии фоновой патологии больные наблюдались и получали дополнительное медикаментозное лечение у соответствующего специалиста. После проведенного местного лечения всем пациентам назначались витаминные и остеотропные (кальций Д3 Никомед внутрь по 2 таблетки в вечернее время в течение месяца) препараты и курс лазерной терапии (ИГНЛ №10, ежедневно по 15 секунд на поле, плотность мощности 100 мВт/см<sup>2</sup>).

Наблюдаемые больные были разделены на 3 группы и отличались вариантами местной терапии. По тяжести поражения пародонта, возрасту, полу, наличию фоновой патологии все сформированные группы были практически одинаковыми.

В первой основной группе (69 чел.) в качестве местной сорбционной терапии была применена подогретая до 37°C 10 % шунгитовая паста в виде аппликаций. Паста готовилась *ex tempore* путем добавления к порошку коксуского шунгита дистиллированной воды, была черного цвета, без вкуса и запаха. Экспозиция аппликации шунгитовой пасты составляла 15-20 минут.

Для лучшей фиксации на пародонте данная паста вносилась с помощью специально изготовленной индивидуальной пластмассовой каппы-кюветы, которая обеспечивала более плотное прилегание углеродного сорбента к тканям пародонта. При этом исключались контакт с ротовой жидкостью и возможность проглатывания пасты. Кроме того, аппликация шунгита в полости рта с помощью каппы обеспечивала постоянную концентрацию сорбента, устраняла его воздействие его на слизистую губ и щек, делала более удобным его введение.

Больным второй основной группы (62 чел.) на вестибулярную поверхность апплицировались надесневые шунгитовые пластины на основе желатина, растворяющиеся в полости рта в течение 40-50 минут.

Группу сравнения составили пациенты (49 чел.), которым на пародонт накладывались твердые десневые повязки из равной смеси окиси цинка и искусственного дентина, замешанных на каротолоне.

Оценка эффективности лечения определяли в ближайшие (сразу же после завершения курса) и отдаленные (через 6 и 12 месяцев) сроки. При этом наряду с клинко-рентгенологическим обследованием пациентов, индексной оценкой состояния пародонта нами были использованы микробиологические, цитологические и иммунологические методы.

Имеется информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Исследование выполнено в инициативном порядке, тема исследования утверждена Этическим комитетом от 15.03.2018г. Протокол №4.

#### Результаты исследования

Хронический катаральный гингивит был диагностирован у 47 (26,1%) пациентов молодого возраста со средней продолжительностью заболевания у них  $1,9 \pm 0,3$  года. Основными симптомами хронического катарального гингивита были жалобы на кровоточивость десен при чистке зубов и приеме пищи, а также чувство зуда и неприятный запах изо рта. В 68,1% случаев больные катаральным гингивитом жалоб не предъявляли, заболевание диагностировалось нами при обращении по поводу лечения другой стоматологической патологии.

Генерализованный пародонтит легкой степени был выявлен у 56 пациентов (31,1 %), которые жаловались на появление кровоточивости десен при чистке зубов, неприятный запах изо рта и болезненные ощущения во время приема пищи. В 88,3% случаев эти пациенты обратились к врачу-стоматологу впервые. Наибольшее количество - 77 пациентов (42,8%) больных было со средней степенью пародонтита с более выраженными субъективными и объективными симптомами.

С целью определения особенностей течения и проявления патологии в пародонте с выявлением сопутствующих стоматологических и фоновых заболеваний, исследование проводили сопоставлением показателей основных и дополнительных методов исследования.

По мере прогрессирования воспаления в пародонте ухудшались показатели гигиенического состояния полости рта. При хроническом катаральном гингивите гигиенический индекс по Green - Vermillion соответствовал  $1,4 \pm 0,08$  баллам, при хроническом пародонтите легкой и средней степени -  $2,1 \pm 0,1$  и  $2,6 \pm 0,1$  баллам соответственно. Значения КПИ у больных катаральным гингивитом, пародонтитом легкой и средней степени были  $1,7 \pm 0,08$ ,  $2,4 \pm 0,09$  и  $3,7 \pm 0,1$  баллов соответственно. Между показателями индекса гигиены и комплексного периодонтального индекса (КПИ) была выявлена прямая корреляционная зависимость ( $r = + 0,51$ ).

Рентгенологические изменения при генерализованном пародонтите легкой степени характеризовались возникновением очагов остеопороза и деструкции кортикальных пластинок у вершин межальвеолярных гребней. У части больных наблюдалась резорбция костной ткани альвеолярных

отростков в пределах 1/3. При средней степени пародонтита очаги остеопороза были более обширными, резорбция альвеолярных отростков достигала 1/2, сопровождалась расширением краевых отделов периодонтальной щели с образованием костных карманов.

Высокая частота хронических соматических заболеваний находилась в прямой зависимости от выраженности патологии в пародонте.

У каждого пациента диагностирована сопутствующая патология органов и тканей полости рта – некариозные поражения, болезни слизистой оболочки и красной каймы губ, кариес зубов и его осложнения, в том числе рецидивный, аномалии прикуса и положения зубов, вторичная адентия, дефекты пломбирования и протезирования.

Помимо кариеса зубов и его осложнений были минерализованные зубные отложения и низкий уровень гигиены полости рта. Микроорганизмы десневой борозды непосредственно участвуют в воспалительном процессе в пародонте на всех этапах его развития [31]. Представляли интерес результаты фазовоконтрастной микроскопии содержимого десневой борозды и пародонтальных карманов у пациентов с патологией пародонта в сравнении с таковыми у лиц со здоровым пародонтом. Были определены количественные соотношения основных форм микробной флоры у обследованных всех групп.

При здоровом пародонте в десневой борозде преобладала кокковая флора (45,11%) неподвижные палочки (30,9%). Количество подвижных палочек (9,7%) и филаментов (10,59%) мало отличалось с несущественным превалированием последних. Меньше всего в десневой борозде здорового пародонта было выявлено извитых форм (3,7%). Коэффициент устойчивости микроорганизмов (КУМ), который представляет собой соотношение неподвижных и подвижных видов бактерий, был достаточно высоким, что свидетельствовало о том, что число непатогенных палочек в 3,2 раза было выше, чем вирулентных.

Полученные клинико-лабораторные данные легли в основу выбора индивидуального комплекса последовательных лечебных мер при составлении плана лечения и его реализации [25].

Традиционно в комплексном лечении больных с заболеваниями пародонта значительное место отводится местной медикаментозной терапии, предваряющей дальнейшие хирургические и ортопедические вмешательства. Роль микроорганизмов в этиологии и патогенезе гингивита и пародонтита, изменение патогенных свойств бактериальной флоры и особенности течения патологического процесса в пародонте на фоне пониженной реактивности организма и резистентности местных тканей служат основанием для поиска лечебных средств, повышающих эффективность лечения таких больных.

Применение в комплексном лечении заболеваний пародонта препаратов шунгита, направленных на основные звенья патогенеза, дало отчетливо положительный эффект, который подтверждался и клинико-лабораторными исследованиями.

После проведенного курса лечения больные гингивитом и пародонтитом отмечали появление приятного чувства свежести в полости рта, исчезновение зуда, боли, кровоточивости десен. При осмотре определялись уплотнение десневых сосочков, более плотное прилегание маргинальной десны к шейкам зубов, слизистая оболочка десны становилась бледно-розового цвета. При этом аппликации подогретой шунгитовой пасты более, чем в два раза сокращали средние сроки устранения жалоб больных. Использование аппликаций желатиновых пластин с шунгитом уступало по эффективности шунгитовой пасте, но превышало ее по всем признакам в группе сравнения в среднем на одно посещение. Как правило, больные первой основной группы отмечали значительное улучшение уже после первого посещения.

Неприятный запах изо рта у больных гингивитом в результате аппликаций шунгитовой пасты (первая основная группа) исчезал после  $1,5 \pm 0,18$  посещений, после применения надесневых шунгитовых пластин - спустя  $2,0 \pm 0,15$  дня, у больных группы сравнения - через  $3,1 \pm 0,21$  посещения. Представленные результаты указывали на высокий дезодорирующий эффект препаратов шунгита, обусловленный также и существенным снижением индекса гигиены.

После лечения у больных хроническим катаральным гингивитом первой основной группы раньше (в среднем через  $1,6 \pm 0,11$  дня) устранялся симптом кровоточивости, чем во второй основной группе (через  $2,2 \pm 0,12$  дня) и в группе сравнения через  $3,4 \pm 0,15$  дня). Сопоставление сроков исчезновения симптома кровоточивости десен в основных группах наблюдения выявило существенную разницу ( $P < 0,001$ ), которая показала большую эффективность аппликаций подогретой шунгитовой пасты, чем пластин. На устранение воспаления в десне указывала отрицательная проба Шиллера-Писарева после лечения у больных гингивитом. Значения комплексного периодонтального индекса после лечения гингивита статистически значимо снижались ( $P < 0,001$ ) во всех группах.

В группе больных, где местно применялась 10% шунгитовая паста в виде аппликаций, болезненные ощущения в десне исчезли через  $2,8 \pm 0,21$  посещений при легкой степени пародонтита и  $3,3 \pm 0,19$  – при средней тяжести заболевания. Для устранения неприятного запаха потребовалось в среднем  $2,9 \pm 0,22$  и  $3,6 \pm 0,21$  посещений соответственно тяжести пародонтита. Кровоточивость десен сохранялась дольше других жалоб больных. Для снятия этого симптома при лечении больных с легкой степенью пародонтита потребовалось в среднем  $3,2 \pm 0,14$ , а со средней степенью тяжести -  $3,8 \pm 0,29$  посещений.

Во второй основной группе при применении шунгитовых пластин на желатиновой основе исчезновение болезненных ощущений в десне у больных пародонтитом легкой степени наблюдалось через  $3,3 \pm 0,24$  посещений, при средней степени тяжести – после  $4,0 \pm 0,27$ . Неприятный запах изо рта больные перестали отмечать после  $3,5 \pm 0,22$  (легкая степень) и  $4,3 \pm 0,26$  (средняя степень) аппликаций пластин. Как и в предыдущей группе наблюдения,

кровоточивость десен была наиболее упорным симптомом, для устранения которого потребовалось еще больше посещений -  $3,9 \pm 0,23$  и  $4,7 \pm 0,22$  соответственно степени тяжести пародонтита.

Сопоставление сроков устранения субъективных симптомов выявило существенную разницу между показателями I основной и группы сравнения.

У всех больных после лечения при осмотре наблюдались изменение формы и консистенции десны: папиллярная десна становилась плотной, десневой край приобретал фестончатый рисунок, особенно при легкой степени пародонтита, окраска ее становилась бледно-розовой. Улучшилось состояние гигиены полости рта, что способствовало устранению воспаления в тканях пародонта и оказывало положительное влияние на результаты лечения. Проба Шиллера-Писарева после лечения у пациентов с легкой степенью генерализованного пародонтита первой основной группы во всех наблюдениях была отрицательной, подвижность зубов снизилась до  $0,4 \pm 0,14$  баллов. У 2 пациентов второй основной группы (8%) после лечения сохранялись незначительные очаги воспаления в области папиллярной десны у верхних моляров, подвижность зубов по шкале Миллера-Флезара соответствовала  $0,7 \pm 0,11$  баллам. В группе сравнения после лечения проба Шиллера-Писарева при легкой степени пародонтита была положительной также у 2 больных (16,7%). Статика зубов восстановилась меньше, чем в основных группах, где применялся угольный сорбент. Подвижность зубов равнялась в среднем  $1,1 \pm 0,12$  баллам.

Лечение больных со средней степенью тяжести способствовало устранению воспаления в пародонте, снижению степени подвижности зубов, уменьшению глубины пародонтальных карманов и экссудации десневой жидкости. После курса лечения аппликациями шунгитовой пасты проба Шиллера-Писарева была отрицательной у всех больных, подвижность зубов соответствовала  $1,5 \pm 0,12$  баллам. В то же время у пациентов второй основной группы эта проба в 9,1 % случаев была положительной в 9,1% наблюдений, а подвижность зубов -  $1,7 \pm 0,10$  баллов по шкале Миллера-Флезара. В группе сравнения у 30,4% наблюдаемых проба Шиллера-Писарева была положительной, подвижность зубов после лечения соответствовала  $2,0 \pm 0,14$  баллам.

Определение КПИ показало значимое его снижение ( $P < 0,01$ ) у больных первой основной группы: у больных пародонтитом легкой степени он был равен  $1,5 \pm 0,19$ , у пациентов со средней степенью -  $2,1 \pm 0,23$  балла. Несколько меньше снижались значения КПИ у обследованных второй основной группы: при пародонтите легкой степени до  $1,8 \pm 0,20$  и средней степени - до  $2,6 \pm 0,28$  баллов. Несущественными были различия значений КПИ до и после лечения в группе сравнения ( $P > 0,05$ ).

Применение местной сорбционной терапии с помощью углеродного сорбента шунгита в двух его вариантах сократило продолжительность курса местного лечения. Больные с легкой степенью пародонтита, которым применялись аппликации подогретой 10% шунгитовой пасты, заканчивали курс

лечения на  $2,2 \pm 0,7$  посещения раньше, чем в группе сравнения. Продолжительность курса местного лечения аналогичных больных с аппликациями шунгитовых пластин сократилась на  $2,0 \pm 0,2$  посещения. При средней степени пародонтита эти цифры составили  $1,9 \pm 0,16$  и  $1,6 \pm 0,15$  посещений соответственно группам наблюдения.

Применение шунгитовых пластин в комплексной терапии гингивита способствовало увеличению КУМ в 1,8 раз, тогда как в группе сравнения он возрос всего в 1,4 раза. В этих двух группах больше увеличивалась доля неподвижных палочек, чем снижалось содержание подвижных видов микробов. Изменения КУМ были существенны лишь в основных группах, где применялась местная сорбционная терапия углеродным сорбентом. Сопоставление относительного содержания групп микроорганизмов пародонтальных карманов больных с легкой степенью пародонтита из основных групп и группы сравнения после проведенного курса лечения показало статистическую значимость разницы показателей.

Изменение соотношения микробных сообществ пародонтальных карманов у больных пародонтитом средней степени тяжести были аналогичны. КУМ возрос во всех группах наблюдения. В первой основной группе он увеличился почти вдвое, во второй - в 1,6 раза, а в группе сравнения - в 1,3 раза.

Отмечена положительная динамика в соотношении разных типов плоско-эпителиальных клеток. Во всех группах наблюдения независимо от тяжести патологического процесса в пародонте существенно снижались доли базальных и молодых плоскоэпителиальных клеток, тогда как количество ядросодержащих поверхностных клеток достоверно увеличивалось. Это подтверждала и динамика ИЛС.

Выраженность подобных изменений в группах наблюдения по способам местного воздействия на пародонт была разной. Так, у больных с легкой степенью пародонтита снижение количества базальных клеток в I основной группе было значимо большим, чем во II основной и группе сравнения.

Существенной была разница и между показателями II основной и группы сравнения. В то же время, у пациентов со средней степенью тяжести пародонтита статистически значимой разницы между подобными показателями в сопоставляемых группах выявлено не было.

Изменения клеточного состава цитогрaмм больных с легкой степенью пародонтита I основной группы носили существенные различия с таковыми у пациентов группы сравнения при подсчете сегментоядерных нейтрофилов, мононуклеаров, лимфоцитов, молодых плоскоэпителиальных и ядросодержащих поверхностных клеток. Во II основной группе при сопоставлении с группой сравнения разница оказалась значимой лишь в показателях доли молодых плоскоэпителиальных клеток и лимфоцитов.

При средней степени тяжести пародонтита лучшая эффективность аппликаций 10% шунгитовой пасты, чем твердеющих десневых повязок показана достоверными различиями в количестве молодых плоскоэпителиальных клеток, а также сегментоядерных

нейтрофилов и мононуклеаров. Косвенным признаком в пользу сорбционной терапии является динамика ИЛС.

Большая эффективность местного применения сорбента в виде пасты обусловлена и потенцирующим влиянием теплового фактора, который активизирует региональную микроциркуляцию с последующим усилением обменных, в том числе и репаративных процессов. Очевидно, что при этом имели значение тонирующие свойства шунгита и его способность вызывать подзарядку энергетических каналов организма [19].

Благоприятный клинический эффект, по-видимому, в значительной степени был обусловлен и нормализацией иммунного ответа организма на патологический процесс в пародонте благодаря иммуномодулирующим свойствам шунгита и его роли универсального адаптогена/

Во всех группах наблюдения отмечено улучшение иммунного статуса независимо от степени пародонтита. Снижалась напряженность факторов гуморальной защиты, нормализовался клеточный иммунитет. В первой основной группе больных с легкой степенью пародонтита улучшение специфической гуморальной и клеточной защиты по всем показателям по сравнению с исходными величинами было статистически значимым ( $P < 0,001$ ). Во второй основной группе больных с легкой степенью пародонтита наиболее ярким было снижение содержания IgG ( $P < 0,001$ ) и IGM ( $P < 0,05$ ). Отмечена тенденция к снижению Т-иммунодефицита: возросло содержание популяции Т-лимфоцитов (СД3+) и субпопуляций (СД4+ и СД8+), причем увеличение Т-хелперов было большим, чем Т-супрессоров, на что указывает повышение иммунорегуляторного индекса.

В группе сравнения иммуномодулирующий эффект проведенного лечения был выявлен также по всем изучаемым показателям, однако существенной была динамика лишь в содержании в сыворотке крови IgG.

Способность природного углеродного сорбента шунгита нормализовать гуморальный и клеточный иммунитет подтверждалась статистически значимой разницей в содержании IgM, IgG, популяции СД3+ лимфоцитов и субпопуляции СД4+ в сыворотке крови. Существенным было различие и в количестве Т-хелперов у больных II основной группы при сопоставлении с показателем группы сравнения.

Проведенное лечение улучшило состояние специфической защиты у пациентов со средней степенью пародонтита, однако иммуномодулирующее действие более ярко проявилось в основных группах. Эффективность аппликаций шунгитовой пасты была выше, чем желатиновых пластин с шунгитом. Сопоставление содержания Ig A, Ig M, популяции СД3+ лимфоцитов и субпопуляции СД4 в сыворотке крови у больных I основной и группы сравнения выявило значимость разницы.

Лечебный эффект шунгита усиливался способностью сорбента поглощать токсины и продукты ферментного расщепления денатурированных белков из пародонтальных карманов и мобилизовать химические элементы из шунгита в ткани пародонта. Эти свойства потенцировались высокой химической

устойчивостью, ионоразвитой пористостью и высокой ионообменной емкостью шунгита.

Контрольный осмотр больных катаральным гингивитом через 6 месяцев после проведенного лечения выявил ремиссию заболевания у 95,6% пациентов, которым для местной сорбционной терапии применялась подогретая 10% шунгитовая паста. У больных второй группы с аппликациями шунгитовых пластин на желатиновой основе отсутствие признаков воспаления в десне отмечено в 93,5% случаев, тогда как в группе сравнения этот показатель был ниже и составил 83,8%. В более поздние отдаленные сроки (через 12 месяцев) у 91,2% больных первой основной группы было отмечено клиническое выздоровление. Во второй основной группе такое состояние десны было констатировано в 86,4% случаев. В группе сравнения процент больных с клиническим выздоровлением был ниже, составляя 72,5%.

У пациентов с легкой степенью пародонтита первой основной группы через 6 месяцев после лечения ремиссия заболевания отмечена в 84,2% случаев, второй – в 80%, тогда как в группе сравнения ремиссия воспалительно-деструктивного процесса была констатирована в 66,7% наблюдений. Через 12 месяцев состояние ремиссии выявлено у 81,1% обследованных первой основной группы, у 74% - второй и в 57,3% случаев группы сравнения.

Отдаленные результаты лечения больных со средней степенью пародонтита были несколько хуже, как и следовало ожидать. Через 6 месяцев ремиссия заболевания была констатирована у 70%, 63,4% и 59,1% пациентов согласно методам лечебного воздействия. Через 12 месяцев число больных с ремиссией заболевания уменьшилось еще больше и составило после лечения аппликациями 10% шунгитовой пасты 63,3%, шунгитовых желатиновых пластин – 52,5%, а в группе сравнения – 44,8%.

Рентгенологическое исследование через 12 месяцев у больных генерализованным пародонтитом после применения сорбента шунгита подтверждало положительную динамику заболевания у большинства обследованных. На рентгенограммах были выявлены более четкие очертания контуров межзубных перегородок, уменьшение очагов остеопороза, прогрессирующей деструкции межальвеолярных гребней.

О высоком лечебном пролонгированном эффекте 10%-ной шунгитовой пасты указывал наибольший процент ремиссии в первой основной группе.

Все пациенты отмечали хорошие органолептические свойства шунгита, высокий дезодорирующий эффект, ощущение свежести во рту. Случаев непереносимости сорбента и других осложнений в процессе нашего исследования нами не наблюдалось.

#### **Обсуждение результатов**

Таким образом, значительное снижение интенсивности воспалительных процессов, улучшение клинических показателей и специальных индексов, а также результаты микробиологических, цитологических и иммунологических исследований свидетельствовали о высокой эффективности углеродного сорбента –



шунгита. Уникальность действия этого фактора обусловлена полипотенцированным ингибирующим влиянием его на процессы свободно-радикального окисления, провоспалительные компоненты, тонирующий эффект и возможность энергетической перестройки организма. Позитивные изменения иммунного статуса после комплексного лечения пародонтита связаны с активным детоксицирующим и гипоаллергенным воздействием шунгита на источник бактериальной эндотоксемии – пародонтальные карманы. Иммунный ответ на снижение пародонтопатогенных микроорганизмов и продуктов их метаболизма реализуется существенным увеличением общей популяции лимфоцитов и отдельных субпопуляций. Прослеживался синергизм между положительной динамикой иммунологических показателей, данных микробиологического и цитологического исследований. Полученные клинико-рентгенологические данные в динамике позволяют высказать предположение о ремоделирующем свойстве углеродного сорбента шунгита, обусловленном его химическим составом, в частности содержанием кальция (до 30 %), магния (до 3,7 %), кремния (до 10 %) [8].

Включение в комплексную терапию катарального гингивита и пародонтита углеродного сорбента шунгита привело к сокращению сроков лечения заболеваний пародонта, увеличению продолжительности ремиссии, снижению частоты осложнений, положительным изменениям микробиологических, цитологических и иммунологических показателей.

Наряду с местным воздействием, препараты на основе шунгита оказывали также общее влияние на организм. В среднем через 3 посещения больные отмечали улучшение общего состояния, сна, исчезновение головных болей, повышение настроения и аппетита. Это позволяет нам рекомендовать включение местной сорбционной терапии подогретой 10% шунгитовой пастой в комплексное лечение больных с воспалительными и воспалительно-деструктивными заболеваниями пародонта.

Результаты микробиологических исследований демонстрировали эффективность воздействия углеродного сорбента шунгита на видовой и количественный состав микробной флоры десневого желобка, выражавшуюся в снижении относительного количества подвижных палочек, извитых форм и увеличении коэффициента устойчивости микроорганизмов. Положительная динамика микробиологических показателей указывала на антибактериальный эффект шунгита. Наиболее выраженные положительные сдвиги отмечались в первой основной группе.

После проведенного лечения цитограммы десневой жидкости больных хроническим катаральным гингивитом характеризовались увеличением числа поверхностных ядросодержащих эпителиальных клеток (клеток III типа), снижением удельного веса сегментоядерных нейтрофилов и мононуклеаров во всех группах наблюдения. Это указывало на купирование процессов воспаления [29]. В большей степени позитивные изменения наблюдались при включении в комплексную терапию шунгитовой пасты.

Лечение хронического катарального гингивита привело к улучшению показателей клеточного иммунитета в первой основной группе, отмечались увеличение общей популяции CD 3+ лимфоцитов и отдельных субпопуляций CD 4+ и CD 8+. В то же время следует отметить снижение концентрации сывороточного IgA после лечения, наиболее выраженное также у больных первой основной группы.

Анализ эффективности лечения больных с воспалительно-деструктивными заболеваниями пародонта показал, что ближайшие и отдаленные результаты оказались лучшими в группах пациентов с применением местной сорбционной терапии, особенно при использовании аппликаций подогретой 10% пасты. Это подтверждено сокращением сроков лечения, как для устранения субъективных ощущений больных, так и в целом курса местной терапии.

Клиническая эффективность шунгита была обусловлена его противовоспалительным, антиоксидантным и детоксицирующим действием. Имеющиеся в составе шунгита натрий (до 0,6%) и калий (до 2,0%) обеспечивали противоотечный эффект. За счет сорбции органических соединений из пародонтальных карманов реализовывались его антибактериальные свойства. Следует отметить выраженный дезодорирующий эффект сорбента.

После проведенного лечения во всех группах наблюдения наблюдалось существенное снижение количества подвижных палочек и извитых форм с одновременным и значимым увеличением удельного веса неподвижных палочек и кокковых форм. Благоприятное действие сорбента на экологический статус пародонтального кармана подтверждало изменение коэффициента устойчивости микроорганизмов. При лечении больных с легкой степенью с применением шунгитовой пасты коэффициент устойчивости микроорганизмов повысился более чем в 2 раза по сравнению с исходным показателем, причем изменение этого коэффициента было обусловлено большим снижением доли подвижных палочек и в меньшей степени – увеличением относительного количества неподвижных форм.

Полученные результаты позволили сделать следующие **выводы**:

1. Развитие воспалительных и воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта сопровождаются изменениями в соотношении основных групп микроорганизмов десневой борозды и пародонтальных карманов. Отмечено увеличение доли подвижных палочек и извитых форм, снижение неподвижных палочек, что сочеталось с существенным снижением КУМ по сравнению с показателем у лиц с интактным пародонтом ( $P < 0,001$ ). Динамика цитограмм характеризовалась статистически значимым увеличением сегментоядерных нейтрофилов, мононуклеаров, лимфоцитов с формированием «левого» сдвига в соотношении плоско-эпителиальных клеток ( $P < 0,001$ ). Выявлена поликлональная активация В-лимфоцитов с формированием высокого уровня антибактериальных антител и нарушением функции Т-лимфоцитов. Установлена прямая связь выявленной динамики микробиологических, цитологических и

иммунологических показателей с тяжестью патологического процесса в пародонте.

2. Комплексная терапия воспалительных и воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта способствовала статистически значимому снижению в цитограммах доли сегментоядерных нейтрофилов, мононуклеаров, базальных и молодых плоскоэпителиальных клеток во всех группах наблюдения независимо от нозологии ( $P < 0,001$ ). Иммуномодулирующие свойства проявились в снижении содержания иммуноглобулинов, в повышении Т-лимфоцитов и субпопуляций CD4 и CD8 независимо от заболевания. У больных пародонтитом вне связи с его тяжестью динамика была существенной в I основной группе по всем критериям ( $P < 0,001$ ), кроме фракции CD8. Аппликации шунгитовых пластин значимо снизили содержание IgM ( $P < 0,05$ ) и IgG ( $P < 0,001$ ) в сыворотке больных обеих стадиях и достоверно повысили количество Т-лимфоцитов и Т-хелперов ( $P < 0,001$ ) у пациентов со средней степенью пародонтита. Сопоставление выявленной динамики с группой сравнения показало значимость разницы показателей с I основной группой при легкой степени пародонтита: IgM ( $P < 0,01$ ), IgG ( $P < 0,001$ ), CD3 и CD4 ( $P < 0,001$ ); при средней степени тяжести - IgA ( $P < 0,01$ ), IgM ( $P < 0,001$ ), CD3 ( $P < 0,01$ ) и CD4 ( $P < 0,001$ ).

3. При лечении пародонтита легкой и средней степени тяжести с применением 10% шунгитовой пасты через 6 месяцев после лечения ремиссия заболевания наблюдалась в 84,2% и 70% случаев. Через 12 месяцев она отмечена у 81,1% и 63,4% больных. При использовании шунгитовых желатиновых пластин эти показатели были ниже и составили через 6 месяцев - 80% и 63,4% (соответственно степени тяжести), а через 12 месяцев - 74% и 52,5%, тогда как в группе сравнения через 6 месяцев - 66,7% и 59,1%; через 12 месяцев - 57,3% и 44,8%. Выявленный синергизм положительной динамики клинических, микробиологических, цитологических и иммунобиологических показателей при аппликациях отечественного углеродного сорбента при лечении больных с воспалительными и воспалительно-деструктивными заболеваниями пародонта подтверждает полипотенцированное действие шунгита, что позволяет отнести его к эффективным, экологически чистым, доступным, лишенным побочных эффектов средствам патогенетической направленности.

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

**Конфликта интересов** нет.

**Финансирование.** Источников финансирования нет.

Авторы заверяют, что результаты данного исследования не были опубликованы ранее в других изданиях и не находятся на рассмотрении в других издательствах.

#### Литература:

1 Балашов А.Н., Хазанова В.В., Дмитриева Н.А., Загнат В.Ф. Микробный статус пародонтального кармана // *Стоматология*. 1992. №1. С. 22-24.

2 Балашов А.С., Калинин М.Н. Маркеры метаболизма костной ткани в течение патологической резорбции корня. *Врач-аспирант*. 2015;72(5):9-13.

3 Бартновский В.И. Результаты применения лечебных средств из шунгита в различных областях медицины // *Фармацевтический вестник*. 2002. №10. С. 31.

4 Безрукова А.П. *Пародонтология*. М.: ЗАО «Стоматологический научный центр», 1999.- 336 с.

5 Белогорцева Н.Ю., Бодров А.В. Использование минерала шунгит в современной физиотерапии // *Матер.междун. конф. «Акт. проблемы оздоровления населения природными факторами»*. Алматы, 2002. С. 179-180.

6 Белоусова Ю.Б., Страчунского Л.С., Козлова С.Н. Антибактериальная терапия. - М.: «Фарммединфо», 2000.- 233 с.

7 Боровский Е.В. Профилактика заболеваний полости рта // *Мед.помощь*. 1995. № 6. С. 41-43.

8 Вавилов Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта. М: ГОЭТАР ТАР-Медиа; 2018.

9 Григорян А.С., Грудянов А.И., Антипова З.П. и др. Цитологические показатели как критерии оценки состояния пародонта // *Стоматология*. 1998. № 3. С. 17-21.

10 Григорян А.С., Грудянов А.И., Антипова З.П. *Болезни пародонта*. - М.: МИА, 2004.- 320 с.

11 Громова С.Н., Румянцев В.А. Влияние современных средств гигиены на микробный, кислотно-основной и минеральный обмен в полости рта. *Стоматология*. 2012;91:2:16-19.

12 Грудянов А.И. *Пародонтология*. Избранные лекции.- М., 1997. - 32 с.

13 Дровосеков В.М., Шатилова Т.Н., Иванова Г.Я. и др. Лечение шунгитом больных в загородном санатории (проблемы и перспективы) // I городская научно-практическая конференция «Опыт применения минерала шунгит в курортологии». СПб., 1999. С.10-11.

14 Казанцев А.В., Суетенков Д.Е. Гендерные особенности агрегационных свойств тромбоцитов у больных с хроническим генерализованным пародонтитом. *Пародонтология*. 2014;19(1):7-12.

15 Куттубаева К.Б. Динамика клинко-рентгенологических показателей при тяжелой степени заболеваний пародонта и возможность их коррекции :Автореф. дис. ... канд. мед.наук. М., 1989. 16с.

16 Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. - М., 1990.- 378 с.

17 Левин М.Я. Значение аутоиммунных процессов в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта // *Пародонтология*. -1996.-№1.-С.19-26.

18 Леус П.А. Комплексный периодонтальный индекс // *Стоматология*. 1988. № 1. С. 28-29.

19 Медико-биологические свойства шунгитовой пасты и клиническое применение в комплексном лечении закрытых переломов длинных трубчатых костей. Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы оздоровления населения природными факторами», Алматы. 2002. С. 229-230

20 Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожанская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(6):392-426.

21 Михалева Л.М., Шаповалов В.Д., Бархина Т.Г. Хронический пародонтит. Клиническая морфология и иммунология. М., 2004. - 126 с.

22 Молдакулова Р.Р., Таукелова С.А., Ибраева Р.Б., Григоренко В.И. Особенности применения мази Шунгарин в ЛОР практике // Сб. научных трудов, посвященный 60-летию образования кафедры оториноларингологии КГМА и Международному году гор. Бишкек. 2002. С. 16-18

23 Орехова Л.Ю., Кудрявцева Т.В. Организация стоматологической помощи населению и подготовка врачебных кадров. С.-Пб., 2012. 120 с.

24 Пирятинская В.А., Грибанова Т.В., Лалаева А.М. и др. Клиническая оценка эффективности шунгитовой наружной терапии в практике дерматологии // I городская научно-практическая конференция «Опыт применения минерала шунгит в курортологии. – СПб., 1999. С.19-21.

25 Семенова Т.Ф., Ларионова О.В., Горбовицкий Е.Б., Мысловатый Б.С. Экспериментальное изучение антимикробной активности углеродных тканевых сорбентов // Сорбционные методы лечения в клинической практике. Сб. научн. трудов I ММИ. – М., 1984. С.57-70.

26 Раисова А.Т., Курманова А.М., Нурхасимова Р.Г. Применение шунгита пр.и неспецифических кольпитах // «Актуальные проблемы оздоровления населения природными факторами» – Международная научно-практическая конференция, Алматы. 2002. С. 219-220.

27 Таукелова С.А., Молдакулова Р.Р., Омаров К.Т., Ибраева Р.Б. Клинико-экспериментальное обоснование применения минерала шунгит в ЛОР практике // «Актуальные проблемы оздоровления населения природными факторами» – Международная научно-практическая конференция, Алматы. 2002. С. 128-130.

28 Загнат В.Ф. Изучение связи признаков воспаления пародонта с изменениями микробиологического содержания пародонтальных карманов по данным микробиологии: автореф. ... канд.мед. наук: 03.10.92.- М.:ЦНИИС, 1992.- 25 с.

29 Яковлева В.И., Давидович Т.П., Трофимова Е.К. и др. Диагностика и лечение стоматологических заболеваний. Минск, 1987.- 342 с.

30 Шмагель К.В., Беляева О.В., Черешнев В.А. Современные взгляды на иммунологию пародонтита // Стоматология. – 2003.- №1. – С. 61-63.

31 Armitage G.C. Development of classification system for periodontal diseases and conditions // Ann. Periodontol.- 1999.- №1.- P. 1-6.

32 Eick S., Pfister W., Sigusch B., Straube E. Phagocytosis of periodontopathogenic bacteria by crevicular granulocytes is depressed in progressive periodontitis // Infection. 2000. 28. №5. P. 301-304.

33 Fleszar T.J., Knowles J.W., Morrison E.C. Tooth mobility and periodontal therapy // J. Clin. Periodontol. 1980. №7. P. 495-505.

34 Hetz G. Parodontologie Heute // Dental Spiegel. – 2000. № 5. S. 111-115.

#### References:

1 Balashov A.N., Khazanova V.V., Dmitrieva N.A., Zagnat V.F. Mikrobnyi status parodontal'nogo karmana. [Microbial status of the periodontal pocket]. *Stomatologiya* [Dentistry]. 1992. № 1. pp. 22-24 [in Russian]

2. Balashov A.S., Kalinkin M.N. Markery metabolizma kostnoi tkani v techenie patologicheskoi rezorbtсии kornya. [Markers of bone metabolism during pathological root resorption]. *Vrach-aspirant* [Doctor - PhD Student]. 2015; 72 (5): 9-13. [in Russian]

3. Bartnovsky V.I. Rezul'taty primeneniya lechebnykh sredstv iz shungita v razlichnykh oblastiakh meditsiny [The results of the use of therapeutic agents from shungite in various fields of medicine]. *Farmatsevticheskii vestnik*. Pharmaceutical Bulletin]. 2002. No. 10. pp. 31. [in Russian]

4. Bezrukova A.P. *Parodontologiya* [Periodontology]. - M.: ZAO «Stomatologicheskii nauchnyi tsentr» M. : JSC "Dental Research Center", 1999. - 336 p. [in Russian]

5. Belogortseva N.Yu., Bodrov A.V. Ispol'zovanie minerala shungit v sovremennoi fizioterapii [The use of the mineral shungite in modern physiotherapy]. Mater. mezhdun. konf. «Akt. problemy ozdorovleniya naseleniya prirodnyimi faktorami» Almaty, 2002. P. 179-180. [in Russian]

6 Belousova Yu.B., Strachunskogo L.S., Kozlova S.N. *Antibakterial'naya terapiya* [Antibacterial therapy]. – M.: «Farmmedinfo», 2000.- 233 p. [in Russian]

7 Borovskii E.V. Profilaktika zaboлевanii polosti rta [Prevention of diseases of the oral cavity]. *Med.pomoshch'* [Medical help.]. 1995. № 6. pp. 41-43. [in Russian]

8 Vavilov T.P. Biokhimiya tkanei i zhidkosti polosti rta [Biochemistry of tissues and fluids of the oral cavity]. M: GOETAR TAR-Media; 2018. [in Russian]

9 Grigoryan A.S., Grudyanov A.I., Antipova Z.P. i dr. Tsitologicheskie pokazateli kak kriterii otsenki sostoyaniya parodonta [Cytological indicators as criteria for assessing the state of periodontal disease]. *Stomatologiya* [Dentistry]. 1998. № 3. pp. 17-21. [in Russian]

10 Grigoryan A.S., Grudyanov A.I., Antipova Z.P. *Bolezni parodonta* [Periodontal diseases]. M.: MIA, 2004. 320 p. [in Russian]

11 Gromova S.N., Rumyantsev V.A. Vliyanie sovremennykh sredstv gigeny na mikrobyni, kislotno-osnovnoi i mineral'nyi obmen v polosti rta [The influence of modern hygiene products on microbial, acid-base and mineral metabolism in the oral cavity]. *Stomatologiya* [Dentistry]. 2012;91:2:16-19. [in Russian]

12 Grudyanov A.I. *Parodontologiya. Izbrannye lektsii* [Periodontics. Selected lectures].- M., 1997. – 32 p.

13 Drovosekov V.M., Shatilova T.N., Ivanova G.Ya. i dr. Lechenie shungitom bol'nykh v zagorodnom sanatorii (problemy i perspektivy) [Treatment of patients with shungite in a country sanatorium (problems and prospects)]. *I gorodskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Opyt primeneniya minerala shungit v kurortologii*. SPb., 1999. pp.10-11. [in Russian]

14 Kazantsev A.V., Suetenkov D.E. Gendernye osobennosti agregatsionnykh svoystv trombotsitov u bol'nykh s khronicheskim generalizovannym parodontitom [Gender characteristics of platelet aggregation properties in patients with chronic generalized periodontitis]. *Parodontologiya* [Periodontics]. 2014;19(1):7-12. [in Russian]

15 Kuttubaeva K.B. Dinamika kliniko-rentgenologicheskikh pokazatelei pri tyazhelei stepeni zaboлевanii parodonta i vozmozhnost' ikh korrektsii [Dynamics of clinical and radiological indicators in severe periodontal diseases and the possibility of their correction]:

Avtoref. dis. ... kand. med.nauk [Author's abstract. dis. ... Cand. medical sciences]. M., 1989. 16p. [in Russian]

16 Lebedev K.A., Ponyakina I.D. Immunogramma v klinicheskoi praktike [Immunogram in clinical practice]. – M., 1990.- 378 p. [in Russian]

17 Levin M.Ya. Znachenie autoimmunnykh protsessov v patogeneze vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta [The value of autoimmune processes in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases]. *Parodontologiya* [Periodontology]. 1996. №1. pp.19-26. [in Russian]

18 Leus P.A. Kompleksnyi periodontal'nyi indeks [Complex periodontal index]. *Stomatologiya* [Dentistry]. 1988. № 1. pp. 28-29. [in Russian]

19 *Mediko-biologicheskie svoystva shungitovoi pasty i klinicheskoe primeneniye v kompleksnom lechenii zakrytykh perelomov dlinnykh trubchatykh kostei «Aktual'nye problemy ozdorovleniya naseleniya prirodnyimi faktorami»* – Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya, Almaty [Medical and biological properties of shungite paste and clinical application in the complex treatment of closed fractures of long tubular bones ["Actual problems of population health improvement by natural factors"] - International Scientific and Practical Conference, Almaty]. 2002. pp. 229-230 [in Russian]

20 Mel'nichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhanskaya L.Ya. i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu i profilaktike osteoporoza [Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis]. *Problemy endokrinologii* [Endocrinology problems]. 2017;63(6):392-426. [in Russian]

21 Mikhaleva L.M., Shapovalov V.D., Barkhina T.G. Khronicheskii parodontit [Chronic periodontitis]. *Klinicheskaya morfologiya i immunologiya* [Clinical morphology and immunology]. M., 2004. - 126 p. [in Russian]

22 Moldakulova R.R., Taukelova S.A., Ibraeva R.B., Grigorenko V.I. Osobennosti primeneniya mazi Shungarin v LOR praktike [Features of the use of Shungarin ointment in ENT practice]. [Sat. scientific papers dedicated to the 60th anniversary of the formation of the Department of Otorhinolaryngology of the KSMA and the International Year of Mountains]. 2002. pp. 16-18 [in Russian]

23 Orekhova L.Yu., Kudryavtseva T.V. *Organizatsiya stomatologicheskoi pomoshchi naseleniyu i podgotovka vrachebnykh kadrov* [Organization of dental care population and training of medical personnel]. S.-Pb., 2012. 120 p. [in Russian]

24 Piryatinskaya V.A., Gribanova T.V., Lalaeva A.M. i dr. Klinicheskaya otsenka effektivnosti shungitovoi naruzhnoi terapii v praktike dermatologii [Clinical assessment of the effectiveness of external shungite therapy in the practice of dermatology]. [I city scientific-

practical conference "Experience in the use of shungite mineral in balneology] – SPb., 1999. pp.19-21. [in Russian]

25 Semenova T.F., Larionova O.V., Gorbovitskii E.B., Myslovatyi B.S. Eksperimental'noye izuchenie antimikrobnogo aktivnosti uglerodnykh tkanykh sorbentov [Experimental study of the antimicrobial activity of carbon tissue sorbents]. *Sorbtsionnye metody lecheniya v klinicheskoi praktike. Sb. nauchn. trudov I MM* [I Sorption methods of treatment in clinical practice. Sat. scientific. works of the I MMI]. – M., 1984. p.57-70. [in Russian]

26 Raisova A.T., Kurmanova A.M., Nurkhasimova R.G. Primeniye shungitapr.i nespetsificheskikh kol'pita [Application of shungite and nonspecific colpitis]. «Aktual'nye problemy ozdorovleniya naseleniya prirodnyimi faktorami» – Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya, Almaty. 2002. pp. 219-220. [in Russian]

27 Taukelova S.A., Moldakulova R.R., Omarov K.T., Ibraeva R.B. *Kliniko-eksperimental'noye obosnovaniye primeneniya minerala shungit v LOR praktike* [Clinical and experimental substantiation of the use of the mineral shungite in ENT practice]. «Aktual'nye problemy ozdorovleniya naseleniya prirodnyimi faktorami» – Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya ["Actual problems of population health improvement by natural factors" - International scientific and practical conference]. Almaty. 2002. pp. 128-130. [in Russian]

28 Zagnat V.F. *Izuchenie svyazi priznakov vospaleniya parodonta s izmeneniyami mikrobiologicheskogo soderzhimogo parodontal'nykh karmanov po dannym mikrobiologii* [Study of the relationship between signs of periodontal inflammation with changes in the microbiological contents of periodontal pockets according to microbiology]: avtoref. ... kand.med. nauk. data: author.: 03.10.92.- M.:TsNIIS, 1992.- 25 p. [in Russian]

29 Yakovleva V.I., Davidovich T.P., Trofimova E.K. i dr. *Diagnostika i lechenie stomato-logicheskikh zabolevaniy* [Diagnostics and treatment of stomatological diseases]. Minsk, 1987.- 342 p. [in Russian]

30 Shmagel' K.V., Belyaeva O.V., Chereshev V.A. Sovremennyye vzglyady na immunologiyu parodontita [Modern views on the immunology of periodontitis]. *Stomatologiya* [Dentistry]. 2003. №1. p. 61-63.31. Armitage G.C. [Development of classification system for periodontal diseases and conditions] // Ann. Periodontol.- 1999.- No. 1.- P. 1-6. [in Russian]

32 Eick S., Pfister W., Sigusch B., Straube E. [Phagocytosis of periodontopathogenic bacteria by crevicular granulocytes is depressed in progressive periodontitis]. *Infection*. 2000. 28. No. 5. P. 301-304.

33 Fleszar T.J., Knowles J.W., Morrison E.C. Tooth mobility and periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol*. 1980. No. 7. P. 495-505.

34 Hetz G. Parodontologie Heute. *Dental Spiegel*. 2000. № 5. S. 111-115.

#### Контактная информация:

**Хайдарова Нуржанат Бидаметовна** - доцент кафедры терапевтической стоматологии НАО "Медицинский университет Семей".

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

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

**Телефон:** 87772743377

Получена: 10 июня 2020 / Принята: 25 июня 2020 / Опубликовано online: 31 августа 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.015

УДК 378.1(049.3)

## **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МОДЕЛИ ДИСТАНЦИОННОГО ОБРАЗОВАНИЯ НА ОСНОВЕ ИНТЕЛЛЕКТ-КАРТ ТОНИ БЬЮЗЕНА У ОБУЧАЮЩИХСЯ НА КАФЕДРЕ КЛИНИЧЕСКОЙ И РАДИАЦИОННОЙ ОНКОЛОГИИ (НА ПРИМЕРЕ МЕНИНГИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА).**

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

**Тасболат А. Адылханов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

**Баян Б. Бекетова**<sup>1</sup>,

**Жансая Уагызханкызы**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3307-413X>

**Айдана М. Рахманкулова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-2698-9518>

**Коркем С. Салыкбаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3398-3595>

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

### **Резюме**

**Введение:** Применение активных форм обучения в медицинском образовании становится неотъемлемой частью обучения будущего специалиста. К одним из таких методов относится метод *case-based learning* (CBL) - обучение на основе случая (кейса), *team-based learning* (TBL) – метод обучения в малых группах. Применяемые методы обучения в той или иной мере задействуют различные части мозга, отвечающие за анализ и обработку информации. Наиболее полно задействует все части мозга метод обучения, который был разработан Тони Бьюзеном, интеллект-карта. Интеллект-карта - это технология изображения информации в графическом виде; инструмент, позволяющий эффективно структурировать информацию, мыслить, используя весь свой творческий потенциал. Практическая новизна данной работы состоит в интеграции различных клинических и теоритических дисциплин в единое целое в рамках одной дисциплины.

**Цель данной работы:** показать эффективность использования метода интеллект - карт для формирования знаний студентов при дистанционном обучении.

**Материалы и методы:** Проводилось занятие по теме «Опухоли головного мозга (на примере менингиом головного мозга)» среди 16 групп 5 курса ОМФ и 12 групп 6 курса интернатуры по специальности «Врач общей практики» НАО «Медицинского Университета Семей». Все группы разделены на 2 подгруппы: контрольную и экспериментальную (по 8 групп 5 курса и по 6 групп интернатуры в каждой). Для выяснения мнения студентов о форме проведения занятия в виде интеллект - карт было проведено их анкетирование. Анкета составлена по полужакрытому типу: с присутствием вариантов ответов и возможностью собственных формулировок.

**Результаты и обсуждения:** Мы предположили, что при использовании метода интеллект-карт могут быть повышены эффективность и качество образовательного процесса на кафедре. В общем 73,2% студентов поддерживают внедрение новых, инновационных методов обучения, 67,3% опрошиваемых конспект, составленный в виде схем, устраивает больше, чем в традиционной, последовательной форме изложения материала. 65,9% из опрошенных находят методику майнд-мэп интересной и эффективной, облегчающей процесс обучения.

**Выводы:** Из вышесказанного можно сделать вывод, что метод интеллектуальных карт позволяет сделать процесс обучения увлекательным и интересным для студентов и хорошо подходит для учебного процесса в образовательных медицинских учреждениях.

**Ключевые слова:** дистанционное обучение, интеллект-карты.

### **Abstract**

## **ESTIMATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE DISTANCE EDUCATION MODEL BASED ON TONY BUZEN'S INTELLIGENCE CARDS OF STUDENTS AT THE DEPARTMENT OF CLINICAL AND RADIATION ONCOLOGY (FOR EXAMPLE BRAIN MENINGIOM).**

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

**Tasbolat A. Adyikhanov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

**Bayan B. Beketova**<sup>1</sup>,

**Zhansaya Uagyzkhankyzy**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3307-413X>

**Aidana M. Rakhmankulova** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-2698-9518>

**Korkem S. Salykbaeva** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3398-3595>

«Semey Medical University» NJSC, Semey city, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** The use of active forms of training in medical education becomes an integral part of the training of future specialists. One of these methods is the method of case-based learning (CBL)-learning based on the case (case), team – based learning (TBL) - a method of learning in groups. The training methods used involve various parts of the brain that are responsible for analyzing and processing information to a greater or lesser extent. The most fully involves all parts of the brain training method, which was developed by Tony Buzen-intelligence map. Intelligence map is a technology for displaying information in a graphical form; a tool that allows you to effectively structure information, think, using all your creative potential. The practical novelty of this work is the integration of various clinical and theoretical disciplines into a single whole within a single discipline.

**The purpose of this work:** to show the effectiveness of using the method of intelligence maps for the formation of students' knowledge in distance learning.

**Materials and methods:** A lesson on the topic "brain Tumors (for example, brain meningiomas)" was held among 16 groups of the 5th year of OMF and 12 groups of the 6th year of internship in the specialty "General practitioner" of the nao "Semey Medical University". All groups are divided into 2 subgroups: control and experimental (8 groups of the 5th year and 6 groups of internship in each). To find out the opinion of students about the form of conducting classes in the form of intelligence cards, they were surveyed. The questionnaire is made up of a semi-closed type: with the presence of answer options and the possibility of your own wording.

**Results and discussion:** We suggested that using the method of intelligence maps can improve the efficiency and quality of the educational process at the Department. In General, 73.2% of students support the introduction of new, innovative teaching methods, and 67.3% of respondents are more satisfied with the abstract, compiled in the form of diagrams, than in the traditional, consistent form of presentation of the material. 65.9% of respondents find the main-map method interesting and facilitates the learning process.

**Conclusions:** From the above, we can conclude that the method of smart cards allows you to make the learning process exciting and interesting for students and is well suited for the educational process in educational medical institutions.

**Keywords:** distance learning, intelligence maps.

Түйіндеме

## **ТОНИ БЬЮЗЕНДІҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ РАДИАЦИЯЛЫҚ ОНКОЛОГИЯ КАФЕДРАСЫНДАҒЫ ОҚУШЫЛАРДЫҢ ЗИЯТКЕРЛІК КАРТАСЫНА НЕГІЗДЕЛГЕН ҚАШЫҚТЫҚТАН БІЛІМ БЕРУ МОДЕЛІНІҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ (МЫСАЛЫ МЕЙІНДІ ҰСЫНУ ҮШІН)**

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

**Тасболат А. Адылханов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

**Баян Б. Бекетова**<sup>1</sup>,

**Жансая Уағызханқызы**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3307-413X>

**Айдана М. Рахманкулова** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-2698-9518>

**Коркем С. Салыкбаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3398-3595>

<sup>1</sup> «Семей медицина университеті» ҚеАҚ, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Медициналық білім беруде оқытудың белсенді түрлерін қолдану болашақ маманды оқытудың ажырамас бөлігі болып табылады. Мұндай әдістердің біріне cased-based learning (CBL) – клиникалық жағдай негізінде оқыту (кейс), team-based learning (TBL) – топтарда оқыту әдісі жатады. Қолданылатын оқыту әдістері ақпаратты талдау мен өңдеуге жауап беретін мидың әртүрлі бөліктерін іске қосады. Тони Бьюзеннің әзірлеген оқыту әдісі - интеллект-карта мидың барлық бөліктерін барынша толық пайдалануға мүмкіндік береді. Интеллект-карта- бұл графикалық түрдегі ақпаратты бейнелеу технологиясы; өзінің барлық шығармашылық әлеуетін пайдалана отырып, ойлауға, ақпаратты тиімді құрылымдауға мүмкіндік беретін құрал. Бұл жұмыстың тәжірибелік жаңалығы әр түрлі клиникалық және теориялық пәндерді бір пән шеңберінде бірыңғай тұтастыққа интеграциялаудан тұрады.

**Жұмыстың мақсаты:** қашықтықтан оқыту кезінде студенттердің білімін қалыптастыру үшін интеллект - карта әдісін қолданудың тиімділігін көрсету.

**Материалдар мен әдістер:** КеАҚ «Семей медицина университетінің» «Жалпы тәжірибе дәрігері» мамандығы бойынша 6 курстың 12 топтарының арасында және ЖМФ 5 курстың 16 топтарының арасында «Бас миының іскері

(бас миы менингиомасы мысалында)» тақырыбы бойынша сабақ өткізілді. Барлық топтар 2 кіші топқа бөлінді: бақылау және тәжірибелік (5 курстың 8 тобынан және әрқайсысында интернатураның 6 тобынан). Студенттердің интеллект-карта түрінде сабақ өткізу нысаны туралы ой - пікірін анықтау үшін сауалнама жүргізілді. Сауалнама жартылай жабық түрде құрастырылды: жауап нұсқаларының болуымен және өз тұжырымдарын жазу мүмкіндігімен.

**Нәтижелер мен талқылаулар:** Біз интеллект-карта әдісін қолданған кезде кафедрада білім беру үрдісінің тиімділігі мен сапасы жоғарылауы мүмкін деп болжадық. Жалпы алғанда студенттердің 73,2% - ы оқытудың жаңа, инновациялық әдістерін енгізуді, 67,3% - ы сабақты дәстүрлі түрде өткізгеннен қарағанда схема түрінде құрастырылған конспект ретінде мазмұндауды қолдаған. Сұралғандардың 65,9%-ы майнд-мэп әдісі арқылы оқыту үрдісін жеңіл әрі қызықты деп таныған.

**Қорытынды:** жоғарыда айтылғандар бойынша интеллектуалды карталар әдісі оқу үрдісін студенттер үшін қызықты және әсерлі етуге мүмкіндік береді және медициналық білім беру мекемелеріндегі оқу үрдісі үшін қолайлы болып келеді деп қорытынды жасауға болады.

**Түйінді сөздер:** қашықтықтан оқыту, интеллект-карталар.

### Библиографическая ссылка:

*Рахимбеков А.В., Адылханов Т.А., Бекетова Б.Б., Уагызханқызы Ж., Рахманкулова А.М., Салыкбаева К.С.* Оценка эффективности модели дистанционного образования на основе интеллект-карт Тони Бьюзена у обучающихся на кафедре клинической и радиационной онкологии (на примере менингиом головного мозга) // Наука и Здоровоохранение. 2020. 4(Т.22). С. 145-152. doi 10.34689/SH.2020.22.4.015

*Rakhimbekov A.V., Adylkhanov T.A., Beketova B.B., Uagyzhankyzy Zh., Rakhmankulova A.M., Salykbaeva K.S.* Estimation of the effectiveness of the distance education model based on Tony Buzen's intelligence cards of students at the department of clinical and radiation oncology (for example brain meningioma) // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 4, pp. 145-152. doi 10.34689/SH.2020.22.4.015

*Рахимбеков А.В., Адылханов Т.А., Бекетова Б.Б., Уагызханқызы Ж., Рахманкулова А.М., Салыкбаева К.С.* Тони Бьюзендің клиникалық және радиациялық онкология кафедрасындағы оқушылардың зияткерлік картасына негізделген қашықтықтан білім беру моделінің тиімділігін бағалау (мысалы мейінді ұсыну үшін) // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 4 (Т.22). Б. 145-152. doi 10.34689/SH.2020.22.4.015

### Введение

За последнее время по всему миру отчетливо наметилась тенденция неуклонного увеличения количества заболевших новообразованиями центральной нервной системы (ЦНС). Заболеваемость первичными и вторичными опухолями ЦНС, по наиболее полному на сегодняшний день данным регистра США, составляет 27,89 на 100 тыс. населения в год. [15, 19, 20].

Многие авторы склонны к мнению, что повышение частоты встречаемости опухолей головного мозга, в общем, и менингиом в частности, связано с рядом причин, такими как естественное старение населения, внедрением и высоким уровнем доступности диагностических процедур, таких как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, и увеличением частоты гистологических подтверждений даже в пожилом возрасте [11].

При современных высокотехнологических методах диагностики и лечения в практическом здравоохранении данная проблема должна рассматриваться не только как клиническая ситуация, но и социальная. По этому проблеме новообразований головного мозга должно уделяться большое внимание еще на этапе подготовки и обучения будущих врачей.

Нами разработана «Модель преподавания в медицинских образовательных учреждениях путем интегрирования клинических дисциплин на основе Интеллект карты Тони Бьюзена» [1], которая востребована и эффективна для дистанционного

обучения студентов НАО «Медицинский университет Семей» на предмете клиническая онкология, в том числе в период пандемии COVID 19.

При обучении в университете в настоящее время используются различные технологии обучения (CBL, TBL, team bealding).

В настоящее время применение активных форм обучения в медицинском образовании становится неотъемлемой частью процесса формирования конкурентно-способного специалиста на основе современных методов обучения. К одним из таких методов относится метод case-study (метод конкретных ситуаций) от английского слова case – случай, ситуация – метод активного проблемно-ситуационного анализа, основанный на обучении путем решения конкретных задач – ситуаций (решение кейсов) или CBL (cased-based learning) – метод (обучение на основе случая). [10, 13, 17].

Метод конкретных ситуаций (метод case-study) относится к неигровым имитационным активным методам обучения и рассматривается как инструмент, позволяющий применить теоретические знания к решению практических задач [12].

Данный метод пришел в медицинское образование из экономического, где подразумевают при обучении студентов использование всестороннего анализа реальной экономической ситуации, возникшей на конкретном предприятии.

Team-based learning (TBL) – метод обучения в малых группах, при этом основная часть занятий

посвящена исключительно командной деятельности. Учебная команда формируется путем деления большой группы на несколько малых групп. При TBL формирование учебных команд требует постоянства состава ее участников, тогда как при PBL, «обучение в сотрудничестве» и других формах обучения в малых группах, состав членов может меняться. Главная идея TBL - превращение гетерогенной группы студентов, которая проходит весь учебный цикл вместе, в сплоченную, эффективно действующую команду, способную применять и использовать полученные знания для решения задач - учиться вместе, а не просто что-то выполнять вместе [18].

PBL - (Problem-based learning) - проблемно ориентированный метод обучения - это метод подразумевает максимально возможное вовлечение студентов в процесс сознательного, осмысленного, а самое главное, - мотивированного обучения, процесс анализа реальной ситуации. В данном методе акцент обучения смещается с преподавателя на студента, так как теперь студент занимает более активную роль, пытается решить поставленную практическую задачу. При этом, преподавателю отводится роль эксперта по обсуждаемой проблеме и консультанта по использованию информационных источников. Большинство студентов, обучаемых по традиционному методу, связанному главным образом с заучиванием и запоминанием учебного материала, как показывают результаты, с трудом пользуются полученными знаниями. Поиск же самостоятельного решения поставленной задачи развивает чувство ответственности, делает обучающихся инициативными, заинтересованными в процессе обучения. [16, 14, 9].

Как мы видим все, наиболее популярные и широко применяемые методы обучения, в той или иной мере, задействуют различные части мышления (мозга) отвечающие за анализ и обработку информации.

Наиболее полно задействует все части мозга метод обучения, который был разработан Тони Бьюзеном, интеллект-карта, известная также как диаграмма связей (в оригинале Mind maps) [2. 3. 4. 5. 6].

Интеллект-карта - это технология изображения информации в графическом виде; инструмент, позволяющий эффективно структурировать информацию, мыслить, используя весь свой творческий потенциал. История создания интеллект карт началась в конце 1960-х — начале 1970-х. Концепция интеллект - карт, предложенная Тони Бьюзеном, основана на особенностях восприятия информации человеческим мозгом. Данная технология представляет собой шаг вперед на пути от одномерного, линейного логического мышления (причина-следствие, да или нет) к многомерному, неограниченному мышлению [7].

Интеллект - карты помогают:

- активизации мышления через визуализацию;
- организации мышления через структурирование информации;
- организации мышления для быстрого запоминания. Использование ментальных карт в обучении удобно как преподавателям, так и студентам. Преподаватели этот метод используют при проведении различных видов занятий: при теоретическом обучении

(лекционных и семинарских занятиях) - как демонстрационный материал; на практических — как раздаточный материал при повторении, закреплении и обобщении материала. При создании конспектов лекций такой способ представления информации позволяет наиболее наглядно отобразить смысловые, причинно-следственные, ассоциативные связи между понятиями. При контроле знаний, составленные студентами карты позволяют преподавателю увидеть, насколько полно студент проработал СРС, усвоил информацию, как её структурировал и связал её элементы между собой. Студенты, с помощью подобных карт, учатся выбирать и структурировать информацию, запоминать её для воспроизведения в последующем. Главное преимущество ментальных карт состоит в возможности изучить картину в целом, а так же дает возможность упорядоченно отобразить все свои мысли. До настоящего времени данная методика не использовалась в преподавании клинических и теоретических дисциплин в медицинских образовательных учреждениях, где наиболее важна интеграция различных дисциплин для понимания признаков этиологии, патогенеза, клинических проявлений и современных методов лечения заболеваний. Составление интеллект карт возможно во всех видах учебной деятельности, а в частности при:

1. Самостоятельной работе студентов (СРС) которая включает в себя:

– изучение лекционного материала, чтение рекомендуемых литературных источников, решение задач, т. д.;

– подготовка к зачетам, экзаменам, семинарам.

2. Научно-исследовательской работе: написание докладов, курсовых проектов, выпускной квалификационной работе, статьи, презентации и др.

Интеллект-карты составляются по следующему правилу: основная идея (понятие) располагается в центре. Главные ветви соединяются с основным понятием, а ветви второго, третьего и т.д. уровня соединяются с главными ветвями. Пишется только одно ключевое слово.

Эффективность использования данного метода связана с устройством человеческого мозга, отвечающего за обработку информации.

Обработка информации в мозге человека сводится к её обработке правым и левым полушарием одновременно. Левое полушарие отвечает за логику, слова, числа, последовательность, анализ, упорядоченность. Правое полушарие - за ритм, восприятие цветов, воображение, представление образов, размеры, пространственные соотношения. Студенты, усваивая информацию, используют преимущественно левополушарные ментальные (логические) способности. Это блокирует способность головного мозга видеть целостную картину, способность ассоциативного мышления. Т. Бьюзен создал интеллект - карты - инструмент, благодаря которому можно задействовать оба полушария для формирования учебно-познавательной компетенции студентов: «Создавая интеллект - карты, я хотел получить универсальный инструмент для развития мыслительных способностей, которым мог бы легко овладеть любой человек, чтобы их можно было бы применить в любой жизненной ситуации».



Интеллект - карты имеют отличительные свойства:

- наглядность (всю проблему с ее многочисленными сторонами можно окинуть одним взглядом);
- привлекательность (хорошая интеллект-карта имеет свою эстетику, ее рассматривать не только интересно, но и приятно);
- запоминаемость (благодаря работе обоих полушарий мозга, использованию образов и цвета интеллект-карта легко запоминается);
- своевременность (интеллект-карта помогает выявить недостаток информации и понять, какой информации не хватает);
- творчество (интеллект-карта стимулирует творчество, помогает найти нестандартные пути решения задачи);
- возможность пересмотра (пересмотр интеллект - карт через некоторое время помогает усвоить картину в целом, запомнить ее, а также увидеть новые идеи).

Суть метода состоит в выделении основного понятия, от которого отталкиваются задачи, мысли, идеи, шаги в реализации проекта. Каждая ветка может содержать несколько более мелких ветвей-подпунктов. Ко всем записям можно оставлять комментарии, которые помогут не запутаться в сложном проекте. Многие проблемы, источником которых являются когнитивные затруднения студентов, могут быть решены, если сделать процессы мышления студентов наблюдаемыми. Именно это и позволяет осуществить метод интеллект - карт.

В настоящее время данная карта внедрена на различных дисциплинах, для примера рассмотрим подходы к использованию создания интеллект-карт на практических занятиях по онкологии. Во-первых, это коллективная работа над какой-либо проблемой. Интеллект-карта может разрастаться во все стороны за время, выделенное на практическое занятие (2, 3, 4 часа), так как ассоциативные возможности связей одних понятий с другими безграничны. Предварительно перед составлением коллективной карты можно выделить время для составления индивидуальной карты. Если проанализировать смысл работы с мыслительной картой на практических занятиях, то склоняешься к заключению, что важен не столько результат (сама карта), сколько процесс. Карта без необходимости может и не сохраняться после её создания. Если карта воспроизводится на доске, каждый участник работает со своим цветным маркером (мелком), обозначая своё поле деятельности. Принципы построения карты могут варьировать, так как творческий процесс нельзя заточить в жёсткие рамки структуры и инструкций, начиная с того, что центральное понятие может быть не одно, а два. В процессе работы не исключаются ментальные блокады (преходящее отсутствие каких-либо мыслей), в это время можно пририсовать пустые ветви к ключевым словам, после инкубационной паузы мозг, обладая целостным восприятием, найдет способ заполнить зияющие пустоты. Создание интеллект-карт можно проводить в малых подгруппах с предварительным изучением подтем (к примеру, одна подгруппа знакомится с учебным материалом, изложенным в учебнике, другая будет заниматься разработкой карт связей по адаптированным к

обучаемому курсу научным статьям для расширения информативного поля с появлением новых фактов и исследований, не затронутых в учебнике). При окончании зарисовки карт малые группы обмениваются результатами своей деятельности, и завершается процесс рассказом по карте незнакомого информативного поля. При подготовке к практическому занятию многие студенты составляют конспекты по материалу учебника, которые при устном собеседовании не запрещается использовать. Конспекты, составленные в линейном режиме порой однообразны, одноцветны, содержат некоторое количество не столь важной информации, теряется немалое количество времени на поиск необходимого. Таким образом, факторами успешного конспектирования являются краткость, ёмкость изложения и собственное активное осмысление материала, эти факторы присутствуют в интеллект-карте.

Благодаря визуализации процессов мышления метод интеллект-карт позволяет:

- формировать коммуникативную компетентность в процессе групповой деятельности по составлению интеллект-карт;
- формировать общеучебные умения, связанные с восприятием, переработкой и обменом информацией (конспектирование, аннотирование, участие в дискуссиях, подготовка докладов, написание рефератов, статей, аналитических обзоров и т.д.);
- улучшать все виды памяти (кратковременную, долговременную, семантическую, образную и т.д.) учащихся;
- ускорять процесс обучения;
- формировать организационно деятельностные умения;

Таким образом, интеллект-карта - удобная и эффективная техника визуализации мышления и альтернативной записи.

Практическая новизна данной работы состоит в интеграции различных клинических и теоретических дисциплин в единое целое в рамках одной дисциплины.

**Цель данной работы:** показать эффективность использования метода интеллект - карт для формирования знаний студентов при дистанционном обучении.

#### **Материалы и методы.**

Проводилось занятие по теме «Опухоли головного мозга (на примере менингиом головного мозга)» среди 16 групп 5 курса ОМФ и 12 групп 6 курса интернатуры по специальности «Врач общей практики» НАО «Медицинского Университета Семей»

Все группы разделены на 2 подгруппы: контрольную и экспериментальную (по 8 групп 5 курса и по 6 групп интернатуры в каждой).

В одной группе (контрольной) занятие по теме «Опухоли головного мозга» проводилось с использованием традиционных методов обучения, а для другой (экспериментальной) группе занятие проводилось с использованием метода интеллект-карт с применением специального графического редактора интеллект карт X-Mind (XMind Ltd).

Для выяснения мнения студентов 5 курса «Общая медицина» и студентов 6 курса по специальности «Врач общей практики» о форме проведения занятия в виде интеллект - карт было проведено их анкетирование. Анкета составлена по полузакрытому типу: с присутствием вариантов ответов и возможностью собственных формулировок. Респонденты решали самостоятельно подписывать свою анкету или оставлять её анонимной, средний возраст анкетированных – 23,6 лет.

### Результаты и обсуждения

Мы предположили, что при использовании метода интеллект-карт могут быть повышены эффективность и качество образовательного процесса на кафедре, так как применяемые традиционные методики (такие, например, как составление конспектов,

самостоятельная работа с учебными материалами, тесты, CBL, TBL и др.) не всегда дают нужный результат: от монотонной работы обучающиеся гораздо быстрее устают, падает их внимание и интерес к учебному процессу. Приходится чаще менять вид деятельности (разбор кейса, курация пациентов, просмотр видеофильма и т.д.). Метод интеллект-карт новый для нашей образовательной системы и ранее в медицинских школах не применялся [1].

В конце занятия проводилось итоговое тестирование в каждой из групп с выставлением оценки и получение обратной связи методом анкетирования от тех групп, где занятие проводилось посредством интеллект карт.

По итогам анализа тестовых заданий был выведен средний результат в каждой группе. Результаты представлены в таблице №1 и №2

Таблица 1.

### Средние оценки по группам 5 курса ОМФ.

Группы		5 курс								Средняя оценка по группам
Контрольная	№ группы	528	551	529	552	532	533	554	539	
	Результат в баллах	85	76	80	79	82	85	79	84	
Экспериментальная	№ группы	538	513	530	531	553	534	535	555	86,3
	Результат в баллах	88	91	85	87	80	90	89	81	

Таблица 2.

### Средние оценки по группам 6 курса ВОП.

Группы		6 курс						Средняя оценка по группам
Контрольная	№ группы	631	620	625	622	628	632	
	Результат в баллах	83	87	87	80	85	86	
Экспериментальная	№ группы	619	624	621	623	629	633	90,7
	Результат в баллах	91	86	90	93	89	95	

Таким образом, анализ успеваемости среди 5 и 6 курсов показал, что успеваемость выше в экспериментальной группе, чем в контрольной. При этом можно отметить тот факт, что успеваемость среди 6 курса выше, чем среди 5 курса.

При анализе анкетирования выявлено, что 67,3% опрошиваемых конспект, составленный в виде схем, устраивает больше, чем в традиционной, последовательной форме изложения материала. 65,6% обучаемых имеют опыт в составлении интеллект - карт, 82,9% считают, что технику составления интеллект - карт можно использовать при изучении любой дисциплины. 68,3% респондентов уверены в том, что конспекты в форме интеллект карты быстрее прочитываются, чем записанные традиционным образом.

80,5% опрошенных находят интересным применение интеллект-карт при проведении практических занятий, в частности по дисциплинам гистология, онкология терапия.

53,7% из наших студентов нравится процесс зарисовки, 47,6% студентов используют при конспектировании ручки разного цвета.

Составление интеллект - карт группой поддерживают 78,05% опрошенных. Превалирующее большинство (89,02%) лучше воспринимают информацию визуально. 73,2% респондентов согласны, что доля (в среднем 1/10 часть от материала)

преувеличения, юмора, даже при освещении серьёзных проблем, на лекции должна присутствовать, в качестве паузы при информационной перегруженности и для обострения ослабленного внимания. 58,5% студентов легче запоминают логические связи, а 41,5% - ассоциативные.

В общем 73,2% студентов поддерживают внедрение новых, инновационных методов обучения, 41,5% считают, что такие методы могут отчасти компенсировать недостаточный опыт молодых преподавателей. 65,9% из опрошенных находят методику майнд-мэп достаточно интересной и эффективной, которая облегчает процесс обучения.

### Заключение

В данной работе был рассмотрен опыт использования метода интеллект-карт на кафедре «Клинической и радиационной онкологии».

По итогам работы можно с уверенностью сказать, что:

1. Метод интеллектуальных карт Тони Бьюзена одинаково хорошо подходит для применения на различных курсах обучения.

2. Применение интеллект карт способствует систематизации знаний студентов по дисциплине, повышению уровня качества знаний.

3. Существует также зависимость между сложностью материала и повышением эффективности.

Чем более сложный материал мы преподаем, тем более эффективен данный метод.

4. Эффективность методики преподавания с помощью интеллект-карт проявляется не только в повышении усвояемости материала, а также повышения интереса к предмету, а так же желанию продолжать учебу, то есть мотивации, что очень важно для будущих медицинских специалистов.

5. Методика составления интеллект карт эффективна для организации коллективной деятельности в группе, работы в малых группах, паре, индивидуальной работы.

6. Студенты лучше запоминают информацию благодаря ассоциациям и различным элементам визуализации; данная методика позволяет обучающимся охватить все элементы текста.

Опыт работы показал, что использование адаптированной модели интеллект-карт в обучении студентов на примере специальности онкология даёт возможность учителям учитывать уровень когнитивного развития студентов и формировать у них следующие навыки:

- поиск и выделение необходимой информации;
- структурирование знаний;
- рефлексия способов и условий действия, контроль и оценка процесса и результатов деятельности;
- анализ объектов с целью выделения признаков (существенных, несущественных);
- установление причинно-следственных связей;
- построение логической цепи рассуждений;
- представление информации в виде графических схем, таблиц.

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что метод интеллектуальных карт позволяет сделать процесс обучения увлекательным и интересным для студентов и хорошо подходит для осуществления учебного процесса в образовательных медицинских учреждениях.

**Вклад авторов:** Все авторы внесли равноценный вклад при подготовке данного материала.

**Конфликт интересов.** Авторы статьи не имеют конфликта интересов и не возражают о дальнейшем представлении данных в открытой печати.

**Финансирование:** Работа выполнена без финансовой поддержки.

Авторы заверяют, что результаты данного исследования не были опубликованы ранее в других изданиях и не находятся на рассмотрении в других издательствах.

#### Литература:

1. Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С., Салыкбаева К.С., Жабагина А.С., Рахимбеков А.В. Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемым авторским правом «Модель преподавания в медицинских образовательных учреждениях путем интегрирования клинических дисциплин на основе интеллект карт Тони Бьюзена».- 2018 (свидетельство №913 от 11. 12.2018).

2. Бьюзен Т. Супермышление. – Пер. с англ. Е.А. Самсонов. – 4-е изд. – Мн.: Попурри, 2007. – 224с.

3. Бьюзен Т. Суперинтеллект. – Пер. с англ. Ю.Е. Андреева. – 3-е изд. – Мн.: Попурри, 2007. –400с.

4. Бьюзен Т. Умные родители – гениальный ребенок. – Пер. с англ. С.А. Борович. – 3-е изд. – Мн.: Попурри, 2007. – 400с.

5. Бьюзен Т. Научите себя думать. – пер. с английского Герасимчик Ю.И. - Мн.: Попурри, 2014. – 224с

6. Найссер У. Познание и реальность. Смысл и принципы когнитивной психологии. – Благовещенск: БГК им. И.А. Бодуэна де Куртенэ, 1998. – 238с

7. Солсо Р.Л. Когнитивная психология. – Пер. Ссангл. – М.: Тривола, 1996. – 231с.

8. Холодная М.А. Психология интеллекта: парадоксы исследования. – Томск: Том. ун-т, 1997. – 294с.

9. Abdulhadi A. Alamodi. Problem-based learning sessions and undergraduate research: a medical student's perspective and experience // Perspectives on Medical Education. - 2014. - Vol. 3, N 1. - P. 56-60.

10. Agustina Martinez-Garcia, Simon Morris, Michael Tscholl et al. Case-Based Learning, Pedagogical Innovation, and Semantic Web Technologies // Journal: IEEE Transactions on Learning Technologies. 2012. Vol. 5, N 2. P. 104-116.

11. Baldi I., Engelhardt J., Bonnet C. et al. Epidemiology of meningiomas // Neurochirurgie. 2014. Sept. 20. Vol. 22. P.115.

12. Bunmi S. Malau-Aduli, Adrian Y.S. Lee, Nick Cooling et al. Retention of knowledge and perceived relevance of basic sciences in an integrated case-based learning (CBL) curriculum // BMC Medical Education. - 2013, October. Vol. 13. P.139.

13. Claus Andreas Foss Rosenstand Case-Based Learning. - Encyclopedia of the Sciences of Learning. – 2012. – P. 503-506.

14. Elaine H., Yew J., Henk G. Schmidt What students learn in problem-based learning: a process analysis // Instructional Science. 2012. Vol. 40, N 2. P. 371-395.

15. Igissinov N., Akshulakov S., Rakhimbekov, et al. Malignant Tumors of the Central Nervous System in Kazakhstan: Component Analysis of Incidence Dynamics Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 16, 2015 P.2289-2295

16. Jerome I. Rotgans, Glen O'Grady, W.A.M. Alwis Introduction: studies on the learning process in the one-day, one-problem approach to problem-based learning // Advances in Health Sciences Education. 2011. Vol. 16, N4. P. 443-448.

17. Kaitlyn Brown, Mary Commandant, Adi Kartolo et al. Case based learning teaching methodology in undergraduate health sciences // Interdisciplinary Journal of Health Sciences. 2011. Vol. 2. P. 47-65

18. Michaelsen L.K., Parmelee D.X., McMahon K.K., Levine R.E. Team-based learning for Health Professions Education: A Guide to Using Small Groups for Improving Learning. Sterling, VA: Stylus.- 2008. 188p.

19. Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011 // Neuro-Oncology. 2014. Vol. 16, suppl. 4. P. iv1–63.

20. Ostrom Q.T., Gittleman H., Farah P. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in United States, 2006–2010 // *Neuro-Oncology*. 2013. Vol. 15, suppl. 2. P.18-23

#### References:

1. Adylkhanov T.A., Baisalbaeva A.S., Salykbaeva K.S., Zhabagina A.S., Rakhimbekov A.V. Svidetel'stvo o vnesenie svedenii v gosudarstvennyi reestr prav na ob"ekty, okhranyaemye avtorskim pravom «model' prepodavaniya v meditsinskikh obrazovatel'nykh ucherezhdenii putem integrirvaniya klinicheskikh distsiplin na osnove intellekt kart Toni B'yuzena» [Certificate on entering information into the state register of rights to objects protected by copyright "model of teaching in medical educational institutions by integrating clinical disciplines based on the intelligence of Tony Buzan's cards]. – 2018, (Svidetel'stvo №913 от 11.12.2018). [in Russian].

2. B'yuzen T.i B. Supermyshlenie [Superthinking]. – Per. s angl. E.A. Samsonov. – 4-e izd. – Mn.: Popurri, 2007. – 224 p.] [in Russian].

3. B'yuzen T. Superintellekt [Superintelligence]. – Per. s angl. Yu. E. Andreeva. – 3-e izd. – Mn.: Popurri, 2007. – 400p. [in Russian].

4. B'yuzen T. Umnye roditeli – genial'nyi rebenok [Smart parents - a brilliant child] – Per. s angl. S.A. Borovich. – 3-e izd. – Mn.: Popurri, 2007. – 400p. [in Russian].

5. B'yuzen T. Nauchite sebya dumat' [Teach yourself to think] – per. s angliiskogo Gerasimchik Yu.I. - Mn.: Popurri, 2014. – 224p. [in Russian].

6. Naisser U. Poznanie i real'nost'. Smysl i printsipy kognitivnoi psikhologii [Cognition and Reality. The meaning and principles of cognitive psychology] – Blagoveshchensk: BGK im. I.A. Boduena de Kurtene, 1998. – 238p. [in Russian].

7. Solso R.L. Kognitivnaya psikhologiya [Cognitive psychology]. – Per. Ssangl. – M.: Trivola, 1996. – 231p. [in Russian].

8. Kholodnaya M.A. Psikhologiya intelekta: paradoksy issledovaniya [Psychology of intelligence: the paradoxes of research]. Tomsk: Tom. un-ta, 1997. – 294p. [in Russian].

9. Abdulhadi A. Alamodi Problem-based learning sessions and undergraduate research: a medical student's perspective and experience. *Perspectives on Medical Education*. 2014. Vol. 3, N 1. - P. 56-60.

10. Agustina Martinez-Garcia, Simon Morris, Michael Tscholl et al. Case-Based Learning, Pedagogical Innovation, and Semantic Web Technologies. *Journal: IEEE Transactions on Learning Technologies*. 2012. Vol. 5, N 2. P. 104-116.

11. Baldi I., Engelhardt J., Bonnet C. et al. Epidemiology of meningiomas. *Neurochirurgie*. 2014. Sept. 20.

12. Bunmi S. Malau-Aduli, Adrian Y.S. Lee, Nick Cooling et al. Retention of knowledge and perceived relevance of basic sciences in an integrated case-based learning (CBL) curriculum. *BMC Medical Education*. 2013, October. Vol. 13. P.139.

13. Claus Andreas Foss Rosenstand Case-Based Learning. - *Encyclopedia of the Sciences of Learning*. – 2012. – P. 503-506.

14. Elaine H., Yew J., Henk G. Schmidt What students learn in problem-based learning: a process analysis. *Instructional Science*. 2012. Vol. 40, N 2. P. 371-395.

15. Igissinov N., Akshulakov S., Rakhimbekov. et al. Malignant Tumors of the Central Nervous System in Kazakhstan: Component Analysis of Incidence Dynamics. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 16, 2015. P.2289-2295

16. Jerome I. Rotgans, Glen O'Grady, W. A. M. Alwis Introduction: studies on the learning process in the one-day, one-problem approach to problem-based learning. *Advances in Health Sciences Education*. 2011. Vol. 16, N 4. P. 443-448.

17. Kaitlyn Brown, Mary Commandant, Adi Kartolo et al. Case based learning teaching methodology in undergraduate health sciences. *Interdisciplinary Journal of Health Sciences*. 2011. Vol. 2. P. 47-65

18. Michaelsen L.K., Parmelee D.X., McMahon K.K., Levine, R.E. *Team-based learning for Health Professions Education: A Guide to Using Small Groups for Improving Learning*. Sterling, VA: Stylus.- 2008. 188p.

19. Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro-Oncology*. 2014. Vol. 16, suppl. 4. P. iv1–63.

20. Ostrom Q.T., Gittleman H., Farah P. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in United States, 2006–2010. *Neuro-Oncology*. 2013. Vol. 15, suppl. 2. P.18-23

#### Контактная информация:

**Рахимбеков Александр Владимирович** – ассистент кафедры лучевой диагностики и ядерной медицины НАО «Медицинский университет Семей», г.Семей, Республика Казахстан.

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

**E-mail:** rahimbekov85av@mail.ru

**Телефон:** 8 7479846299

Получена: 28 июня 2020 / Принята: 29 июля 2020 / Опубликовано online: 31 августа 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.4.016

УДК 371.214.46+61(574.41)

## **ОПЫТ ДИСТАНЦИОННОГО ПРЕПОДАВАНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ «РЕВМАТОЛОГИЯ» НА 4 КУРСЕ БАКАЛАВРИАТА В НАО «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ СЕМЕЙ»**

**Майя В. Горемыкина<sup>1</sup>, Райфа Л. Иванова<sup>1</sup>,  
Тамара Х. Рымбаева<sup>1</sup>, Гульжан Б. Берсимбекова<sup>1</sup>,  
Гульнур Б. Канапиянова<sup>1</sup>, Арна Д. Абылкасымова<sup>1</sup>**

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

### **Резюме**

В данной статье представлен опыт кафедры ревматологии и неинфекционных болезней НАО «Медицинский университет Семей» по обучению дисциплине «Ревматология» на 4 курсе факультета «Общая медицина» в 2019-2020 учебном году.

*Ключевые слова:* дистанционное образование, ревматология.

### **Abstract**

## **EXPERIENCE OF REMOTE TEACHING THE DISCIPLINE "RHEUMATOLOGY" AT 4 COURSE OF BACHELOR'S IN NJSC «SEMEY MEDICAL UNIVERSITY»**

**Maiya V. Goremykina, Raifa L. Ivanova, Tamara Kh. Rymbaeva,  
Gulzhan B. Bersimbekova, Gulnur B. Kanapiyanova, Arna D. Abylkasymova**

<sup>1</sup> NJSC «Semey Medical University»,  
Semey, Republic of Kazakhstan

### **Abstract**

This article presents the experience of the Department of Rheumatology and Noncommunicable Diseases of the NJSC «Semey Medical University» in teaching the discipline "Rheumatology" in the 4th year of the faculty "General Medicine" in the 2019-2020 academic year.

*Keywords:* distance education, rheumatology.

### **Түйіндеме**

## **КЕАҚ «СЕМЕЙ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» 4 КУРС БАКАЛАВРИАТ ДЕҢГЕЙІНДЕ «РЕВМАТОЛОГИЯ» ПӘНІН ҚАШЫҚТЫҚТАН ОҚЫТУ ТӘЖІРИБЕСІ**

**Майя В. Горемыкина<sup>1</sup>, Райфа Л. Иванова<sup>1</sup>,  
Тамара Х. Рымбаева<sup>1</sup>, Гульжан Б. Берсимбекова<sup>1</sup>,  
Гульнур Б. Канапиянова<sup>1</sup>, Арна Д. Абылкасымова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>КеАҚ «Семей медицина университеті»,  
Семей қ., Қазақстан Республикасы.

### **Түйіндеме**

Берілген мақалада КеАҚ «Семей медицина университетінің» Ревматология және жұқпалы емес аурулар кафедрасының 2019-2020 оқу жылындағы 4 курс «жалпы медицина» факультетінде «Ревматология» пәнін оқыту тәжірибесі сипатталған.

*Негізгі түсінік:* қашықтықтан білім беру, ревматология.

**Библиографическая ссылка:**

Горемыкина М.В., Иванова Р.Л., Рымбаева Т.Х., Берсимбекова Г.Б., Канапиянова Г.Б., Абылкасымова А.Д. Опыт дистанционного преподавания дисциплины «Ревматология» на 4 курсе бакалавриата в НАО «Медицинский университет Семей» // Наука и Здравоохранение. 2020. 4(Т.22). С. 153-157. doi 10.34689/SH.2020.22.4.016

Goremykina M.V., Ivanova R.L., Rymbaeva T.Kh., Bersimbekova G.B., Kanapiyanova G.B., Abylkasymova A.D. Experience of remote teaching the discipline "Rheumatology" at 4 course of bachelor's in NJSC «Semey medical university» // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 4, pp. 153-157 doi 10.34689/SH.2020.22.4.016

Горемыкина М.В., Иванова Р.Л., Рымбаева Т.Х., Берсимбекова Г.Б., Канапиянова Г.Б., Абылкасымова А.Д. КЕАҚ «Семей медицина университеті» 4 курс бакалавриат деңгейінде «Ревматология» пәнін қашықтықтан оқыту тәжірибесі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 4 (Т.22). Б. 153-157. doi 10.34689/SH.2020.22.4.016

Пандемия коронавирусной инфекции внесла существенные изменения практически во все аспекты нашей жизни, в том числе и в процесс обучения

Со 2 апреля 2020г. в связи с чрезвычайным положением в стране в соответствии с Указом Президента Республики Казахстан от 15 марта 2020 года № 285 «О введении чрезвычайного положения в Республике Казахстан» повсеместно [1], в том числе и НАО «Медицинский университет Семей» («МУС») перешли на дистанционное обучение (ДО) [2].

Директором Департамента инновационного образования Мысаевым А.О., директором Департамента академической работы Жунусовой А.Б. была разработана и утверждена Академическая политика дистанционного обучения в НАО «Медицинский университет Семей», как основополагающий документ в образовательном процессе в сложившейся ситуации [3], как и Инструкция по реализации дистанционного обучения в НАО «Медицинский университет Семей» [4].

Основная задача организации обучения в условиях применения дистанционных образовательных технологий (ДОТ) - обеспечить выполнение Государственных общеобязательных стандартов образования, учебных программ, типовых учебных планов, не допускать сокращения часов, обеспечить заработную плату педагогов в соответствии с утвержденным штатным расписанием (тарификационным списком).

Организация учебного процесса осуществлялась в соответствии с установленной учебной нагрузкой, образовательными программами, с рабочим учебным планом и графиком учебного процесса. Однако, в силу сложившихся обстоятельств, в период ДОТ в НАО «МУС» приостановилась внутренняя и внешняя мобильность студентов.

В НАО «МУС» обучение проходило с применением информационно-телекоммуникационных технологий и телекоммуникационных средств, реализовывались учебные программы в соответствии с ГОСО, учебным планом и академическим календарем.

Для организации учебного процесса всем участникам образовательного процесса предоставлялся доступ к электронным платформам и другим электронным источникам проведения занятий (лекции, видео-лекции, самостоятельная работа, электронный журнал, чат-занятия, веб-занятия, другие необходимые средства).

За время карантина на кафедре ревматологии и неинфекционных болезней в формате дистанционного обучения прошли 14 групп, в том числе на

государственном языке – 8 групп, на русском – 2 группы, на английском - 4 группы).

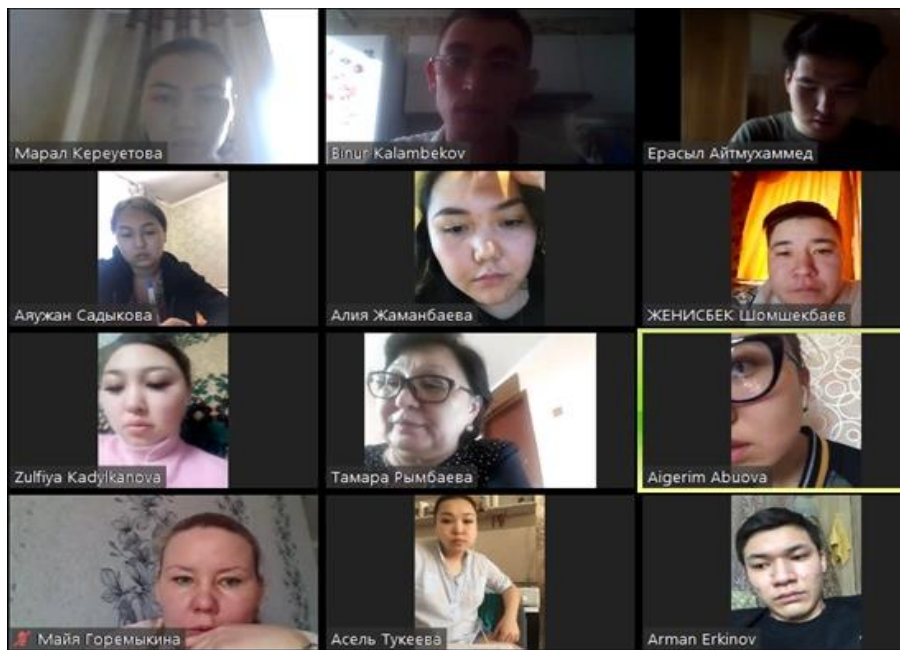
Для удобства обучающихся и для лучшего усвоения материала в период ДО профессорско-преподавательским составом кафедры были записаны аудио-лекции на трех языках по следующим темам: «Остеoarтрит», «Диагностика ревматоидного артрита в поликлинических условиях», «Остеопороз», «Системная красная волчанка», «Системный склероз», «Дерматомиозит», «Фибромиалгия», «Обследование ревматологического больного», «Подагра», «Васкулиты», «Анкилозирующий спондилит», «Узловатая эритема», «Реактивные артриты».

С целью мониторинга качества и эффективности ДО заведующая кафедрой к.м.н., ассоциированный профессор Горемыкина М.В. посещала online-занятия ассистентов в соответствие с графиком, утвержденным на кафедральном заседании (Протокол №9 от 29.04.2020г.) (Рисунок 1).

Открытые занятия с присутствием заведующего кафедрой проводились обычно с 4-го дня занятий, после периода адаптации, налаживания организационных и технических моментов и др.: она приглашалась на видеосессию занятий, проводимой на платформе ZOOM. Платформа ZOOM позволяла видеть посещаемость видеоконференции обучающимися, видеть самих студентов через видеоблок, оценивать их активность в процессе дискуссии. Таким образом, заведующий кафедрой в режиме реального времени имела возможность присутствовать на занятии, знакомиться со студентами, проходящими цикл на кафедре в определенный период времени, наблюдать за дискуссией, оценивать эффективность занятия в целом. Это давало возможность неформального общения со студентами, получения обратной связи от обучающихся по оптимизации ДО на кафедре; предоставлялась информация о возможности участия в студенческом научном кружке; давался краткий обзор истории кафедры.

Для освоения конечных компетенций по дисциплине «Ревматология» в формате ДО применялись технологии интерактивного обучения на платформе ZOOM, а также в режиме аудиосообщений в групповом чате Whatsapp. В созданные чаты ДО с группой, были добавлены куратор группы и мониторирующее лицо (как правило, представитель Школы Медицины). Включение кураторов и мониторирующего лица в рабочие чаты ассистентов и группы студентов осуществлялся с целью мониторинга активности, посещаемости студентов и





процесса ДО в целом. Таким образом, в соответствии с п.2, п. 11 Приказа №108 МОН РК от 14.03.2020г.) мониторинг учебного процесса служил инструментом контроля как педагогической нагрузки ассистентов, так и формирования отчетности по ДО, передаваемой в МОН РК. Работа чата в основном осуществлялась во время занятия группы, согласно расписанию в KEYPS. Однако, в интересах обучающихся, общение с ассистентами соответствовало формату 24/7 (консультации, разбор непонятных вопросов и др.).

**Рисунок 1. Посещение группы 4209 факультета «Общая медицина» заведующей кафедрой Горемыкиной М.В. (ассистент – к.м.н. Рымбаева Т.Х.) во время дистанционного обучения.**

Ассистенты кафедры во время проведения занятия по ДО чередовали активную работу с пассивной. При этом под активной работой в чате подразумевались ответы ассистентов на вопросы студентов, а также опрос студентов по заданной теме, обсуждение, разъяснение, дискуссия и т.д.

Пассивная часть работы студента включала выполнение заданий, рекомендуемых преподавателем, самостоятельное изучение нового и закрепление пройденного материала, подготовка к формативному оцениванию и т.д.

Каждое занятие состояло из теоретической и практической частей. Теоретическая часть занятий включала самостоятельное изучение учебно-методического материала обучающимися в виде аудиолекций, презентаций, Протоколов диагностики и лечения ревматических заболеваний (РЗ), размещенных на платформе KEYPS.

Практическая часть занятий реализовывалась путем разбора тем в виде опроса и дискуссий, что позволяло делать акценты со стороны преподавателей на специфические симптомы и синдромы при РЗ, закреплять диагностические алгоритмы, принципы лечения и мониторинга в амбулаторных условиях.

Одной из ключевых компетенций дисциплины является развитие коммуникативных навыков: сбор жалоб и анамнеза у пациентов ревматического профиля (с детализацией суставного синдрома и синдрома поражения позвоночника воспалительного характера).

С целью освоения данного практического навыка, студентам предлагалось составить диалоги «Врач - Пациент» по основным нозологиям дисциплины. Данные диалоги воспроизводились в режиме аудиозаписи, что давало возможность проводить их качественную рецензию не только ассистентами, но и самими обучающимися. На каждый диалог преподавателем давалась конструктивная обратная связь.

Кроме того, обучающимся каждой группы при разборе темы «Остеоартрит» были представлены видеоролики по технике проведения внутрисуставных инъекций с диагностической и лечебной целью (взятие синовиальной жидкости на лабораторное исследование, внутрисуставное введение лекарственных средств) на реальных пациентах, находящихся на стационарном лечении в кардиоревматологическом отделении Университетского госпиталя НАО «МУС» в период проведения цикла. Результаты анализа синовиальной жидкости также демонстрировались студентам.

Также студентам предоставлялись фото- и видеоиллюстрации обхода заведующей кафедрой пациентов профильного отделения. Далее проводился разбор представленных клинических случаев, лабораторных и инструментальных методов диагностики, который сопровождался интересной, предметной, совместной с обучающимися, дискуссией в чате.

Разработанные профессорско-преподавательским составом кафедры тематические СБЛ способствовали развитию критического мышления у студентов, способности проводить дифференциальную диагностику основных РЗ, формулировать диагноз с учетом современных классификационных критериев.

После завершения цикла у группы ассистенты кафедры делились опытом преподавания дисциплины в режиме ДО, публикуя заметки на сайте НАО «МУС», в Facebook:

- <https://semeymedicaluniversity.kz/2020/06/02/disciplina-revmatologiya-v-formate-distancionnogo-obucheniya/>,
- <https://semeymedicaluniversity.kz/2020/06/02/distancionnoe-obuchenie-na-kafedre-revmatologii-i-neinfekcionnyh-bolezney/>,
- <https://semeymedicaluniversity.kz/2020/06/02/disciplina-revmatologiya-v-formate-distancionnogo-obucheniya/>,
- <https://semeymedicaluniversity.kz/2020/05/29/distancionnoe-obuchenie-na-kafedre-na-kafedre-revmatologii-i-neinfekcionnyh-bolezney/>,
- <https://semeymedicaluniversity.kz/2020/04/29/distancionnoe-obuchenie-na-kafedre-na-kafedre-revmatologii-i-neinfekcionnyh-bolezney/>

e-obuchenie-na-kafedre-revmatologii-i-neinfekcionnyh-bolezney-nao-mus/, <https://semymedicaluniversity.kz/2020/04/10/s-celyu-monitoringa-effektivnosti-provedeniya-distancionnogo-obucheniya-do-na-kafedre-revmatologii-i-neinfekcionnyh-bolezney-so-storony-zaveduyushchey-kafedroy/>).

По завершению обучения на 10-дневном цикле «Ревматология», производилась оценка знаний студентов путем проведения формативного тестирования (ФТ) на платформе KEYPS.

В соответствии с графиком формативных экзаменов офис - регистратором или ассистентами самостоятельно назначались формативные экзамены с 00:00 до 23:59 текущего дня. Каждому обучающемуся давалось 24 часа на завершение электронного тестирования. В этот период студент мог в любое удобное для себя время зайти в систему, пройти тест, либо дополнить ранее данные им ответы. За период дистанционного изучения дисциплины студент обязан был сдать все назначенные формативные экзамены в рамках Коммити «Костно-мышечная система». В противном случае обучающийся не допускался к суммативному экзамену. На период ДО и проведения формативных экзаменов вводились меры повышенного контроля авторизации в системе KEYPS с фиксированием даты и времени входа, времени пользования в системе, фиксированием прочей системной информации позволяющей идентифицировать пользователя, авторизованного на экзамене. На формативной экзаменации студенту по дисциплине необходимо было ответить на 30 тестовых заданий с множественными ответами. ФТ проводилось только один раз. Оценка, полученная за ФТ, не обрабатывалась, и не могла быть повышена. Обучающиеся должны были стремиться получить максимальный балл, насколько это возможно. Для этого, время прохождения ФТ было увеличено до 24 часов, во время которого обучающийся мог ответить на вопросы и внести коррективы при необходимости. Фактически полученная оценка обучающегося по ФТ фиксировалась в системе KEYPS автоматически.

Итоговая оценка дисциплины (ИОД) рассчитывалась по следующей формуле:

**Итоговая оценка дисциплины = оценка формативного экзамена (30%) + оценка суммативного экзамена (70%)**

На период ДО для обучающихся 4 курса специальности «Общая медицина» в формулу расчета формативной оценки были внесены коррективы. Формативный экзамен состоял из двух частей: тестирования в системе KEYPS и оценка подготовки студента. Таким образом, оценка формативного экзамена рассчитывалась по следующей формуле:

**Оценка формативного экзамена (30%) = оценка подготовки студента (15%) + средняя оценка формативных тестирований в системе KEYPS (15%)**

Оценка подготовки студента проводилась по чек-листу в KEYPS, состоящего из трех пунктов:

1. Степень подготовки студента к занятию – оценочная шкала 1-10 баллов.
2. Активность студента во время дискуссии темы занятия - оценочная шкала 1-10 баллов.

3. Степень полезности в дискуссии каждого студента - оценочная шкала 1-10 баллов.

По вышеуказанным пунктам ассистентом оценивался каждый обучающийся группы один раз до проведения ФТ (за весь период между формативным оцениванием). При этом оценивание проводилось преподавателем, основываясь на личном педагогическом опыте и сложившемся субъективном мнении о студенте за время прохождения цикла «Ревматология».

Проведение суммативных экзаменов в условиях ДО подразумевало собой введение определенных требований, например, выполнение условий автоматического или синхронного прокторинга. Основная задача систем прокторинга — через доступ к веб-камере, микрофону и рабочему столу пользователя подтверждать соблюдение регламента экзамена в автоматическом или полуавтоматическом режимах, как делал бы это реальный контролер (проктор), в нашем случае преподаватель-экзаменатор, при физическом присутствии сдающего на экзамене.

Суммативная экзаменация для дисциплины «Ревматология» была разделена на 2 этапа. Первый этап – комплексное тестирование. На данный этап выносилось 60 вопросов формата MCQ, MSQ, подбор пары на Коммити «Костно-мышечная система», из них 15 вопросов - по дисциплине «Ревматология». Тесты были составлены в соответствии с задачами обучения из блопринтов пройденных тем на уровень high и middle level.

Для реализации второго этапа - суммативного экзамена в формате ДО как студенту, так и ассистенту кафедры (экзаменатору) необходимо было наличие персонального компьютера (ПК) или ноутбука и надежный интернет. ПК должен был быть оборудован веб-камерой, микрофоном и колонками (наушниками) (Рисунок 2). В ноутбуке камера и микрофон должны были быть рабочими. Во время экзамена обучающийся все время должен был быть перед камерой. Обучающемуся запрещалось отводить лицо, уходить из поля зрения камеры, поворачивать голову, отводить взгляд от экрана компьютера и камеры, пользоваться другими устройствами (или открывать вкладки) для поиска ответа на вопрос. Во время сдачи экзамена также запрещалось находиться посторонним в комнате. Экзаменатор самостоятельно последовательно подключал студентов при помощи платформы ZOOM. Далее студенту демонстрировалась ситуационная задача (кейс), после чего студент отвечал на вопросы (постановка предварительного диагноза; назначение плана обследования и интерпретация лабораторных и инструментальных методов диагностики, формулировка клинического диагноза). По завершению устного структурированного экзамена студенту оглашалась полученная оценка из чек-листа и, при необходимости, давалась короткая обратная связь от экзаменатора. С целью контроля качества и прозрачности проведения суммативной экзаменации на конференцию по экзаменации на платформе ZOOM также подключались мониторирующие лица, список которых был предоставлен в расписании экзаменационной сессии. На протяжении всего периода экзаменации второго этапа велась видеозапись.





Рисунок 2 – Прием второго этапа суммативной экзаменации у студентов 4 курса по дисциплине «Ревматология».

Имея определенный опыт преподавания в формате ДОТ кафедры ревматологии и неинфекционных болезней сделала вывод, что успех изучения новой клинической дисциплины на 4 курсе, в особенности в условиях ДО, зависит не только от качества преподавания, но и от желания, заинтересованности самих студентов.

Следует отметить очень высокую активность и заинтересованность всех обучающихся групп факультета «Общая медицина», проявленных при изучении дисциплины «Ревматология».

В качестве такого примера, можно отметить группу 4242. Кроме всех вышеперечисленных методик преподавания, по рекомендации преподавателя, студенты данной группы к каждой теме готовили подборку обзорных статей и лекций с использованием электронных ресурсов научно-практического направления в ревматологии.

Также многие студенты группы активно участвовали в онлайн - вебинарах по ревматологии, организованных в Казахстане, Российской Федерации, Европе (ссылки на них предоставлялись преподавателем): «Ревматологические маски орфанных заболеваний» (Ибраева А.), «Voice of Experts». Are we entering a new era in treatment?» (Тангирбергенова Ж.), «Подагрический артрит. Долговременная терапия. Разбор клинических случаев», «Гиперурикемия и подагра: одна дорога, две судьбы», «Влияние гиподинамии в условиях самоизоляции на течение остеоартрита» (Цой А., Абылкасымов Э., Бакытбек Ш., Ыктиярова Т., Тангирбергенова Ж., Шакирова К.) и др.

16-17 мая 2020 года студенты Цой А., Ибраева А., Амреев Т., Толеуова Д. приняли участие во Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием "Боткинские чтения" с получением Свидетельства участника Конгресса.

Считаем, что такой комплексный подход к проведению занятий в дистанционных условиях на 4 курсе, безусловно, способствовал успешному освоению всех конечных результатов обучения дисциплины «Ревматология» (коммуникативных навыков, навыков диагностики, принципов лечения и мониторинга основных ревматических заболеваний).

#### Литература:

1. Указ Президента Республики Казахстан от 15 марта 2020 года № 285 «О введении чрезвычайного положения в Республике Казахстан»

2. Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан от 8 апреля 2020 года № 1350 дополнительных мерах по обеспечению качества образования при переходе учебного процесса на

дистанционные образовательные технологии на период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 (с изменениями от 30.04.2020 г.)

3. Академическая политика дистанционного обучения в НАО «Медицинский университет Семей», 15.03. 2020г.

4. Инструкция по реализации дистанционного обучения в НАО «Медицинский университет Семей», 15.03. 2020г.

#### References:

1. Ukaz Prezidenta Respubliki Kazakhstan ot 15 marta 2020 goda № 285 «O vvedenii chrezvychainogo polozheniya v Respublike Kazakhstan». [Decree of the President of the Republic of Kazakhstan dated March 15, 2020 No. 285 "On the introduction of a state of emergency in the Republic of Kazakhstan"]. [in Russian]

2. Prikaz Ministra obrazovaniya i nauki Respubliki Kazakhstan ot 8 aprelya 2020 goda № 1350 dopolnitel'nykh merakh po obespecheniyu kachestva obrazovaniya pri perekhode uchebnogo protsessa na distantsionnye obrazovatel'nye tekhnologii na period pandemii koronavirusnoi infektsii COVID-19 (s izmeneniyami ot 30.04.2020 g.). [Order of the Minister of Education and Science of the Republic of Kazakhstan dated April 8, 2020 No. 135 On additional measures to ensure the quality of education during the transition of the educational process to distance learning technologies during the COVID-19 coronavirus infection pandemic (as amended on April 30, 2020)]. [in Russian]

3. Akademicheskaya politika distantsionnogo obucheniya v NAO «Meditsinskii universitet Semei», 29.04. 2020g. [Academic policy of distance learning in NJSC "Semey Medical University", 29.04. 2020]. [in Russian]

4. Instruksiya po realizatsii distantsionnogo obucheniya v NAO «Meditsinskii universitet Semei», 15.03. 2020g. [Instructions for the implementation of distance learning in NJSC "Semey Medical University", 15.03. 2020]. [in Russian]

#### Контактная информация:

Горемыкина Майя Валентиновна – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой ревматологии и неинфекционных болезней НАО «Медицинский университет Семей».

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

E-mail: mayagmv@mail.ru

Телефон: +77773908234

## Мазмұны

## COVID-19 - өзекті тақырып

Прилуцкая М.В., Мендуалиева Т.Т., Корацца О.  
Коронавирустық инфекция пандемиясы кезіндегі медицина студенттер арасындағы эмоционалды реакциясы мен күресу стратегиясы: көлденең онлайн зерттеу  
Попович Ю.Г., Рахимова Р.Ж., Ахметжанова Д.О.  
COVID19 XXI ғасырдың жаңа инфекциясы

## Әдебиеттерге шолу

Жетмекова Ж.Т., Қасым Л.Т.,  
Ахметова А.К., Алтайбаева Е.В.  
Жағары қауіп тобындағы пациенттердің арасындағы ойылулар эпидемиологиясы  
Землянская Н.С., Дербисалина Г.А.,  
Арипов М.А., Землянский В.В.  
Эндovasкулярлы стенттеуден кейін пайда болатын төж артериялар рестенозы мәселесінің заманауи жағдайы: әдебиеттік шолу  
Влашениук К.Г., Моренко М.А.,  
Жумамбаева С.М., Розенсон Р.И.  
Балалық шақтағы тамақ аллергиясының молекулалық заңдылықтары: әдебиеттерге шолу

## Біртума зерттеулер

Абилова Ж.М., Гули К., Бекбосынова М.С.,  
Ахметова А.Ж., Рахимова С.Е., Акильжанова А.Р.  
Қазақстандағы қарынша аритмиясы бар емделушілерде hRZR2 генінің патогенді мутациялары  
Кожамкулов У.А., Ахметова А.Ж., Бисмилда В.Л.,  
Чингисова Л.Т., Акильжанова А.Р.  
Қазақстанда таралған дәріге-төзімді *M. Tuberculosis* клиникалық изоляттарын генотиптеу  
Қайырлықызы А., Цой А., Олжаев Ф.,  
Альжанова Д., Жусупова А., Аскарлова Ш.  
Қазақстандағы жасқа байланысты деменцияның қауіп факторлары: жағдайды бақылау зерттемесі  
Дюсенова Л.Б., Пивина Л.М., Белихина Т.И., Жунусова Т.  
Радиациялық әсерге ұшыраған артериялық гипертензиясы бар пациенттерге арналған превентивті медицина мектебінде оқыту тиімділігі  
Уалиева А., Ошибаева А., Кайбуллаева Д.  
Қазақстандағы ішектің қабыну ауруларымен байланысты қоршаған орта факторларын анықтау: оқиға-бақылау зерттеуі  
Андреева О.Б., Адылханов Т.А., Рахманкулова А.М.,  
Уағызханқызы Ж., Саяпина Е.С., Қабыкенова М.Е.,  
Ерғалиева К.Н., Әсемжанова Ә.Е., Боранбаева Ж.М.,  
Тұрсымбаева Т.А., Калдыкулова А.Ж., Камаданова Д.Е.  
Шығыс Қазақстан облысының медицина саласының әртүрлі бағытындағы дәрігерлердің медициналық қателерінің пайда болу қаупін бағалау  
Пономарева О.В., Батулина А.Р., Карасева Е.А.,  
Агеева К.А., Мартынов В.А.  
Ірінді менингиттердің ерте диагностикасы сұрағына  
Туктиева Н.А., Досанов Б.А., Жүнісов Е.Т.  
Легг-Кальве-Пертес ауруының хирургиялық емдеу тәжірибесі  
Хайдарова Н.Б., Бекенова П., Бекмухамбет А.,  
Нугуманова Д., Сапаш Г., Тагаева А., Муратбеков Д.,  
Байсекина Л., Карякина А., Халелов С.  
Периодонталық аурулы кешенді емдеу үшін көміртек сорбентін қолдану  
Рахимбеков А.В., Адылханов Т.А., Бекетова Б.Б.,  
Уағызханқызы Ж., Рахманкулова А.М., Салыкбаева К.С.  
Тони Бузендің клиникалық және радиациялық онкология кафедрасындағы оқушылардың зияткерлік картасына негізделген қашықтықтан білім беру моделінің тиімділігін бағалау (мысалы мейінді ұсыну үшін)  
Горемыкина М.В., Иванова Р.Л., Рымбаева Т.Х.,  
Берсимбекова Г.Б., Канапианова Г.Б., Абылкасымова А.Д.  
КЕАҚ «Семей медицина университеті» 4 курс бакалавриат деңгейінде «Ревматология» пәнін қашықтықтан оқыту тәжірибесі

## Медициналық білім беру

## Table Of Contents

## COVID-19 - Topical Subject

Prilutskaya M., Mendualieva T., Corazza O.  
Emotional reactions and coping strategies of medical students during the COVID-19 pandemic: an online cross-sectional study

5-14

15-23

Popovich J.G., Pakhimova R. Zh., Akhmetzhanova D.O.  
COVID 19 – new infection of XXI century

## Reviews

24-31

Zhetmekova Zh.T., Kassym L.T.,  
Akhmetova A.K., Altaibayeva Ye.B.  
Epidemiology of pressure ulcers among the high-risk group patients

32-48

Zemlyanskaya N.S., Derbissalina G.A.,  
Aripov M.A., Zemlyanskiy V.V.  
Current state of the problem of restenosis of the coronary arteries after endovascular stenting: review of literature

49-59

Vlashenyuk K.G., Morenko M.A.,  
Zhumambayeva S.M., Rozenson R.I.  
Molecular patterns of food allergy in children: review

## Original articles

60-70

Abilova Zh.M., Gully Ch., Bekbosynova M.S.,  
Akhmetova A.Zh., Rakhimova S.Y., Akilzhanova A.R.  
Pathogenic mutations in hRZR2 gene of kazakhstani patients with ventricular tachycardia

71-79

Kozhamkulov U., Akhmetova A., Bismilda V.,  
Chingissova L., Akilzhanova A.  
Genotyping of drug-resistant clinical isolates of *M. Tuberculosis* in Kazakhstan

80-85

Kaiyrylykzy A., Tsoy A., Olzhayev F.,  
Alzhanova D., Zhussupova A., Askarova Sh.  
Risk factors for age-related dementia in Kazakhstan: a case-control study

86-96

Dyussenova L.B., Pivina L.M., Belikhina T.I., Zhunusova T.  
Efficiency of education at the school of preventive medicine for the patients with arterial hypertension exposed to radiation

97-104

Ualiyeva A., Oshibayeva A., Kaibullayeva J.  
Determination of environmental factors associated with inflammatory bowel disease in Kazakhstan: a case-control study

105-118

Andreyeva O., Adylkhanov T., Rakhmankulova A.,  
Uagyzhankyzy Zh., Sayapina E., Kabykenova M.,  
Ergaliyeva K., Assemzhanova A., Boranbayeva Zh.,  
Tursymbayeva T., Kaldykulova A., Kamadanova D.  
Assessment of the risk of medical errors of doctors of different profiles of the Eastern Kazakhstan region

119-125

Ponomareva O.V., Batulina A.R., Karaseva E.A.,  
Ageeva K.A., Martynov. V.A.

126-132

To the issue of early diagnosis of bacterial meningitis  
Tuktieva N.A., Dosanov B.A., Zhunussov Ye.T.  
Experience of surgical treatment of Legg-Calve-Perthes disease in children

133-144

Khaidarova N.B., Bekenova P., Bekmuhambet A.,  
Nugumanova D., Sapash G., Tagaeva A., Muratbekov D.,  
Baysekina L., Karjakina A., Khalelov S.  
The application of carbon sorbent in the complex treatment of periodontal disease

## Medical education

145-152

Rakhimbekov A.V., Adylkhanov T.A., Beketova B.B.,  
Uagyzhankyzy Zh., Rakhmankulova A.M., Salykbaeva K.S.  
Estimation of the effectiveness of the distance education model based on Tony Buzen's intelligence cards of students at the department of clinical and radiation oncology (for example brain meningiom)

153-157

Goremykina M.V., Ivanova R.L., Rymbayeva T.Kh.,  
Bersimbekova G.B., Kanapiyanova G.B., Abylkasymova A.D.  
Experience of remote teaching the discipline "Rheumatology" at 4 course of bachelor's in NJSC «Semey medical university»

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

Редакция журнала надеется, что строгое соблюдение этих требований авторами рукописей поможет существенно повысить качество журнала и его цитируемость отечественными и зарубежными исследователями.

**Рукописи, не соответствующие данным требованиям, редакцией журнала рассматриваться не будут.**

Все статьи, поступившие в редакцию, подвергаются тщательному рецензированию. Журнал практикует двойное слепое рецензирование, при котором рецензенту неизвестно имя автора, а авторам неизвестно имя рецензента. Рукопись, содержащая статистические данные, направляется помимо рецензента по специальности также и рецензенту по статистике. Если у рецензентов возникают вопросы, статья возвращается авторам на доработку. Редакция имеет право запросить исходную базу данных, на основании которой производились расчеты в случаях, когда возникают вопросы о качестве статистической обработки. Редакция также оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

**Импакт-фактор по РИНЦ (Российская Федерация) – 0,277**

**Импакт-фактор по КАЗ БЦ (Республика Казахстан) – 0,651**

**С ЕДИНЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» можно ознакомиться на сайте <http://newjournal.ssmu.kz>**

Отклоненные статьи не возвращаются.

Информацию о стоимости публикации статей можно узнать в редакции журнала.

**Адрес редакции:**

Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103.  
НАО «Медицинский университет Семей»,  
редакция журнала «Наука и Здоровоохранение», каб. 212.

**Телефон редакции:**

+7(7222) 56-42-09 (вн. №1054), факс: +7(7222) 56-97-55;

**E-mail:**

selnura@mail.ru, mail@ssmu.kz

**НАО «Медицинский университет Семей»**  
**Министерство здравоохранения Республики Казахстан**  
**Редакционно-издательский отдел.**  
**071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.**  
**Подписано в печать 31.08.2020 г.**  
**Формат 60x90/8. Печать цифровая.**  
**Усл. п. л. 20,0.**  
**Тираж 500 экз.**