

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Science & Healthcare

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

**Ғылым мен
Денсаулық Сақтау
Наука и
Здравоохранение**



3, 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

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: 30.06.2020г.

Формат 60x90/8.

Печать цифровая. Усл.п.л 17,0

Тираж 500 экз., зак.154

ISSN 2410 - 4280

НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

3 (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)

Батпенев Н.Д. (Астана, Казахстан)

Брузати Лука Джiovанни Карло (Удин, Италия)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Даутов Т.Б. (Астана, Казахстан)

Жумадилов Ж.Ш. (Астана, Казахстан)

Кавальчи Джемил (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

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 June 30, 2020

Format 60x90/8. 17,0 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 154

ISSN 2410 - 4280

SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

2020, (Volume 22) 3

«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)

Batpenov N.D. (Astana, 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)

Trincheri 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

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 30.06.2020.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 17,0

Таралуы 500 дана. Зак.154

ISSN 2410 - 4280

ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ
ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

3 (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)

Батпенев Н.Д. (Астана, 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

Eren E., Kiliç A.U. Current Treatment Options for COVID-19	5-11
Маукаева С.Б., Токаева А.З., Исабекова Ж.Б., Смаил Е.М., Нуралинова Г.И., Тренина В.А., Каримова С.С., Киебаева А.Ж., Битимиров С.Н., Жунусов Е.Т. COVID-19 в Казахстане и Восточно-Казахстанской области	12-16
Маукаева С.Б., Узбекова С.Е., Оразалина А.С., Узбеков Д.Е., Жунусов Е.Т., Мусабеков М.Б. Қазақстандағы COVID-19: эпидемиологиясы мен клиникасы	17-21
Хамидуллина З.Г., Алдабекова Г.У., Хасенова А.Ж. Пример эффективности санитарно-эпидемиологических мер, применяемых в перинатальных центрах, во время вспышки COVID-19: случай из практики	22-25
Маукаева С.Б., Токаева А.З., Исабекова Ж.Б., Смаил Е.М., Нуралинова Г.И., Тренина В.А., Киебаева А.Ж., Каримова С.С., Битимиров С.Н., Жунусов Е.Т. Летальный случай от инсульта у больного COVID-19	26-31
Обзор литературы Salpynov Zh.L., Gaitova K.K., Tabarov A.B., Zholdassov Z.K., Novakovic T., Parker M., Avdeyev A.V. The assessment of clinical and economic effectiveness of radiofrequency ablation with implanted cardiac devices in patients with atrial fibrillation. Literature review	32-41
Мадиева М.И., Абилямжинова Г.Д. Современные представления о роли инфекционных агентов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы	42-54
Исаханова С.А. Венозный тромбоз эмболизм в хирургической и травматологической практике. Обзор литературы.	55-66
Туллубаев Б.Е., Кошанова А.А., Сагинова Д.А., Камбарханов Б.К. Созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелит пен перипротездік инфекция ағымының патофизиологиялық ерекшеліктері	67-79
Оригинальные исследования Лукашевич В.А., Пономарев В.В., Тарасевич М.И., Живолупов С.А. Функциональная реципрокная нейромышечная электростимуляция в адаптивной кинезитерапии у постинсультных пациентов	80-88
Ракишева Ж.В., Лепесова М.М., Рабандияров М.Р. Неврологические исходы затяжной неонатальной желтухи у доношенных детей первого года жизни города Алматы	89-97
Çiftçi H., Aydın Ya.Yı., Erkek A., Vural S., Ramadan H., Coşkun F. Evaluation of complications associated with cardiopulmonary resuscitation in emergency department	98-104
Bissenova N.M., Yergaliyeva A.S. Antibiotic resistance surveillance in a pediatric cardiac surgery	105-110
Мамырханова Г.М., Козыкенов А.А., Абенев А.А., Манарбеков Е.М. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска привычного вывиха плеча у подростков	111-118
Секеева Т.М. Оценка опыта оказания реабилитационных услуг основанная на анализе «стоимость болезни»	119-126
Узбекова С.Е., Маукаева С.Б., Оразалина А.С., Узбеков Д.Е., Жунусов Е.Т. Опыт внедрения интегрированной образовательной программы и оценка эффективности дистанционной формы обучения на 1 курсе	127-133
Юбилей! К 50-летию Е.М. Смаил	134

Table Of Contents

COVID-19 - Topical Subject

Эрен Э., Килич А.У. Текущие варианты лечения COVID – 19	5-11
Maukayeva S.B., Tokayeva A.Z., Issabekova Zh.B., Smail E.M., Nuralinova G.I., Trenina V.A., Karimova S.S., Kiebayeva A.Zh., Bitimirov S.N., Zhunussov Ye.T. COVID-19 in Kazakhstan and East Kazakhstan Region	12-16
Maukayeva S.B., Uzbekova S.E., Orazalina A.S., Uzbekov D.E., Musabekov M.B., Zhunussov Ye.T. COVID-19 in Kazakhstan: epidemiology and clinic	17-21
Khamidullina Z.G., Aldabekova G.U., Xasenoa A.G. A case study of epidemiological measures applying in perinatal center during COVID-19 outbreak	22-25
Maukayeva S.B., Tokayeva A.Z., Issabekova Zh.B., Smail E.M., Nuralinova G.I., Trenina V.A., Kiebayeva A.Zh., Karimova S.S., Bitimirov S.N., Zhunussov Ye.T. Deaths from stroke in patient COVID-19	26-31
Reviews Салпынов Ж.Л., Гаитова К.К., Табаров А.Б., Жолдасов З.К., Новакович Т., Паркер М., Авдеев А.В. Оценка клинической и экономической эффективности радиочастотной абляции с имплантацией сердечных устройств у пациентов с фибрилляцией предсердий. Литературный обзор	32-41
Madieva M.I., Abilmazhinova G.D. Modern concepts of the role of infectious agents in the development of cardiovascular diseases. Literature review	42-54
Issakhanova S.A. Venous thromboembolism in surgical and traumatological practice. Literature review	55-66
Tuleubayev B.E., Koshanova A.A., Saginova D.A., Kambarkhanov B.K. Pathophysiological characteristics of the chronic post-traumatic osteomyelitis and periprosthetic infection	67-79
Original articles Lukashevich U.A., Ponomarev V.V., Tarasevich M.I., Zhivolupov S.A. Functional reciprocal neuromuscular electric stimulation in adaptive kinesitherapy in post-stress patients	80-88
Rakishova Zh.V., Lepessova M.M., Rabandiyarov M.R. Neurological outcomes of prolonged neonatal jaundice in full- term infants in Almaty city	89-97
Çiftçi X., Aydın Ya.Yı., Erkek A., Vural S., Ramadan H., Coşkun F. Оценка осложнений, связанных с сердечно-легочной реанимацией в отделении неотложной медицины	98-104
Bissenova N.M., Yergaliyeva A.S. Исследование резистентности к антибиотикам в отделении детской кардиохирургии	105-110
Mamyrkhanova G.M., Kozykenov A.A., Abenov A.A., Manarbekov E.M. Connective tissue dysplasia as a risk factor for habitual dislocation of the shoulder in adolescents	111-118
Секеева Т.М. Assessment of the experience of providing rehabilitation services based on the analysis of the “cost of illness”	119-126
Узбекова С.Е., Маукаева С.Б., Оразалина А.С., Узбеков Д.Е., Zhunussov Ye.T. The experience of introducing of integrated education program and analysis of efficiency of distant form of education on the first course	127-133
Anniversary 50th anniversary of E.M. Smail	134

Received: 10 June 2020 // Accepted: 19 June 2020 / Published online: 30 June 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.001

UDC 616.988-08:578.834.1

CURRENT TREATMENT OPTIONS FOR COVID - 19

Esma Eren¹, Aysegul Ulu Kiliç²

¹ Kayseri City Hospital, Infectious Disease Clinic, Kayseri, Turkey;

² Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology, Kayseri, Turkey.

Abstract

The current pandemic of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) caused about 350 000 deaths in world. Currently, there are no proven effective vaccines or therapeutic agents against the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Current clinical management includes supportive treatment and infection prevention and control measures. Research and clinical data regarding suggest a potential list of repurposed drugs with appropriate pharmacological effects and therapeutic efficacies in treating COVID-19 patients. In this review, we will update and summarize the most common and plausible drugs for the treatment of COVID-19 patients. These drugs and therapeutic agents include antiviral agents (favipiravir, remdesivir, hydroxychloroquine-chloroquine, lopinavir/ritonavir) and immunomodulatory agents (tocilizumab, tnf alpha inhibitors, corticosteroids, mesenchymal stem cell), among others.

Keywords: COVID-19, antiviral treatment.

Резюме

ТЕКУЩИЕ ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ COVID - 19

Эсма Эрен¹, Айсегул Улу Килич²

¹ Городская больница Кайсери, Клиника инфекционных заболеваний, Кайсери, Турция;

² Университет Эрсиес, медицинский факультет, кафедра инфекционных болезней и клинической микробиологии, Кайсери, Турция.

Нынешняя пандемия коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) вызвала около 350 000 смертей в мире. В настоящее время не существует проверенных эффективных вакцин или терапевтических средств против тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2). Текущее клиническое ведение включает поддерживающее лечение и меры профилактики и контроля инфекции. Исследования и клинические данные в отношении этого предполагают потенциальный список репрофилированных лекарств с соответствующими фармакологическими эффектами и терапевтической эффективностью при лечении пациентов с COVID-19. В этом обзоре мы будем обновлять и обобщать наиболее распространенные и вероятные препараты для лечения пациентов с COVID-19. Эти лекарственные средства и терапевтические агенты включают противовирусные агенты (фавипиравир, ремдесивир, гидроксихлорохин-хлорохин, лопинавир / ритонавир) и иммуномодулирующие агенты (тоцилизумаб, ингибиторы TNF-альфа, кортикостероиды, мезенхимальные стволовые клетки) и другие.

Ключевые слова: COVID-19, противовирусное лечение.

Түйіндеме

АҒЫМДАҒЫ COVID - 19 ЕМДЕУ ЖОЛДАРЫ

Эсма Эрен¹, Айсегул Улу Килич²

¹ Кайсери қалалық ауруханасы, жұқпалы аурулар клиникасы, Кайсери, Түркия;

² Эрсиес университеті, медицина факультеті, жұқпалы аурулар және клиникалық микробиология кафедрасы, Кайсери, Түркия.

2019 жылғы коронавирустық аурудың қазіргі пандемиясы (COVID-19) әлемде 350 000-ға жуық өлім тудырды. Қазіргі уақытта 2 коронавирустың ауыр жіті респираторлық синдромына (SARS-CoV-2) қарсы тексерілген тиімді вакциналар немесе дәрілер жоқ. Ағымдағы клиникалық жүргізу демеуші емді және инфекцияның алдын алу және бақылау шараларын қамтиды. Бұған қатысты зерттеулер мен клиникалық деректер COVID-19 бар пациенттерді емдеуде тиісті фармакологиялық әсерлері мен терапиялық тиімділігі бар қайта бейіндегі дәрілердің тізімін ұсынады. Бұл шолуда біз COVID-19 бар пациенттерді емдеуге арналған ең көп таралған және ықтимал препараттарды жаңартып, жинақтаймыз. Бұл дәрілік заттар мен терапевтік агенттерге вирусқа қарсы агенттер (фавипиравир, ремдесивир, гидроксихлорохин-хлорохин, лопинавир / ритонавир) және иммуномодуляциялық агенттер (тоцилизумаб, TNF-альфа тежегіштері, кортикостероидтар, мезенхималды бағаналы жасушалар) және басқалар кіреді.

Негізгі сөздер: COVID-19, вирусқа қарсы ем.

Bibliographic citation:

Eren E., Kiliç A.U. Current Treatment Options for COVID-19 // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 5-11. doi 10.34689/SH.2020.22.3.001

Эрен Э., Килич А.У. Текущие варианты лечения COVID – 19 // *Наука и Здравоохранение*. 2020. 3 (Т.22). С. 5-11. doi:10.34689/SH.2020.22.3.001

Эрен Э., Килич А.У. Ағымдағы COVID - 19 емдеу жолдары // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2020. 3 (Т.22). Б. 5-11. doi:10.34689/SH.2020.22.3.001

Introduction

Coronaviruses are zoonotic viruses that may transmit the infection from animals to humans. Subtypes of coronaviruses (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 and HKU1-CoV) cause mostly common cold and upper respiratory tract infections in humans (1). Recently, Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV) and Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV) are also occurred as severe pneumonia outbreaks caused by coronaviruses (2). At the end of 2019, a novel coronavirus was recognized as the cause of a cluster of viral pneumonia cases in Wuhan, China. Since the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) genome has 70% similarity to the SARS-CoV, it was named SARS-CoV-2 and the disease was called COVID-19. SARS-CoV-2 is an enveloped, positive-sense, single-stranded RNA beta-coronavirus. The disease spread rapidly and was declared as a pandemic by the World Health Organization (3, 4).

The most common symptoms of patients with COVID-19 are fever, cough and dyspnea. Patients may have severe pneumonia, which lead to acute respiratory distress syndrome (ARDS) and may die from respiratory failure. On the other hand, infected people may be asymptomatic carriers (5-7).

Nucleic acid-based polymerase chain reaction (PCR) test is used for diagnosis of disease. The sensitivity of this test is found higher in lower respiratory tract samples. False negative results may occur due to technical reasons inherent in the test, for example, if very small amount of the respiratory specimen is collected, obtaining the sample too early or late during the infection. It has also been shown that the virus cannot be detected in respiratory samples after 12 days. Computed tomography (CT) plays important role for the diagnosis of COVID-19 pneumonia (8, 9). Ground glass opacity and bilateral irregular shade are characteristic findings in thorax-CT (10). The most common laboratory findings are lymphopenia, high C-reactive protein (CRP), Lactate dehydrogenase (LDH), ferritin and D-dimer levels (8).

Bacterial or fungal infections can be seen secondary or as co-infection. Current therapeutic options are very limited and controversial. Supportive treatment and prevention of secondary infections is the important components of the treatment (11).

Several trials are currently investigating the efficacy and tolerability of some antiviral (Favipiravir, Remdesivir, Lopinavir/ ritonavir, Chloroquine-Hydroxychloroquine) and immunomodulatory ulator drugs (Corticosteroids, IL-6 and TNF alpha antagonists, Mesenchymal stem cell, Convalescent plasma). Here we presented an overview of treatment options.

Antiviral Treatment of COVID-19**Favipiravir**

Favipiravir is an antiviral drug that inhibit the RNA-dependent polymerase RNA (12). It is a broad-spectrum antiviral approved in Japan for the treatment of influenza in 2014 (13). Besides its anti-influenza virus activity, it is also able to inhibit the replication of flavi-, alpha-, filo-, bunya-, arena-, noro, and of other RNA viruses (12). During the 2014-2015 Ebola virus outbreak in West Africa, an increase in survival was reported in patients treated with favipiravir (14). The dosing regimen of favipiravir for influenza includes a 3,200 mg oral loading dose (1,600 mg every 12 hours) on day 1, followed by 600 mg twice daily on days 2–5 in Japan. According to the results of a preclinical study and a clinical study from China, the regiment of 3,200 mg (1,600 mg twice daily) loading dose on day 1 followed by 1,200 mg maintenance dose (600 mg twice daily) on day 2 to day 14 is effective. Favipiravir is metabolized in cytosol in the liver but not by enzymes. Anemia, neutropenia, hyperuricemia and QT prolongation are known side effects (13). Favipiravir increases the blood level of acetaminophen. Therefore, acetaminophen should be used no more than 3 gr/day in patients receiving favipiravir (15).

Favipiravir is considered as one of the potential candidates for COVID-19 treatment. Preliminary studies have found that COVID-19 is superior to Lopinavir/ritonavir in the treatment of COVID-19. A shorter viral clearance time was found for the favipiravir versus the Lopinavir/ritonavir. Also favipiravir showed a significantly higher improvement rate in chest imaging (median (interquartile range, IQR), 4 (2.5–9) d versus 11 (8–13) d, $P < 0.001$). Additionally, fewer adverse events were found in the favipiravir group than lopinavir/ritonavir group (16). Currently, clinical studies are continuing for COVID-19 patients. These trials include non-randomized and randomized controlled trials evaluating the efficacy and safety of favipiravir alone (ChiCTR2000030113, JPRN-JRCTs031190226, and JPRN-JRCTs041190120) or in conjunction with interferon- α (ChiCTR2000029600), tocilizumab (ChiCTR2000030894, NCT04310228).

Remdesivir

Remdesivir is an adenosine analogue that inhibits viral RNA polymerase. It has broad-spectrum activity against members of filoviruses (e.g., Ebola) and coronaviruses (17). It is currently under clinical development for the treatment of Ebola virus infection (18). Antiviral efficacy of remdesivir was demonstrated in an in vitro study with SARS-CoV-2 (19). It was used for the first time against SARS-CoV-2 in the USA as a compassionate use. Rapid clinical and microbiological recovery was observed in the first patient

using remdesivir. According to the results of first international observational study, clinical and microbiological improvement was achieved in 68% of 48 patients requiring oxygen support (20, 21). On the other hand, in a study in China, it was found that intravenous remdesivir did not significantly improve clinical recovery, mortality or clearance time of the virus compared to placebo in patients with severe COVID-19 (22).

According to the recently published preliminary report of the double-blind randomized trial, remdesivir is superior to placebo in patients with lower respiratory tract infection due to SARS-CoV-2. The risk of death was reduced by 30% in groups other than the severely ill group who need mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation (23).

Due to poor oral absorption of remdesivir, it is administered intravenously. Hypokalemia, hypoalbuminemia, anemia and thrombocytopenia are the most common adverse effects of remdesivir. Other reported side effects include gastrointestinal distress, elevated transaminase levels (liver enzymes), and infusion site reactions (24).

Lopinavir/ ritonavir

Lopinavir / ritonavir (LPV/r) is an antiretroviral drug combination inhibits protease enzyme.

It was used in MERS-CoV and SARS-CoV outbreaks because it has antiviral effects against coronaviruses. In the SARS outbreak, patients who received LPV/r (usually in combination with ribavirin and corticosteroids) had lower mortality rates, lower mechanical ventilation requirements, and lower viral loads after treatment (25,26). Based on this information, it was thought that LPV/r might be effective on SARS-CoV-2.

LPV/r (400 mg and 100 mg, respectively) twice daily for 14 days vs standard care were compared in a trial in 199 hospitalized patients with COVID-19 in China. According to the results of this randomized, controlled, open-label study, there was no difference between LPV/r and standard care groups in terms of mortality and viral load (27.). Drug interactions are the most important side effects of LPV/r due to inhibition of CYP3A4. Gastrointestinal toxicities, including diarrhea, nausea and vomiting, and hepatotoxicity, increased liver enzymes are other known side effects (28).

Chloroquine and Hydroxychloroquine

Chloroquine, an antimalarial and antirheumatic drug, acts by increasing the pH of intracellular vacuoles (29). Due to Hydroxychloroquine has an N -hydroxyethyl side chain in place of the N -diethyl group of chloroquine, hydroxychloroquine has less side effects than chloroquine. It has recently been reported as a potential broad-spectrum antiviral drug. Chloroquine has been found effective against SARS-CoV-2 in vitro (19). Besides, chloroquine has immuno-modulating effect. A clinical study in China found that chloroquine reduces the duration of symptoms, accelerates radiological recovery in pneumonia, and accelerates viral clearance.

Based on these findings, it started to be used in COVID-19 therapy (30).

There are several study results on the use of hydroxychloroquine in COVID-19 treatment. In a prospective randomized trial in China, 15 patients who received only conventional treatment were compared 15

patients who received conventional treatment and Hydroxychloroquine. Viral clearance on day 7, mean viral clearance time, fever response, and CT progression were not different between the groups (31).

In another study, 62 patients with mild pneumonia and no hypoxia were evaluated. The duration of symptoms has been reported to be shortened in the hydroxychloroquine group. Azithromycin is suggested to act in combination with chloroquine/hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 (32).

In a very recent study in Lancet, a multicenter study evaluating data from six continents published results of a study evaluating hydroxychloroquine and chloroquine effects and side effects. Treatment was started within the first 48 hours after diagnosis and patients were taken to one of the four treatment groups: I) only chloroquine, II) chloroquine plus a macrolide, III) only hydroxychloroquine, IV) hydroxychloroquine plus a macrolide. According to the results of this study, there was no difference between the four groups for recovering. There was not any benefit of hydroxychloroquine or chloroquine (when used alone or in combination with a macrolide) on in-hospital outcomes. In addition, each of the chloroquine or hydroxychloroquine drug regimens, alone or in combination with a macrolide, was associated with increased risk of ventricular arrhythmias and increased hospital mortality with COVID-19 (33). The most important factor restricting the use of hydroxychloroquine is cardiac side effects. Serious cardiac events, sudden cardiac arrests, prolonged QT and arrhythmia have been reported frequently. Due to increase in hospital mortality depending on cardiac side effects, WHO halts hydroxychloroquine trial for coronavirus amid safety concern (34).

Immunomodulatory agents for the treatment of COVID-19

Tocilizumab

Tocilizumab (TCZ) is an antiinterleukin-6-receptor (IL-6R) monoclonal antibody used in rheumatological diseases. Severe COVID-19 patients are known to be in cytokine storm. IL-6, IL-2, IL-7 and IL-10 and tumor necrosis factor (TNF) levels are very high in patients who need intensive care. Especially IL-6 levels correlated with poor clinical status and SARS-CoV-2 RNAemia in severely ill patients (35). On 16 February 2020, the first case in which tocilizumab was effective has been reported, in China (36). The first retrospective observational study was reported from Wuhan. In this study, TCZ was applied to 15 patients infected with COVID-19 from January 27 to March 5, 2020 in Wuhan, Tongji Hospital. Two of the patients (13.3%) were moderate patients, six (40.0%) were severe patients and seven (46.7%) were critical patients. Ten patients (66.7%) had one or more comorbidities. The dose of TCZ used in patients was between 80 mg and 600 mg each time in combination (eight patients) with methyl-prednisone. The authors concluded that single-dose TCZ is not effective in combination with glucocorticoids in critically ill patients. However, they think that the use of TCZ in repeated doses may be effective in critically ill patients (37).

TNF alpha inhibitors

TNF alpha is a pro inflammatory cytokine involved in autoimmune and immune-mediated disorders. TNF alpha

inhibitors, which act by suppressing the physiologic response to TNF alpha may be used in the treatment of the autoimmune disorders.

Inhibition of TNF alpha can be achieved with a monoclonal antibody, such as infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), or with the receptor fusion protein etanercept (Enbrel).

Two studies have been identified so far. The first study was a research letter that suggested that TNF alpha has been implicated in the severe immune-based pulmonary injury caused by SARS coronavirus, suggesting that TNF alpha inhibitors could be a potential treatment for the acute respiratory disease syndrome caused (38). The second study utilized 22 piglets to assess the efficacy of an anti-TNF alpha therapy for endotoxin respiratory diseases and observed that TNF alpha blockage was not associated with decrease in disease severity (39). Anti-TNFs enhance the risk of bacterial, viral and fungal infections. Therefore, their use in COVID-19 should be supported with randomized clinical studies.

Corticosteroids

Increased inflammatory responses in the lungs may lead to acute lung injury and ARDS. Corticosteroids are used to prevent this high response. Some clinicians suggest that systemic corticosteroid therapy may be beneficial for patients with COVID-19 who have elevated levels of pro-inflammatory cytokines and lung damage (40,41).

In Hubei, Liu et al showed that, 30-80 mg/day prednisolone was not beneficial in pneumonia patients (42). Wu et al. evaluated 201 pneumonia, 84 ARDS patients. Administration of methylprednisolone reduced the risk of death ($P = 0.003$) in subjects having ARDS for COVID-19 (43).

Another study showed that the duration of viral RNA detection for oropharyngeal swabs and feces in the corticosteroid treatment group was longer than that in the non-corticosteroid treatment group, which were 15 vs. 8.0 days ($P = 0.013$) (44).

According to a study conducted in two centers in China, the use of corticosteroids did not affect virus clearance time, hospital stay or duration of symptoms in patients with mild COVID-19 (45).

In the light of all this information, corticosteroid use may benefit survival in patients with ARDS or severe pneumonia. But there is no benefit in mild pneumonia or adding COVID-19 to standard therapy. Also, routine use is not recommended due to potential side effects such as impaired glucose regulation.

There are several case reports claiming that inhaled corticosteroids may also be beneficial. For example, ciclesonide is an inhaled corticosteroid that has antiviral activity against MERS-CoV. It has been reported three patients using ciclesonid have recovered (46). However, efficacy cannot be discussed with only this limited number of observational cases.

Convalescent plasma

Passive immunotherapy is a very old procedure. It used in many epidemics since 1890. The evidence of efficacy of these practices are based on studies of varying size and quality describing the clinical experience in treating viral infections, including those due to SARS-CoV, 2009

pandemic influenza A (H1N1), MERS epidemic in 2012, and against Ebola in 2015 (47-50).

All these clinical experiences were evaluated in a systematic review and meta-analysis by Mair-Jenkins et al. According to the analysis, convalescent plasma therapy reduced the mortality (51). Publications about plasma treatment in COVID-19 are case series. In addition, in 21 patients with severe pneumonia, clinical findings were reported to have improved (52).

Convalescent plasma therapy is a well-tolerated treatment and could potentially improve the clinical outcomes through neutralizing viremia in severe COVID-19 cases. The optimal dose and time point of application, as well as the clinical benefit of convalescent therapy, needs further investigation in larger well-controlled trials.

Mesenchymal Stem Cell (MSC)

Currently, stem cell therapy has become one of the promising agents in difficult-to-treat diseases. It has been shown to be effective in resistant infections that are difficult to manage. MSC treatment has some advantages;

I) They are easily accessible and can be isolated from a variety of tissues such as umbilical cord, bone marrow and adipose tissues;

II) They are multipotent stem cells;

III) It can easily expand to clinical volume in a suitable period of time;

IV) MSC can be stored for repetitive therapeutic usage, safety and effectiveness of MSC have been obviously documented in several clinical trials (53).

It has been reported with preclinical and clinical studies that MSC can regulate cytokine storm developing with immunomodulatory effects in sepsis and septic shock (54).

MSC show antiviral activity by suppressing viral replication, viral shedding and virus-induced lung epithelial cell damage. It has been shown to have antiviral effect against influenza, hepatitis B, herpes simplex virus (HSV), cytomegalovirus (CMV) and measles virus (55-59). MSCs reduce the expression of growth factor-beta (TGF- β), interferon-gamma (IFN γ), macrophage anti-migration factor, and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) with immunomodulatory effects and prevent the development of lung fibrosis (60).

MSC is thought to be one of the promising agents due to these effects in the treatment of COVID-19. Leng et al. reported clinical improvements with intravenous administration of umbilical cord-MSCs into seven patients with COVID-19. All of the selected patients were positive for SARS-CoV-2 and have pneumonic infiltration on chest CT. One patient was critical type, four patients had severe type and two had milder disease symptoms. Prior to MSC infusion, all of the patients displayed high fever, shortness of breath, low oxygen saturation and pneumonia. When symptoms worsened, the patients received 1×10^6 UC-MSCs/kg by intravenously and were closely followed for 14 days. Virtually all symptoms subsided within 2-4 days subsequent to MSC infusions with no adverse effects. The majority of patients tested negative for the SARS-CoV-2 nucleic acid test at a week or two after MSC infusion. They found that MSC could significantly improve the functional outcomes of seven patients without any observed adverse effects (61).

MSC treatment and cell-based treatments seem to be one of the potential treatments for COVID-19. Randomized, well controlled studies are needed in this regard.

Conflicts of interest:

The authors have no conflicts of interest to declare

Contribution of the authors to the study:

The author declares that this material has not been announced earlier for publication in other publications.

Financing:

During this work, there was no funding from outside organizations and medical missions.

References:

1. Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds // *Lancet*. 1966; 1: 76–77.
2. GISAID Global Initiative on Sharing All Influenza Data. Phylogeny of SARS-like betacoronaviruses including novel coronavirus (nCoV). (Available from: <https://nextstrain.org/groups/ncov/sars-like-cov>).
3. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., de Groot R.J., Drosten C., Gulyaeva A.A., et al. (March 2020). "The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2" // *Nature Microbiology*. 5 (4): 536–544.
4. Cucinotta D., Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic // *Acta Biomed*. 2020;91(1):157-160.
5. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R., Leung K., Lau E., Wong J. Y., Xing X., Xiang N., Wu Y., Li C., Chen Q., Li D., Liu T., Zhao J., Liu M., Tu W., ... Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia // *The New England journal of medicine*. 2020;382(13); 1199–1207.
6. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020; 323(11):1061–1069.
7. Rothe C., Schunk M., Sothmann P., Bretzel G., Froeschl G., Wallrauch C., Zimmer T., Thiel V., Janke C., Guggemos W., Seilmaier M., Drosten C., Vollmar P., Zwirgmaier K., Zange S., Wölfel R., Hoelscher M. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany // *N Engl J Med*. 2020 ; 5:382
8. Wu Z., Mc Googan J.M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA*. 2020;10-1001
9. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., Jones F.K., Zheng Q., Meredith H.R., Azman A.S., Reich N.G., Lessler J. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application // *Annals of internal medicine*. 2020; 172(9):577–582.
10. Hani C., Trieu N.H., Saab I., Dangeard S., Bennani S., Chassagnon G., Revel M.P. (2020). COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis // *Diagnostic and interventional imaging*, 101(5), 263–268. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.014>
11. Cox M.J., Loman N., Bogaert D., O'Grady J. Coinfections: potentially lethal and unexplored in COVID-19 // *Lancet Microbe*. 2020; 1: 89–91.
12. Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2017; 93: 449–463.
13. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections // *Pharmacology & Therapeutics*; 2020:107512.
14. Sissoko D., Laouenan C., Folkesson E., M'Lebing A.B., Beavogui A.H., Baize S. et al. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea // *PLoS Med*. 2016;13(4):e1002009.
15. Zhao Y., Harmatz J.S., Epstein C.R., et al. Favipiravir inhibits acetaminophen sulfate formation but minimally affects systemic pharmacokinetics of acetaminophen // *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(5):1076-1085. doi:10.1111/bcp.12644
16. Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J., Liao X., Gu Y., Cai Q., Yang Y., Shen C., Li X., Peng L., Huang D., Zhang J., Zhang S., Wang F., Liu J., Chen L., Chen S. et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study // *Engineering*. 2020;10.1016
17. Brown A.J., Won J.J., Graham R.L., et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase // *Antivir Res*. 2019;169:104541.
18. Mulangu S., Dodd L.E., Davey Jr. R.T., et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics // *N Engl J Med*. 2019;381:2293e303.
19. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro // *Cell Res*. 2020;30(3):269-271.
20. Summary on compassionate use remdesivir Gilead. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf (Accessed May 5, 2020).
21. Grein J., Ohmagari N., Shin D., et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19 // *N Engl J Med* 2020; Apr 10. doi:10.1056/NEJMoa2007016.
22. Wang Y., Zhang D., Du G., Du R., Zhao J., Jin Y., Fu S., Gao L., Cheng Z., Lu Q., Hu Y., Luo G., Wang K., Lu Y., Li H., Wang S., Ruan S., Yang C., Mei C., Wang Y., ... Wang C. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet* (London, England). 2020;395(10236): 1569–1578.
23. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C., Hohmann E., Chu H.Y., Luetkemeyer A., Kline S., Lopez de Castilla D., Finberg R.W., Dierberg K., Tapson V., Hsieh L., Patterson T.F., Paredes R., Sweeney D.A., Short W.R., Touloumi G., ...

- ACTT-1 Study Group Members (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report // *The New England journal of medicine*, 10.1056/NEJMoa2007764. Advance online publication. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
24. "Frequently Asked Questions on the Emergency Use Authorization for Remdesivir for Certain Hospitalized COVID-19 Patients" (PDF). U.S. Food and Drug Administration (FDA). 1 May 2020. Retrieved 1 May 2020. 256.
25. de Wilde A.H., Jochmans D., Posthuma C.C., et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture // *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(8):4875–4884. doi:10.1128/AAC.03011-14
26. Chu C.M., Cheng V.C., Hung I.F., et al; HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings // *Thorax*. 2004; 59(3):252–256. doi:10.1136/thorax.2003.012658.
27. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G., Ruan L., Song B., Cai Y., Wei M., Li X., Xia J., Chen N., Xiang J., Yu T., Bai T., Xie X., Zhang L., Li C., Yuan Y., ... Wang C. (2020). A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 // *The New England journal of medicine*, 382(19), 1787–1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
28. Ashish Chandwani and Jonathan Shuter. Lopinavir / ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review // *Ther Clin Risk Manag*. 2008 Oct; 4(5): 1023–1033. Published online 2008 Oct. doi: 10.2147/tcrm.s3285.
29. Plantone D., Koudriavtseva T. (2018). Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review // *Clinical drug investigation*, 38(8), 653–671. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0656-y>
30. Ao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P., Liu X., Zhao L., Dong E., Song C., Zhan S., Lu R., Li H., Tan W., Liu D. (2020). In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciaa237. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
31. Chen J., Liu D., Liu L., Liu P., Xu Q., Xia L., Ling Y., Huang D., Song S., Zhang D., Qian Z., Li T., Shen Y., Lu H. Zhejiang da xue xue bao. Yi xue ban // *Journal of Zhejiang University. Medical sciences*, 2020. 49(2), 215–219.
32. Gautret P., Lagier J.C., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L., Mailhe M., Doudier B., Courjon J., Giordanengo V., Vieira V.E., Dupont H.T., Honoré S., Colson P., Chabrière E., La Scola B., Rolain J.M., Brouqui P., Raoult D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial // *International journal of antimicrobial agents*, 105949. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
33. Mandeep R. Mehra, Sapan S. Desai, Frank Ruschitzka, Amit N. Patel. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. 2020
34. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 25 May 2020
35. Channappanavar R., Perlman S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // *Seminars in immunopathology*, 39(5), 529–539. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
36. Zhang X., Song K., Tong F., Fei M., Guo H., Lu Z., Wang J., Zheng C. (2020). First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab // *Blood advances*, 4(7), 1307–1310. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001907>
37. Luo P., Liu Y., Qiu L., Liu X., Liu D., Li J. (2020). Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience // *Journal of medical virology*, 10.1002/jmv.25801. Advance online publication.
38. Tobinick E. TNF-alpha inhibition for potential therapeutic modulation of SARS coronavirus infection. *Current Medical Research and Opinion*. 2004;20(1):39-40. DOI: 10.1185/030079903125002757.
39. Atanasova K., Van Gucht S., Van Reeth K. Anti-TNF-alpha therapy does not ameliorate disease in a model of acute virus-endotoxin mediated respiratory disease in pigs // *Veterinary immunology and immunopathology*. 2010; 137(1-2), 12–19.
40. DeDiego M.L., Nieto-Torres J.L. Regla-Nava J.A., et al. Inhibition of NF-κB-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival // *J Virol*. 2014; 88: 913–924.
41. Sibila O., Agusti C., Torres A. Corticosteroids in severe pneumonia // *Eur Respir J*. 2008; 32:259–264.
42. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y., Liu W., Wang M.F., Ma J.P., et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // *Chin Med J*. (2020). doi: 10.1097/CM9.0000000000000744
43. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 13] // *JAMA Intern Med*. 2020;e200994.
44. Ling, Y., Xu, S. B., Lin, Y. X., Tian, D., Zhu, Z. Q., Dai, F. H., Wu, F., Song, Z. G., Huang, W., Chen, J., Hu, B. J., Wang, S., Mao, E. Q., Zhu, L., Zhang. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients // *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1039-1043.
45. Zha L., Li S., Pan L., Tefsen B., Li Y., French N., Chen L., Yang G., Villanueva E.V. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Med J Aust*. 2020;212(9):416-420.
46. Iwabuchi K., Yoshie K., Kurakami Y., Takahashi K., Kato Y., Morishima T. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases // *J Infect Chemother*. 2020;26(6):625-632.
47. van Griensven J., Edwards T., de Lamballerie X., et al; Ebola-Tx Consortium. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea // *N Engl J Med*. 2016;374(1):33-42.
48. Hung I.F., To K.K., Lee C.K., et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe

pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection // *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):447-456.

49. Burnouf T., Radosevich M. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma // *Hong Kong Med J*. 2003;9(4):309.

50. Cheng Y., Wong R., Soo Y.O., et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24 (1):44-46.

51. Mair-Jenkins J., Saavedra-Campos M., Baillie J.K., et al; Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis // *J Infect Dis*. 2015;211(1):80-90.

52. Rajendran K., Krishnasamy N., Rangarajan J., Rathinam J., Natarajan M., Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review // *J Med Virol*. 2020; 1–9.

53. Golchin A., Farahany T.Z. Biological Products: Cellular Therapy and FDA Approved Products // *Stem Cell Rev and Rep*. 2019; 15, 166–175.

54. Mei S.H., Haitzma J.J., Dos Santos C.C., Deng Y., Lai P.F., Slutsky A.S., et al. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis // *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(8):1047–57.

55. Khatri M., Richardson L.A., Meulia T. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles

attenuate influenza virus-induced acute lung injury in a pig model // *Stem Cell Res Therapy*. 2018;9(1):17.

56. Li F., Karlsson H. Antiviral effect of IDO in mouse fibroblast cells during influenza virus infection // *Viral Immunol*. 2017;30(7):542–4.

57. Mao R., Zhang J., Jiang D., Cai D., Levy J.M., Cuconati A., et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase mediates the antiviral effect of gamma interferon against hepatitis B virus in human hepatocyte-derived cells // *J Virol*. 2011;85(2):1048–57.

58. Adams O., Besken K., Oberdorfer C., Mac Kenzie C.R., Takikawa O., Daubener W. Role of indoleamine-2,3-dioxygenase in alpha/beta and gamma interferon-mediated antiviral effects against herpes simplex virus infections // *J Virol*. 2004;78(5):2632–6.

59. Obojes K., Andres O., Kim K.S., Daubener W., Schneider-Schaulies J. Indoleamine 2,3-dioxygenase mediates cell type-specific anti-measles virus activity of gamma interferon // *J Virol*. 2005;79(12):7768–76.

60. Moodley Y., Atienza D., Manuelpillai U., Samuel C.S., Tchongue J., Ilancheran S., et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce fibrosis of bleomycin-induced lung injury // *Am J Pathol*. 2009;175(1):303–13.

61. Leng Z., Zhu R., Hou W., Feng Y., Yang Y., Han Q., Shan G., Meng F., Du D., Wang S., Fan J., Wang W., Deng L., Shi H., Li H., Hu Z., Zhang F., Gao J., Liu H., Li X., ... Zhao R. Transplantation of ACE2⁺ Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia // *Aging and disease*. 2020;11(2), 216–228.

Corresponding Author

Dr. Esma Eren - Infectious Diseases Clinic, City Hospital, Kayseri, Turkey.

Email: esmaereneryilmaz@gmail.com

Phone: +90 5545965092

Получена: 01 июня 2020 / Принята: 10 июня 2020 / Опубликовано online: 30 июня 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.002

УДК 578.834.1(574.4:41)

COVID-19 В КАЗАХСТАНЕ И ВОСТОЧНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

**Сауле Б. Маукаева¹, Алма З. Токаева¹,
Жанара Б. Исабекова¹, Ербол М. Смаил¹,
Гульнара И. Нуралинова¹, Варвара А. Тренина¹,
Сая С. Каримова¹, Алия Ж. Киебаева¹,
Султанбек Н. Битимиров¹, Ерсин Т. Жунусов¹**

НАО «Медицинский университет Семей»,
г. Семей, Республика Казахстан

Резюме

Новая коронавирусная инфекция, вспыхнувшая в декабре 2019 года в Китае, распространилась по всему миру, не стал исключением и Казахстан. Вопросы эпидемиологии, клиники, методов лечения данного заболевания в настоящее время находятся на стадии изучения.

Цель настоящего исследования - описать клинико-эпидемиологическую характеристику COVID-19 в Казахстане и Восточно-Казахстанской области (ВКО).

Было проведено ретроспективное исследование случаев COVID-19 по данным Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства Здравоохранения Республики Казахстан с января по 15 мая 2020 г. в Казахстане и ВКО. Также в работе представлен анализ клинико-эпидемиологической характеристики случаев COVID-19, имевших место в г. Семей.

Ключевые слова: COVID-19, эпидемиология, клиника, Казахстан.

Summary

COVID-19 IN KAZAKHSTAN AND EAST KAZAKHSTAN REGION

**Saule B. Maukayeva¹, Alma Z. Tokayeva¹,
Zhanar B. Issabekova¹, Erbol M. Smail¹,
Gulnar I. Nuralinova¹, Varvara A. Trenina¹,
Saya S. Karimova¹, Aliya Zh. Kiebayeva¹,
Sultanbek N. Bitimirov¹, Yersin T. Zhunussov¹**

¹ NPJSC "Semey Medical University",
Semey, Republic of Kazakhstan.

New coronavirus infection that broke out in December 2019 in China spread throughout the world, and Kazakhstan was no exception. Issues of epidemiology, clinic, treatment for this disease are currently under study.

The purpose of this study is to describe the clinical and epidemiological characteristics of COVID-19 in Kazakhstan and the East Kazakhstan region (EKR).

Retrospective case study of COVID-19 was conducted according to the Committee for Quality and Safety of Goods and Services of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan from January to May 15, 2020 in Kazakhstan and EKR. The paper also presents analysis of the clinical and epidemiological characteristics of the cases of COVID-19 that occurred in Semey.

Key words: COVID-19 COVID-19, epidemiology, clinic, Kazakhstan.

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАНДА ЖӘНЕ ШЫҒЫС ҚАЗАҚСТАН ОБЛЫСЫНДАҒЫ COVID-19

**Сауле Б. Маукаева¹, Алма З. Токаева¹,
Жанара Б. Исабекова¹, Ербол М. Смаил¹,
Гульнара И. Нуралинова¹, Варвара А. Тренина¹,
Сая С. Каримова, Алия Ж. Киебаева,
Султанбек Н. Битимиров¹, Ерсін Т. Жүнісов¹**

¹ «Семей медицина университеті» ҚеАҚ,
Семей қаласы, Қазақстан Республикасы.

2019 жылдың желтоқсанында Қытайда бүрк еткен жаңа коронавирустық инфекция бүкіл әлемге таралды, солардың ішінде Қазақстан да бар. Осы аурудың эпидемиологиясы, клиникасы, емдеу әдістерінің мәселелері қазіргі уақытта зерттелу сатысында.

Осы зерттеудің мақсаты - Қазақстанда және Шығыс Қазақстан облысында (ШҚО) COVID-19 клиникалық-эпидемиологиялық сипаттамасын жасау.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі тауарлар мен қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитетінің деректері бойынша 2020 жылдың қаңтарының 15 мамырға дейін Қазақстан және ШҚО бойынша COVID-19 жағдайларына ретроспективті зерттеу жүргізілді. Сонымен қатар жұмыста Семей қаласында орын алған COVID-19 жағдайларының клиникалық-эпидемиологиялық сипаттамасына талдау жасалды.

Түйінді сөздер: COVID-19, эпидемиология, клиника, Қазақстан.

Библиографическая ссылка:

Маукаева С.Б., Токаева А.З., Исабекова Ж.Б., Смаил Е.М., Нуралинова Г.И., Тренина В.А., Каримова С.С., Киебаева А.Ж., Битимиров С.Н., Жунусов Е.Т. COVID-19 в Казахстане и Восточно-Казахстанской области // Наука и Здравоохранение. 2020. 3(Т.22). С. 12-16. doi 10.34689/SH.2020.22.3.002

Maukaeva S.B., Tokayeva A.Z., Issabekova Zh.B., Smail E.M., Nuralinova G.I., Trenina V.A., Karimova S.S., Kiebayeva A.Zh., Bitimirov S.N., Zhunussov Ye.T. COVID-19 in Kazakhstan and East Kazakhstan Region // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 12-16. doi 10.34689/SH.2020.22.3.002

Маукаева С.Б., Токаева А.З., Исабекова Ж.Б., Смаил Е.М., Нуралинова Г.И., Тренина В.А., Каримова С.С., Киебаева А.Ж., Битимиров С.Н., Жунусов Е.Т. Қазақстанда және Шығыс Қазақстан облысындағы COVID-19 // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 3 (Т.22). Б. 12-16. doi 10.34689/SH.2020.22.3.002

Актуальность

Коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) представляет собой потенциально тяжелую острую респираторную инфекцию, которую вызывает коронавирус 2, будучи причиной тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2).[1] Вирус был обнаружен в декабре 2019 года, когда он спровоцировал вспышку пневмонии неизвестной этиологии в городе Ухань, провинция Хубэй, Китай [2]. С тех пор вспышка болезни быстро приобрела угрожающие черты, и ВОЗ сначала объявила чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение, 30 января 2020 года, а затем официально объявила о пандемии 11 марта 2020 года.[3] Болезнь была определена как COVID-19 и этиологический агент назван SARS-CoV-2 [4].

Цель настоящего исследования описать клинико-эпидемиологическую характеристику COVID-19 в Казахстане и Восточно-Казахстанской области (ВКО).

Материал и методы

Было проведено ретроспективное исследование в Казахстане. Казахстан расположен в Центральной Азии и граничит с Кыргызстаном, Китаем, Россией, Узбекистаном и Туркменистаном. Население Казахстана составляет более 18 миллионов человек. Авторы проанализировали эпидемиологию COVID-19 в Казахстане. Данные по профилактике и контролю, случаям новой коронавирусной инфекции (КВИ) взяты с данных Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства Здравоохранения Республики Казахстан с января 2020г. Были проанализированы распространение, тяжесть инфекции, пол, возраст, социальный статус, летальный исход больных с КВИ. Диагноз COVID-19 был подтвержден с помощью ПЦР (полимеразная цепная реакция). Тест проводился в референс-лаборатории для особо опасных патогенов (Усть-Каменогорск,

Семей). Заключение комитета по этике не применимо в этом исследовании, потому что исследование было ретроспективным анализом данных, не включающим клинических данных. Для этого исследования был использован описательный статистический анализ. Данные историй болезней в зависимости от возраста, пола, летальности отражены в таблице.

Результаты

Близость казахстанской границы к Китаю обусловила проведение профилактических мероприятий в Казахстане с начала января 2020 года. С этого периода были реализованы четыре этапа этих мер.

С 26 января 2020 года был начат первый этап, который включал усиление санитарно-эпидемиологического контроля на пунктах пропуска через государственную границу: были проведены тренировочные учения, осуществлялся медицинский мониторинг людей, прибывших из Китая, приостановлено действие 72-часового безвизового пребывания для граждан Китая на территории Казахстана, проводилась санитарно-просветительская работа среди населения. 29 января была приостановлена выдача виз гражданам Китая, приостановлены пассажирские автобусные перевозки между Казахстаном и Китайской Народной Республикой (КНР).

С 31 января был начат второй этап усиления санитарно-эпидемиологического контроля: в санитарно-карантинные пункты на всех границах дополнительно направлено 150 специалистов санитарно-эпидемиологической службы; налажена лабораторная диагностика новой инфекции; утверждены клинический протокол лечения и алгоритмы противоэпидемических мероприятий. С 1 февраля были приостановлены пассажирские поезда по маршрутам следования между Казахстаном и Китаем, а с 3 февраля - регулярное воздушное сообщение между Казахстаном и Китаем.

Третий этап профилактических мероприятий начался 20 февраля с разработки и внедрения методологии ранжирования стран по 3 категориям в зависимости от степени риска распространения коронавирусной инфекции (количество случаев COVID-19, уровня заболеваемости, роста инфекции др.).

С 1 марта 2020 года был введен четвертый этап профилактических мер. Был внедрен мониторинг прибывающих людей, который зависел от страны прибытия и варьировал в зависимости от эпидемиологической ситуации. Лиц, прибывших из стран категории 1а, стали помещать на 14-дневный карантин, а затем, они, ещё в течение 10 дней находились под медицинским наблюдением. Лиц, прибывших из стран категории 1б, помещали на домашний карантин на 14 дней, по решению санитарной службы эти лица могли быть переведены на карантин в медицинском объекте. Лица, прибывшие из стран второй категории, в течение 14 дней находились под медицинским наблюдением на дому с последующим 10-дневным обзвоном. Лица, прибывшие из стран третьей категории, находились под дистанционным медицинским наблюдением методом обзвона в течение 24 дней.

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

людей. 11 мая карантин завершился, но ограничения продолжают сохраняться.

Первые случаи коронавирусной инфекции COVID-19 были зарегистрированы на территории Казахстана 13 марта 2020 года в Алма-Ате и Нур-Султане. Это были завозные случаи из Германии и Италии. 16 марта было введено чрезвычайное положение в Казахстане. Все школы были закрыты, а школьное образование было переведено на дистанционный режим. С 19 марта был введен карантин в Нур Султане и Алматы. С 20 марта подтвержденные случаи заболевания COVID-2019 начали регистрироваться в других регионах страны. 26 марта первые два пациента были выписаны в Нур Султане и Алматы, в тот же день произошла первая смерть от коронавируса в Нур-Султане (64-летняя женщина). С 30 марта карантин был введен в других городах страны. Экспресс тестирование было начато с 06.04.20 года. Режим чрезвычайного положения в стране официально отменили 11 мая, однако карантинные ограничения остались.

В районах и городах ВКО с 16 мая был введен поэтапный переход к смягчению режима карантин, за исключением Семей (постановление № 7 от 11.05.2020 года «О продлении карантинных мер на территории Восточно-Казахстанской области») до стабилизации ситуации. Не стабильная эпидемиологическая ситуация в Семей обусловлена циркуляцией вируса среди широкого круга населения с признаками острой респираторной инфекции, бессимптомным течением заболевания, с вирусоносительством.

На 15.05.20 года в Казахстане зарегистрировано 5850 случаев инфекции (рис.1), выздоровело 2707, летальных – 34 (табл.1).

Рисунок 1. Распределение случаев COVID-19 по регионам в Казахстане (15.05.2020)

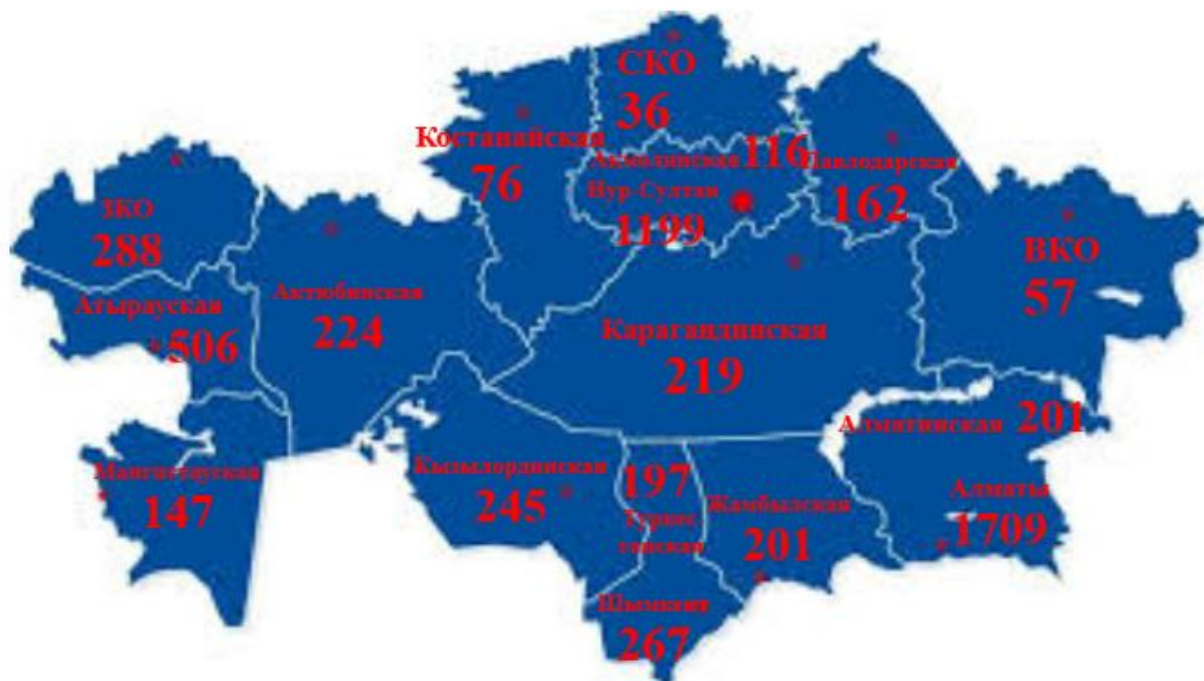


Таблица 1.

Летальные случаи по возрасту и полу.

Возраст	Мужчины	Женщины	Всего
90-99	0	1	1
80-89	3	0	3
70-79	4	1	5
60-69	11	4	14
50-59	7	0	7
40-49	3	0	3
Всего	28	6	34

По количеству зарегистрированных случаев лидируют Алматы (1709), Нур Султан (1199), Атырауская область (506). В ВКО зарегистрировано 57 случаев - 3 завозных из Египта и России, остальные - местные. Из них в городе Усть-Каменогорск зафиксировано 9 случаев (в т.ч. 1 летальный исход), в городе Семей зарегистрировано 48 подтвержденных случаев коронавирусной инфекции. В ВКО интенсивный показатель на 100 тысяч населения составил 14,1%. Преобладают мужчины - 56,1% (32), женщин - 43,9% (25). Среди заболевших дети от 0 до 17 лет - 21,5%, люди молодого возраста (18-44 года) - 26,3%, люди среднего возраста (45-59 лет) - 35%, пожилого возраста (60-74 года) - 10,5% и люди старческого возраста (75-89 лет) - 6,7%. Средний возраст составил 41 год. По тяжести заболевания преобладали легкая (45%) и средняя (46%) степени, также отмечены в 7% случаев тяжелая и в 2% случаев крайне тяжелая степени. У 19 пациентов (33%) развилась внебольничная пневмония.

Обсуждение

На 15.05.2020 года в мире зафиксировано 4530978 случаев КВИ, 303451 смертей и 1708766 выздоровевших человек. Ни одно лечение не было одобрено или доказано, что оно безопасно и эффективно для лечения COVID-19, за исключением ремдесвира, который получил разрешение на экстренное применение в США. Существует несколько видов лечения, которые используют не по назначению, а по исключительным обстоятельствам или в рамках рандомизированного контролируемого исследования. [5, 6]

Единственный способ предотвратить инфекцию – это избегать контакта с вирусом. [7, 8] Для профилактики и контроля инфекции в общественных местах наиболее приемлемы - гигиена рук, дистанция, защита органов дыхания. [9]. С начала пандемии карантин и изоляция были очень строго реализованы во всем мире. Многие страны эвакуировали на самолете своих людей, живущих в зонах риска или городах Китая со вспышкой инфекции. Пораженные инфекцией люди были изолированы в своих странах в течение 14 дней. Некоторые страны закрыли свои границы. Многие круизные лайнеры, перевозившие зараженных туристов, были помещены в карантин в гавани на 14 дней (в Италии, США и Японии). Вовремя пандемии международные рейсы были запрещены, а международные рейсы были приостановлены или остановлены. Такого рода мероприятия проводились очень динамично [10].

Анализ заболеваемости в г.Семей показал, что в основном инфекция зарегистрирована среди взрослых

(38), что составляет 79% от всех заболевших. Удельный вес заболевших детей составляет 21% (10 случаев). Среди подростков зарегистрировано 2 случая, или 4% от всех заболевших. По контингентам: работающих было 22, студентов – 3, школьников – 8, не работающих – 6, пенсионеров – 7, не организованных детей – 2.

Из 45 местных случаев 12 больных (25,3%) выявлено при лабораторном обследовании с диагнозами: «Пневмония, ОРВИ». 2 медицинских работника выявлены при проведении планового обследования, 1 - при самостоятельном обращении. 30 больных (66,6%), выявлены при проведении лабораторного обследования как контактные лица с больным коронавирусной инфекцией. На этот день в связи с выздоровлением выписаны из инфекционного стационара 10 пациентов (21%). На 15 мая 2020 года всего по городу 28 очагов с числом контактных лиц – 736, в т.ч. близкий контакт – 216 (29,3%) и потенциальный контакт – 520 (61,7%).

По данным литературы приблизительно у 80% пациентов отмечается легкое течение заболевания, у 14% – тяжелое течение заболевание, и у 5% – заболевание с критическими состояниями.

Тяжесть заболевания ассоциируется с более старшим возрастом и наличием сопутствующих патологий. [3].

Пожилые пациенты и/или пациенты с сопутствующими заболеваниями могут обращаться с легкими симптомами, но имеют высокий риск ухудшения состояния.[11]

По данным крупнейшей серии клинических случаев из Китая установлено, что 87% подтвержденных случаев произошло у людей в возрасте 30–79 лет, 1% – у людей в возрасте до 9 лет включительно, 1% – в возрасте 10–19 лет, и 3% – в возрасте 80 лет и старше. Примерно 51% заболевших – мужчины, и 49% – женщины.[3] Примерно 4% случаев было зафиксировано у медработников, также было сообщено о 23 смертях [12]. Ранние данные малого ретроспективного исследования в Италии показали, что средний возраст и распространенность сопутствующей патологии в этой популяции были гораздо выше по сравнению с исследованиями в Китае[13].

В США пожилые пациенты (в возрасте ≥65 лет) составляли 31% всех случаев, 45% госпитализаций, 53% случаев госпитализации в отделениях интенсивной терапии и 80% случаев смерти, причем самая высокая частота тяжелых исходов наблюдалась у пациентов в возрасте ≥85 лет [14].

В Великобритании средний возраст пациентов, которые были госпитализированы в малой когорте из 95 человек, составлял 75 лет. Мужчины составили 63% среди госпитализированных пациентов.[15]

Инфекция у детей отмечалась значительно реже, чем среди взрослых. Систематический обзор показал, что до настоящего времени на детей приходилось всего лишь 1-5% подтвержденных случаев (в зависимости от страны).[16] В США на детей приходится всего 1,7% от всех случаев [23]. Все случаи зафиксировали в семейных группах или у детей, которые имели тесный контакт с инфицированным пациентом [17].

В серии клинических случаев 2143 педиатрических пациентов в Китае средний возраст детей составлял 7 лет [18]. В отличие от взрослых, дети, похоже, не находятся под более высоким риском тяжелого течения заболевания в зависимости от возраста или пола [19].

Выводы

В Казахстане, как и в других странах, идет рост заболеваемости COVID-19. Сейчас большое значение имеет инфекционный контроль воздушно-капельных инфекций в общественных местах и системе здравоохранения.

Конфликт интересов: конфликта интересов авторов нет.

Вклад авторов: Все авторы внесли равноценный вклад при написании статьи.

Финансирование: из каких-либо фондов отсутствует.

Данный материал в другие издательства для публикации не подавался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 // *Nat Microbiol*. 2020 Apr;5(4):536-44.

2. Ren L.L., Wang Y.M., Wu Z.Q., et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study // *Chin Med J (Engl)*. 2020 Jan 30 [Epub ahead of print].

3. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41:145-51

4. World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. (Accessed Apr 14, 2020).

5. Mc Creary E.K., Pogue J.M. Coronavirus disease 2019 treatment: a review of early and emerging options // *Open Forum Infect Dis*. 2020 Apr;7(4):ofaa105.

6. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review // *JAMA*. 2020 Apr 13 [Epub ahead of print].

7. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public. 2020 <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel->

[coronavirus-2019/advice-for-public](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public) [internet publication] (accessed 11.05.2020).

8. Centers for Disease Control and Prevention. How to protect yourself and others. 2020 [internet publication]. 11.05.2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html> (accessed 11.05.2020).

9. Liang T. *Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment 2020*. Available at: <https://www.alnap.org/help-library/handbook-of-covid19-prevention-and-treatment>. (Accessed Apr 14, 2020).

10. Kakimoto K., Kamiya H., Yamagishi T., Matsui T., Suzuki M., Wakita T. *Initial Investigation of Transmission of COVID-19 Among Crew Members During Quarantine of a Cruise Ship - Yokohama, Japan, February 2020*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:312-3.

11. World Health Organization. *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected*. 2020 [internet publication] <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446> (accessed 11.05.2020).

12. Zhan M., Qin Y., Xue X., et al. Death from Covid-19 of 23 health care workers in China // *N Engl J Med*. 2020 Apr 15 [Epub ahead of print].

13. Colaneri M., Sacchi P., Zuccaro V., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) early findings from a teaching hospital in Pavia, North Italy, 21 to 28 February 2020 // *Euro Surveill*. 2020 Apr;25(16).

14. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): United States, February 12 - March 16, 2020 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar 27;69(12):343-6.

15. Tomlins J., Hamilton F., Gunning S., et al. Clinical features of 95 sequential hospitalised patients with novel coronavirus 2019 disease (COVID-19), the first UK cohort // *J Infect*. 2020 Apr 27 [Epub ahead of print].

16. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults // *Acta Paediatr*. 2020 Mar 23 [Epub ahead of print].

17. Chen Z.M., Fu J.F., Shu Q., et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus // *World J Pediatr*. 2020 Feb 5 [Epub ahead of print].

18. Dong Y., Mo X., Hu Y., et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China // *Pediatrics*. 2020 Mar 16 [Epub ahead of print].

19. Castagnoli R., Votto M., Licari A., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review // *JAMA Pediatr*. 2020 Apr 22 [Epub ahead of print].

Контактная информация:

Маукаева Сауле Боранбаевна – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней и иммунологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

E-mail: solly66@mail.ru

Телефон: +77055296675

Получена: 10 июня 2020 / Принята: 15 июня 2020 / Опубликовано online: 30 июня 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.003

УДК 616-036.22+578.834.1(574)

ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ COVID-19: ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ МЕН КЛИНИКАСЫ

Сауле Б. Маукаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-2679-6399>

Салтанат Е. Узебекова¹, <http://orcid.org/0000-0001-9006-120X>

Айнаш С. Оразалина¹, <http://orcid.org/0000-0003-4594-0138>

Дархан Е. Узебеков¹, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

Ерсін Т. Жүнісов¹, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

Мұхтар Б. Мусабеков¹ <http://orcid.org/0000-0003-4893-1114>

¹ «Семей медицина университеті» ҚеАҚ, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Коронавирус инфекциясы 2019 (COVID-19) - жедел респирациялық синдромды тудыратын (SARS-CoV-2) коронавирус 2 әсерінен дамиды ауыр жіті респирациялық инфекция [1]. Вирус алғаш рет 2019 жылдың желтоқсанында Ухань, Қытайдың Хубэй провинциясында белгісіз этиологиялы пневмонияның жан-жақты таралуы кезінде анықталған [2]. Ауру Қытайдан тыс жерде тез таралған, 30 қаңтарда БДҰ денсаулық сақтау саласындағы халықаралық төтенше жағдайы жарияланып, 2020 жылдың 11 наурызында пандемия ресми түрде хабарланған [3]. Сырқат - COVID-19, ал оның қоздырғышы - SARS-CoV-2 деп аталған [4]. Қазақстанда жаңа коронавирустық инфекцияның (КВИ) алғашқы жағдайлары 2020 жылдың 13 наурызында Алматы мен Нұр-Сұлтан қалаларында тіркелген. Бұлар Германия мен Италиядан әкелінген.

Зерттеу мақсаты: Қазақстандағы COVID-19 эпидемиологиясын, сондай-ақ Шығыс Қазақстан облысындағы (ШҚО) инфекцияның клиникалық көріністерін талдау.

Материалдар мен әдістер: Қазақстанда ретроспективті зерттеу жүргізілген. Жаңа КВИ туралы эпидемиологиялық мәліметтер 2020 жылғы қаңтардан бастап Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің тауарлар мен қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитетінің деректерінен алынған. Семейде жұқпалы аурулар ауруханасына жатқызылған КВИ сырқатына ұшыраған науқастардың ауру тарихы талданған. COVID-19 диагнозы, негізінен аса қауіпті патогендерді анықтауға арналған референс-зертханасында (Өскемен, Семей) жүргізіліп, полимеразды тізбекті реакция (ПТР) әдісі көмегімен расталған. Зерттеу нәтижелері сипаттамалық статистика жүзіндегі ретроспективті талдауы арқылы жүргізілгендіктен этикалық комитеттің қорытындысы өткізілген жоқ.

Нәтижелері: Қазақстанда қаңтар айынан бастап алдын алу шаралары басталған, оған мемлекеттік шекара жүзінде санитарлық-эпидемиологиялық бақылауды күшейту, жаңа инфекцияларға зертханалық диагностика енгізу, КВИ диагнозын қою мен емдеудің алғашқы клиникалық хаттамасын бекіту және жолаушылардың теміржол көлігін тоқтату кірген, сонымен қатар ел ішіндегі және одан тыс жерлердегі әуе байланыстары, коронавирустық инфекцияның таралу қаупіне байланысты саралау әдістемесін әзірлеу мен енгізу, сондай-ақ келген елге келетін адамдарды бақылауды енгізу. Аурудың таралуын болдырмау үшін елде төтенше жағдай және карантин енгізілген. Наурыз айында сырқаттық жағдайлар көбінесе науқастармен байланыста болғандар мен шетелден келген адамдар арасында анықталған. Сәуір айында профилактикалық тестілеу басталып, КВИ сырқатының көбеюі коронавирустық инфекцияны тестілеу көлемінің ұлғаюымен байланысты болған. Сәуір-мамыр айларында науқастардың 66%-ы скрининг кезінде анықталғаны тіркелген. Төтенше жағдай алынып тасталғаннан кейін, елдегі және аймақтағы эпидемиологиялық жағдайына байланысты карантиндік шектеулер біртіндеп жеңілтуімен жүзеге асырылған.

Қорытынды: Қазақстанда, басқа елдердегідей, COVID-19 сырқатының өсіп бара жатқанын айта кеткен жөн. Демек, жаңа коронавирустық инфекцияны бақылау жүзіндегі алдын алу шаралары маңызды рөл атқарады.

Түйінді сөздер: коронавирус инфекциясы, эпидемиология, клиника.

Abstract

COVID-19 IN KAZAKHSTAN: EPIDEMIOLOGY AND CLINIC

Saule B. Maukayeva¹, <http://orcid.org/0000-0002-2679-6399>

Saltanat E. Uzbekova¹, <http://orcid.org/0000-0001-9006-120X>

Ainash S. Orazalina¹, <http://orcid.org/0000-0003-4594-0138>

Darkhan E. Uzbekov¹, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

Yersin T. Zhunussov¹, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

Mukhtar B. Musabekov¹ <http://orcid.org/0000-0003-4893-1114>

«Semey Medical University» NJSC, Semey city, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Coronavirus infection 2019 (COVID-19) is a severe acute respiratory infection that causes coronavirus 2 and which causes severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) [1]. The virus was the first detected in December 2019 during an outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, Hubei Province, China [2]. The outbreak quickly spread outside of China, and on January 30, WHO declared a public health emergency of international concern and then officially announced a pandemic on March 11, 2020 [3]. The disease named as COVID-19 and the pathogen named SARS-CoV-2 [4]. In Kazakhstan, the first cases of new coronavirus infection (CVI) recorded on March 13, 2020 in the cities of Almaty and Nur-Sultan. These were imported cases from Germany and Italy.

Aim of research. To analyze the epidemiology of COVID-19 in Kazakhstan and the clinical manifestations of infection in the East Kazakhstan region (EKR).

Material and methods: A retrospective study was conducted in Kazakhstan. The epidemiological data on the new CVI were taken from the data of the Committee for Quality and Safety Control of Goods and Services of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan since January 2020. The case histories of patients with CVI hospitalized in the Semey Infectious Disease Hospital were analyzed too. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by the method of polymerase chain reaction (PCR), which was carried out in a reference laboratory for especially dangerous pathogens (Ust-Kamenogorsk, Semey). The conclusion of the ethics committee was not conducted, since the study was a retrospective analysis of data using descriptive statistical analysis.

Results: In Kazakhstan, from the beginning of January, preventive measures began. They include 4 stages, such as strengthening sanitary and epidemiological control at the state border, introducing laboratory diagnostics of a new infection, approving the first clinical protocol for diagnosing and treating CVI and anti-epidemic measures. Passenger rail transport, air traffic inside and outside the country were stopped, the development and implementation of a ranking methodology depending on the risk of spread of coronavirus infection, as well as the introduction of monitoring of arriving people depending on the country of arrival. To prevent the spread of the disease, a state of emergency and quarantine were introduced in the country. In March, the registration of cases was mainly among contact and imported persons. In April, preventive testing began and an increase in the incidence of CVI was associated with an increase in the volume of testing for coronavirus infection. In April-May, 66% were patients identified during screening. After the lifting of the state of emergency, quarantine restrictions remained with a gradual relaxation depending on the epidemiological situation in the country and region.

Conclusion. In Kazakhstan, as in other countries, the incidence of COVID-19 is growing. Preventive measures play a large role in the control of new coronavirus infection.

Keywords: *Coronavirus infection, epidemiology, clinic.*

Резюме

COVID-19 В КАЗАХСТАНЕ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИКА

Сауле Б. Маукаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-2679-6399>

Салтанат Е. Узбекова¹, <http://orcid.org/0000-0001-9006-120X>

Айнаш С. Оразалина¹, <http://orcid.org/0000-0003-4594-0138>

Дархан Е. Узбеков¹, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

Ерсин Т. Жунусов¹, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

Мухтар Б. Мусабеков¹ <http://orcid.org/0000-0003-4893-1114>

НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Введение. Коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) является тяжелой острой респираторной инфекцией, вызываемой коронавирусом 2, являющимся причиной тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) [1]. Впервые вирус был обнаружен в декабре 2019 года во время вспышки пневмонии неизвестной этиологии в городе Ухань, провинция Хубэй, Китай [2]. В связи с быстрым распространением вируса за пределы Китая 30 января ВОЗ объявила чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение, официально объявив о пандемии 11 марта 2020 года [3]. Болезнь была названа COVID-19, а возбудитель – SARS-CoV-2 [4]. Первые случаи новой коронавирусной инфекции (КВИ), зарегистрированные 13 марта 2020 года в городах Алматы и Нур-Султане, были завезены из Германии и Италии.

Цель исследования: Проанализировать эпидемиологию COVID-19 в Казахстане и клинические проявления инфекции в Восточно-Казахстанской области (ВКО).

Материал и методы: Было проведено ретроспективное исследование в Казахстане. Эпидемиологические данные по новой КВИ взяты с данных Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства Здравоохранения Республики Казахстан с января 2020г. Также были проанализированы истории болезни больных с КВИ, госпитализированных в инфекционной больнице г.Семей. Диагноз COVID-19 подтверждался методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), который проводился в референс-лаборатории для особо опасных патогенов (г. Усть-Каменогорск, Семей). Так как исследование было ретроспективным анализом данных с использованием описательного статистического анализа, заключение этического комитета не проводилось.

Результаты: В Казахстане, с начала января, началось проведение профилактических мероприятий, включающих 4 этапа, таких как: усиление санитарно-эпидемиологического контроля на государственной границе, внедрением лабораторной диагностики новой инфекции, утверждение первого клинического протокола диагностики

и лечения КВИ и алгоритмов противоэпидемических мероприятий, прекращение железнодорожных пассажирских перевозок, авиасообщений как внутри, так и вне страны, разработка и внедрение методологии ранжирования в зависимости от степени риска распространения коронавирусной инфекции, а также внедрение мониторинга прибывающих людей в зависимости от страны прибытия. Для предотвращения распространения заболевания в стране был введен режим чрезвычайного положения и карантин. В марте регистрация случаев была в основном среди контактных и завозных лиц. В апреле началось проведение профилактического тестирования, и увеличился прирост заболеваемости КВИ, связанный с увеличением объема тестирования на коронавирусную инфекцию. В апреле-мае 66% составляли заболевшие, выявленные при проведении скрининга. После отмены режима чрезвычайного положения карантинные ограничения остались с постепенным смягчением в зависимости от эпидемиологической ситуации в стране и регионе.

Выводы: В Казахстане, как и в других странах, идет рост заболеваемости COVID-19. Профилактические мероприятия играют большую роль в контроле новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: Коронавирусная инфекция, эпидемиология, клиника.

Библиографиялық сілтеме:

Маукаева С.Б., Узбекова С.Е., Оразалина А.С., Узбеков Д.Е., Жунусов Е.Т., Мусабеков М.Б. COVID-19 в Казахстане: эпидемиология и клиника // Наука и Здравоохранение. 2020. 3(Т.22). С. 17-21. doi 10.34689/SH.2020.22.3.003

Maukayeva S.B., Uzbekova S.E., Orazalina A.S., Uzbekov D.E., Zhunusov E.T., Musabekov M.B. COVID-19 in Kazakhstan: epidemiology and clinic // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 17-21. doi 10.34689/SH.2020.22.3.003

Маукаева С.Б., Узбекова С.Е., Оразалина А.С., Узбеков Д.Е., Жунусов Е.Т., Мусабеков М.Б. Қазақстанда COVID-19: эпидемиологиясы мен клиникасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 3 (Т.22). Б. 17-21. doi 10.34689/SH.2020.22.3.003

Кіріспе

Коронавирус инфекциясы (COVID-19) 2019 – бұл ауыр жіті респирациялық синдромның (SARS-CoV-2) себебі болып табылатын коронавирус 2 әсерінен туындайтын жедел респирациялық инфекция екені баршамамызға мәлім [1]. Вирус алғаш рет 2019 жылдың желтоқсанында Ухань, Қытайдың Хубэй провинциясында белгісіз этиологиялы пневмонияның басталуы кезінде анықталған [2]. Бұл патология Қытайдан тыс жерде тез таралу барысында, 30 қаңтарда БДҰ денсаулық сақтау саласындағы халықаралық төтенше жағдайды хабарлап, 2020 жылдың 11 наурызында пандемияны ресми түрде жариялады [3]. Ауру, негізінен COVID-19, ал қоздырғышы - SARS-CoV-2 деп аталып кеткен [4]. Қазақстанда жаңа коронавирустық инфекцияның (КВИ) алғашқы оқиғалары 2020 жылдың 13 наурызында Алматы және Нұр-Сұлтан қалаларында тіркелген. Бұлардың Германия мен Италиядан әкелінгені еш күмән туғызбайды.

Зерттеу мақсаты: Қазақстандағы COVID-19 эпидемиологиясын және Шығыс Қазақстан облысындағы (ШҚО) инфекцияның клиникалық көріністерін талдау.

Материалдар мен әдістер. Орта Азияда орналасқан халқының саны 18 миллионға жуық Қазақстанда ретроспективті зерттеу жүргізілген. Жаңа КВИ бойынша эпидемиологиялық мәліметтер (таралуы, инфекцияның ауырлығы, жынысы, жасы, әлеуметтік жағдайы, өлім нәтижесі және т.б.) 2020 жылдың қаңтарынан бастап Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігі тауарлар мен қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігі комитетінің деректерінен алынған. Семейде жұқпалы аурулар ауруханасына жатқызылған КВИ-на ұшыраған

науқастардың сырқат тарихы талданған. COVID-19 диагнозы, негізінен аса қауіпті патогендерді анықтауға арналған референс-зертханасында (Өскемен, Семей қалаларында) жүргізілген полимеразды тізбекті реакция әдісімен расталған. Зерттеу нәтижелері ретроспективті талдау жүзінде жүргізілгендіктен, этика жөніндегі комитеттің қорытындысы жүргізілген жоқ. Бұл зерттеу үшін сипаттамалық статистикалық талдау қолданылған.

Зерттеу нәтижелері

2019 жылдың желтоқсанынан бастап Қытайда COVID-19 пайда болғаннан және таратылғаннан кейін, Қазақстанда профилактикалық іс-шаралар қаңтар айының басында басталған болатын. Бұл Қытай мен Қазақстан арасындағы шекараның жақын болуына байланысты болған. Жалпы Республикада профилактикалық шаралардың 4 кезеңі өткізілгенін айта кеткеніміз жөн.

Іс-шаралардың бірінші кезеңі 2020 жылдың 26 қаңтарында басталып, мемлекеттік шекарада санитарлық-эпидемиологиялық бақылауды күшейту (оқу жаттығулары, Қытайдан келген адамдарды медициналық бақылау, Қытай азаматтарының Қазақстанда 72 сағаттық визасыз болуын тоқтата тұру, халық арасында санитариялық-ағарту жұмыстары) іске қосылған. 29 қаңтардан бастап елдер арасындағы жолаушылар автобусы мен Қытай азаматтарына виза беру тоқтатылған.

31 қаңтарда профилактикалық іс-шаралардың екінші кезеңі жүзеге асырылып, санитарлық-эпидемиологиялық бақылау күшейтілген, жаңа инфекцияның зертханалық диагностикасы енгізілген, КВИ диагнозы мен емі туралы алғашқы клиникалық хаттама және эпидемияға қарсы шаралар алгоритмдері бекітілді. Ақпан айының басынан бастап Қазақстан мен

Қытай арасындағы жолаушылар пойыздары мен рейстер тоқтатылды.

20 ақпанда Қазақстанда алдын алу шараларының үшінші кезеңі басталды. Коронавирустық инфекцияның таралу қаупі дәрежесіне байланысты елдерді 3-ші категория бойынша саралау әдістемесі әзірленіп, енгізілген.

2020 жылдың 1 наурызында профилактикалық шаралардың 4-ші кезеңі жүзеге асырылған. Келушілердің мониторингі енгізіліп, келген елге байланысты және эпидемиологиялық жағдайға байланысты өзгерген.

Арудың таралуын болдырмау үшін 2020 жылдың 16 наурызынан 11 мамырына дейін елде төтенше жағдайлар жарияланған. Барлық білім беру ұйымдары жабылып, білім беру қашықтан басқару режиміне өтті. Елге кіруге және одан шығуға шектеулер қойылып, барлық аймақтарда карантиндік немесе басқа шектеу шаралары енгізілген, ірі азық-түлік емес тауарлар, сауда орындары, кинотеатрлар және көп адам жиналатын басқа орындардың қызметі тоқтатылған.

Наурыз айында істерді тіркеу көбіне байланыс жасайтын және әкелінетін адамдар арасында болғанын айтып өткеніміз абзал. Сәуір айында профилактикалық тестілеу басталып, КВИ ауруының өсуі байқалған. Бұл коронавирустық инфекцияға тестілеу көлемінің ұлғаюына байланысты болғанын ескергеніміз жөн. Сәуір-мамыр айларында анықталған жұқпалардың 66%-ы скрининг кезінде белсенді түрде анықталған науқастар болған. Сырқат санының өсуі жабық топтардағы арудың өсуімен де байланысты болған. Көбеюдің үшінші себебі – бұл КВИ белгілері бар азаматтарды емдеуге байланысты өздігінен өтініштер санының көбеюі болып табылады.

11 мамырда елдегі төтенше жағдай ресми түрде алынып тасталған, дегенмен де карантиндік шектеулер елдегі және аймақтағы эпидемиологиялық жағдайға байланысты біртіндеп жеңілдей бастаған.

Елдегі карантиндік шараларды жеңілдету кезеңдері үш сатыға бөлінген. Кезеңдік, негізінен бір апта ішінде COVID-19 жағдайының көбеюіне байланысты болғанын айтып кеткеніміз жөн. Егер коронавирусты жұқтыру жағдайларының өсуі аптасына 7%-дан аспаса, онда бұл карантиндік шараларды жеңілдетудің бірінші кезеңі болып саналады. Егер апта ішінде арудың өсуі 5%-дан аспаса, онда карантиндік шаралардың екінші кезеңі басталған. Карантиндік шараларды жеңілдетудің үшінші деңгейі апта ішінде өсу қарқынының 2%-дан аспағаны кезінде енгізілген.

Барлық карантиндік шаралар бес топқа бөлінген. Бірінші топ - кеңселердің, мемлекеттік органдардың, ұйымдардың және өнеркәсіптік кәсіпорындардың жұмысына оралуы. Карантин шараларының екінші тобы - білім беру қызметтері. Үшінші топқа қызмет көрсету секторындағы рельефтер, ал төртінші мен бесінші топтарға тұрғындардың қалалар мен елді мекендер ішіндегі қозғалысы кірген.

2020 жылдың 6 маусымына дейін Денсаулық сақтау министрлігі коронавирустық инфекция жағдайлары бойынша статистикалық мәліметтерді жүргізіп, COVID-19 әйгіленімдік және асимптомдық түрлерінің жағдайларын ескерген. Осы күннен бастап әйгіленімдік

емделуді қажет ететін науқастар санына сәйкес жағдайды көрсету үшін симптомдық науқастар мен асимптомдық тасымалдаушыларды тіркеу бөлек жүргізілген. Бүгінгі таңда Қазақстанда тестілеу асимптомдық инфекция тасымалдаушысының 60%-ын анықтайтынын ескергеніміз абзал.

Талқылау

2020 жылғы 11 маусымдағы жағдай бойынша өлемде КВИ-ның 7 273 958 жағдайы және 413,372 өлім саны тіркелген. Бүгінгі күні тиімділігі мен қауіпсіздігі дәлелденетін вирусқа қарсы препарат жоқ екені баршамызға мәлім. Америка Құрама Штаттарында ремдесивирді қолдануға рұқсат алынған. Кейбір емдеулер рандомизацияланған бақылаушы зерттеу жүзінде қолданылады [5, 6].

Қазіргі кезде ең тиімді профилактикалық әдіс вирустың жанауын болдырмау болып табылады [7, 8]. Мұндай қоғамдық орындарда қол гигиенасы, қашықтық, тыныс алуды қорғау [9]. Көптеген елдерде пандемия кезінде карантин және оқшаулау енгізіліп, қауіпті аймақтарда мекендейтін азаматтарды эвакуациялау, байланыстарды 14 күнге оқшаулау жүргізілген. Бірқатар елдер өз шекараларын жауып тасталған, халықаралық сапарларға тыйым салынып, халықаралық рейстер тоқтатылған [10].

2020 жылғы 11 маусымдағы жағдай бойынша Қазақстандағы істер саны 13558 адамды құраған, 8345 қалпына келтірілген, өлім жағдайлары 67 адамда тіркелген. 10 маусымдағы жағдай бойынша тасымалдаудың 2529 жағдайы анықталған. Шығыс Қазақстан облысында COVID-19 сырқаты бар 215 науқас тіркеліп, оның 84 жағдайы сауығумен, ал бір жағдайы өліммен аяқталған, 107-і тасымалдаушы анықталған (10.06.2020). Семей қаласындағы КВИ анықталған 100 жағдайдың талдауы көрсеткендей, ер адамдар - 54%, ал әйелдер - 46% құраған. Науқастардың орташа жасы - 33 болған, оның ішінде: балалар (0-17 жас) - 15%, 18-44 жас аралығындағы жастар - 31% (18-25 жас - 11%, 26-35 жас - 6%, 36-44 жаста - 14%), орта жастағы адамдар (45-59 жас) - 36%, қарт адамдар (60-74 жас) - 14%, қарт адамдар (75-89 жас) - 4%. COVID-19 сырқатының жеңіл ағымы 44%, орташа 48%, науқастардың 7% -ында ауыр, 1% -да аса ауыр жағдай тіркелген. Науқастардың 25%-ында ауруханадан тыс пневмония дамыған, ал науқастардың 29%-ында қосалқы аурулардың байқалғанын айтып кеткеніміз жөн. Шетелден әкелінген жағдайлар саны 6%-ын құрады (Египеттен - 2 адам, Ресей Федерациясынан - 4, жергілікті жағдайлар - 94%).

Әдеби мәліметтерге сәйкес, науқастардың шамамен 80%-ында сырқаттың жеңіл ағымы бар, 14%-ында ауыр ағым бар, 5%-ында критикалық жағдайлары бар сырқаттың анықталғанын ескергеніміз абзал. Ауыр сырқат көбінесе көрілік пен коморбидтік аурулармен байланысты болғанын айтып өткеніміз жөн [3]. Бұл науқастарда сырқаттың жеңіл ағымына қарамастан, ауыр дәрежеде өту болу қаупі болған [11]. Қытайда жүргізілген зерттеу нәтижелеріне сай, анықталған жағдайлардың 87% 30-79 жас аралығындағы адамдарда, 1% - 9 жасқа дейінгі балаларда, 1% - 10-19 жас аралығында, 3% - 80 және одан жоғары жастағы адамдарда байқалған. Сырқатқа ұшырағандардың

51%-ын ерлер, ал 49%-ын әйелдер құраған [3]. Медицина қызметкерлерінде 4% жағдай анықталып, 23 өлім саны тіркелген [12]. Италияда жүргізілген зерттеу Қытайдағы зерттеулерге қарағанда, бұл елде аурудың орташа жасы мен таралуы анағұрлым жоғары екенін көрсеткен [13]. Америка Құрама Штаттарында 65 жастан асқан егде жастағы науқастар барлық жағдайлардың 31%-ын, ауруханаға жатқызылғандардың 45%-ын, реанимация бөлімшелеріне жатқызылғандардың 53%-ын, ал өлімнің 80%-ын құраған. Ең жоғары өлім 85 жастан асқан науқастарда байқалған [14]. Ұлыбританияда ауруханаға жатқызылған науқастардың орташа жасы 75, ерлердің 63%-ын құраған [15]. Балалардағы инфекция саны ересектерге қарағанда біршама аздау тіркелген, орта есеппен 1-5%-ын көрсеткен [16]. Америка Құрама Штаттарында балалар барлық жағдайлардың 1,7%-ын құраған [23]. Балалардағы аурудың барлық жағдайлары отбасылық топтарда немесе науқастармен тығыз байланыста болған балаларда тіркелген [17]. Қытайдағы зерттеулер көрсеткендей балалардың орташа жасы 7 жас болған [18]. Балалардың жасы мен жынысы сырқат ағымының ауырлығына әсер етпегенін ескергеніміз абзал [19].

Қорытынды. Қазақстанда, басқа елдердегідей, COVID-19 сырқатының өсіп жатқанын айтып кеткеніміз жөн. Осыған байланысты жаңа коронавирустық инфекцияны бақылау жүзіндегі алдын алу шаралары маңызды рөл атқарады.

Әдебиет:

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 // *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):536-44.
2. Ren L.L., Wang Y.M., et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study // *Chin Med J (Engl).* 2020 Jan 30: 1015-1024.
3. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41: 145-51
4. World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11.02.2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. Accessed Apr 14, 2020.
5. Mc Creary E.K., Pogue J.M. Coronavirus disease 2019 treatment: a review of early and emerging options // *Open Forum Infect Dis.* 2020 Apr;7(4):ofaa105.
6. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodowski T.Z., et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review // *JAMA.* 2020 Apr 13.: 1824-1836.

7. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>.

8. Centers for Disease Control and Prevention. How to protect yourself and others. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>.

9. Liang T. *Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment 2020.* Available at: <https://www.alnap.org/help-library/handbook-of-covid19-prevention-and-treatment>. (Accessed Apr 14, 2020).

10. Kakimoto K., Kamiya H., Yamagishi T., Matsui T., Suzuki M., Wakita T. Initial Investigation of Transmission of COVID-19 Among Crew Members During Quarantine of a Cruise Ship - Yokohama, Japan, February 2020 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:312-3.

11. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>.

12. Zhan M., Qin Y., Xue X., et al. Death from Covid-19 of 23 health care workers in China // *N Engl J Med.* 2020 Apr 15.: 1-2.

13. Colaneri M., Sacchi P., Zuccaro V., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) early findings from a teaching hospital in Pavia, North Italy, 21 to 28 February 2020 // *Euro Surveill.* 2020 Apr;25(16).

14. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): United States, February 12 - March 16, 2020 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 27;69(12):343-6.

15. Tomlins J., Hamilton F., Gunning S., et al. Clinical features of 95 sequential hospitalised patients with novel coronavirus 2019 disease (COVID-19), the first UK cohort // *J Infect.* 2020 Apr 27.

16. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults // *Acta Paediatr.* 2020 Mar 23. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>

17. Chen Z.M., Fu J.F., Shu Q., et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus // *World J Pediatr.* 2020 Feb 5.: 240-246.

18. Dong Y., Mo X., Hu Y., et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China // *Pediatrics.* 2020, Mar 16. <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf>.

19. Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review // *JAMA Pediatr.* 2020, Apr 22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320004/>

Байланыс ақпараты:

Узбекова Салтанат Есенғалиевна – «Семей медицина университеті» КеАҚ гистология кафедрасының меңгерушісі, м.ғ.к., доцент қ.а. Семей қаласы, Қазақстан Республикасы.

Мекенжайы: Шығыс-Қазақстан облысы, Семей қаласы, 071400, Шәкәрім даңғылы, 54 – 158.

E-mail: uzbekova.saltanat@mail.ru

Телефон: 8 776 425 75 85

Получена: 22 июня 2020 / Принята: 26 июня 2020 / Опубликовано online: 30 июня 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.004

УДК 578.832.1-026.87

ПРИМЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ МЕР, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ЦЕНТРАХ, ВО ВРЕМЯ ВСПЫШКИ COVID-19: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Зайтуна Г. Хамидуллина¹, Гульназ У. Алдабекова¹, Асель Ж. Хасенова²

¹ ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская больница №3», Нур-Султан, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Данная статья описывает перечень проведенных мероприятий при оказании медицинской помощи пациентке с выраженными проявлениями COVID-19. Высокая contagiousность и скорость распространения COVID-19 потребовала от медицинских организаций усилить санитарно-гигиенические требования, при этом не допустить снижения качества оказания медицинской помощи как инфицированным, так и неинфицированным гражданам. В перинатальных центрах введены 3 уровня защиты медицинских работников в зависимости от степени их контакта с потенциальными носителями вируса. Созданы условия для содержания и лечения инфицированных женщин, сохраняя безопасное нахождение в стационаре других пациентов.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, медицинский работник, санитарно эпидемиологические правила.

Summary

A CASE STUDY OF EPIDEMIOLOGICAL MEASURES APPLYING IN PERINATAL CENTER DURING COVID-19 OUTBREAK

Zaituna G. Khamidullina¹, Gulnaz U. Aldabekova¹, Assel Z. Khassenova

¹ Unitary enterprise "Municipal multihospital No. 3", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

² NpJsc "Astana Medical University", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

The high contagiousness and modes of transmission of COVID-19 made medical organizations to reinforce sanitary and hygienic requirements, with sustaining the proper level of quality of medical care for both infected and uninfected citizens. In perinatal centers, 3 levels of protection for medical workers have been introduced along with creating conditions for the maintenance and treatment of infected women. Case study reported describes a list of measures taken to provide medical care to a patient with explicit manifestations of COVID-19.

Key words: coronavirus infection, medical professional, sanitano epidemiological rules.

Түйіндеме

COVID-19 БАСТАЛҒАН КЕЗДЕ ПЕРИНАТАЛЬДЫ ЦЕНТРЛЕРДЕ ҚОЛДАНЫЛАТЫН САНИТАРЛЫҚ-ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ШАРАЛАРДЫҢ ТИІМДІЛІГІНІҢ МЫСАЛЫ: НАҚТЫ ЖАҒДАЙ

Зайтуна Г. Хамидуллина¹, Гульназ У. Алдабекова¹, Асель Ж. Хасенова²

¹ ШЖҚ «№ 3 көпсалалы қалалық аурухана» МКҚ, Нұр-Сұлтан қаласы, Қазақстан Республикасы;

² ҰАО «Астана медициналық университеті», Нұр-Сұлтан қаласы, Қазақстан Республикасы.

Бұл мақалада COVID-19 ауыр белгілері бар науқасқа медициналық көмек көрсету үшін қабылданған шаралар тізімі сипатталған. Медициналық ұйымдардан жұқпалы және жұқпалы емес азаматтарға медициналық қызмет көрсету сапасының төмендеуіне жол бермеуімен қатар, жоғары дәрежеде таралуы және жылдамдығы COVID-19 медициналық ұйымдарға санитарлық-гигиеналық талаптарды күшейтуді талап етті. Перинаталды орталықтарда медицина қызметкерлерін вирустың ықтимал тасымалдаушыларымен байланысу дәрежесіне байланысты 3 деңгей енгізілді. Ауруханада басқа пациенттердің қауіпсіз болуын қамтамасыз ете отырып, жұқтырған әйелдерді күту және емдеу үшін жағдайлар жасалған.

Түйінді сөздер: коронавирустық инфекция, медицина қызметкері, санитарлық эпидемиологиялық ережелер.

Библиографическая ссылка:

Хамидуллина З.Г., Алдабекова Г.У., Хасенова А.Ж. Пример эффективности санитарно-эпидемиологических мер, применяемых в перинатальных центрах, во время вспышки COVID-19: случай из практики // Наука и Здоровье. 2020. 3(Т.22). С. 22-25. doi 10.34689/SH.2020.22.3.004

Khamidullina Z.G., Aldabekova G.U., Khasenova A.Z. A case study of epidemiological measures applying in perinatal center during COVID-19 outbreak // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 22-25. doi 10.34689/SH.2020.22.3.004

Хамидуллина З.Г., Алдабекова Г.У., Хасенова А.Ж. COVID-19 басталған кезде перинатальды центрлерде қолданылатын санитарлық-эпидемиологиялық шаралардың тиімділігінің мысалы: нақты жағдай // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 3 (Т.22). Б. 22-25. doi 10.34689/SH.2020.22.3.004

Введение.

В связи с сохраняющейся напряженной эпидемиологической ситуацией по заболеваемости Covid-19, разработка и соблюдение санитарно-противоэпидемиологических мероприятий в лечебных учреждениях являются особенно актуальными.

В последнее время все больше внимания уделяется случаям передачи вируса от человека к человеку с инкубационным периодом от 2 до 10 дней, через грязные руки или поверхности, также через воздушно-капельный путь [1]. Передача от человека к человеку описана как в больнице, так и в семье [2]. Всемирная организация здравоохранения (далее ВОЗ) рекомендует "обеспечить последовательное и правильное выполнение процедур по очистке и дезинфекции окружающей среды" [3]. Тщательная очистка поверхностей окружающей среды водой и моющим средством, а также применение широко используемых в больницах дезинфицирующих средств являются эффективными и достаточными процедурами". Поэтому крайне важно предотвратить дальнейшее распространение в общественных и медицинских учреждениях.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) может сохраняться на неосушенных поверхностях, таких как металл, стекло или пластик, вплоть до 9 дней, но могут быть эффективно инактивированы с помощью процедур дезинфекции поверхности с помощью дезинфицирующих средств: этанола, перекиси водорода или гипохлорита натрия [4].

Поскольку загрязнение частых контактных поверхностей в медицинских учреждениях является потенциальным источником передачи вируса, при проведении качественной обработки поверхностей с применением дезинфицирующих средств, предоставляется возможность уменьшить вирусную нагрузку на поверхности за счет дезинфекции, особенно часто прикасающихся к ним поверхностей в непосредственной близости от пациента, где можно ожидать наибольшую вирусную нагрузку [5].

Согласно руководства по профилактике распространения COVID-19 [6], сотрудники осуществляют работу в средствах индивидуальной защиты (далее СИЗ), а именно:

- *Сотрудники приемного покоя - комплекты СИЗ, обеспечивающие уровень защиты №3, максимальный:*

медицинская шапочка одноразовая, фильтрующий респиратор с принудительной подачей воздуха (PAPR), одноразовый водостойкий защитный халат с косынкой, нитриловые/латексные перчатки 2 пары, сапоги;

- *Сотрудники родильного зала - комплекты СИЗ, обеспечивающие уровень защиты №2, средний:* медицинская шапочка одноразовая, респиратор N95, одноразовый халат из нетканого материала с длинными рукавами и завязками на спине, фартук, латексные перчатки 2 пары, защитные очки, бахилы высокие водостойкие;

- *Сотрудники отделения патологии - комплекты СИЗ, обеспечивающие уровень защиты №1, минимальный:* медицинская шапочка одноразовая, медицинская маска одноразовая, одноразовый халат из нетканого материала с длинными рукавами и завязками на спине, нитриловые/латексные перчатки.

Ниже приводится описание случая поступления беременной с клиникой и положительными лабораторными тестами на Covid-19, действия персонала перинатального центра по оказанию полноценной медицинской помощи и мерах по недопущению распространения инфекции.

Описание клинического случая.

Беременная 39-40 недель, повторнородящая, при поступлении жалобы на схваткообразные боли внизу живота, сухой кашель, заложенность носа, першение в горле, повышение температуры тела до 37,5 С, слабость, боли в горле, ухудшение состояния связывает с переохлаждением, поступила по самообращению, лечение самостоятельно не получала. Эпидемиологически отрицает контакт с приезжими из других стран и из других городов Республики Казахстан отрицает.

В приемно-диагностическом отделении проведен: экспресс тест на КВИ: положительный.

Результат полимеразно-цепной реакции (далее ПЦР) на Covid-19: положительный. Изолирована в палату для больных с симптомами, не исключающими заболевания COVID-19.

Данные палаты располагаются в крайнем крыле здания, на первом этаже, допуск в отделение осуществляется через улицу. Данный вход (выход) являлся эвакуационным выходом при пожаре, в данное время приспособлен по схеме маршрутизации для грязной зоны, исключается пересечение с пациентами, не имеющими клиники Covid-19.

Предродовая и родильная палаты располагаются отдельно на втором и третьем этаже в здании центра.

Течение беременности:

На "Д" учете состоит с 15-16 недель. Хронический пиелонефрит, ремиссия. В сроке 30 недель: анемия легкой степени.

Анамнез жизни:

Туберкулез, кожно – венерические, гепатит «В» и «С» заболевания отрицает. Операции, травмы - отрицает, Гемотрансфузия - отрицает.

Менструальная функция с 14 лет по 4- 5 дней, через 30 дней, регулярные, умеренные. Половая жизнь с 21 лет. Гинекологические заболевания – эрозия шейки матки с 2017г - консервативное лечение. Муж здоров, брак - 1, зарегистрированный. Беременность желанная.

Паритет родов: Беременность вторая.

Аллергологический анамнез – не отягощен.

Объективные данные при поступлении:

Общее состояние удовлетворительное. Головной боли нет. Зрение ясное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, отеков нет. Температура тела - 36,0 С. Артериальное давление 100/60 мм.рт.ст., 100/60 мм.рт.ст. Пульс 85 уд/мин. Язык влажный, чистый. Сердечные тоны ясные, ритмичные. В лёгких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД-17уд. Живот увеличен за счёт беременной матки. Печень и селезёнка не пальпируются. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул оформленный.

Акушерский статус: Живот увеличен за счет беременной матки. Схватки через 3-4 минут, 20-25 сек, средней силы и продолжительности. Вне схваток матка расслабляется полностью, локальной болезненности нет. Положение плода продольное, предлежит головка плода, прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное ритмичное до 110 уд/мин.

Учитывая, немедленное выявление COVID-19 у пациентки, были проведены дополнительные мероприятия:

Составлен список контактных лиц (близкий контакт), обследованы на ПЦР, результаты – отрицательны, проведено медицинское наблюдению в течение 14 дней. Через 8 часов после поступления произошли роды в головном предлежании, мужского плода, массой 2472гр, р 49см, данные по шкале Апгар 8/9 баллов.

В послеродовом периоде проведены рентген ОГК: правосторонняя нижне-долевая пневмония, с последующей КТ ОГК: КТ-признаки двусторонней очаговой пневмонии (с наибольшей степенью вероятности вирусной этиологии).

Заключение пульмонолога - Клинико-рентгенологический диагноз - двусторонняя пневмония (ковидная). ДНОст.

Учитывая удовлетворительное состояние, наличие эстрагитальной патологии, на 2-е сутки пациентка переведена в инфекционную больницу в отделение КВИ для дальнейшего наблюдения и лечения.

В отделениях центра проведены мероприятия по элиминации контаминирующих поверхностей, согласно действующим руководствам ["Приказ МЗ РК №357 "Об утверждении Санитарных правил "Санитарно-

эпидемиологические требования к объектам здравоохранения" от 31.05.2017г].

1. Дезинфекционные мероприятия: генеральная уборка по типу заключительной, дезинфицирующим раствором при вирусной этиологии Фармдезин-амино 0,25%, орошение с экспозицией на 30 минут, проведено оповещение сотрудников о госпитализации пациентки с положительным тестом. С сотрудниками проведена санитарно-просветительная и разъяснительная работа с полным охватом всех сотрудников, по технике инфекционной безопасности, по соблюдению противозидемического режима с проведением практических занятий, по правилам эпидемиологической и биологической безопасности, по профилактике коронавирусной инфекции COVID-19 [Постановление №_37-ПГВр О мерах по обеспечению безопасности населения Республики Казахстан в соответствии с Указом Президента Республики Казахстан «О введении чрезвычайного положения в РК» от 22.05.2020г"],

1 соблюдение рекомендаций по использованию и утилизации средств индивидуальной защиты при коронавирусной инфекции - COVID-19; инструкция по проведению профилактических дезинфекционных мероприятий в целях предупреждения распространения COVID-19; инфекционная безопасность медицинского персонала по профилактике и предупреждению распространения COVID-19, по вопросам эпидемиологии, клинических проявлений, диагностики COVID-19; зонирование и режим работы в целях предотвращения заражения медицинских работников COVID-19 с учетом инфекционной опасности на «грязную» и «чистую» зоны.

2. В отделениях соблюдается дистанционное состояние 1 метр между медработниками, с разметкой границ рабочих зон, также ограничено передвижение, чтобы не создавать скученности в коридорах.

3. При входе на работу организован фильтр с проведением контроля состояния здоровья сотрудников (термометрия) бесконтактным способом -тепловизоры, с регистрацией в журнале наблюдения, которое при появлении респираторных симптомов: повышенная температура, кашель, насморк немедленно отстраняются с работы.

По истечении 21 суток среди сотрудников центра не было зафиксировано клинических проявлений COVID-19, регулярное тестирование на вирус также отрицательное.

Заключение

Таким образом, предпринятые меры позволили обеспечить безопасность медицинских работников, сохраняя при этом качество оказания медицинской помощи. Дальнейшее следование санитарно-эпидемиологическим требованиям сохранится на протяжении всего периода вспышки опасной инфекции.

Конфликт интересов: конфликта интересов авторов нет.

Вклад авторов: Все авторы имеют равный вклад в написание статьи.

Финансирование: из каких-либо фондов отсутствует.

Данный материал в другие издательства для публикации не подавался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Stephen A. Lauer , Kyra H. Grantz , Qifang B.I , Forrest K Jones , "The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application," Annual Internal Medicine, pp. 172(9):577-582. , 2020 May 5
2. Backer J.A, Klinkenberg D., Wallinga J., "Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020.," Euro Surveillance, no. doi:10.2807/1560-7917, p. [PMID: 32046819] , 2020;25
3. W.H. Organization, "Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation Report – 38," Accessed at www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200227-sitrep-38-covid-19.pdf?sfvrsn=9f98940c_2. on 25 May 2020, 27 February 2020.
4. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis // Journal of Medical Virology, p. 92(4):418-423, 2020
5. Jos H. Verbeek, Blair Rajamaki, Sharea Ijaz, Riitta Sauni, Elaine Toomey, " Personal Protective Equipment for Preventing Highly Infectious Diseases Due to Exposure to Contaminated Body Fluids in Healthcare Staff // *Cochrane Database Syst Rev*, 2020 May 15;5:CD01116

Контактная информация:

Хасенова Асель,

НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Почтовый индекс: Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, Бейбітшілік 49А

E-mail: assel1165@mail.ru

Телефон: +77719139699

Получена: 01 июня 2020 / Принята: 10 июня 2020 / Опубликовано online: 30 июня 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.005

УДК 578.832.1-026.87

ЛЕТАЛЬНЫЙ СЛУЧАЙ ОТ ИНСУЛЬТА У БОЛЬНОГО COVID-19

**Сауле Б. Маукаева¹, Алма З. Токаева¹,
Жанар Б. Исабекова¹, Ербол М. Смаил¹,
Гульнар И. Нуралинова¹, Варвара А. Тренина¹,
Алия Ж. Киебаева¹, Сая С. Каримова¹,
Султанбек Н. Битимиров¹, Ерсин Т. Жунусов¹**

НАО «Медицинский университет Семей»,
г. Семей, Республика Казахстан

Резюме

COVID-19 - тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая новым вирусом SARS-CoV-2, летальность при которой может быть обусловлена как основным заболеванием, так и тяжелыми коморбидными заболеваниями.

В статье представлен анализ клинического случая инсульта у больного COVID-19, приведший к летальному исходу. Проведен ретроспективный анализ истории болезни. Показано, что вирус COVID-19 может оказывать неблагоприятное воздействие на течение тяжелых коморбидных заболеваний у пациента и обуславливать неблагоприятный летальный исход.

Ключевые слова: COVID-19, летальность, инсульт.

Summary

DEATHS FROM STROKE IN PATIENT COVID-19

**Saule B. Maukayeva¹, Alma Z. Tokayeva¹,
Zhanar B. Issabekova¹, Erbol M. Smail¹,
Gulnar I. Nuralinova¹, Varvara A. Trenina¹,
Aliya Zh. Kiebayeva¹, Saya S. Karimova¹,
Sultanbek N. Bitimirov¹, Yersin T. Zhunussov¹**

¹ NPJSC "Semey Medical University",
Semey, Republic of Kazakhstan.

COVID-19 is severe acute respiratory infection caused by the new SARS-CoV-2 virus, mortality in which can be caused by both the underlying disease and severe comorbid diseases.

The article presents analysis of the clinical case of stroke in patient Covid-19, which led to death. Retrospective analysis of the medical history is carried out. It was shown that the COVID-19 virus can have adverse effect on the course of severe comorbid diseases in patient and cause unfavorable lethal outcome.

Key words: COVID-19, mortality, stroke.

Түйіндеме

COVID-19 - бен АУЫРҒАН НАУҚАСТЫҢ ИНСУЛЬТТАН ӨЛІМ ЖАҒДАЙЫ

**Сауле Б. Маукаева¹, Алма З. Токаева¹,
Жанар Б. Исабекова¹, Ербол М. Смаил¹,
Гульнар И. Нуралинова¹, Варвара А. Тренина¹,
Алия Ж. Киебаева¹, Сая С. Каримова¹,
Султанбек Н. Битимиров¹, Ерсин Т. Жунусов¹**

¹ «Семей медицина университеті» ҚеАҚ,
Семей қаласы, Қазақстан Республикасы.

COVID-19 - бұл SARS-CoV-2 жаңа вирусынан туындаған ауыр жедел респираторлы инфекция, оның өлімі негізгі аурудан да, қосымша аурудан да туындауы мүмкін.

Мақалада COVID-19 науқасында дамыған және өлімге әкелген инсульттың клиникалық жағдайына талдау берілген. Сырқатнамаға ретроспективті талдау жасалды. COVID-19 вирусын жұқтырған науқаста ауыр коморбидті аурулардың ағымына кері әсерін тигізетіні және өлімге әкелеті көрсетілді.

Түйінді сөздер: COVID-19, өлім, инсульт.

Библиографическая ссылка:

Маукаева С.Б., Токаева А.З., Исабекова Ж.Б., Смаил Е.М., Нуралинова Г.И., Тренина В.А., Киебаева А.Ж., Каримова С.С., Битимиров С.Н., Жунусов Е.Т. Летальный случай от инсульта у больного COVID-19 // Наука и здравоохранение. 2020. 3(Т.22). С. 26-31. doi 10.34689/SH.2020.22.3.005

Maukaeva S.B., Tokayeva A.Z., Issabekova Zh.B., Smail E.M., Nuralinova G.I., Trenina V.A., Kiebayeva A.Zh., Karimova S.S., Bitimirov S.N., Zhunussov Ye.T. Deaths from stroke in patient COVID-19 // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 26-31. doi 10.34689/SH.2020.22.3.005

Маукаева С.Б., Токаева А.З., Исабекова Ж.Б., Смаил Е.М., Нуралинова Г.И., Тренина В.А., Киебаева А.Ж., Каримова С.С., Битимиров С.Н., Жунусов Е.Т. COVID-19 - бен ауырған науқастың инсульттан өлім жағдайы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 3 (Т.22). Б. 26-31. doi 10.34689/SH.2020.22.3.005

Актуальность

COVID-19 – тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая новым вирусом SARS-CoV-2 [7]. В конце декабря 2019 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) была проинформирована о первых случаях инфекции, возникшей в городе Ухань, провинция Хубэй, Китай, которая быстро вышла за пределы Китая. 30 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, а затем официально объявила о пандемии 11 марта 2020 года. Клиническая картина заболевания варьирует от легкой респираторной инфекции до тяжелой вирусной пневмонии, приводящей к острому респираторному дистресс-синдрому, который может быть причиной летального исхода [1]. Летальность при новой коронавирусной инфекции может быть обусловлена как основным заболеванием, так и тяжелыми коморбидными заболеваниями. Здесь приведен случай смерти больного COVID-19 от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Цель исследования. Анализ клинического случая инсульта у больного Covid-19.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ истории болезни больного Covid-19.

Результаты исследования

Пациент О., 80 лет, 07.05.20г. поступил в провизорный госпиталь г.Семей с жалобами на редкий кашель. Из анамнеза известно был контакт с женой, которая на тот момент находилась в инфекционной больнице г.Семей с диагнозом: Коронавирусная инфекция с поражением нижних дыхательных путей, пневмония, средней степени тяжести, дыхательная недостаточность 0 (ДН) полимеразная цепная реакция (ПЦР) РНК SARS COV-2 назофарингального мазка положительный от 07.05.2020г). Был взят ПЦР анализ на коронавирусную инфекцию. Анализ мазка из носоглотки РНК вируса COVID-19 пришел положительный после чего, пациент доставлен в инфекционную больницу в капсуле каретой скорой помощи, госпитализирован в бокс.

Из перенесенных заболеваний отмечает острые респираторные инфекции (ОРВИ), состоит на "Д" учете по поводу артериальная гипертензия 3 степени, риск 4, ишемическая болезнь сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС). Перенес ОНМК в 2016г., операция стентирования коронарных сосудов в 2019 г.; зрение нарушено. Туберкулез, венерические

заболевания, вирусный гепатит отрицает. Привит по возрасту, анализ ПЦР на РНК COVID-19 положительный от 08.05.2020 г.

Объективно. Состояние средней тяжести. Температура 36,0С. Сатурация кислорода - 97%. Сознание ясное. Самочувствие несколько страдает. Кожные покровы обычной окраски. В зеве умеренная гиперемия дужек, миндалин, зернистость задней стенки глотки. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) - 18 в минуту. Тоны сердца громкие, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) - 85 в минуту. Артериальное давление (АД) - 130/90 мм.рт.ст. Живот мягкий. печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления не нарушены. На второй день повысилась температура до 38,6С и держалась 3-4 дня, кашель беспокоил в течение недели.

Лабораторные данные. Общий анализ крови (ОАК) от 09.05.2020г. - эритроциты (RBC) - $4,37 \times 10^{12}/л$; лейкоциты (WBC) - $5,0 \times 10^9/л$; гемоглобин (HGB) - 126,0г/л, лимфоциты (LYM) - 22,6%; нейтрофилы (NEUT%) - 67,3, смесь моноцитов, базофилов и эозинофилов (MXD%) - 10,1, гематокрит (HCT) - 38,8%; тромбоциты (PLT) - $135 \times 10^9/л$, СОЭ - 38,0 мм/ч; общий анализ мочи (ОАМ) от 10.05.2020г. рН мочи - 6,0; удельный вес мочи - 1010, нитриты в моче - 0,0 клет/мкл; лейкоциты в моче; эритроциты в моче - 25 в мкл. Биохимический анализ крови (БхАК) от 12.05.2020г. - тропонин - 0,015 нг/мл, прокальцитонина - 1 нг/мл, D-димер - 520 нг/дл, глюкоза - 5,67 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АлАТ) - 15 МЕ/л, креатинин - 79,3 мкмоль/л, мочевины - 4,5 ммоль/л; С реактивный белок (СРБ) - 75,3 мг/л; общий белок - 66,4 г/л.

Инструментальные данные. Электрокардиография (ЭКГ) - трепетание предсердий. Нормосистолическая форма, ЧСС 87-115уд в мин. Отклонение электрической оси сердца (ЭОС) влево. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки от 13.05.2020г. - признаки инфильтративного процесса в обоих легких.

На основании эпидемиологического анамнеза - контакт с супругой, подтвержденным случаем COVID-19; клинических данных - лихорадка, умеренная гиперемия дужек, миндалин, зернистость задней стенки глотки, жесткое дыхание в легких, местами резко ослабленное; лабораторных данных - повышение СОЭ до 38 мм/ч, тромбоцитопения $135 \times 10^9/л$, повышение уровня СРБ до 75,3 мг/л, уровня прокальцитонина до 1 нг/мл, высокий уровень D-димера 520 нг/дл, анализ ПЦР

на РНК COVID-19 положительный от 08.05.2020 г; инструментальных данных - признаки инфильтративного процесса в обоих легких на КТ органов грудной клетки выставлен клинический диагноз: Коронавирусная инфекция с поражением нижних дыхательных путей, пневмония, средней степени тяжести. (ПЦР назофарингеального мазка на РНК вируса COVID-19 положительный от 08.05.2020 г.)

Была назначена противовирусная терапия (Алувиа 800 мг сутки, №11), антибактериальная терапия (цефтриаксон 2,0 г сутки, №7, амикацин 800 мг сутки, №7, зитмак 500 мг сутки, №6).

17.05.20 г., со слов супруги, утром, появилась шаткость походки, после чего он потерял сознание. При осмотре общее состояние тяжелое за счет общемозговой симптоматики. Уровень сознания кома 1. На внешние раздражители не реагирует. Дыхание неравномерное с хрипами. Отмечаются подергивания верхнего плечевого пояса. Зрачки неравномерные, слева узкий, справа широкий, на свет не реагируют. Кожные покровы обычной окраски, в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД - 18. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС - 80 в минуту, АД 110/80 мм.рт.ст. Живот мягкий, участвует в акте дыхания. Температура - 36,4 С, сатурация кислорода - 97%. Был экстренно переведен в отделение анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии (ОАРИТ), где проводилась дегидратационная терапия (маннит 15% 100 мл в сутки, №1), продолжалась противовирусная (Алувиа 800 мг сутки, №1 через зонд), антибактериальная (амикацин 800 мг сутки, №1, меропенем 0,5 г, №1) терапия. В динамике 19.05.20г. вечером снизилась сатурация до 87%, неустойчивая гемодинамика на поворотах реагирует снижением давления до 100/60 мм.рт.ст. - был переведен на ИВЛ. Объективно: сознание угнетено до комы I, реагирует на болевые раздражения. Зрачки OD>OS за счет расширения правого зрачка. Поворот головы вправо. Левосторонний глубокий гемипарез до плегии в руке. Мышечный тонус в левой руке снижен, в ноге несколько повышен. Менингеальные знаки положительные: ригидность затылочных мышц (со слов мед. персонала, так как на момент осмотра на ИВЛ через интубационную трубку), симптом Кернига грубо положительный с двух сторон. Сухожильные рефлексы в левой руке - отсутствуют, в коленной слева - умеренной живности, ахиллов - отсутствует. Рефлексы Бабинского слева.

В соматическом статусе: общее состояние тяжелое, на ИВЛ (через интубационную трубку). АД (на вазопрессорах) - 130/80 мм.рт.ст. ЧСС - 90 в мин. Сатурация 96%. Лабораторные данные представлены в таблице 1.

На основании анамнеза заболевания - заболел остро, с потери сознания; анамнеза жизни: артериальная гипертония в течение многих лет, церебральный атеросклероз, ОНМК в 2016г, ИБС, ПИКС, хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс 2. Состояние после стентирования коронарных сосудов 2019; на основании объективного статуса: сознание угнетено до комы I, реагирует на болевые раздражения. Зрачки OD>OS за

счет расширения правого зрачка. Поворот головы вправо. Левосторонний глубокий гемипарез до плегии в руке. Мышечный тонус в левой руке снижен, в ноге несколько повышен. Менингеальные знаки положительные: ригидность затылочных мышц (со слов мед. персонала, так как на момент осмотра на ИВЛ через интубационную трубку), симптом Кернига грубо положительный с двух сторон. Сухожильные рефлексы в левой руке - отсутствуют, в коленной слева умеренной живности, ахиллов - отсутствует. Рефлексы Бабинского слева. *В соматическом статусе:* общее состояние тяжелое, на ИВЛ (через интубационную трубку), АД (на вазопрессорах) - 130/80 мм.рт.ст., ЧСС - 90 в мин., сатурация 96% выставлен диагноз: Повторное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК от 17.05.2020г.) в правом полушарии головного мозга (бассейн правой средней мозговой артерии). Состояние после перенесенного ОНМК (2016г). Церебральный атеросклероз. Артериальная гипертония 3 риск 4. Левосторонний глубокий гемипарез до плегии в руке. Отек головного мозга. Сопутствующий диагноз: Коронавирусная инфекция.

21.05.2020г. в 14:00 часов произошла остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия не дали эффекта. Констатирована биологическая смерть.

Обсуждение

Сильными факторами риска развития тяжелого течения новой коронавирусной инфекции являются: проживание в/путешествие в регион, где сообщено о локальной передаче, близкий контакт с подтвержденным случаем, пожилой возраст, проживание в учреждениях длительного ухода, мужской пол, этничность, наличие сопутствующих заболеваний, артериальная гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, диабет, курение, заболевания дыхательной системы, хроническое заболевание почек, стеатоз печени, ассоциированный с нарушением обмена веществ, злокачественное новообразование, трансплантация органов, хирургическое вмешательство. К слабым факторам риска развития инфекции относятся проживание в городских или в бедных районах, загрязнение воздуха, иммуносупрессия.

У данного пациента отмечались следующие факторы риска: тесный контакт с подтвержденным случаем COVID-19, возраст, пол, национальность, артериальная гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, проживание в бедных районах.

Наличие у пациента с острым респираторным заболеванием контакта с людьми с подтвержденным COVID-19 в течение инкубационного периода до начала болезни является фактором риска тяжелого течения болезни [23].

Факторами риска развития тяжелых форм COVID-19 являются пожилой возраст [22]. Исследования, проведенные в Великобритании, показали, что высокий риск заболевания имеют пациенты в возрасте 40-64 лет, затем люди в возрасте 75 лет и старше, и далее - пациенты в возрасте 65-74 года [13]. Высокий риск

тяжелого течения инфекции имеют люди в возрасте 65 лет и старше [6]. Исследования, проведенные в США, показали, что пациенты в возрасте ≥65 лет составили 31% всех случаев, 45% госпитализаций, 53% случаев

госпитализации в отделениях интенсивной терапии и 80% случаев смерти. Самая высокая частота тяжелых исходов наблюдалась у пациентов в возрасте ≥85 лет [5].

Таблица 1.

Характеристика лабораторных показателей по дням болезни.

Characteristic of laboratory indicators by days of illness.

Лабораторные данные	День госпитализации				
	1 день	4 день	11 день	12 день	13 день
ОАК					
Гемоглобин г/л	126		106	119	120
Эритроциты x10 ¹² /л	4,37		3,68	4,13	4,12
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	5,0		8,8	8,7	10,4
Тромбоциты x 10 ⁹ /л	135		248	210	153
Лимфоциты %	22,6		10,4	10,1	8,2
Нейтрофилы %	67,3		83,9	74	79,5
Моноциты, базофилы, эозинофилы %	10,1		5,7	11,8	12,3
СОЭ мм/ч	38		53	50	42
ОАМ					
РН мочи - 6,0	6,0		5,5	5,5	5,5
Удельный вес мочи	1010		1030	1015	1025
Глюкоза в моче моль/л	0		0	0	2,8
Эритроциты в моче в п зр	25		200	200	200
Лейкоциты в моче в п зр	0		0	0	0
Белок в моче г/л			0,15	0,3	1,0
Кетоновые тела в моче	0		0,5	0	0
БхАК		4 день	13 день госпитализации		
Глюкоза в сыворотке крови ммоль/л		5,67	5,66	4,76	9,88
АЛат МЕ/л		15	91,8	67,6	44,5
Креатинин мкмоль/л		79,3	74,1	76,3	91,2
Мочевина ммоль/л		4,5	5,32	5,73	6,89
С реактивный белок мг/л		75,3	61,3	84,6	119,5
Общий белок г/л		66,4	68,6	58,2	61,2
Тропонин ИХЛ нг/мл		0,015			
D-димер нг/дл		520			
Прокальцитонин нг/мл		1,0			
Коагулограмма					1,14
МНО					822,5
ПТИ%					13,4
ПВ сек					2,77
Фибриноген г/л					27
АЧТВ сек					
ПЦР РНК вируса COVID-19	От 08.05.2020г. положительно		№2672 отрицательно	№2844 отрицательно	

Примечание:

МНО – международное нормализованное отношение,
 ПТИ – протромбиновый индекс,
 ПВ – протромбиновое время,
 АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Другим фактором риска инфекции является мужской пол [22]. Данные исследования из Великобритании показали, что скорректированные шансы на положительный результат теста среди мужчин были выше (18,4%) по сравнению с женщинами (13,3%) [13]. Мужской пол также является фактором риска тяжелого течения заболевания, прогрессирования заболевания, потребности в искусственной вентиляции легких и повышенной смертности [11,18,25]. Возможно, это связано с наличием андрогенов или низким уровнем антител к вирусу SARS-CoV-2 по сравнению с женщинами [16,24].

Предварительные данные исследований, проведенных в Великобритании, показали более высокий риск смертности у чернокожих, азиатов и представителей этнических меньшинств по сравнению с представителями белой расы [13].

Более высокий риск тяжелого течения инфекции имеют пациенты с сопутствующими заболеваниями [5,6]. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у взрослых с COVID-19 является гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, курение, респираторные заболевания, злокачественные новообразования и заболевания почек. [8,9,21]. Согласно исследованиям, проведенным в США около 45% взрослого населения, имеет риск осложнений COVID-19 вследствие наличия сопутствующих заболеваний [2].

Артериальная гипертензия повышает риск последствий, включая смертность, тяжелое течение, острый респираторный дистресс-синдром, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и прогрессирование заболевания [20].

Сопутствующее сердечно-сосудистое заболевание ассоциируется с тяжелым течением болезни, плохим прогнозом и связано с повышением в 3 раза шансов на тяжелое течение заболевания и повышением в 11 раз смертности по всем причинам [3].

Данные исследования из Великобритании показали, что скорректированные шансы на положительный результат теста выше у людей, проживающих в более бедных районах (29,5%) по сравнению с таковыми у людей, проживающих в менее бедных районах (7,7%) [13].

Инвазия вируса COVID-19 в центральную нервную систему может обусловить неврологические осложнения. Так, исследование показало, что неврологические симптомы наблюдались у 36% пациентов и были распространены среди пациентов с тяжелым течением инфекции [14]. Осложнения включают острое сосудисто-мозговое заболевание, нарушение сознания, атаксию, судороги, невралгию, повреждения скелетных мышц, признаки поражения кортикоспинального тракта, менингит, энцефалит и энцефалопатию. Эти симптомы могут быть у пациентов или же могут развиваться с течением заболевания и эти пациенты имеют неблагоприятный прогноз [4, 10,12,14,15,17,19].

Выводы

Таким образом, вирус COVID-19 может оказывать неблагоприятное воздействие на течение тяжелых

коморбидных заболеваний у пациента и обуславливать неблагоприятный летальный исход.

Конфликт интересов: конфликта интересов авторов нет.

Вклад авторов: идея и дизайн - Маукаева С.Б, Токаева А.З. - ведение и лечение больного, Исабекова Ж.Б. - литературный обзор, Нуралинова Г.И., Жунусов Е.Т. - рецензирование, Тренина В.А., Смаил Е.М. - описание случая; Киебаева А. Ж., Каримова С.С, Битимиров С.Н. - обработка данных. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Финансирование: из каких-либо фондов отсутствует. Данный материал в другие издательства для публикации не подавался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература.

1. Клинический протокол РЦРЗ МЗ «Коронавирусная инфекция» 7-я редакция от 06.05.2020г. [Clinical protocol of the RCDH of the Ministry of Health "Coronavirus infection" 7th edition of 05.06.2020] URL: <https://diseases.medelement.com/disease/коронавирусная-инфекция-2019-ncov-кп-мз-рк/16390> [Дата обращения: 24.05.2020г.] [in Russian]
2. Adams M.L., Katz D.L., Grandpre J. Population-based estimates of chronic conditions affecting risk for complications from coronavirus disease, United States // *Emerg Infect Dis.* 2020 Apr 23;26(8).
3. Aggarwal G., Cheruiyot I., Aggarwal S. et al. Association of cardiovascular disease with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity: a meta-analysis // *Curr Probl Cardiol.* 2020 Apr 28:100617.
4. AHA/ASA Stroke Council Leadership. Temporary emergency guidance to US stroke centers during the COVID-19 pandemic. *Stroke.* 2020 Apr 1. [Epub ahead of print]. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.030023> [Дата обращения: 26.05.2020г.].
5. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): United States, February 12 - March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 27;69(12):343-6.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): people who are at higher risk for severe illness. 2020 [internet publication]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>. [Дата обращения: 25.05.2020г.].
7. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 // *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):536-44.
8. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., et al; medRxiv. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. 2020 [internet publication]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.23.20076042v1> [Дата обращения: 26.05.2020г.].
9. Emami A., Javanmardi F., Pirbonveh N., et al. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients

with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Arch Acad Emerg Med.* 2020 Mar 24;8(1):e35.

10-24. Filatov A., Sharma P., Hindi F., et al. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy // *Cureus.* 2020 Mar 21;12(3):e7352.

11. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C., et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City // *N Engl J Med.* 2020 Apr 17 [Epub ahead of print]. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2010419> [Дата обращения: 26.05.2020г.].

12. Jin H., Hong C., Chen S., et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists // *Stroke Vasc Neurol.* 2020 Apr 1 [Epub ahead of print]. <https://covid19.tabipacademy.com/wp-content/uploads/2020/05/Consensus-for-prevention-and-management-of-coronavirus-disease-2019-COVID-19-for-neurologists.pdf>. [Дата обращения: 26.05.2020г.].

13. Lusignan S. Dorward J., Correa A., et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study // *Lancet Infect Dis.* 2020 May 15 [Epub ahead of print]. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(20\)30371-6.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(20)30371-6.pdf) [Дата обращения: 25.05.2020г.].

14. Mao L. Jin H., Wang M., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol.* 2020 Apr 10 [Epub ahead of print]. <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549> [Дата обращения: 26.05.2020г.].

15. Mao L., Wang M., Chen S., et al. *Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study.* 2020 [internet publication]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1> [Дата обращения: 26.05.2020г.].

16. Montopoli M., Zumerle S., Vettor R., et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n=4532) // *Ann Oncol.* 2020 May 4 [Epub ahead of print]. https://www.researchgate.net/publication/330361371_Androgen_deprivation_therapy_for_prostate_cancer_and_risk_of_dementia [Дата обращения: 26.05.2020г.].

17. Moriguchi T., Harii N., Goto J., et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2 // *Int J Infect Dis.* 2020 Apr 3;94:55-8.

18. *Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China [in Chinese].* 2020 Feb 17;41(2):145-51.

19. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features // *Radiology.* 2020 Mar 31:201187.

20. Pranata R., Lim M.A., Huang I., et al. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020 Apr-Jun;21(2):1470320320926899.

21. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area // *JAMA.* 2020 Apr 22 [Epub ahead of print].

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>. [Дата обращения: 26.05.2020г.].

22. Shen N. Zhu Y., Wang X., et al. Characteristics and diagnosis rate of 5,630 subjects receiving SARS-CoV-2 nucleic acid tests from Wuhan, China // *JCI Insight.* 2020 Apr 30 [Epub ahead of print]. URL: <https://insight.jci.org/articles/view/137662>. [Дата обращения: 25.05.2020г.].

23. *World Health Organization. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus.* 2020 [internet publication]. URL: [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)). [Дата обращения: 24.05.2020г.].

24. Zeng F., Dai C., Cai P., et al. A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: a possible reason underlying different outcome between sex // *J Med Virol.* 2020 May 8 [Epub ahead of print]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.25989>. [Дата обращения: 25.5.2020г.].

25. Zheng Z., Peng F., Xu B., et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis // *J Infect.* 2020 Apr 23 [Epub ahead of print]. [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30234-6/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30234-6/pdf). [Дата обращения: 25.05.2020г.].

Контактная информация:

Киебаева Алия Жумажановна – резидент 1-го года обучения по профилю «Инфекционные болезни в т.ч. детские», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

E-mail: kosmosvmire@mail.ru.

Телефон: +77719139699

Received: 20 April 2020 // Accepted: 29 April 2020 / Published online: 30 June 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.006

UDC 612.17(048)

THE ASSESSMENT OF CLINICAL AND ECONOMIC EFFECTIVENESS OF RADIOFREQUENCY ABLATION WITH IMPLANTED CARDIAC DEVICES IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. LITERATURE REVIEW

Zhandos L. Salpynov*¹, <https://orcid.org/0000-0002-9268-3296>

Kamilla K. Gaitova¹, Adlet B. Tabarov¹,

Zaid K. Zholdassov¹, Tanja Novakovic²,

Mark Parker², <https://orcid.org/0000-0001-6007-0842>

Andrey V. Avdeyev³, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6053>

¹ The Republican state enterprise on the right of economic management «Republican Centre for Health Development» of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Centre for Economics and Health Technology Assessment, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

² ZEM Solutions, Belgrade, Serbia;

³ The Republican state enterprise on the right of economic management «Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan», Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. Atrial fibrillation (AFib) is a health condition in which irregular heartbeats are registered in the chambers of the heart. The condition is characterized by the risk of developing blood clots which may lead to stroke.

Objective. To evaluate the clinical and cost-effectiveness and safety of radiofrequency ablation (RFA) with implanted cardiac devices versus the Cox-Maze procedure (CM) in drug-resistant patients with AFib.

Search strategy. PubMed, the Cochrane Library, NICE, and CADTH Evidence Driven have been used for the literature search. Search filters: systematic reviews, meta - analyzes, randomized controlled trials (RCTs); population: humans; date of publication: 5 -20 years. To assess the quality of systematic reviews and meta-analyses, we used the AMSTAR checklist. The ELSI checklist has been applied in order to check RFA for potential ethical, social and legal aspects. The article was peer-reviewed by two independent public health professionals.

Results. The success rates of RFA varied and might be explained by AFib types and an electrophysiologist's clinical experience. From the safety standpoint, the technology may cause rare complications (3-5%) as bleeding, thromboembolism, the pacemaker syndrome and some interactions with cardiac devices such as oversensing or transvenous lead dislodgment. From the societal implications, RFA improves patients' recovery and allows them to be discharged from the clinic in 2-3 days so that it saves hospital resources, whereas CM requires the patients to stay in the hospital for 4 to 6 weeks.

Conclusions. RFA with implanted cardiac devices is clinically effective and generally safe for the treatment of AFib in drug-resistant patients. Also, the health technology is potentially cost - effective and resource-saving for hospitals. Nonetheless, its clinical effects and economic implications in the long turn should be further investigated.

Keywords: radiofrequency ablation, cardiac devices, clinical effectiveness, atrial fibrillation, cost-effectiveness, Cox – Maze.

Резюме

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛЯЦИИ С ИМПЛАНТАЦИЕЙ СЕРДЕЧНЫХ УСТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Жандос Л. Салпынов*¹, <https://orcid.org/0000-0002-9268-3296>

Камилла К. Гаитова¹, Адлет Б. Табаров¹,

Зайд К. Жолдасов¹, Таня Новакович²,

Марк Паркер², <https://orcid.org/0000-0001-6007-0842>

Андрей В. Авдеев³, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6053>

¹ РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Центр экономики и оценки технологий здравоохранения, Нур-Султан, Республика Казахстан;

² ZEM Solutions, Белград, Сербия;

³ РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», Нур-Султан, Республика Казахстан.

Введение. Фибрилляция предсердий (ФП) – это физическое состояние, при котором в камерах сердца регистрируются нерегулярные сердечные сокращения. Данное состояние характеризуется риском развития тромбов, которые могут привести к инсульту.

Цель. Оценить клиническую и экономическую эффективность, безопасность радиочастотной абляции (РЧА) с имплантацией сердечными устройствами по сравнению с процедурой Кокс – Мейз (КМ) у фармако-резистентных пациентов с ФП.

Стратегия поиска. Для литературного поиска были использованы базы данных PubMed, the Cochrane Library, NICE, и CADTH Evidence Driven. Фильтры поиска: систематический обзор, мета-анализ, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ); популяция: люди; дата публикации: 5-20 лет. Для оценки качества систематических обзоров и мета-анализов, мы использовали чек-лист AMSTAR. Чек-лист ELSI был применен для проверки РЧА на предмет потенциальных этических, организационных, социальных и правовых аспектов технологии. Статья была рецензирована двумя независимыми специалистами общественного здравоохранения.

Результаты. Показатели успешности РЧА варьировали и могут быть объяснены типами ФП и клиническим опытом электрофизиолога. С точки зрения безопасности, технология может вызывать редкие осложнения (3-5%), такие как кровотечение, тромбоэмболия, синдром кардиостимулятора и некоторые взаимодействия с сердечными устройствами, включая повышенную чувствительность или трансвенозное вытеснение свинца. С позиции социальных последствий, РЧА улучшает выздоровление пациентов и позволяет выписываться из клиники в течение 2-3 дней, что экономит ресурсы больницы, тогда как КМ требует, чтобы пациенты оставались в больнице от 4 до 6 недель.

Выводы. РЧА с имплантированными сердечными устройствами - клинически эффективен и, в целом, безопасен для лечения фармако-резистентных пациентов с ФП. Кроме того, данная технология здравоохранения потенциально экономически эффективна и экономит ресурсы больниц. Тем не менее, ее клинические эффекты и экономические последствия в долгосрочной перспективе должны быть дополнительно изучены.

Ключевые слова: радиочастотная абляция, сердечные устройства, клиническая эффективность, мерцательная аритмия, экономическая эффективность, Кокс – Мейз.

Түйіндеме

ЖҮРЕКШЕ ФИБРИЛЛЯЦИЯСЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДЕ ЖҮРЕК ҚҰРЫЛҒЫЛАРЫН ИМПЛАНТАЦИЯЛАУМЕН РАДИОЖИІЛІКТІ АБЛЯЦИЯНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ЭКОНОМИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ: ӘДЕБИ ШОЛУ

Жандос Л. Салпынов*¹, <https://orcid.org/0000-0002-9268-3296>

Камилла К. Гаитова¹, Әділет Б. Табаров¹,

Заид К. Жолдасов¹, Таня Новакович²,

Марк Паркер², <https://orcid.org/0000-0001-6007-0842>

Андрей В. Авдеев³, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6053>

¹ Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің «Денсаулық сақтауды дамыту республикалық орталығы» ШЖҚ РМК, Экономика және медициналық технологияларды бағалау орталығы, Нұр-Сұлтан қаласы, Қазақстан Республикасы;

² ZEM Solutions, Белград, Сербия;

³ «Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының Ауруханасы» ШЖҚ РМК, Нұр-Сұлтан қаласы, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Жүрекше фибрилляциясы (ЖФ) – бұл жүрек камераларында тұрақты емес жүрек қысқартулары тіркелетін физикалық жағдай. Бұл жағдай инсультке өкелуі мүмкін тромбтардың даму қаупімен сипатталады.

Мақсаты. ЖФ бар фармако-резистентті емделушілерде Кокс – Мейз (КМ) процедурасымен салыстырғанда жүрек құрылғыларымен импланттаумен клиникалық және экономикалық тиімділігін, радиожилік абляциясының (РЖА) қауіпсіздігін бағалау.

Әдістері. Әдеби іздеу үшін PubMed деректер қоры, the Cochrane Library, NICE, CADTH Evidence Driven қолданылды. Іздеу фильтрлері: жүйелі шолу, мета-талдау, рандомизацияланған бақылаудағы зерттеулер (РБЗ); популяция: адамдар; жариялау күні: 5-20 жыл. Жүйелі шолулар мен мета-талдаулардың сапасын бағалау үшін біз AMSTAR чек-парағын қолдандық. ELSI чек-парағы технологияның әлеуетті этикалық, ұйымдастырушылық, әлеуметтік және құқықтық аспектілеріне РЖА тексеру үшін қолданылды. Мақалаға екі тәуелсіз қоғамдық денсаулық сақтау маманы сын пікір берді.

Нәтижелер. РЖА жүргізудің табыстылық көрсеткіштері түрленіп, ЖФ типтерімен және электрофизиологтың клиникалық тәжірибесімен түсіндірілуі мүмкін. Қауіпсіздік тұрғысынан алғанда, технология қан кету, тромбоэмболия, кардиостимулятор синдромы және қорғасынның жоғары сезімталдығын немесе трансвенозды

ығыстырылуын қоса алғанда, жүрек құрылғыларымен кейбір өзара іс-қимыл сияқты сирек асқынуларды (3-5%) тудыруы мүмкін. Өлеуметтік салдар тұрғысынан, РЖА пациенттердің сауығуын жақсартады және 2-3 күн ішінде клиникадан шығаруға мүмкіндік береді, бұл аурухананың ресурстарын үнемдейді, ал КМ пациенттердің ауруханада 4-тен 6 аптаға дейін болуын талап етеді.

Тұжырымдар. Имплантацияланған жүрек құрылғылары бар РЖА - клиникалық тиімді және жалпы ЖФ бар фармако-резистентті пациенттерді емдеу үшін қауіпсіз. Бұдан басқа, денсаулық сақтаудың осы технологиясы өлеуетті экономикалық тиімді және ауруханалардың ресурстарын үнемдейді. Дегенмен, ұзақ мерзімді перспективада оның клиникалық әсерлері мен экономикалық салдарлары қосымша зерттелуі тиіс.

Негізгі сөздер: радиожилік абляция, жүрек құрылғылары, клиникалық тиімділігі, жыбырлақ аритмия, экономикалық тиімділігі, Кокс – Мейз.

Bibliographic citation:

Салпынов Ж.Л., Гаитова К.К., Табаров А.Б., Жолдасов З.К., Новакович Т., Паркер М., Авдеев А.В. Оценка клинической и экономической эффективности радиочастотной абляции с имплантацией сердечных устройств у пациентов с фибрилляцией предсердий. Литературный обзор // Наука и Здравоохранение. 2020. 3 (Т.22). С. 32-41. doi:10.34689/SH.2020.22.3.006

Salpynov Zh.L., Gaitova K.K., Tabarov A.B., Zholdassov Z.K., Novakovic T., Parker M., Avdeyev A.V. The assessment of clinical and economic effectiveness of radiofrequency ablation with implanted cardiac devices in patients with atrial fibrillation. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 32-41. doi 10.34689/SH.2020.22.3.006

Салпынов Ж.Л., Гаитова К.К., Табаров А.Б., Жолдасов З.К., Новакович Т., Паркер М., Авдеев А.В. Жүрекше фибрилляциясы бар пациенттерде жүрек құрылғыларын имплантациялаумен радиожилікті абляцияның клиникалық және экономикалық тиімділігін бағалау. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 2 (Т.22). Б. 32-41. doi:10.34689/SH.2020.22.3.006

Introduction

Atrial fibrillation (AFib) is a health condition in which irregular heartbeats are registered in the chambers of the heart. The condition is characterized by the risk of developing blood clots which may lead to stroke. Approximately 15-20% of patients suffering from stroke experienced this heart arrhythmia. As a result, patients with AFib are recommended to use blood thinners to reduce clotting risks. The risk of heart-related deaths is doubled by

untreated atrial fibrillation, however, there is still a lack of awareness in patients about the seriousness of this condition. The unawareness is likely to increase the number of disease cases in a population [23].

According to data presented by the “Republican Center for Electronic Health” of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, the total number of atrial fibrillation cases increased from 14851 to 16772 (a 12.9% increase) between 2018 and the first 9 months of 2019 [3] (Table 1).

Table 1.

The number of atrial fibrillation cases in adults in the year 2018 and for 9 months of 2019 for the Republic of Kazakhstan by region.

Region	2018		9 months 2019	
	Total number of diseases recorded	of which are registered for the first time	Total number of diseases recorded	of which are registered for the first time
Akmola region	929	140	1 167	183
Aktobe region	672	86	523	79
Alma-Ata's region	348	85	694	196
Atyrau region	394	99	414	65
East Kazakhstan region	1 595	345	1 808	328
Jambyl Region	265	53	271	93
West-Kazakhstan region	452	68	666	141
Karaganda region	1 469	514	1 279	427
Kostanay region	1 040	286	1 369	230
Kyzylorda Region	614	205	575	152
Mangistau region	339	30	270	50
Pavlodar region	1 248	234	1 758	337
North-Kazakhstan region	2 100	301	1 821	286
Turkestan region	908	155	1 251	203
Almaty	1 721	408	2 177	441
Nur-Sultan	757	105	729	147
Total	14851	3114	16772	3358

With this in mind, it seems reasonable to adopt additional measures to fight atrial fibrillation and to reduce this growing tendency. Such following therapies are recommended to treat patients with AFib as antiarrhythmic medications (for example, apixaban, dabigatran etexilate, rivaroxaban), a conventional surgical approach known as the Cox-Maze procedure, and ablation procedures [4]. In this article, we would like to focus on the use of RFA with implanted cardiac devices versus the Cox-Maze procedure.

Radiofrequency ablation with implanted cardiac devices (RFA) is performed in a surgical room. Local intravenous anesthesia is used during the surgery. Once the installation of endocardial electrodes for continuous pacing and the establishment of temporary stimulation of the right ventricle have been done, radiofrequency ablation itself begins. During the operation, the position of the ablation electrode is monitored, based on two criteria: anatomical (when fluoroscopy or X-rays is used) one and registration of the electrogram of the His bundle (electrophysiological criterion). The ablation electrode is located in the anterior septal region of the right atrium. Once potential of the bundle of His is registered, radiofrequency procedure is carried out at temperature of 40-60° C. After that, when an artificial complete atrioventricular (AV) block is obtained, temporary stimulation of the right ventricle supports the heart rhythm.

After assessing the stability of the effect obtained within 30 minutes of observation, the implantation of a constant pacemaker is performed. In most cases, AV blockade is achieved in the first minute of RFA. If RFA is ineffective from the right side of heart, left-side access to the AV connection is used (a feature of the anatomical location of the AV node) [1].

The Cox-Maze procedure (CM) is the “gold standard” in the AFib surgical treatment. CM is carried out during open-heart surgery when a pattern of scar tissue in the heart's upper chambers is created by using a scalpel or an ablation device. As a consequence, abnormal electrical signals that cause some types of arrhythmia are disrupted [18].

The purpose of this review is to evaluate the clinical and cost-effectiveness of the technologies and their safety aspects. This is applied to current interventions (comparators) as well to make rational decisions regarding the selection of the most suitable medical practice for a patient with atrial fibrillation.

Methodology

A literature search was conducted in databases such as PubMed, the Cochrane Library Systematic Reviews Database, NICE, Google Scholar and CADTH Evidence Driven. The inclusion criteria were as follows: systematic reviews, meta - analyzes, randomized controlled trials (RCTs); patients with atrial fibrillation; patients with cardiac devices: a permanent pacemaker, a biventricular and automatic cardioverter defibrillator; dates of publication: 5 or 20 years. The exclusion criteria were as follows: non-randomized clinical trials, children, and animals. The search was not restricted to any language. Although, priority was given to high-quality studies, we also took into consideration the findings of observational studies and of “grey literature”. To evaluate the quality of the included articles, we used the

AMSTAR checklist (Appendix - Table 3). Ethical, organizational, legal and professional issues have been analyzed by using the ELSI checklist (Appendix-Table 4). The review article was peer-reviewed by two health care workers. The total number of sources used in this review article including guidelines, websites, and reports is 24 (Figure 1).

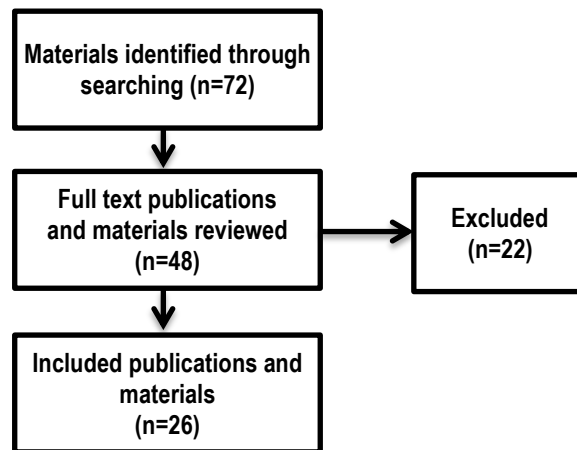


Figure 1 - The flow chart of the literature search and selection.

To define a research question, the PICO (Population, Intervention, Comparators, Outcomes) Model was used (Table 2).

Table 2..

The PICO Model.

Population	Patients with atrial fibrillation
Intervention	Radiofrequency ablation
Comparators	Surgical ablation (Cox Maze or the cut and sew procedure)
Outcomes	Clinical effectiveness and safety cost –effectiveness, cost-savings and quality-adjusted life-year

Results

Examining the clinical effectiveness of RFA, significant reductions in all-cause mortality (Relative Risk 0.42, 95% Confidence Interval 0.26 - 0.68) and in cardiovascular mortality (Relative Risk 0.44, 95% Confidence Interval 0.24 - 0.81) have been attributed to ablation in patients with AFib and heart failure [10]. Similarly, the effectiveness of ablation was confirmed in a systematic review and meta-analysis by Wilton et al. (2011). The study included 7,495 AFib patients with cardiac resynchronization therapy (CRT). In patients suffering from AFib, RFA showed a lower risk of clinical nonresponse (Relative Risk 0.40; 95% Confidence Interval 0.28 - 0.58; P<0.001) and a reduced risk of death. Wilton and colleagues claim that the use of RFA with a cardiac catheterization procedure would allow physicians to achieve adequate biventricular pacing in those with cardiac antiarrhythmias [25].

Table 3.

Critical Appraisal of Included Systematic Reviews and Meta-Analyses.

AMSTAR Item	Strengths and Limitations of Systematic Reviews and Meta-Analyses using the AMSTAR checklist			
	Clinical effectiveness			
	Wilton et al. (2011)	Jiang et al. (2018)	McClure et al. (2017)	Kong et al. (2010)
Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	⊕	⊕	⊕	⊕
Was there duplicate study selection and data extraction?	selection	⊕	⊕	⊕
	extraction	⊕	⊕	⊕
Was a comprehensive literature search performed?	⊕	⊕	⊕	⊕
Was a list of studies (included and excluded) provided?	included	⊕	⊕	⊕
	excluded	X	X	X
Was the status of publication used as an inclusion criterion?	⊕	⊕	⊕	⊕
Were the characteristics of the included studies provided?	⊕	⊕	⊕	⊕
Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?	⊕	⊕	⊕	⊕
Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?	⊕	⊕	⊕	⊕
Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?	⊕	⊕	⊕	⊕
Was the conflict of interest included?	⊕	⊕	⊕	⊕

Legend: ⊕ = Yes, X = No, ? = Unclear N/G = not given

Table 4.

ELSI checklist.

Template: Checklist for potential ethical, organisational, patient and social and legal aspects	
1. Ethical	
1.1. Does the introduction of the new technology and its potential use/non-use instead of the defined, existing comparator(s) give rise to any new ethical issues?	No
If answered with 'yes', please provide a short statement explaining why.	
<i>Example:</i> Routine introduction of prenatal genetic screening tests, which could lead to pregnancy termination, may cause ethical issues for the couple as well as for the health-care provider.	
1.2. Does comparing the new technology to the defined, existing comparators point to any differences that may be ethically relevant?	No
If answered with 'yes', please provide a short statement explaining why.	
<i>Example:</i> The sponsor claims that its product is superior, but has decided to limit the amount of the new medicine, which means that it has to be rationed and not all patients who need it can receive it. The comparator is freely available.	
2. Organisational	
2.1. Does the introduction of the new technology and its potential use/non-use instead of the defined, existing comparator(s) require organisational changes?	No
If answered with 'yes', please provide a short statement explaining why.	
<i>Example:</i> The new intervention requires the establishment of specialised centres for administration.	
2.2. Does comparing the new technology to the defined, existing comparator(s) point to any differences that may be organisationally relevant?	Yes
If answered with 'yes', please provide a short statement explaining why.	
<i>Example:</i> The new technology will replace a surgical intervention, which may lead to excess capacity in relevant areas.	
Patients' hospital stay, health care costs and post-operative complications can be reduced by RFA with pacemakers	

Continuation Table 4.

3. Social	
3.1. Does the introduction of the new technology and its potential use/non-use instead of the defined, existing comparator(s) give rise to any new social issues?	No
If answered with 'yes', please provide a short statement explaining why.	
<i>Example:</i> A new technology allows patients to return to the workplace, but since the technology can be seen by co-workers, it may lead to stigmatisation.	
3.2. Does comparing the new technology to the defined, existing comparator(s) point to any differences that may be socially relevant?	No
If answered with 'yes', please provide a short statement explaining why.	
<i>Example:</i> A technology, which is widely used by persons with abuse problems, colours the tongue blue, thus, immediately identifying the user. Comparators do not have this property.	
4. Legal	
4.1. Does the introduction of the new technology and its potential use/non-use instead of the defined, existing comparator(s) give rise to any legal issues?	No
If answered with 'yes', please provide a short statement explaining why.	
<i>Example:</i> The comparator for the new technology is a pharmaceutical that is not licensed for the indication of concern, but is widely in use.	
4.2. Does comparing the new technology to the defined, existing comparator(s) point to any differences that may be legally relevant?	No
If answered with 'yes', please provide a short statement explaining why.	

A meta-analysis of 16 studies by Jiang et al. (2018) included 785 patients, namely over 60 % with longstanding persistent AFib patients underwent RFA. It is reported a pooled AFib-free survival of 73% off, increasing to 83% and making the use of antiarrhythmic medications and/or repeat catheter ablations possible. In this study, the authors state that ablation demonstrates its effectiveness and safety. The pooled rate of severe short-term complications was 4% (95% Confidence Interval 2%-7%, I² statistic (heterogeneity) = 51, p = 0.01). In other words, the procedure has a higher success rate and does not result in severe complications. Nevertheless, the authors highlight a need for additional randomized controlled trials to make sure the validity of these results [12].

Compared with RFA, surgical intervention (also known as the Cox - Maze procedure CM) is associated with significant complications in some cases. For example, McClure et al. (2017) state that there is a higher pacemaker implantation incidence in the surgical cohort compared with the catheter one, 5.4% as opposed to 1.5%. Thus, CM is associated with sinus atrial node injury and dysfunction. This fact explains the higher incidence of pacemaker implementation that has been observed [15]. However, CM may be performed in patients with AFib after failed RFA or as an alternative to it either due to contraindications or due to patient choice [9].

When it comes to examining the success rates of RFA and CM, the success rates of those health technologies vary in terms of clinical outcomes. For instance, in the RFA patients, there were variations between 60% to 80% for paroxysmal AFib (PAF) and between 50% to 60% for those with persistent AFib [20]. The RFA's success rate is dependent on the experience of an electrophysiologist performing catheter ablation procedures [17]. In general, the success rate was in the range of between 50% and 80% [20]. In contrast to the RFA, the CM procedure has an overall success rate of about 90% and 99% for freedom from stroke after surgery [14].

From an economic standpoint, RFA is potentially cost-effective (incremental cost-effectiveness ratio or ICER £7763 to £7910) for the treatment of drug-refractory patients with paroxysmal AFib, treatment provides the quality-of-life benefits for several years [16].

In a study by Aronsson et al. (2014), the authors state that RFA as first-line treatment is a cost-effective treatment for paroxysmal AFib patients at age of less 50 years in some European countries (ICER of €50,570 per quality-adjusted life-year or QALY). Nonetheless, to make RFA a cost-effective first-line treatment in individuals at age of 50 and higher, we must increase the willingness to pay for a QALY (more than €100,000) [5].

With respect to CM, it had higher costs per a patient than RFA, \$232,162 and \$208,371, respectively. However, CM patients had higher QALYs compared to those undergoing the ablation procedure, 12.4 and 10.2, respectively [26]. This research supports the idea that RFA is more preferable in terms of costs. For example, RFA with implantation of permanent cardiac device costs led to a reduction in costs for 1 patient treatment from 6.9% to 15.2% (1 018 USD for both). This economic effectiveness is explained by a reduction in hospital stay duration and no need for additional anaesthetic supplies [7].

In Kazakhstani Diagnosis-Related Groups (DRGs), costs for stand-alone RFA vary from 1 128 507,13 to 1 504 676,17 tenge [2] The tariffs are different for adults and children staying at either hospital or day hospital settings. Also, according to data provided by Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, the estimated cost of RFA with the implantation of an automatic cardioverter / a biventricular defibrillator for one patient is 5 829 445 tenge (KZT) (or 13 106 US dollars based on official (market) exchange rates (USD / KZT - 444.8 tenge) on March 24, 2020 on the website of National Bank of Kazakhstan). By contrast, if a permanent pacemaker is implanted during the RFA, the cost will be lower, 2 335 818 tenge (or 5 251 US dollars). As

we can see the cost of the RFA depends on the type of cardiac device used [1]. The price of pacemakers in Kazakhstan seems very low - as in potentially barely covering the cost of the device in comparison with costs used in the above studies. However, the cheapness might be delusive because DRGs reimburse only one intervention at a time. It means that two surgical sessions (one session is needed for the use of RFA and the second one is for cardiac pacemakers) will take place and be financial burden for the health care system. To solve this issue, it was recommended to combine RFA with implanted cardiac devices and perform them at the same time. The use of simultaneous RFA with implanted cardiac devices leads to cost-savings. For example, in the USA, at Karolinska Hospital, Jensen and co-workers studied 50 patients with drug-resistant AFib who received RFA of the Atrioventricular junction. The investigators found that the majority of patients (about 88 %) reported improvements in their health condition. In parallel, there was reduction in the number of days in hospital from 17 to 7 and in antiarrhythmic medications' costs (by 75%). Jensen and colleagues state that the ablation is a cost-effective intervention, and if we compare the reduction in drugs' costs and in days staying at hospital with the cost of RFA and the implantation of pacemakers, we achieve breaking after 2 years [11]. Nevertheless, at the moment, in Kazakhstan, it is not reimbursed in DRGs, so that these two procedures are still performed separately.

Regarding RFA's potential safety issues, attention should be paid to some interactions between RFA and cardiac implantable devices (CIEDs) and post-operative complications. The interactions include electromagnetic interference (EMI) oversensing and inappropriate sensing; (2) transvenous lead dislodgment and others. With this in mind, it is advised to follow precautionary measures. For example, to avoid defibrillator therapy and oversensing, there is a need for programming the patient's cardiac devices prior to the ablation procedure [25].

In relation to post-operative complications, there might be such possible complications as bleeding, thromboembolism, and the pacemaker syndrome, but they are rare and occur in 3-5% of cases. Also, before going to RFA, it is highly important to take into consideration contraindications to the procedure. The procedure is not recommended for people with chronic renal failure, uncontrolled arterial hypertension, severe coagulopathy and anemia, and the decompensation of heart failure [1]. When comparing RFA with CM, there is still some uncertainty regarding the long-term efficacy and safety of CM for the maintenance of sinus rhythm [13]. That is to say, the safety issues of CM have not been sufficiently studied yet.

Kazakhstan specific studies on psychological and ethical aspects of RFA were not found. From the societal implications, the use of RFA, to some extent, improves quality of life in cardiac patients and patients can be discharged from the clinic in 2-3 days, whereas CM may require patients to stay in the hospital for 4 to 6 weeks for complete recovery because of its invasiveness [19, 22]. Notwithstanding, this issue needed to be considered further since quality of life is a broad concept and should be analyzed by taking into account many factors, from physical

domains (for example, pain or discomfort) to environmental ones (for example, financial resources) [24].

Discussion

RFA is considered as an effective health intervention for patients with drug-resistant AFib. However, its success rates demonstrate variations as well as that of CM. The variations might be explained by the types of AFib, comorbidities and an electrophysiologist's experience in performing such procedures.

Compared with CM, RFA is minimally invasive with a good safety profile. Nevertheless, there might be interactions between the ablation procedure and cardiac devices. These interactions may be avoided if precautionary measures are used before the procedure. This makes RFA generally safe. However, not all patients can undertake it; the procedure has its contradictions. In other words, before a patient goes to RFA, a medical examination is needed to make sure that RFA will work well for the patient and any health risks are minimized.

RFA was better than CM since it contributed to a fast recovery and a quick hospital discharge among patients. Thus, the patients can return to their normal lives in a short time. On the one hand, it facilitates improvements in quality of life in some way and demonstrates RFA's superiority over CM in terms of clinical outcomes. However, on the other hand, the fast recovery and the quick hospital discharge cannot be used as a main indicator of improving the quality of life. The quality of life, by its nature, is a very subjective measure of patients' well-being and requires a multi-dimensional assessment. The statement on the positive impact of RFA on quality of life still remains uncertain. We cannot make the right judgements in support of the health technology by relying only on these two implications.

RFA with implanted cardiac devices has a potential to be cost-saving in terms of hospital resources due to reduced hospital stay and no need for additional anaesthetic supplies. In addition, RFA is cost-effective as the first-line treatment for younger patients (aged < 50) rather than older ones (aged 50 and older). However, the cost-effectiveness of RFA is mentioned in the context of the international studies. The studies were taken into consideration because any Kazakhstan-specific studies on the cost-effectiveness of RFA have not been found. Therefore, we could not totally extrapolate these studies' findings to Kazakhstan.

All results given in the review article can be considered as relevant because the strict inclusion criteria were used to make the right judgements about RFA and CM. To assess the effectiveness of RFA, we tried to include studies with the highest quality evidence: systematic reviews, meta-analyses and RCTs. Nevertheless, there are several limitations that have been found in the current studies such as a significant heterogeneity and a shorter follow-up time period. We found the heterogeneity in the study protocols and in methodology. This marked heterogeneity means that our findings must be interpreted with caution. There is a need for further studies with a longer follow-up time period to evaluate clinical effectiveness, long term survival, complications and quality of life.

Conclusion

RFA with implanted cardiac devices is clinically effective and generally safe for the treatment of AFib in drug-resistant patients. Also the health technology is potentially cost - effective and resource-saving for hospitals. Nonetheless, its clinical effects and economic implications in the long turn should be further investigated.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

The article is original, has not already been published in any other journal.

Authors contributions

Zhandos L. Salpynov was responsible for the type of the study, data collection and its interpretation, and took the lead in writing the article.

Kamilla K. Gaitova, Adlet B. Tabarov, and Zaid K. Zholdassov participated in drafting the article and revising it critically.

Tanja Novakovic and Mark Parker helped with data collection and did a final proofreading.

Andrey V. Avdeyev assisted with data collection and commented on the article.

Funding

There is no funding source to declare.

Литература:

1. Авдеев А. Одновременная радиочастотная абляция в сочетании с применением кардиологических устройств: заявка на проведение оценки медицинской технологии. Медицинский центр больницы управления делами Президента Республики Казахстан. 2016, С. 1-11.

2. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 сентября 2018 года № ҚР ДСМ-10 Об утверждении тарифов на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования, Адилет. С.1-956.

3. Республиканский центр электронного здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Запрос на получение статистических данных. [Internet] - <http://www.doc.rcrz.kz/workflow/document/view/6b2b2048-d849-4d77-8af9-527c5d8501c0/505cea80-3fc8-4877-97c6-5e9820510258?mydocuments>. (accessed 22.04.2020). [in Russian]

4. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинический протокол № 32. Республиканский центр развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан. [Internet] - <https://diseases.medelement.com> (accessed 22.04.2020). [in Russian]

5. Aronsson, M., Walfridsson, H., Janzon, M., Walfridsson, U., Nielsen, J., & Hansen, P. et al. The cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: results from a MANTRA-PAF substudy. EP Europace. 2014, 17(1), pp. 48-55. doi: 10.1093/europace/euu188

6. Atrial fibrillation ablation. Mayo Clinic. [Internet] - <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/atrial->

[fibrillation-ablation/about/pac-20384969](https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/atrial-fibrillation-ablation/about/pac-20384969).(accessed 22.05.2020). [in English]

7. Avdeyev, A., Kamiyev, R., Smagulov, S., Mendykulov, S., Shanazarov, N., & Kaptagayeva, A. Simultaneous atrioventricular junction ablation and implantation of permanent pacing device for patients with drug-refractory tachystolic form of atrial fibrillation // Value In Health.2019, 22 (561). doi: 10.1016/j.jval.2019.09.832.

8. Darrat, Y., Morales, G., & Elayi, C. The Effects of Catheter Ablation on Permanent Pacemakers and Implantable Cardiac Defibrillators // Journal Of Innovations In Cardiac Rhythm Management. 2017, 8(3). pp. 2630-2635 doi: 10.19102/icrm.2017.080303.

9. Dunning, J., Nagendran, M., Alfieri, O., Elia, S., Kappetein, A., & Lockowandt, U. et al. Guideline for the surgical treatment of atrial fibrillation. European Journal Of Cardio-Thoracic Surgery. 2013, 44(5), pp. 777-791. doi: 10.1093/ejcts/ezt413.

10. Ganesan, A., Brooks, A., Roberts-Thomson, K., Lau, D., Kalman, J., & Sanders, P. Role of AV Nodal Ablation in Cardiac Resynchronization in Patients With Coexistent Atrial Fibrillation and Heart Failure. // Journal Of The American College Of Cardiology. 2012, 59(8), pp. 719-726. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.891.

11. Jensen, S., Bergfeldt, L., & Rosenqvist, M. Long-Term Follow-Up of Patients Treated By Radiofrequency Ablation of the Atrioventricular Junction. Pacing And Clinical Electrophysiology. 1995, 18(9), pp. 1609-1614. doi: 10.1111/j.1540-8159.1995.tb06982.x

12. Jiang, Y., Tian, Y., Zeng, L., He, S., Zheng, Z., & Shi, L. et al. The safety and efficacy of hybrid ablation for the treatment of atrial fibrillation: A meta-analysis // PLOS ONE. 2018, 13(1). pp. 1-16. doi: 10.1371/journal.pone.0190170.

13. Kong, M., Lopes, R., Piccini, J., Hasselblad, V., Bahnson, T., & Al-Khatib, S.. SYSTEMATIC REVIEW: Surgical Maze Procedure as a Treatment for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // Cardiovascular Therapeutics. 2010, 28(5), pp. 311-326. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00139.x.

14. Maze Procedure. BMC. [Internet] - <https://www.bmc.org/cardiac-surgery/maze-procedure>. (accessed 26.03.2020). [in English]

15. McClure, G., Belley-Cote, E., Jaffer, I., Dvirnik, N., An, K., & Fortin, G. et al.. Surgical ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. EP Europace. 2017, 20(9), pp. 1442-1450. doi: 10.1093/europace/eux336.

16. McKenna, C., Palmer, S., Rodgers, M., Chambers, D., Hawkins, N., & Golder, S. et al. Cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation for the treatment of atrial fibrillation in the United Kingdom// Heart. 2008, 95(7), pp. 542-549. doi: 10.1136/hrt.2008.147165.

17. Noorani H.Z., Yee R., Marshall D., Connolly S., Nichol G., O'Brien B. Radiofrequency catheter ablation for cardiac arrhythmias: a clinical and economic review //Technology report № 25, Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment 2002, pp. 1-75.

18. Ruaengsri, C., Schill, M., Khiabani, A., Schuessler, R., Melby, S., & Damiano, R. The Cox-maze IV procedure in its second decade: still the gold standard? // European

Journal Of Cardio-Thoracic Surgery, 2018, 53(suppl_1), pp. i19-i25. doi: 10.1093/ejcts/ezx326.

19. Smith, M. (2020). Convergent Therapy for Atrial Fibrillation Treatment Birmingham AL. [Internet] - <https://www.stop-af.com/treatment-options/convergent-therapy/> (accessed 22.05.2020). [in English]

20. Sultan, A., Lüker, J., Andresen, D., Kuck, K., Hoffmann, E., & Brachmann, J. et al. Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation: Data from the German Ablation Registry. *Scientific Reports*. 2017, 7(1). p.1. doi: 10.1038/s41598-017-16938-6.

21. Surgical Ablation: Convergent and Cox Maze IV. Oklahoma Heart Hospital [Internet] - <https://www.okheart.com/about-us/ohh-news/surgical-ablation-convergent-and-cox-maze-iv> (accessed 25.03.2020). [in English]

22. Surgical Thrombectomy. John Hopkins medicine. Health. [Internet] - <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/surgical-thrombectomy> (accessed 22.05.2020). [in English]

23. What is Atrial Fibrillation (AFib or AF). American Heart Association [Internet] - <https://www.heart.org/en/health-topics/atrial-fibrillation/what-is-atrial-fibrillation-afib-or-af>. (accessed 22.05.2020). [in English]

24. WHOQOL: Measuring Quality of Life. [Internet] - <https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/index4.html> (accessed 22.05.2020). [in English]

25. Wilton, S., Leung, A., Ghali, W., Faris, P., & Exner, D. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis // *Heart Rhythm*. 2011, 8(7), pp. 1088-1094. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.02.014.

26. Yang, Y., & Ortendahl, J. How does the Cox maze procedure compare? Cost-effectiveness analysis of alternative treatments of atrial fibrillation // *Current Medical Research and Opinion*. 2018, 35(6), pp. 957-961. doi: 10.1080/03007995.2018.1546681.

References:

1. Avdeev A. *Odnovremennaya radiochastotnaya ablyatsiya v sochetanii s primeneniem kardiologicheskikh ustroystv: zayavka na provedenie otsenki meditsinskoj tekhnologii* [Simultaneous radiofrequency ablation with the use of cardiac devices: dossier for health technology assessment]. *Meditsinskii tsentr bol'nitsy upravleniya delami Prezidenta Respubliki Kazakhstan* [Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan]. 2016, pp. 1-11 [in Russian]

2. Prikaz Ministra zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 5 sentyabrya 2018 goda № KР DSM-10 Ob utverzhenii tarifov na meditsinskie uslugi, okazyvaemye v ramkakh garantirovannogo ob'ema besplatnoi meditsinskoj pomoshhi i v sisteme obyazatel'nogo sotsial'nogo meditsinskogo strakhovaniya, [On the approval of tariffs for medical services provided within the guaranteed volume of free medical care and the system of compulsory social health insurance]. Adilet. pp.1-956. [in Russian]

3. *Respublikanskii tsentr elektronno go zdavookhraneniya Ministerstva zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan. Zpros na poluchenie statisticheskikh dannyykh*. [Internet] [Republican Center for E-health of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Statistical Data Request]. <http://www.doc.rcrz.kz/workflow/document/view> (accessed 22.04.2020). [in Russian]

4. *Fibrillyatsiya i trepetanie predserdii. Klinicheskii protokol № 32. Respublikanskii tsentr razvitiya zdavookhraneniya Ministerstva zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan*. [Internet] [Atrial flutter and fibrillation. Clinical Protocol № 32. Republican Center for Health Development of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan] - <https://diseases.medelement.com> (accessed 22.04.2020). [in Russian]

5. Aronsson, M., Walfridsson, H., Janzon, M., Walfridsson, U., Nielsen, J., & Hansen, P. et al. The cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: results from a MANTRA-PAF substudy. *EP Europace*, 2014, 17(1), pp. 48-55. doi: 10.1093/europace/euu188.

6. *Atrial fibrillation ablation. Mayo Clinic*. [Internet] - <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/atrial-fibrillation-ablation/about/pac-20384969>. (accessed 22.05.2020). [in English]

7. Avdeyev A., Kamiyev R., Smagulov S., Mendykulov S., Shanazarov N., Kaptagayeva A. Simultaneous atrioventricular junction ablation and implantation of permanent pacing device for patients with drug-refractory tachystolic form of atrial fibrillation. *Value In Health*. 2019, 22 (561). doi: 10.1016/j.jval.2019.09.832.

8. Darrat Y., Morales G., Elayi C. The Effects of Catheter Ablation on Permanent Pacemakers and Implantable Cardiac Defibrillators. *Journal Of Innovations In Cardiac Rhythm Management*. 2017, 8(3). pp. 2630-2635. doi: 10.19102/icrm.2017.080303.

9. Dunning J., Nagendran M., Alfieri O., Elia S., Kappetein A., Lockowandt U. et al. Guideline for the surgical treatment of atrial fibrillation. *European Journal Of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013, 44(5), pp. 777-791. doi: 10.1093/ejcts/ezt413.

10. Ganesan A., Brooks A., Roberts-Thomson K., Lau D., Kalman J., Sanders P. Role of AV Nodal Ablation in Cardiac Resynchronization in Patients With Coexistent Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Journal Of The American College Of Cardiology*. 2012, 59(8), pp. 719-726. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.891.

11. Jensen S., Bergfeldt L., Rosenqvist M. Long-Term Follow-Up of Patients Treated By Radiofrequency Ablation of the Atrioventricular Junction. *Pacing And Clinical Electrophysiology*. 1995, 18(9), pp. 1609-1614. doi: 10.1111/j.1540-8159.1995.tb06982.x

12. Jiang Y., Tian Y., Zeng L., He S., Zheng Z., Shi L. et al. The safety and efficacy of hybrid ablation for the treatment of atrial fibrillation: A meta-analysis. *PLOS ONE*. 2018, 13(1). pp.1-16. doi: 10.1371/journal.pone.0190170

13. Kong M., Lopes R., Piccini J., Hasselblad V., Bahnson T., Al-Khatib S. Systematic review: Surgical Maze Procedure as a Treatment for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiovascular*

- Therapeutics*. 2010, 28(5), pp. 311-326. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00139.x
14. Maze Procedure. BMC. [Internet] - <https://www.bmc.org/cardiac-surgery/maze-procedure>. (accessed 26.03.2020). [in English]
15. McClure G., Belley-Cote E., Jaffer I., Dvirnik N., An K., Fortin G. et al. Surgical ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *EP Europace*. 2017, 20(9), pp. 1442-1450. doi: 10.1093/europace/eux336.
16. McKenna C., Palmer S., Rodgers M., Chambers D., Hawkins N., Golder S. et al. Cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation for the treatment of atrial fibrillation in the United Kingdom. *Heart*. 2008, 95(7), pp. 542-549. doi: 10.1136/hrt.2008.147165.
17. Noorani H.Z., Yee R., Marshall D., Connolly S., Nichol G., O'Brien B. Radiofrequency catheter ablation for cardiac arrhythmias: a clinical and economic review. *Technology report № 25*, Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment 2002, pp. 1-75.
18. Ruaengsri C., Schill M., Khiabani A., Schuessler R., Melby S., Damiano R. The Cox-maze IV procedure in its second decade: still the gold standard? *European Journal Of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018, 53(suppl_1), pp. i19-i25. doi: 10.1093/ejcts/ezx326.
19. Smith M. Convergent Therapy for Atrial Fibrillation Treatment Birmingham AL. 2020. [Internet] - <https://www.stop-af.com/treatment-options/convergent-therapy> (accessed 22.05.2020). [in English]
20. Sultan A., Lüker J., Andresen D., Kuck K., Hoffmann E., Brachmann J. et al. Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation: Data from the German Ablation Registry. *Scientific Reports*. 2017, 7(1). p. 1. doi: 10.1038/s41598-017-16938-6.
21. Surgical Ablation: Convergent and Cox Maze IV. Oklahoma Heart Hospital [Internet] - <https://www.okheart.com/about-us/ohh-news/surgical-ablation-convergent-and-cox-maze-iv> (accessed 25.03.2020). [in English]
22. Surgical Thrombectomy. *John Hopkins medicine. Health*. [Internet] - <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/surgical-thrombectomy> (accessed 22.05.2020). [in English]
23. What is Atrial Fibrillation (AFib or AF). American Heart Association [Internet] - <https://www.heart.org/en/health-topics/atrial-fibrillation/what-is-atrial-fibrillation-afib-or-af>. (accessed 22.05.2020). [in English]
24. WHOQOL: Measuring Quality of Life. [Internet] - <https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/index4.html> (accessed 22.05.2020). [in English]
25. Wilton S., Leung A., Ghali W., Faris P., Exner D. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011, 8(7), pp. 1088-1094. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.02.014.
26. Yang Y., Ortendahl J. How does the Cox maze procedure compare? Cost-effectiveness analysis of alternative treatments of atrial fibrillation. *Current Medical Research and Opinion*. 2018, 35(6), pp. 957-961. doi: 10.1080/03007995.2018.1546681.

Контактная информация:

Салпынов Жандос Ленбайулы - магистр общественного здравоохранения, выпускник программы «Болашак», главный специалист отдела оценки технологий здравоохранения (ОТЗ) Центра экономики и ОТЗ РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, секретарь Комитета по оценке медицинских технологий объединенной комиссии по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. Желтоқсан 48/1, кв.13

e-mail: salpynov_zh@rcrz.kz, zhandos.kz@list.ru

Телефон: 8 777 403 20 18

Получена: 15 марта 2020 / Принята: 2 июня 2020 / Опубликовано online: 30 июня 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.007

УДК 616.12-001.91

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ИНФЕКЦИОННЫХ АГЕНТОВ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Майра И. Мадиева¹, Гузьяль Д. Абильмажинова¹

¹ Кафедра внутренних болезней, Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основными причинами смерти во всем мире. Основной причиной развития ССЗ является атеросклероз (АС). Несмотря на значительное снижение традиционных факторов риска, заболеваемость АС остается высокой. Данный факт указывает на наличие неизвестных факторов, участвующих в патогенезе АС. Поскольку атеросклероз связан с хроническим воспалительным ответом, было изучено участие вирусных и бактериальных инфекций в его развитии. Вклад инфекционных агентов в развитии атеросклероза и, соответственно, ССЗ становится все более узнаваемым и может стать потенциальной терапевтической целью.

Цель: систематизировать и оценить вклад инфекционных факторов в развитие и прогрессирование атеросклероза, как фактора сердечно-сосудистых катастроф по данным литературы.

Стратегия поиска: Поиск источников проводился в базах PubMed, The Cochrane Library, Medscape и Google Scholar. Глубина поиска составила 10 лет с 2010 по 2020 годы. Критерии включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; мета-анализы и систематические обзоры; статьи на английском и русском языках. Критерии исключения: статьи, описывающие единичные случаи и серии случаев; материалы, опубликованные ранее 2010 года, материалы, не имеющие доказательной базы, резюме докладов, тезисы и газетные статьи. В ходе поиска было найдено 147 источников, из которых для более подробного изучения было отобрано и проанализировано 96 источников.

Результаты: Проведен анализ связи инфекционного процесса и развития атеросклеротического поражения сосудистого русла. Было определено влияние различных инфекционных агентов на каждый этап развития и дестабилизации атеросклеротической бляшки, оценены попытки противоинойфекционной терапии ССЗ.

Выводы: Инфицирование и носительство патогенных микроорганизмов оказывает влияние на развитие и прогрессирование атеросклеротических осложнений, сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, проводимая в клинических испытаниях противоинойфекционная терапия ССЗ не показала положительных результатов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, инфекция, вирусы, бактерии, кишечная микрофлора.

Abstract

MODERN CONCEPTS OF THE ROLE OF INFECTIOUS AGENTS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES. LITERATURE REVIEW.

Maira I. Madiyeva¹, Guzyal D. Abilmazhinova¹

¹Department of Internal Medicine, Pavlodar branch of «Semey Medical University» NJSC", Pavlodar, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death worldwide. The main cause for the development of CVD is atherosclerosis (AS). Despite a significant reduction in traditional risk factors, the incidence of CVD remains high. This fact indicates presence of unknown factors involved in the pathogenesis of AS. Since atherosclerosis is associated with a chronic inflammatory response, the participation of viral and bacterial infections in its development has been studied. The contribution of infectious agents to the development of atherosclerosis and, accordingly, CVD is becoming more recognizable and may become a potential therapeutic target.

Purpose: to systematize and evaluate the contribution of infectious factors to the development and progression of atherosclerosis as a factor in cardiovascular catastrophes according to the literature.

Search strategy: Search for publications was conducted in the databases PubMed, The CochraneLibrary, Medscape, and GoogleScholar. The search depth was 10 years from 2010 to 2020. Inclusion criteria: reports on randomized and cohort studies conducted in large populations; meta-analyzes and systematic reviews; articles in English and Russian. Exclusion criteria: articles describing single cases and series of cases; materials published before 2010, materials that do not have evidence, summaries of reports, abstracts and newspaper articles. During the search 147 sources were found. Ninety six of them were selected and analyzed for a detailed study.

Results: An analysis was made of the connections of the infectious process and the development of atherosclerotic lesions of the vascular bed. The effect of various infectious agents on each stage of the development and destabilization of atherosclerotic plaque was determined, and the attempts at anti-infection therapy for CVD were evaluated.

Conclusions: It was summarized that infection and carriage of pathogenic microorganisms affects the development and progression of atherosclerotic complications, cardiovascular diseases. However, anti-infection therapy in CVD in clinical trials did not show positive results.

Key words: coronary heart disease, atherosclerosis, infection, viruses, bacteria, gut microbiota.

Түйіндеме

ЖҮРЕК ҚАНТАМЫР ЖҮЙЕСІ АУРУЛАРЫНЫҢ ДАМУЫНДАҒЫ ИНФЕКЦИЯЛЫҚ АГЕНТТЕРДІҢ РӨЛІ. ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ.

Майра И. Мадиева¹, Гузьяль Д. Абильмажинова¹

¹ Ішкі аурулар кафедрасы,
«Семей медицина университеті» ҚеАҚ, Павлодар қалалық филиалы,
Павлодар қаласы, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Жүрек қантамыр жүйесі аурулары (ЖҚА) дүние жүзі бойынша негізгі өлімділік себебі болып табылады. ЖҚА дамуының негізгі себебі-атеросклероз (АС). Дәстүрлі қауіп факторларының төмендеуіне қарамастан, АС-мен аурушандық жоғары болып қалады. Бұл факт АС патогенезіне қатысатын белгісіз факторлардың бар екендігін көрсетеді. Атеросклероздың вирусты және бактериальды инфекцияның дамуына қатысатын созылмалы қабыну жауабымен байланысты екені белгілі. Инфекционды агенттердің атеросклероздың дамуындағы үлесі және соған сәйкес ЖҚА танымалдырақ әрі потенциалды терапиялық мақсатқа айналуы мүмкін.

Мақсаты: Әдебиеттерге сәйкес жүрек қантамыр жүйесі ауруларының қауіп факторлары ретінде атеросклероздың үдеуі мен дамуына инфекциялық факторлардың үлесін жүйелеу және бағалау.

Іздеу стратегиясы: PubMed, The Cochrane Library, Medscape и Google Scholar базасында іздеу жүргізілді. Зерттеуге 2010 жылдан 2020 жылға дейін 10 жыл аралығы алынды. Зерттеу алынғандар: көптеген популяцияға жүргізілген рандомизирленген және когорттық зерттеу есебі; мета-анализдер және жүйелік шолулар; ағылшын және орыс тіліндегі статьялар. Зерттеуге алынбағандар: жалғыз бір жағдайды және жағдайлар сериясын сипаттайтын статьялар, 2010 жылдан бұрын жарияланғандар, дәлелді базасы жоқ материалдар, баяндамалар түйіні, тезистер және газеттегі статьялар. Іздеу барысында 147 ақпарат көзі анықталады, олардың ішінде анығырақ зерттелуге 96 ақпарат көзі таңдалып зерттелінді.

Нәтижелер: Бұл шолуда инфекциялық процестің байланысы мен тамырлы төсектің атеросклеротикалық зақымдалуының дамуы туралы талдау жасалды. Ифекциондық агенттердің атеросклероздық түйіншектердің әрбір кезеңдерінің дамуына және дестабилизациясына әсері анықталды, ЖҚА кезінде инфекцияға қарсы емдеу әрекеттері бағаланды.

Қорытындылар: Атеросклероздық асқинуларың жүрек қантамыр ауруларының дамуына және үдеуіне патогендік микроорганизмдердің инфицирленуінің және тасымалдаушылығының әсері түйінделді. Дегенмен, ЖҚА қарсы инфекциялық емдеу шаралары клиникалық зерттеуде оң нәтиже көрсетпеді.

Түйінді сөздер: жүрек ишемиялық ауруы, атеросклероз, инфекция, вирустар, бактериялар, ішек микрофлорасы.

Библиографическая ссылка:

Мадиева М.И., Абильмажинова Г.Д. Современные представления о роли инфекционных агентов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2020. 3 (Т.22). С. 42-54. doi:10.34689/SH.2020.22.3.007

Madieva M.I., Abilmazhinova G.D. Modern concepts of the role of infectious agents in the development of cardiovascular diseases. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 42-54. doi:10.34689/SH.2020.22.3.007

Мадиева М.И., Абильмажинова Г.Д. Жүрек қантамыр жүйесі ауруларының дамуындағы инфекциялық агенттердің рөлі. Әдебиеттерге шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 3 (Т.22). Б. 42-54. doi:10.34689/SH.2020.22.3.007

Введение

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. Ежегодно от ССЗ умирают 17,5 миллиона человек. Ожидается, что к 2030 году смертность от ССЗ возрастет до 25 миллионов человек в год [85]. Показатель смертности от ССЗ в Казахстане в 2018г. составил 167,28 на 100 тысяч населения, что в 1,7 раза выше, чем в странах Европы [85,1,3]. Инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт являются основными проявлениями ССЗ, как ведущих причин смертности населения развитых стран мира. Основной причиной развития инфаркта миокарда и инсульта является атеросклероз (АС). Таким образом, можно утверждать, что если удастся найти эффективные средства предотвращения его развития и прогрессирования, то станет возможным повышение продолжительности и качества жизни людей. Хотя эпидемиологические исследования показали, что такие классические факторы риска, как повышенное содержание липидов в крови [6,17,66], повышенное артериальное давление [17], курение [17, 8], ожирение [17,33,45,49,51], а также сахарный диабет [21, 50, 70] приводят к ишемической болезни сердца (ИБС) и ишемическому цереброваскулярному поражению, этиология данных заболеваний до конца не изучена. В последние годы эти традиционные факторы риска были эффективно снижены, но заболеваемость АС все еще высока [44,70,84]. И у 30–50% пациентов с АС отсутствуют эти классические факторы риска, что указывает на то, что и другие неизвестные факторы участвуют в его патогенезе [2,17]. Поскольку атеросклероз связан с хроническим воспалительным ответом, было изучено участие вирусных и бактериальных инфекций в атерогенезе [2,17,46]. Многие исследователи показали, что инфекция тесно связана с ССЗ. Эпидемиологические данные показали, что такие патогенные микроорганизмы, как *Chlamydia pneumoniae*, *Porphyromonas gingivalis* [18,43,61,69,89,91,93], цитомегаловирус (ЦМВ) [27,31,82,92], *Helicobacter Pylori*, вирус гриппа А, вирус гепатита С (ВГС) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) участвуют в возникновении и развитии АС [10,25,34,36,57,86]. Одни из последних исследований свидетельствуют о том, что микрофлора кишечника также играет роль в развитии АС [2,76,80]. Несколько клинических исследований показали, что микрофлора кишечника и её дисбаланс связаны с ИБС и ее основными факторами риска, включая сахарный диабет 2 типа (СД2). Вклад кишечной микрофлоры в развитие СД2 и ИБС становится все более узнаваемым и может стать потенциальной терапевтической целью [76,80].

Цель данного обзора литературы систематизировать и оценить вклад инфекционных факторов в развитие и прогрессирование атеросклероза, как фактора сердечно-сосудистых катастроф, по данным литературы.

Стратегия поиска

Поиск источников проводился в базах PubMed, The Cochrane Library, Medscape и Google Scholar. Глубина поиска составила 10 лет с 2010 по 2020 годы. Критерии

включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; мета-анализы и систематические обзоры; статьи на английском и русском языках. Критерии исключения: статьи, описывающие единичные случаи и серии случаев; материалы, опубликованные ранее 2010 года, материалы, не имеющие доказательной базы, резюме докладов, тезисы и газетные статьи. В ходе поиска было найдено 147 источников, из которых для более подробного изучения было отобрано и проанализировано 96 источников.

Результаты

В современном мире выделяют несколько теорий развития АС: липопротеидной инфильтрации, дисфункции эндотелия, аутоиммунная, моноклональная, перекисная, генетическая и гормональная. Ряд авторов склоняется к их сочетанию. Однако в последнее время многие ученые отводят большую роль инфекционной теории развития АС [2,17,46,76,80].

Патобиологические механизмы развития атеросклероза

Инфекционные агенты давно вовлечены в возникновение, прогрессирование, нестабильность, разрыв и тромбоз атеросклеротической бляшки. Гипотеза «ответ на повреждение» концептуализирует атеросклероз как путь хронического воспаления и накопления липидов в ответ на повреждение эндотелия [57]. Хотя эпидемиологические исследования, демонстрирующие связь между инфекционными агентами и атеросклерозом, противоречивы, один из наиболее убедительных аргументов в пользу «инфекционной гипотезы» основан на общем субстрате развития атеросклероза и инфекционных заболеваний - хронического воспаления [57,60]. Во многих исследованиях предлагается «прямые» (инвазия клеток, вызывающая ускоренный рост бляшек за счет локальных эффектов) и «косвенные» механизмы (системная экспрессия воспалительных цитокинов, которые катализируют развитие бляшек), с помощью которых инфекционные агенты способствуют атерогенезу. Здесь будут рассмотрены некоторые из ключевых механизмов, участвующих в «инфекционной гипотезе» атеросклероза.

Местные механизмы

Многочисленные исследования показали наличие бактериальных и вирусных микроорганизмов в атеросклеротической бляшке. Инфекционные агенты могут находиться в латентном состоянии или размножаться в таких клетках, как макрофаги, создавая хроническую воспалительную среду. Большинство вовлеченных организмов являются внутриклеточными микробами, которые оказывают свое воздействие изнутри клетки, избегая иммунных механизмов организма [13,57,60,64]. Основные местные патогенные эффекты различных микробов перечислены в таблице №1.

Формирование повреждения: активация эндотелия, миграция лейкоцитов и образование липидного ядра.

Поражение монослоя эндотелиальных клеток вследствие воздействия стрессовых факторов, избытка

ЛПНП или гипергликемией приводит к образованию активных форм кислорода (АФК), хемоаттрактантных цитокинов и индукции молекул адгезии, которые обеспечивают проникновение и миграцию воспалительных клеток в субинтимальное пространство. Было показано, что множественные инфекционные агенты, включая *Ch. pneumoniae*, ЦМВ,

пародонтальные микроорганизмы, ВИЧ, ВГС, грипп, индуцируют экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках [4,24,57]. Также исследователями было показано, что выделяемый *P. gingivalis* Heatshock-белок 60 (HSP 60) индуцирует увеличение выработки адгезивных агентов и окисленных рецепторов ЛПНП эндотелием сосудов у мышей [30,57].

Таблица 1.

Местные проатеросклеротические механизмы при хронических инфекциях. (N.V.K. Pothineni et al., 2017)

Фаза атерогенеза	Патогенные микроорганизмы	Патогенетические эффекты
Формирование повреждения <ul style="list-style-type: none"> Активация эндотелия Миграция лейкоцитов Формирование липидного ядра 	CMV, Cp, Pg, HIV, HCV, Influenza Cp, Pg, CMV, HIV, Influenza Cp, CMV HIV, Pg	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Экспрессия молекул адгезии ↑ Продуцирование MCP-1 Способствование окислению ЛПНП ↑ Экспрессия рецепторов мусорщиков → ↑ Поглощение окисленных ЛПНП способствование притоку пенистых клеток
Прогрессирование повреждения <ul style="list-style-type: none"> Пролиферация ГМК 	Cp, CMV Pg, CMV	<ul style="list-style-type: none"> Резистентность к апоптозу Продукция факторов роста
Дестабилизация повреждения <ul style="list-style-type: none"> Разрыв Тромбоз 	Cp, Hp Cp, HIV, CMV Cp, CMV, HSV	<ul style="list-style-type: none"> Изменение вазомоторного тонуса Продукция MMPs Антикоагуляция → прокоагулянтная среда

Местные проатеросклеротические механизмы при хронических инфекциях.
 CMV, cytomegalovirus; Cp, Chlamydia pneumoniae; Pg, Porphyromonas gingivalis; HIV, ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; HCV, ВГС, вирус гепатита С; Hp, Helicobacter pylori; HSV, ВПГ, вирус простого герпеса; MCP-1, моноцитарный белок хемоаттрактанта - 1; ЛПНП, липопротеиды низкой плотности; MMPs, матриксные металлопротеиназы; ГМК, гладкомышечные клетки.

Рисунок 1. Местные проатеросклеротические механизмы при хронических инфекциях. (N.V.K. Pothineni et al., 2017)

Phase of atherogenesis	Pathogen	Pathogenic effect
Lesion formation <ul style="list-style-type: none"> Activation of endothelium Migration of leucocytes Formation of lipid core 	CMV, Cp, Pg, HIV, HCV, Influenza Cp, Pg, CMV, HIV, Influenza Cp, CMV HIV, Pg	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Expression of adhesion molecules ↑ Production of MCP-1 Promotes oxidation of LDL ↑ Expression of scavenger receptors → ↑ uptake of ox-LDL Promote influx of foam cells
Lesion progression <ul style="list-style-type: none"> Proliferation of SMC 	Cp, CMV Pg, CMV	<ul style="list-style-type: none"> Resistance to apoptosis ↑ production of growth factors
Lesion instability <ul style="list-style-type: none"> Rupture Thrombosis 	Cp, Hp Cp, HIV, CMV Cp, CMV, HSV	<ul style="list-style-type: none"> Altered vasomotor tone ↓ production of MMPs Anticoagulant → Pro-coagulant milieu

Summary of postulated local effects of infectious agents in atherogenesis.
 CMV, cytomegalovirus; Cp, Chlamydia pneumoniae; Pg, Porphyromonas gingivalis; HIV, human immunodeficiency virus; HCV, hepatitis C virus; Hp, Helicobacter pylori; HSV, herpes simplex virus; MCP-1, macrophage chemoattractant protein-1; LDL, low density lipoprotein; ox-LDL, oxidized LDL; MMPs, matrix metalloproteinases.

Также было обнаружено, что повышенная продукция моноцитарного белка-1 хемоаттрактанта (MCP-1) продуцируется многими патогенными микроорганизмами, включая *Ch. pneumoniae*, пародонтальными организмами, ЦМВ, ВИЧ и вирусом гриппа А [47,57]. Накопление липидов в субэндотелиальных слоях происходит путем интернализации рецепторов окисленных ЛПНП, что в значительной степени опосредовано специализированными рецепторами, такими как лектиноподобный рецептор ox-ЛПНП-1 (LOX-1),

рецепторы SR -AI / II, SRBI, CD36 и TLR. 10. Было обнаружено, что *Chlamydia pneumoniae* связывается и активирует TLR in vitro и усиливает экспрессию LOX-1 in vivo [12,57]. Было показано, что белок Nef ВИЧ-1 нарушает отток АТФ-связывающего кассетного транспортера А1-зависимого холестерина из макрофагов человека и способствует образованию пенистых клеток [57]. Известно также, что вирус ВИЧ-1 способствует трансэндотелиальной миграции липидов, а также ингибирует обратную трансэндотелиальную миграцию. Липополисахарид, продуцируемый *P.*

gingivalis, также увеличивает экспрессию гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), интерлейкина (IL) -1b, IL-10 и IL-12 как в макрофагах, так и в пенистых клетках. Таким образом, существует связь жизнедеятельности ряда вирусов с холестерином. Исследования взаимосвязи вирусной инфекции и макрофагальной активности показали, что в результате внутриклеточного вторжения патогенных микроорганизмов нарушается отток холестерина, а это ведет к вирус-зависимому увеличению внутриклеточного содержания холестерина и повышению риска развития АС [2,57]. Таким образом, можно выделить два ключевых звена: макрофаги и холестерин. Макрофаги играют центральную роль в патогенезе АС, а также являются хозяевами для вирусов герпеса [2,57], гриппа [2], мышинного лейкоза [2], коревой оспы [2], Эпштейна — Барр [2], Эбола [2], Денге [2], кори [2], вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [2,57]. Известно также, что эти вирусы зависят от холестерина, введу необходимости для их репликации. При воспроизводстве вируса происходит истощение клеточного холестерина, что приводит к разрушению клеточных мембран [2].

Дестабилизация и тромбоз атеросклеротической бляшки:

Повсеместно известно, что повышение сосудистого тонуса, т.е. спазм сосудов, способствует острым коронарным явлениям. *Liuba и соавторы* [57] показали, что у мышей и свиней, инфицированных *Ch. pneumoniae* отдельно или коинфицированных *H. pylori*, эти инфекции изменяют сосудистый тонус. Еще одним механизмом, который давно известен, является переход от антикоагулянтной к прокоагулянтной среде, наблюдаемый в эндотелиальных клетках сосудов человека, инфицированных *S. pneumoniae*, ЦМВ и вирусом простого герпеса (ВГП). *Nakaya K. и соавторы* [58] сообщили, что ВГП-инфекция эндотелия привела к заметному увеличению индуцированной тромбином адгезии тромбоцитов с сопутствующим снижением секреции простаглицина в ответ на тромбин, в то время как инфицированные ЦМВ эндотелиальные клетки могут проявлять прокоагулянтный ответ через активацию провоспалительного каскада [58]. Моноциты, инфицированные ЦМВ и *Ch. pneumoniae*, имеют усиленное свертывание, обусловленное повышенной секрецией тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) [58]. Инфицирование вирусом гриппа также повышает уровень PAI-1 и снижает экспрессию эндотелиальной синтетазы оксида азота. Матричные металлопротеиназы (ММП) участвуют в истончении фиброзной оболочки и дестабилизации бляшек. *Ch. pneumoniae* через активацию рецепторов, окисленных ЛПНП увеличивает уровни ММП-2 и ММП-9. Также было показано, что компонент гликопротеина-120 ВИЧ-1 повышает уровни ММП-2 и ММП-9 в клетках микрососудов головного мозга, а также белок Tat ВИЧ-1 активирует ММП-9 в моноцитах [52]. По данным *Naga Venkata K Pothineni* и соавторов, у пациентов с ВГС отмечалось увеличение числа острых коронарных событий по сравнению с пациентами с отрицательным результатом на ВГС [57]. Аналогичные результаты были

зарегистрированы и у пациентов с ВИЧ [57, 75]. Повышенная нестабильность бляшек в результате вызванного инфекцией увеличения активности ММП может частично объяснить эти клинические результаты. Эти исследования указывают увеличение частоты сосудистых событий у пациентов с хроническими инфекциями.

Системные механизмы:

Независимо от инфекционных агентов, обнаруженных *in situ* в бляшке, инфекции вызывают системное воспаление посредством высвобождения цитокинов и активируют иммунную систему. Интерферон альфа, который вырабатывается в ответ на вирусные инфекции, является мощным активатором воспаления в атеросклеротической бляшке. Исследования показали, что вирусные белки гепатита С инициируют провоспалительное состояние, стимулируя несбалансированное соотношение цитокинов Т-хелперов (Th) 1 / Th2[57]. Также было показано, что другие вирусы, такие как ЦМВ и грипп, повышают уровни интерферона- γ , ИЛ и ФНО- α в плазме и усиливают дифференцировку моноцитов [14]. Недавние исследования показывают, что микроорганизмы пародонта, такие как *P. gingivalis* и *Actinomyces comitans*, стимулируют ответы подгруппы Th17 как в селезенке, так и в атеросклеротических бляшках, что, в свою очередь, увеличивает высвобождение множества мощных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, и ИЛ-17[11,57].

Также исследователями было обнаружено, что *P. gingivalis* увеличивает аортальную индукцию гена рецептора воспалительного белка NLRP3[33], ВИЧ-1, а также ВГС активируют воспалительные процессы в моноцитах человека, что приводит к вышеупомянутым эффектам активации системного воспаления [15]. *S. pneumoniae* и грипп, уменьшают противовоспалительные свойства ЛПВП, способствуя косвенному прогрессированию атеросклероза [23].

Роль микробиома кишечника в развитии сердечно-сосудистых заболеваний:

Микробиом кишечника включает в себя триллионы бактерий в желудочно-кишечном тракте и представляет собой сложное сообщество, метаболическая активность и взаимодействие, с иммунной системой которого, выходят за пределы самого кишечника [68,78]. Предполагается, что взаимодействия между хозяином и микробиомом, включающие воспалительные и метаболические пути, способствуют патогенезу множества иммуноопосредованных заболеваний и метаболических состояний, таких как ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания (независимо от возраста, пола и генетики хозяина) [55,58,68,78], включая атеросклероз, дислипидемию, гипертонию и сердечную недостаточность.[37,88].

Воздействие микробиома на вышеуказанные заболевания и состояния могут быть как прямыми (через метаболиты), так и косвенными (через иммунную систему) [55, 59]. Так кишечные микроорганизмы генерируют такие микробные продукты, как уремиические токсины [54], желчные кислоты [74], триметиламин- N- оксид (ТМАО) [7], короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA) [39], липополисахариды (LPS) [39], оксид азота [39], витамин К [39], комплекс

витаминов В [57], гормоны кишечника [17] и нейротрансмиттеры [53], которые могут изменять метаболизм хозяина и влиять на организм в целом. Например, было показано, что восприимчивость к атеросклерозу может быть перенесена путем трансплантации микробиома на мышиную модель [22]. Интересно, что исследование Mitra et al. показали, что микробиом демонстрирует различия между симптоматическими и бессимптомными атеросклеротическими бляшками, причем бессимптомные бляшки имеют взаимосвязь со следующими микроорганизмами: Porphyromonadaceae, Bacteroidaceae, Microsoccasaceae и Streptococcaceae [56]. Напротив, симптоматические атеросклеротические бляшки содержат повышенное количество патогенных семейств микробов, включая Helicobacteraceae, Neisseriaceae и Thiotrichaceae [56]. Кроме того, отдельные исследования показали, что дисбактериоз кишечника связан с потенцированием воспаления, что связано с развитием атеросклероза [16]. В последнее время также показана взаимосвязь изменений в микробиоме кишечника и ее метаболитов с гипертонией и сосудистой дисфункцией [40,35]. Также была обнаружена взаимосвязь развития и прогрессирования сердечной недостаточности с определенными кишечными микробными видами, такими как Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae и Streptococcus viridans [71]. Некоторые исследования показали, что пациенты с инсультом и транзиторной ишемической атакой имеют измененную кишечную микрофлору с повышенным содержанием условно-патогенных микроорганизмов, включая Enterobacter, Megasphaera, Oscillibacter и Desulfovibrio [90]. Кроме того, кишечный микробиом обладает способностью вносить существенный вклад в изменение липидного состава крови [20], что может влиять на развитие ИБС. Например, Firmicutes, такие как Lactobacillus reuteri, связаны с более высоким уровнем ЛПВП [73], в то время как род Eggerthella связан со сниженным уровнем холестерина ЛПВП [20].

Наиболее изученным метаболитом микробиома в отношении сердечно-сосудистого риска является ТМАО. Источником ТМАО является триметиламин, который вырабатывается микробиотой кишечника из питательных веществ, содержащих L-карнитин или фосфатидилхолин, и впоследствии окисляется флавиноидными монооксигеназами печени до ТМАО [73, 83]. Предшественники ТМАО способствуют образованию пенистых клеток и атеросклерозу на животных моделях, но не при добавлении антибиотиков в питьевую воду, что указывает на микробимозависимый механизм [83].

В знаковой работе группы Hazen метаболит ТМАО был идентифицирован как сильный предиктор ИБС [83]. В нескольких независимых когортах из США и Европы уровни ТМАО в плазме являлись статистически достоверными предикторами развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности от данных причин [42,48,72,73,83].

В большинстве опубликованных работ, касающихся роли микробиома в развитии ИБС, исследовались преимущественно пациенты со стабильной ИБС [32,38,95]. Следовательно, проспективные

исследования, основанные на клинических событиях, а также исследования микробиома во время острых коронарных синдромов, должны быть приоритетными. В то время как непосредственный анализ содержания микробиома может быть затруднен для пациентов с острым коронарным синдромом, исследования метаболитов микробиома могут быть более целесообразными. Интересно, что повышенная бактериальная транслокация была отмечена у пациентов с острым инфарктом миокарда, при этом уровни LPS и D-лактата в крови были связаны с неблагоприятными исходами [94]. Кроме того, повышенные уровни ТМАО [48] были связаны с серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями через 30 дней после острого коронарного синдрома, независимо от уровня тропонина Т. Было показано, что ТМАО влияет на реактивность тромбоцитов, что может иметь значение для острых тромбозообразующих осложнений [96]. Следовательно, хотя анализ микробиома еще не готов для клинического использования в отделении неотложной помощи [77], микробиомзависимые биомаркеры, включая LPS и ТМАО, могут стать потенциальными терапевтическими мишенями у пациентов с ИБС.

Противоинфекционная терапия атеросклероза

Чтобы проверить гипотезу эффективности воздействия на инфекционные агенты, были проведены несколько испытаний противоинфекционной терапии на животных моделях атеросклеротических заболеваний, а также на людях.

Исследования на животных

Подавляющее большинство антиинфекционных исследований было сосредоточено на заражении *S. pneumoniae*. Макролидные антибиотики, нацеленные на *S. pneumoniae*, обладают противовоспалительными свойствами и теоретически могут способствовать стабильности атеросклеротических бляшек. Muhlestein и соавторы [57] инокулировали кроликам *S. pneumoniae* (в контроле с плацебо) и лечили этих животных азитромицином, оценивали развитие атеросклероза и утолщение интимы аорты. Они обнаружили, что *S. pneumoniae* ускоряет утолщение стенки интимы и степень атеросклероза аорты; при этом важно отметить, что лечение азитромицином уменьшало степень атеросклероза. Однако, эти данные были опровергнуты Rothstein и соавторами [57], которые сообщили об отсутствии влияния азитромицина на размер поражения аорты у мышей, инфицированных *S. pneumoniae* [57]. Madan и соавторы [57] исследовали эффект воздействия доксициклина на атеросклеротические поражения, вызванные *P. gingivalis*, на мышиную модель. Они обнаружили, что доксициклин снижает уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов, а также развитие атеросклеротических повреждений. Другие оценивали эффект лечения метронидазолом до инокуляции *P. gingivalis* и продемонстрировали значительное снижение циркулирующих маркеров воспаления и размера атеросклеротических повреждений у мышей, которые были предварительно обработаны [57]. Ayada и соавторы [57] изучали влияние инфекции *H. pylori* у мышей, и выяснили, что *Helicobacter pylori*

способствовала увеличению размера и толщины пораженной аорты по сравнению с неинфицированными контролями. Затем эти авторы указывали на снижение атерогенных эффектов H. pylori при лечении тройной лекарственной терапией (пласонопризол, амоксициллин, кларитромицин). Эти результаты исследований на животных вызывают интерес к изучению эффекта противомикробной терапии у людей.

Исследования у людей:

Возможная связь между противомикробной терапией и развитием или прогрессированием атеросклероза в исследованиях на животных привела к нескольким исследованиям на людях, чтобы исследовать возможную связь между противомикробной терапией и развитием атеросклероза у людей. Результаты некоторых основных испытаний приведены в таблице № 2.

Таблица 2.

Анибактериальные противоатеросклеротические вмешательства (N.V.K. Pothineni et al., 2017).

Исследование	Численность выборки	Антибиотик	Продолжительность лечения	Продолжительность наблюдения	Клинические данные	Результаты
CLARIFY	148	Кларитромицин	3 месяца	18 месяцев	ОКСбп ST	Снижение риска сс- событий
ACADEMIC	302	Азитромицин	3 месяца	2 года	ИБС	Нет снижения риска сс- событий
ACES	4012	Азитромицин	12 месяцев	4 года	ИБС	Нет снижения риска сс- событий
ANTIBIO	872	Рокситромицин	6 недель	1 год	ОИМ	Нет снижения риска сс- событий
AZACS	1439	Азитромицин	5 дней	6 месяцев	ОКС	Нет снижения риска сс- событий
ISAR-3	1020	Рокситромицин	1 месяц	6–12 месяцев	после ЧКВ	Не предупреждает рестеноз у пациентов с низким титром Ch. pneumoniae, снижение риска рестеноза у пациентов с высоким титром Ch. pneumoniae
PROVE IT TIMI	4162	Гатифроксацин	18 месяцев	2 года	ОКС	Нет снижения риска сс- событий
ROXIS	202	Рокситромицин	30 дней	6 месяцев	ОКСбпST	Нет снижения риска сс- событий
WIZARD	7724	Азитромицин	3 месяца	3 года	ИБС	Нет снижения риска сс- событий

ОКС, острый коронарный синдром; ОКСбпST, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ИБС, ишемическая болезнь сердца; ОИМ, острый инфаркт миокарда; ЧКВ, чрескожное коронарное вмешательство; сс-события, сердечно-сосудистые события.

Таблица № 2. Анибактериальные противоатеросклеротические вмешательства (N.V.K. Pothineni et al., 2017)

Study	Sample size	Antibiotic	Treatment duration	Follow-up duration	Clinical setting	Outcome
In support of anti-infective therapy preventing atherosclerosis						
CLARIFY	148	Clarithromycin	3 months	18 months	ACS (Non-Q)	Reduced risk of ischaemic CV events
Against anti-infective therapy preventing atherosclerosis						
ACADEMIC	302	Azithromycin	3 months	2 years	CHD	No reduction in CV events
ACES	4012	Azithromycin	12 months	4 years	CHD	No reduction in cardiac events
ANTIBIO	872	Roxithromycin	6 weeks	1 year	AMI	No reduction in cardiac events
AZACS	1439	Azithromycin	5 days	6 months	ACS	No reduction in ischaemic CV events
ISAR-3	1020	Roxithromycin	1 month	6–12 months	Post-PCI	No prevention of re-stenosis in patients with low C. pneumoniae titers; Reduced risk of restenosis in patients with high Chlamydia pneumoniae titers
PROVE IT TIMI	4162	Gatifloxacin	18 months	2 years	ACS	No reduction in cardiac events
ROXIS	202	Roxithromycin	30 days	6 months	ACS (Non-Q)	Reduced risk of death and reinfarction
WIZARD	7724	Azithromycin	3 months	3 years	CHD	No reduction in cardiac events

ACS, acute coronary syndrome; CHD, coronary heart disease; AMI, acute myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention.

Из таблицы № 2 видно, что большинство исследований противомикробной терапии на людях не показали какой-либо значительной кардиопротекции. Тем не менее, все испытания были неоднородными по выбору лечения, продолжительности и сердечно-сосудистых конечных точек. В начальных испытаниях на людях использовались короткие курсы лечения макролидными антибиотиками. Крупнейшими исследованиями антибиотикотерапии при атеросклерозе было PROVE IT TIMI (оценка правастатина или аторвастатина и противомикробная терапия) и ACES (исследование азитромицина и коронарных событий), и в каждом из них было зарегистрировано более 4000 пациентов. В исследовании ACES использовался азитромицин, в то время как в исследовании PROVE IT-TIMI использовался гатифлоксацин. Не было никакой разницы в конечных точках событий ишемической болезни сердца или сердечной смерти ни в одном из этих испытаний.

Во многих исследованиях было установлено, что среди вирусных инфекций ВГС и ВИЧ имеют значительную связь с ишемической болезнью сердца. Последние достижения в противовирусной терапии привели к возможности полного излечения от ВГС. Приводит ли достижение устойчивого вирусологического ответа к анти-ВГС-терапии к снижению атеросклеротических сердечно-сосудистых конечных точек – это вопрос, на который еще предстоит ответить. В эпоху терапии интерфероном исследования показали снижение частоты ишемического инсульта [отношение рисков (ОР) 0,62] и острых коронарных событий (ОР 0,77) у пациентов, которые достигли устойчивого вирусологического ответа в течение 8 лет наблюдения [28,29]. Влияние новых антивирусных схем, которые имеют гораздо более высокий уровень вирусологического клиренса, на конечные точки сердечно-сосудистой патологии еще предстоит изучить. У пациентов с ВИЧ влияние антиретровирусной терапии на сердечно-сосудистые исходы остается противоречивым. В рандомизированном исследовании «Стратегии управления антиретровирусной терапией» прерывание антиретровирусной терапии было связано с повышением уровня провоспалительных цитокинов и инфаркта миокарда, что позволяет предположить, что подавление вируса может привести к снижению воспаления и уменьшению количества неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [57]. Однако позднее большое проспективное исследование более чем 20 000 пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших антиретровирусную терапию, показало, что риск возникновения инфаркта миокарда был значительно выше у пациентов, получавших ингибиторы протеазы, даже после учета традиционных факторов риска ССЗ [67]. Этот повышенный сердечный риск был обусловлен метаболической дисрегуляцией, вызванной ингибитором протеазы. Будут ли ингибиторы протеазы, одобренные в настоящее время для лечения ВГС, иметь сходный профиль риска сердечно-сосудистых заболеваний, еще предстоит определить.

В целом, в большинстве клинических испытаний противомикробных препаратов выбор антибиотиков,

схемы лечения и продолжительность лечения были адекватными, но оставались неэффективными. Отрицательные результаты этих исследований подчеркивают недостаточность нашего понимания сложных биологических взаимодействий в патобиологии атеросклероза. Говорить с уверенностью о том, что инфекционные агенты, возможно, не являются неотъемлемыми виновниками прогрессирования атеросклероза, а скорее сосуществуют и случайно отмечаются в атеросклеротических бляшках, не представляется возможным. Так, согласно данным, представленным 31 августа 2019г. на Конгрессе Европейского общества кардиологов впервые была доказана роль микроорганизмов в дестабилизации атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и потенцирование микроорганизмами развития острого коронарного синдрома (ОКС). В исследование были включены 30 пациентов с ОКС и 10 пациентов с ИБС и стабильной стенокардией. У всех участников с баллонов для ангиопластики и из образцов фекалий был выделен спектр живущих там микроорганизмов. Показано, что реакция воспаления в бляшках коронарных артерий развивалась при нарушении состава микрофлоры. У пациентов с ОКС в бляшках определялось повышенное количество бактерий типа Firmicutes, Fusobacteria и Actinobacteria, а у пациентов со стабильной ИБС – Proteobacteria и Bacteroidetes. Интересно, что развитие ОКС ассоциировалось не только с изменениями набора микроорганизмов в самих бляшках, но и с отличиями в составе кишечной микрофлоры. Патогенными были признаны бактерии типов Actinobacteria и Proteobacteria в атеросклеротических бляшках и бактерии типов Bacteroidetes и Firmicutes в кишечнике. Авторы также обратили внимание на исследование, показавшее ассоциацию частоты развития ОКС и кариеса зубов, что может быть объяснено дальнейшими исследованиями через нарушение микрофлоры атеросклеротических бляшек и полости рта. Хотя мощь исследования была небольшой, исследователи делают вывод, что по крайней мере у некоторых пациентов работает еще один механизм развития ОКС. В дальнейшем у этих пациентов планируется изучить эффект антибактериальной терапии против выявленных возбудителей [63].

Тем не менее, некоторые аргументы, объясняющие относительную неэффективность испытаний антибиотиков в снижении атеросклеротических конечных точек, могут быть оправданы. Первое, это наличие персистирующей низкоактивной инфекции, которая не реагирует на антибактериальную терапию, однако может способствовать прогрессированию атеросклероза. Во-вторых, конечными точками в большинстве клинических испытаний были сердечно-сосудистые конечные точки у пациентов с установленным сосудистым заболеванием, которое может или не может быть изменено антибиотикотерапией. В-третьих, проблема устойчивости к антибиотикам при частом использовании данной терапии при других, ранее имеющих, воспалительных заболеваниях не может быть должным

образом решена. Таким образом, хотя эксперименты на животных и несколько небольших клинических испытаний на людях показали многообещающую роль антибиотикотерапии, более масштабные исследования, как правило, были отрицательными.

Вакцинация и атеросклероз

Как обсуждалось выше, различные инфекции связаны с развитием и прогрессированием атеросклероза. Эта «гипотеза инфекции» поддается возможному изменению атеросклеротического процесса посредством лечения или профилактики инфекций. Учитывая это взаимодействие между инфекциями и атеросклерозом, несколько исследователей изучили влияние прививок против этих организмов на атеросклеротический процесс [65]. На моделях с животными было достоверно установлено прогрессирование АС вследствие воздействия *P. gingivalis*, в то время как иммунизация против него вызывала ослабление атеросклероза [57]. *Koizumi и соавторы* [57] продемонстрировали уменьшение размера атеросклеротического поражения аорты у мышей, инфицированных *P. gingivalis*, и снижение концентрации циркулирующих воспалительных цитокинов. *Streptococcus pneumoniae* - еще одна бактерия, которая связана с атеросклерозом [57], иммунизация против *S. pneumoniae* достоверно способствовала снижению накопления ЛПНП и соответственно уменьшению атеросклеротического поражения [19,57].

Обнадеживающие результаты исследований на животных привели к клинической оценке вакцин как средства снижения атеросклеротических сердечных событий. Противопневмококковая вакцинация в ряде исследований дала противоречивые данные, и в результате не смогла выявить достоверного положительного противоатеросклеротического воздействия [57,79]. Наиболее эффективной в отношении сердечно-сосудистых исходов оказалась вакцина против гриппа. Повышенная смертность и большее количество зарегистрированных случаев инфаркта миокарда отмечались в течение сезона гриппа [26]. Хотя механизм действия неизвестен, некоторые исследования показывают, что вакцинация против гриппа приводит к снижению сердечно-сосудистых событий, таких как острая ишемия, повторная госпитализация после ИМ и сердечно-сосудистая смерть [40,57,62,81]. Данные мета-анализа позволили в дальнейшем эффективно использовать вакцинацию против гриппа для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий в США. Также, нет никаких доказательств негативного воздействия противогриппозной вакцины на реципиентов [33]. Американская кардиологическая ассоциация и Американский колледж кардиологов в настоящее время выступают за его использование противогриппозной вакцинации для вторичной профилактики сосудистых катастроф у лиц с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями (класс I, уровень B) [49].

В отличие от вакцинации против экзогенных антигенов, обнаруженных на микробах, описанных выше, были проведены многочисленные исследования, посвященные вакцинации против эндогенных

антигенов. Наиболее часто изучаемые антигены включают нативный или модифицированный гомологичный ЛПНП, поскольку ЛПНП имеет наиболее сильную причинную связь с атеросклерозом. Иммунизация экспериментальных животных гомологичными нативными или модифицированными ЛПНП показала снижение атеросклеротического повреждения. Являясь основным компонентом ЛПНП, ApoB100 стал привлекательной мишенью для разработки антиатеросклеротической вакцины и способствовал значительным исследованиям в этой области [41,65].

Заключение:

Существует тесная эпидемиологическая связь между инфекциями и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хронические инфекции и атеросклероз имеют многократные биологические механизмы с многочисленными экспериментальными данными, подтверждающими проатеросклеротическую природу различных бактериальных и вирусных инфекций. Несмотря на статистическую корреляцию между инфекционными агентами и сердечно-сосудистыми заболеваниями, противинфекционная терапия не смогла дать положительных результатов в борьбе с атеросклерозом. Ввиду отрицательных результатов клинических испытаний эффективности антибактериальной терапии на сердечно-сосудистые исходы, энтузиазм в отношении разработок противинфекционных методов лечения атеросклероза уменьшился. Однако последние данные, прозвучавшие на конгрессе Европейского общества кардиологов в августе 2019г., в отношении роли микроорганизмов в дестабилизации атеросклеротических бляшек, определение патогенных бактерий типа Firmicutes, Fusobacteria и Actinobacteria, Proteobacteria и Bacteroidetes, способствует новым исследованиям в этой области. В этой связи разработка новых противинфекционных методов терапии ССЗ может быть многообещающей.

Вклад авторов:

Мадиева М.И. - поиск литературы, написание манускрипта, работа с редакцией.

Абильмажинова Г.Д. - научное консультирование.

Конфликт интересов - авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование - при проведении данной работы не было финансирования каким-либо сторонними организациями и медицинскими представительствами.

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

Литература:

1. Бекбергенова Ж.Б., Умбетжанова А.Т. Оценка риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: адаптированное клиническое руководство. Республиканский центр развития здравоохранения РК, Нур-Султан, 2019. 72 с.

2. Купрюшин А. С., Чудаева Д. Г., Федорова М. Г., Латынова И. В., Вишнякова Ж. С., Купрюшина Н. В., Ефимов А.А. Современные представления о роли микроорганизмов в индуцировании и развитии

атеросклероза (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. № 12 (2). С. 113-117.

3. Мединформ. Медицинская статистика, 2018. URL: <http://www.medinfo.kz> (дата обращения 1.04.2020).

4. *Adinolfi L.E., Restivo L., Zampino R., Guerrera B., Lonardo A., Ruggiero L., Riello F., Loria P., Florio A.* Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis // *Atherosclerosis*, 2012. Vol. 221. Issue 2. P. 496–502.

5. *Afsar B., Vaziri N., Aslan G., Tarim K., Kanbay M.* Gut hormones and gut microbiota: implications for kidney function and hypertension // *J Am Soc Hypertens*, 2016. № 10. P. 954–961.

6. *Ahola T.L., Kantola I.M., Puukka P., Kattainen A., Klaukka T., Reunanen A., Jula A.M.* Positive change in the utilization of antihypertensive and lipid-lowering drugs among adult CHD patients in Finland: results from a large national database between 2000 and 2006 // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.*, 2010. № 17. P. 477–485.

7. *Allayee H., Hazen S.L.* Contribution of gut bacteria to lipid levels // *Circ Res.*, 2015. № 117. P. 750–754.

8. Asia Pacific Cohort Studies C Impact of cigarette smoking on the relationship between body mass index and coronary heart disease: a pooled analysis of 3264 stroke and 2706 CHD events in 378579 individuals in the Asia Pacific region // *BMC Public Health*, 2009. № 9, P. 294.

9. *de Andrade J. et al.* The effect of thiamine deficiency on inflammation, oxidative stress and cellular migration in an experimental model of sepsis // *J Inflamm (Lond)*, 2014. № 11. P. 11.

10. *Blum A.* Helicobacter pylori and atherosclerosis // *Isr Med Assoc J.*, 2015. № 17. P. 396–402.

11. *Cai Y., Kobayashi R., Hashizume-Takizawa T.K.-O.T.* Porphyromonas gingivalis infection enhances Th17 responses for development of atherosclerosis // *Arch Oral Biol*, 2014. № 59. P. 1183–1191.

12. *Campbell L.A., Lee A.W., Rosenfeld M.E., Kuo C.C.* Chlamydia pneumoniae induces expression of pro-atherogenic factors through activation of the lectin-like oxidized LDL receptor-1 // *Pathog Dis.*, 2013. № 69. P. 7195–7197.

13. *Campbell L.A., Rosenfeld M.E.* Infection and atherosclerosis development // *Archives of Medical Research Journal*, 2015. Vol. 46. Issue 5. P. 339–350.

14. *Cassol E., Cassetta L., Alfano M., Poli G.* Macrophage polarization and HIV-1 infection // *J Leukoc Biol*, 2010. № 87. P. 599–608.

15. *Chattergoon M.A., Lattanich R., Quinn J., Winter M.E., Buckheit 3rd R.W., Blankson J.N., Pardoll D., Cox A.L.* HIV and HCV activate the inflammasome in monocytes and macrophages via endosomal Toll-like receptors without induction of type 1 interferon // *PLoS Pathog*, 2014. № 10(5).

16. *Chistiakov D.A., Bobryshev Y.V., Kozarov E., Sobenin I.A., Orekhov A.N.* Role of gut microbiota in the modulation of atherosclerosis-associated immune response // *Front Microbiol.*, 2015. № 6. P. 671.

17. *Du Y., Zhang G., Liu Z.* Human cytomegalovirus infection and coronary heart disease: a systematic review // *Virology journal*, 2018. № 15(1). P. 31.

18. *Filardo S., Di Pietro M., Farcomeni A., Schiavoni G., Sessa R.* Chlamydia pneumoniae-mediated inflammation in atherosclerosis: a meta-analysis // *Mediat Inflamm.*, 2015. № 2015. P. 378–658.

19. *Frostegard J.* Low level natural antibodies against phosphorylcholine: a novel risk marker and potential mechanism in atherosclerosis and cardiovascular disease // *Clin Immunol*, 2010. № 134. P. 47–54.

20. *Fu J. et al.* The gut microbiome contributes to a substantial proportion of the variation in blood lipids // *Circ Res.*, 2015. № 117. P. 817–824.

21. *Gao N., Yuan Z., Tang X., Zhou X., Zhao M., Liu L., Ji J., Xue F., Ning G., Zhao J. et al.* Prevalence of CHD-related metabolic comorbidity of diabetes mellitus in northern Chinese adults: the REACTION study // *J Diabetes Complicat.*, 2016. № 30. P. 199–205.

22. *Gregory J.C. et al.* Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation // *J Biol Chem.*, 2015. № 290. P. 5647–5660.

23. *Guo H., Gao J., Taxman D.J., Ting J.P.Y., Su L.* HIV-1 infection induces interleukin-1b production via TLR8 protein-dependent and NLRP3 inflammasome mechanisms in human monocytes // *J Biol Chem*, 2014. № 289. P. 21716–21726.

24. *Haidari M., Wyde P.R., Litovsky S., Vela D., Ali M., Casscells S.W., Madjid M.* Influenza virus directly infects, inflames, and resides in the arteries of atherosclerotic and normal mice // *Atherosclerosis*, 2010. Vol.208. P. 90–96.

25. *He C., Yang Z., Lu N.H.* Helicobacter pylori-an infectious risk factor for atherosclerosis? // *J Atheroscler Thromb*, 2014. № 21. P. 1229–1242.

26. *Hebsur S., Vakil E., Oetgen W.J., Kumar P.N., Lazarous D.F.* Influenza and coronary artery disease: exploring a clinical association with myocardial infarction and analyzing the utility of vaccination in prevention of myocardial infarction // *Cardiovasc Med*, 2014. № 15. P. 168–175.

27. *Heybar H., Alavi S.M., Farashahi Nejad M., Latifi M.* Cytomegalovirus infection and atherosclerosis in candidate of coronary artery bypass graft // *Jundishapur J Microbiol*, 2015. № 8(3).

28. *Hsu Y.C., Ho H.J., Huang Y.T., Wang H.H., Wu M.S., Lin J.T., Wu C.Y.* Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection // *Gut*, 2015. № 64. P. 495–503.

29. *Hsu Y.C., Lin J.T., Ho H.J., Kao Y.H., Huang Y.T., Hsiao N.W., Wu M.S., Liu Y.Y., Wu C.Y.* Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients // *Hepatology*, 2014. № 59. P. 1293–1302.

30. *Huang C.Y., Shih C.M., Tsao N.W., Lin Y.W., Shih C.C., Chiang K.H., Shyue S.K., Chang Y.J., Hsieh C.K., Lin F.Y.* The GroEL protein of Porphyromonas gingivalis regulates atherogenic phenomena in endothelial cells mediated by upregulating toll-like receptor 4 expression // *Am J Transl Res*, 2016. № 8. P. 384–404.

31. *Jeong S.J., Ku N.S., Han S.H., Choi J.Y., Kim C.O., Song Y.G., Kim J.M.* Anti-cytomegalovirus antibody levels are associated with carotid atherosclerosis and

inflammatory cytokine production in elderly Koreans // *Clin Chim Acta.*, 2015. № 445. P. 65–69.

32. Jie Z., Xia H., Zhong S.L., Feng Q., Li S., Liang S. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease // *Nat Commun.*, 2017. № 8(1). P. 845.

33. Kang M.Y., Hong Y.C. Inter-correlation between working hours, sleep duration, obesity, and 10-year risk for CHD // *Am J Ind Med.*, 2016. № 59. P. 338–339.

34. Kang S.G., Chung W.C., Song S.W., Joo K.R., Lee H., Kang D., Lee J.S., Lee K.M. Risk of atherosclerosis and helicobacter pylori infection according to CD14 Promotor polymorphism in healthy Korean population // *Gastroenterol Res Pract.*, 2013. № 2013. P. 570–597.

35. Karbach S.H. et al. Gut microbiota promote angiotensin II–induced arterial hypertension and vascular dysfunction // *J Am Heart Assoc.*, 2016. № 5. P. 9.

36. Karbasi-Afshar R., Khedmat H., Izadi M. Helicobacter pylori infection and atherosclerosis: a systematic review // *Acta Med Iran.*, 2015. № 53. P. 78–88.

37. Karlsson F.H. et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome // *Nat Commun*, 2012. № 3. P. 1245.

38. Karlsson F.H., Fak F., Nookaew I., Tremaroli V., Fagerberg B., Petranovic D. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome // *Nat Commun.*, 2012. № 3. P. 1245.

39. Kazemian N., Mahmoudi M., Halperin F., Wu J.C., Pakpour S. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges // *Microbiome*, 2020. № 8. P. 36–37.

40. Kim S. et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure // *Clin Sci (Lond)*, 2018. № 132. P. 701–718. 81

41. Kimura T., Tse K., Sette A., Ley K. Vaccination to modulate atherosclerosis // *Autoimmunity*, 2015. № 48. P. 152–160.

42. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., Sheehy B.T. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis // *Nat Med.*, 2013. № 19(5). P. 576–585.

43. Kreutmayer S., Csordas A., Kern J., Maass V., Almanzar G., Offtendering M., Ollinger R., Maass M., Wick G. Chlamydia pneumoniae infection acts as an endothelial stressor with the potential to initiate the earliest heat shock protein 60-dependent inflammatory stage of atherosclerosis // *Cell Stress Chaperones*, 2013. № 18. P. 259–268.

44. Kucharska-Newton A., Griswold M., Yao Z.H., Foraker R., Rose K., Rosamond W., Wagenknecht L., Koton S., Pompeii L., Windham B.G. Cardiovascular disease and patterns of change in functional status over 15 years: findings from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // *J Am Heart Assoc.*, 2017. № 6(3).

45. Kwagyan J., Retta T.M., Ketete M., Bettencourt C.N., Maqbool A.R., Xu S., Randall O.S. Obesity and cardiovascular diseases in a high-risk population: evidence-based approach to CHD risk reduction // *Ethn Dis.*, 2015. № 25. P. 208–213.

46. Lebedeva A.M., Shpektor A.V., Vasilieva E.Y., Margolis L.B. Cytomegalovirus Infection in Cardiovascular Diseases // *Biochemistry Moscow*, 2018. № 83. P. 1437–1447.

47. Lei L., Li H., Yan F., Li Y., Xiao Y. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide alters atherosclerotic-related gene expression in oxidized low-density-lipoprotein-induced macrophages and foam cells // *J Periodontol Res*, 2011. № 46. P. 427–437.

48. Li X.S., Obeid S., Klingenberg R., Gencer B., Mach F., Raber L. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors // *Eur Heart J.*, 2017. № 38(11). P. 814–824.

49. Lin G.M., Li Y.H., Lai C.P., Lin C.L., Wang J.H. The obesity-mortality paradox in elderly patients with angiographic coronary artery disease: a report from the ET-CHD registry // *Acta Cardiol.*, 2015. № 70. P. 479–486.

50. Lockyer M. Women with diabetes at greater risk of CHD than men // *Practitioner*, 2014. № 258. P. 7

51. Logue J. Obesity is an independent risk factor for death from CHD // *Practitioner*, 2011. № 255. P. 5.

52. Louboutin J-P., Agrawal L., Reyes BAS., Van Bockstaele E.J., Strayer D.S. HIV-1 gp120-induced injury to the blood-brain barrier: role of metalloproteinases 2 and 9 and relationship to oxidative stress // *J Neuropathol Exp Neurol*, 2010. № 69. P. 801–816.

53. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics // *Bioessays*, 2011. № 33. P. 574–581.

54. Mahmoodpoor F., Saadat Y.R., Barzegari A., Ardalan M., Vahed S.Z. The impact of gut microbiota on kidney function and pathogenesis // *Biomed Pharmacother*, 2017. № 93. P. 412–419.

55. Matey-Hernandez M.L. et al. Genetic and microbiome influence on lipid metabolism and dyslipidemia // *Physiol Genomics*, 2018. № 50. P. 117–26.

56. Mitra S. et al. In silico analyses of metagenomes from human atherosclerotic plaque samples // *Microbiome*, 2015. № 3. P. 38.

57. Naga Venkata K. Pothineni, Swathi Subramany, Kevin Kuriakose, Lily F. Shirazi, Francesco Romeo, Prediman K. Shah, Jawahar L. Mehta, Liuba P., Muhlestein J.B., Rothstein N.M., Blessing E., Madan M., Amar S., Ayada K., Miyamoto T., Koizumi Y., Caligiuri G. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. Review // *European Heart Journal*, 2017. Vol. 38. Issue 4. P. 3195–3201.

58. Nakaya K., Ikewaki K. Microbiota and HDL metabolism (Part 1) // *Curr Opin Lipidol.*, 2018. № 29: P. 18–23.

59. Nakaya K., Ikewaki K. Microbiota and HDL metabolism (Part 2) // *Curr Opin Lipidol*, 2018. № 29. P. 23–27.

60. Pant S., Deshmukh A., GuruMurthy G. S., Pothineni N. V., Watts T. E., Romeo F., Mehta J.L. // Inflammation and Atherosclerosis—Revisited. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 2014. № 19(2). P. 170–178.

61. Patil K., Campbell L.A., Rosenfeld M.E., Paik J., Brabb T., O'Brien K.D., Maggio-Price L., Hsu C.C. Effects of Murine Norovirus on Chlamydia pneumoniae-accelerated

atherosclerosis in ApoE(-/-) mice // *Comp Med.*, 2016. № 66. P. 188–196.

62. *Phrommintikul A., Kuanprasert S., Wongcharoen W., Kanjanavanit R., Chaiwarith R., Sukonthasarn A.* Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome // *Eur Heart J.*, 2011. № 32. P. 1730–1735.

63. *Pisano E.* A different microbial signature in plaque and gut of patients presenting with ACS: a possible role for coronary instability // *ESC Congress, Paris, 31 August, 2019.*

64. *Rosenfeld M.E.* Inflammation and atherosclerosis: direct versus indirect mechanisms // *Curr Opin Pharmacol Journal*, 2013. № 13. P. 154–160.

65. *Shah P.K., Chyu K.Y., Dimayuga P.C., Nilsson J.* Vaccine for atherosclerosis // *J Am Coll Cardiol*, 2014. № 64. P. 2779–2791.

66. *Shimizu R., Torii H., Yasuda D., Hiraoka Y., Furukawa Y., Yoshimoto A., Iwakura T., Matsuoka N., Tomii K., Kohara N. et al.* Comparison of serum lipid management between elderly and non-elderly patients with and without coronary heart disease (CHD) // *Prev Med Rep.*, 2016. № 4. P. 192–198.

67. *Smith C., Sabin C.A., Lundgren J.D., Thiebaut R., Weber R., Law M., Monforte A., Kirk O., Friis-Møller N., Phillips A., Reiss P., El Sadr W., Pradier C., Worm S.W.* Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study // *AIDS*, 2010. № 24. P. 1537–1548.

68. *Sonnenburg J.L., Backhed F.* Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism // *Nature*, 2016. № 535. P. 56–64.

69. *Sorrentino R., Yilmaz A., Schubert K., Crother T.R., Pinto A., Shimada K., Arditi M., Chen S.* A single infection with *Chlamydia pneumoniae* is sufficient to exacerbate atherosclerosis in ApoE deficient mice // *Cell Immunol.*, 2015. № 294. P. 25–32.

70. *Southerland J.H., Moss K., Taylor G.W., Beck J.D., Pankow J., Gangula P.R., Offenbacher S.* Periodontitis and diabetes associations with measures of atherosclerosis and CHD // *Atherosclerosis*, 2012. № 222. P. 196–201.

71. *Tang W.H., Kitai T., Hazen S.L.* Gut microbiota in cardiovascular health and disease // *Circ Res.*, 2017. № 120. P. 1183–1196.

72. *Tang W.H., Wang Z., Kennedy D.J., Wu Y., Buffa J.A., Agatsuma-Boyle B.* Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease // *Circ Res.*, 2015. № 116(3). P. 448–455.

73. *Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B., Fu X.* Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk // *N Engl J Med.*, 2013. № 368(17). P. 1575–1584.

74. *Tang W.H.W., Hazen S.L.* The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease // *J Clin Invest.*, 2014. № 124. P. 4204–4211.

75. *Theodoropoulos K., Mennuni M.G., Sartori S., Meelu O.A., Yu J., Baber U., Stefanini G.G., Mastoris I., Moreno P., Dangas G.D., Mehran R., Sharma S.K., Kini A.S.* Quantitative angiographic characterisation of coronary artery disease in patients with human immunodeficiency

virus (HIV) infection undergoing percutaneous coronary intervention // *EuroIntervention*, 2017. № 12. P. 1757–1765.

76. *Tomoya Yamashita, Takuo Emoto, Naoto Sasaki, Ken-ichi Hirata.* Gut Microbiota and Coronary Artery Disease // *International Heart Journal*, 2016. Vol. 57 Issue 6 P. 663–671.

77. *Troset M.* Gut microbiota and acute coronary syndromes: ready for use in the emergency room? // *Eur Heart J.*, 2017. № 38(11). P. 825–827.

78. *Trøseid M., Andersen G.Ø., Broch K., Hov J.R.* The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions // *EBioMedicine*, 2020. № 52. P. 102–649.

79. *Tseng H.F., Slezak J.M., Quinn V.P., Sy L.S., Van den Eeden S.K., Jacobsen S.J.* Pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction and stroke in men // *Jama*, 2010. № 303. P. 1699–1706.

80. *Tuomisto S., Huhtala H., Martiskainen M., Goebeler S., Lehtimäki T., Karhunen P.J.* Age-dependent association of gut bacteria with coronary atherosclerosis: Tampere Sudden Death Study // *PLoS One*. 2019. № 14(8).

81. *Udell J.A., Zawi R., Bhatt D.L., Keshtkar-Jahromi M., Gaughran F., Phrommintikul A., Ciszewski A., Vakili H., Hoffman E.B., Farkouh M.E., Cannon C.P.* Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis // *JAMA*, 2013. № 310. P. 1711–1720.

82. *Wang Z., Cai J., Zhang M., Wang X., Chi H., Feng H., Yang X.* Positive expression of human cytomegalovirus Phosphoprotein 65 in atherosclerosis // *Biomed Res Int.*, 2016. № 2016. P.7.

83. *Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S., Dugar B.* Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease // *Nature*, 2011. № 472(7341). P. 57–63.

84. *Weber C., Shantsila E., Hristov M., Caligiuri G., Guzik T., Heine G.H., Hofer I.E., Monaco C., Peter K., Rainger E. et al.* Role and analysis of monocyte subsets in cardiovascular disease // Joint consensus document of the European Society of Cardiology (ESC) working groups “Atherosclerosis & Vascular Biology” and “thrombosis” *Thromb Haemost.*, 2016. № 116. P. 626–637.

85. World Health Organization. URL: who.int>gho/publications/world_health, 2017/en/1 (дата обращения 1.04.2020).

86. *Xu Y., Wang Q., Liu Y., Cui R., Lu K., Zhao Y.* Association between helicobacter pylori infection and carotid atherosclerosis in patients with vascular dementia // *J Neurol Sci.*, 2016. № 362. P. 73–77.

87. *Yamaguchi Y., Kurita-Ochiai T., Kobayashi R., Suzuki T., Ando T.* Activation of the NLRP3 inflammasome in *Porphyromonas gingivalis*-accelerated atherosclerosis // *Pathog Dis*, 2015; P.73.

88. *Yang T. et al.* Gut dysbiosis is linked to hypertension // *Hypertension*, 2015. № 65. P.1331–40.

89. *Yazouli L.E., Criscuolo A., Hejazi H., Bouaata M., Elmdaghri N., Alami A.A., Amraoui A., Dakka N., Radouani F.* Molecular characterization of *Chlamydia pneumoniae* associated to atherosclerosis // *Pathog Dis.*, 2017. № 75. P.4.

90. *Yin J. et al.* Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine-N-oxide level in patients with large-

artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack // *J Am Heart Assoc.*, 2015. № 4. P 11.

91. Zafiratos M.T., Manam S., Henderson K.K., Ramsey K.H., Murthy A.K. CD8+ T cells mediate Chlamydia pneumoniae-induced atherosclerosis in mice // *Pathog Dis.*, 2015. № 73(7).

92. Zhang J., Liu Y.Y., Sun H.L., Li S., Xiong H.R., Yang Z.Q., Xiang G.D., Jiang X.J. High human cytomegalovirus IgG level is associated with increased incidence of diabetic atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients // *Med Sci Monit.*, 2015. № 21. P. 4102–4110.

93. Zhao X., Bu D.X., Hayfron K., Pinkerton K.E., Bevins C.L., Lichtman A., Wiedeman J. A combination of secondhand cigarette smoke and Chlamydia pneumoniae accelerates atherosclerosis // *Atherosclerosis*, 2012. № 222. P. 59–66.

94. Zhou X., Li J., Guo J., Geng B., Ji W., Zhao Q. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction // *Microbiome*, 2018. № 6(1). P. 66.

95. Zhu Q., Gao R., Zhang Y., Pan D., Zhu Y., Zhang X. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease // *Physiol Genomics*, 2018. № 50(10). P. 893–903.

96. Zhu W., Gregory J.C., Org E., Buffa J.A., Gupta N., Wang Z. Gut microbial metabolite TMAO enhances

platelet hyperreactivity and thrombosis risk // *Cell.*, 2016. № 165(1). P. 111–124.

References:

1. Bekbergenova Zh.B., Umbetzhanova A.T. Otsenka riska i provilaktika cerdetschno-cocudictykh zabolowanii: adaptirovannoe klinitscheckoe rukowodctwo [Risk Assessment and Cardiovascular Disease Prevention: Adapted Clinical Guidelines]. *Respublikanckii tsentr raswitiya zdrowookhraneniya RK* [Center for Health Development of the Republic of Kazakhstan], Nur-Cultan, 2019. 72 p. [in Russian]

2. Kuprjuschin A. C., Tschudaewa D. G., Vedorowa M. G., Latynowa I. W., Wischnjakowa Zh. C., Kuprjuschina N. W., Evimow A.A. Cowremennye predctawleniya o roli mikroorganizmow w indutsirowanii i razwitii aterockleroza (obzor) [Modern views on the influence of microorganisms in the induction and development of atherosclerosis (review)]. *Caratowckii nautschno-meditsinckii zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research] 2016. № 12 (2). P. 113-117. [in Russian]

3. *Medinform. Meditsinckaya ctatistika* [Medinform. Medical statistics] 2018. URL: <http://www.medinfo.kz> (accessed 1.04.2020). [in Russian]

Контактная информация:

Мадиева Майра Изматовна – магистр медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней Павлодарского филиала НАО «Медицинский университет Семей», г.Павлодар, Республика Казахстан.

Почтовый индекс: Республика Казахстан, 140000, г. Павлодар, ул. Донентаева – 18.

E-mail: madieva_majra@mail.ru

Телефон: +8-747-438-42-56

Получена: 29 марта 2020 / Принята: 12 апреля 2020 / Опубликовано online: 30 июня 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.008

УДК 616.24-005.6+617.5

ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЭМБОЛИЗМ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ И ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Сауле А. Исаханова, <https://orcid.org/0000-0001-5231-3891>

Кафедра госпитальной терапии, НАО «Медицинский университет Семей»,
г. Семей, Республика Казахстан

Резюме

Введение: Венозные тромбозы, является третьей ведущей причиной смерти во всем мире. Несмотря на широкое внимание к проблеме, коварство патологии заключается в низкой диагностической ценности предварительных тестов, проведенных до начала какой-либо патологии (онкология, хирургическое вмешательство, роды и другие), низким эффектом от проведения неспецифических мероприятий, высоким процентом летальности и осложнений в ближайшие и отдаленные сроки. Длительные и массивные хирургические вмешательства и травматологические операции являются одной из ведущих причин развития венозных тромбозов и летальности у пациентов молодого и среднего возраста, при отсутствии других ведущих причин.

Цель: поиск современных источников информации о механизмах развития венозных тромбозов, их профилактики и лечении при хирургических и травматологических вмешательствах.

Стратегия поиска: Нами были изучены результаты оригинальных исследований, клинических исследований, в том числе контролируемых и рандомизированных, систематических обзоров и мета-анализов, полученные в результате отклика на ключевые слова: «venous thromboembolism», «venous thromboembolism in surgeon», «venous thromboembolism in traumatology», «prevention of venous thromboembolism», «treatment of venous thromboembolism», «outcomes of venous thromboembolism» индексируемые в базах данных PubMed, Medline, Scopus, Trip Database. Глубина поиска составила 7 лет. Критериями включения являлись статьи, освещающие вопросы современной диагностики тромбозов в хирургической практике. Исключены - освещающие тромбозы при акушерской патологии, онкологии и заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Поиск по ключевым словам и основным критериям включения и исключения выдал результаты 782 работ. В окончательный анализ включены 59 из них.

Результаты: Современные руководства по профилактике и лечению венозных тромбозов, рассматривают в качестве претестовой шкальную оценку, которая проводится на различных шкалах и является основой для выявления групп пациентов, с повышенным риском тромбообразования. Отмечается, что тесты, популярные десятилетие назад, при оценке временем потеряли свою актуальность и не должны выступать как четкие критерии начавшегося эпизода тромбоза. Подходы к медикаментозной терапии претерпели изменения с внедрением в практику новых видов лекарственных веществ.

Ключевые слова: венозный тромбоз, венозный тромбоз в хирургии, венозный тромбоз в травматологии, профилактика венозного тромбоза, лечение венозного тромбоза, исходы при венозном тромбозе.

Abstract

VENOUS THROMBOEMBOLISM IN SURGICAL AND TRAUMATOLOGICAL PRACTICE. LITERATURE REVIEW

Saule A. Issakhanova, <https://orcid.org/0000-0001-5231-3891>

Department of Hospital Therapy, NPJSC "Semey Medical University",
Semey, Republic of Kazakhstan

Introduction: Venous thromboembolism is the third leading cause of death worldwide. Despite the wide attention to the problem, the insidiousness of pathology lies in the low diagnostic value of preliminary tests performed before the onset of any pathology (oncology, surgery, childbirth and others), low effect of non-specific measures, and a high percentage of mortality and complications in the coming and remote dates. In the absence of other leading causes long and massive surgical interventions and traumatological operations are one of the leading causes of venous thrombosis and mortality in young and middle-aged patients.

The aim: The main objective of the review is to search for modern sources of information on the mechanisms of development of venous thrombosis of their prevention and treatment during surgical and traumatological interventions.

Search strategy: We studied the results of original researches, clinical trials, including controlled and randomized, systematic reviews and meta-analyses, are indexed in PubMed, Medline, Scopus, Trip Database and obtained as a result of

response to the keywords: “venous thromboembolism”, “venous thromboembolism in surgeon”, “venous thromboembolism in traumatology”, “Prevention of venous thromboembolism”, “treatment of venous thromboembolism”, “outcomes of venous thromboembolism”. The search depth was 7 years. The inclusion criteria were articles covering the current diagnosis of thromboembolism in surgical practice. Excluded - illuminating thromboembolism with obstetric pathology, oncology and diseases of the cardiovascular system. Search by keywords and main inclusion and exclusion criteria yielded the results of 782 works. The final analysis included 59 of them.

Results: Modern guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism, consider as a pre-test assessment mandatory scale assessment, which is carried out on various scales and use for identifying groups of patients with an increased risk of thrombosis. It is noted that the tests that were popular a decade ago have lost their relevance in the assessment of time and should not act as clear criteria for the beginning of an episode of thrombosis.

Keyword: *venous thromboembolism, venous thromboembolism in surgeon, venous thromboembolism in traumatology, prevention of venous thromboembolism, treatment of venous thromboembolism, outcomes of venous thromboembolism.*

Түйіндеме

ХИРУРГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ТРАВМАТОЛОГИЯЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕ ВЕНОЗДЫҚ ТРОМБОЭМБОЛИЯ. ӘДЕБИ ШОЛУ

Сауле А. Исаханова, <https://orcid.org/0000-0001-5231-3891>

Госпитальды терапия кафедрасы, КеАҚ «Семей медициналық университеті»,
Семей қаласы, Қазақстан Республикасы.

Әзектілігі: Бүкіл әлемдегі барлық өлімдердің себептері арасында - веналық тромбоземболия үшінші орында орналасқан. Мәселеге үлкен көңіл аударғанмен веналық тромбоземболия ауырлығы, оны кез-келген патология басталуына дейін (онкология, хирургия, босану және басқалар) алдын ала жүргізілген диагностикалық шаралар кезінде анықтау жиілігі өте төмен. Сонымен қатар, бұл патология кезінде арнайы емес жүргізілген іс-әрекеттер нәтижесі төмен, өлім және әр түрлі жақын не алыстаған асқынулар дамуы жиілігі жоғары. Жас және орта жастағы науқастарда басқа негізгі себептер болмаған кезде, веноздық тромбоз және өлімге әкелетін негізгі себептерінің бірі - ұзақ және ауқымды хирургиялық араласулар және травматологиялық операциялар болып саналады.

Жұмыс мақсаты: Шолудың негізгі мақсаты хирургиялық және травматологиялық араласулар кезінде, веноздық тромбоздың алдын алу, емдеу және даму механизмдерін зерттеу туралы заманауи ақпарат көздерін іздеу болып табылады.

Іздеу әдістері: PubMed, Medline, Scopus, Trip Database деректер базаларында 7 жыл аралығында шығарылған «веноздық тромбоземболия», «хирургиядағы веноздық тромбоземболия», «травматологиядағы веноздық тромбоземболия», «веноздық тромбоземболияны алдын-алу», «веноздық тромбоземболияны емдеу», «веноздық тромбоземболияның салдары» атты түйінді сөздеріне жауап алу нәтижесінде, алынған бастапқы зерттеулердің, клиникалық зерттеулердің, оның ішінде бақыланатын және рандомизацияланған, жүйелі шолулар мен мета-анализдердің нәтижелерін зерттедік. Хирургиялық тәжірибедегі тромбоземболияның диагностикасының және емінің заманауи жолдарын анықтайтын баспалар еңгізу критериялары болып табылды, сонымен бірге, акушерлік патология, онкология, жүрек-қантaмыр жүйесінің аурулары кезінде тромбоземболияны баяндайтын баспалар, іздеуден алынды. 782 табылған мақалалардан соңғы зерттеуге 59-ы кірді.

Зерттеу нәтижесі: Веноздық тромбоземболияның алдын-алу және емдеудің заманауи нұсқаулары, оны тестке дейінгі бағалау шкаласы түрінде қарастырады. Сонымен қатар, бұл шкала тәжірибеде тромбоз қаупі жоғары пациенттер тобын анықтауға әр түрлі шкалалардың ішінде негізгі түрінде қолдануға ұсынылады. Алдыңғы онжылдықтарда, басталған тромбоз критерияларын анықтау мақсатымен жиі қолданылатын тесттердің өзектілігі жоғалғанын ескере отырып, оларды қолдануды тоқтату керек. Тәжірибеде жаңа дәрі-дәрмектердің қолданылуына байланысты, медикаментозды терапияның тәсілдері де өзгеруі керек

Түйінді сөздер: *веноздық тромбоземболия, хирургиядағы веноздық тромбоземболия, травматологиядағы веноздық тромбоземболия, веноздық тромбоземболияны алдын-алу, веноздық тромбоземболияны емдеу, веноздық тромбоземболияның салдары.*

Библиографическая ссылка:

Исаханова С.А. Венозный тромбоземболизм в хирургической и травматологической практике. Обзор литературы. // Наука и Здравоохранение. 2020. 3 (Т.22). С. 55-66. doi:10.34689/SH.2020.22.3.008

Issakhanova S.A. Venous thromboembolism in surgical and traumatological practice. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 55-66. doi:10.34689/SH.2020.22.3.008

Исаханова С.А. Хирургиялық және травматологиялық тәжірибеде веноздық тромбоземболия. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 3 (Т.22). Б. 55-66. doi:10.34689/SH.2020.22.3.008

Введение

Венозные тромбозы (ВТЭ), объединяющие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) [13,26,32], относятся к числу наиболее распространенных причин заболеваемости и смертности, в связи с чем представляют собой одну из актуальнейших медицинских проблем, затрагивающих практическую деятельность врачей различных специальностей [8]. Ежегодно количество смертей по причине ВТЭ превышает количество погибших от рака молочной железы, ВИЧ-инфекции и автомобильных катастроф в совокупности, что в структуре общих причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в мире, ставит данную патологию на третье место, после инфарктов миокарда и инсультов [47, 49, 57]. Заболеваемость венозно-тромботическими осложнениями (ВТО) в общей популяции также довольно высока и составляет 1-2 случая на 1000 человек в год [24,32,45]. Смертность в первый месяц после эпизода тромбоза, достигает 25% [45].

Несмотря на стремительный прогресс медицинской науки, ведение пациентов с венозными тромбозами, в клиническом плане остается такой же сложной задачей, как и десятилетия назад, с минимальными изменениями в тактике [16, 32].

Если ранние осложнения ВТЭ являются манифестными и сопровождаются, как правило симптомами сердечно-сосудистой недостаточности, то к отдаленным осложнениям относят рецидив тромбоза, хроническую тромботическую легочную гипертензию, синдром постпупмональной эмболии, и посттромботический синдром [11]. По данным некоторых авторов, частота рецидивов тромботических состояний в первые 5 лет может достигать 25% [46]. В 25 странах Европы ежегодно выявляются более 650000 случаев ТГВ и свыше 420000 случаев ТЭЛА, которая в 10–12% наблюдений в стационаре оказывается причиной летальности [2,3,15,39,41,47].

В США данный показатель среди впервые выявленных случаев достигает 250 000 случаев в год [45]. Госпитализируют до 600 тысяч пациентов с диагнозом ТЭЛА, при этом летальные исходы составляют 94 на 100 000 населения. В странах с более низким уровнем дохода, показатель превышает данные цифры. В азиатской популяции, подобная статистика доступна по Корею, Тайваню и Гонконгу. Заболеваемость в данных странах составляет 13,8, 15,9 и 19,9 на 100 000 соответственно, частота ВТЭ в диапазоне от 11 до 88 случаев на 10 000 случаев госпитализации [33]. Вместе с тем, нужно отметить, что

сегодня, смертность от ТЭЛА в развитых странах является предотвратимой причиной [3].

Так, частота ВТЭ при обширных ортопедических операциях на фоне отсутствия адекватной тромбопрофилактики достигает 60–80%. Протоколы наблюдения за пациентами склонными к тромботическим осложнениям после перенесенных операций редко имеют рекомендации к длительной профилактике тромботических осложнений [31]. В связи с этим, ТГВ зачастую клинически не проявляется во время лечения в стационаре, а первые симптомы ВТЭ могут манифестировать, как правило, уже после выписки пациента [4,6]. В то же время известно, что риску более подвержены пациенты, имеющие генетическую предрасположенность.

Несмотря на большой интерес и развитие данной проблемы в научном сообществе, диагностика ВТЭ остается достаточно сложной проблемой для врачей [32]. Отсутствие или некачественная диагностика и дальнейшее отсутствие терапии, приводят к смерти у 25% пациентов. В то же время применение антикоагулянтов является не менее проблематичным, в связи с тем, что зачастую приходится принимать препараты пожизненно и это может быть связано с риском кровотечения (до 3%) и связанные с ними летальные исходы (до 10%) [32].

Целью данного обзора являлся поиск современных источников информации о механизмах развития венозных тромбозов их профилактики и лечении при хирургических и травматологических вмешательствах.

Стратегия поиска:

Был произведен поиск литературы в базах данных PubMed, Medline, Scopus, Trip Database по основным ключевым словам «venous thromboembolism», «venous thromboembolism in surgeon», «venous thromboembolism in traumatology», «prevention of venous thromboembolism», «treatment of venous thromboembolism», «outcomes of venous thromboembolism» за 7 истекших лет.

За последние десятилетия, интерес к теме тромбозов возрастает в геометрической прогрессии. В одном из самых больших коллекторов медицинской литературы, портале PubMed, при запросе «venous thromboembolism», ранжирование по годам показывает, что в 80-х годах прошлого века публиковалось порядка 5-50 работ в год, а в 2019 году, количество опубликованных работ достигало 2130 (Рисунок 1).



Рисунок 1. Количество публикаций на тему венозных тромбозов за период с 1980 по 2019 годы.

В целом, количество публикаций превысило 25 000 на начало 2020 года. При ограничении поиска сроком за последние 7 лет, количество публикаций сократилось до 16 140. Далее поиск был ограничен ресурсами с высокой степенью доказательности, среди которых обнаружено мета-анализов 616, систематических обзоров 750, рандомизированных клинических исследований – 520. При введении ограничивающих терминов, таких, как беременность, онкология, инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность, поиск ограничился до 782 статей. Были исключены повторяющиеся публикации, публикации одного автора, с повторяющимся текстом, публикации, где были рассмотрены только эффекты от применения одной группы препаратов. При освещении механизмов развития тромбозов, включены работы более раннего периода, в связи с тем, что в современных источниках, редко освещается патогенез. При дальнейшем изучении, в окончательный анализ были включены 59 работ.

Основная часть

Основные причины возникновения тромбозов и тромботических осложнений

Формирование тромбов – естественный физиологический процесс, характерный для организма человека. В норме существует баланс между факторами, запускающими и подавляющими тромбообразование. Нарушение этого равновесия сопровождается патологическим тромбозом или кровотечением. Развитие тромба сопровождается сложными структурными изменениями, возникающими в результате взаимодействия факторов свертывания крови, цитокинов, лейкоцитов и множества других факторов [16]. Еще Рудольф Вирхов, более ста лет назад, выделил триаду факторов, нарушающих динамическое равновесие в системе свертывания: венозный стаз, повреждение эндотелия и гиперкоагуляция. По его теории, основным моментом в запуске тромбообразования является венозный стаз, который может возникнуть при любых условиях нарушения оттока венозной крови. Последующее повышение вязкости приводит к формированию микротромбов, размер которых постоянно увеличивается в связи с низкой подвижностью в русле. Следующим этапом становится повреждение эндотелия кровеносного сосуда на фоне различных патологических состояний и повреждений, что в последующем запускает и поддерживает состояние гиперкоагуляции. [5].

Причины повышенного тромбообразования весьма разнообразны. Можно выделить врожденные факторы, предрасполагающие к повышенному тромбообразованию и приобретенные факторы, которые, зачастую становятся пусковым механизмом для развития патологии.

Наследственные факторы: к врожденным тромбофилиям можно отнести гетерозиготные мутации фактора Лейдена и протромбина G20210A [36]. Так же, в качестве возможных предикторов тромботических событий описано множество других предикторов, таких как: наличие эпизодов венозных и (или) артериальных тромбозов у родственников первой кровной линии,

дефицит антитромбина III, протеина С и S, высокий уровень факторов VII, VIII, IX, XI, фактора Виллебранда, волчаночный антикоагулянт, гипергомоцистеинемия, интерлейкина - 8.

Приобретенные факторы отличаются большим разнообразием. Неоспоримое влияние на повышенное свертывание крови имеет беременность, особенно осложненная, роды и послеродовый период, оперативные вмешательства, онкологические заболевания, системные заболевания, септические состояния, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология. Ненулевую группу крови, инвазивные процедуры, в том числе катетеризацию центральной вены, длительное стояние венозных катетеров, прием комбинированных оральных контрацептивов, заместительную гормональную терапию, ожирение, курение и другие состояния, можно обозначить как провоцирующие факторы развития ВТЭ [1,10,34,40,50,53]. Среди причин, нарушений внутреннего гормонального фона, необходимо отметить высокую корреляцию между гипотиреозом и развитием ВТЭ. Так, группа исследователей из Китая, в публикации 2020 года, показывает результаты общенационального когортного исследования, где были обследованы более 32 000 пациентов. В заключении исследователи указывают на то, что гипотиреоз имеет высокую степень корреляции с последующим развитием ВТЭ. При этом, риск может несколько снижаться у пациентов, получающих заместительную терапию [58].

Одним из самых распространенных среди первичных (наследственных) факторов риска ТЭЛА является резистентность к активированному протеину С. Система протеина С – регулирует гемостаз и иммунные реакции при повреждении сосудистой стенки различного характера. Протеин С был известен с 1960 года как фактор свертывания XIV, в 1975 году было установлено что в протромбиновом цикле существует неизвестный ранее витамин К-зависимый белок, влияющий на регуляцию системы гемостаза, поддерживая текучесть крови, который впоследствии был назван протеином С. С учетом цитопротективных и противовоспалительных свойств протеина С, в настоящее время синтезированы рекомбинантные модели, успешно применяющиеся в лечении сепсиса [5].

В основе феномена резистентности к протеину С, лежит точечная мутация в гене фактора V (V фактор Лейдена). При данной мутации, происходит изменение состава аминокислот, в частности, замена аргинина на глутамин.

Фактор V, является предшественником фактора Va, компонента протромбиназного комплекса и относится к гликопротеинам плазмы крови. Механизм действия фактора Va на систему гемостаза, заключается в его воздействии в качестве кофактора протеиназы фактора Ха. В присутствии ионов Ca²⁺, фактор Va обратимо связывается с кофактором протеиназы фактора Ха и в комплексе с фосфолипидами образует активную протромбиназу, катализирующую превращение протромбина в тромбин (фактора II в фактор IIa). Для инактивации фактора Va необходимо воздействие

активированного протеина С. Распространенность мутации в общей популяции составляет около 0,2–37%, в гомозиготном варианте встречается у 3%, и преимущественно у мужчин [1,44]. Риски для пациента выше при носительстве лейденской мутации фактора V в гомозиготном варианте. По данным руководства Европейского общества кардиологов, такой вариант носительства сопряжен с чрезвычайно высоким риском ВТЭ. Гетерозиготные варианты имеют умеренные риски, но все же выше, чем в популяции, где не имеется нарушений подобного рода [41]. Российские исследователи указывают на распространенность в популяциях Центрального и Северо-Западного регионов России до 3,6% и 3,2%, при этом, среди больных с ТГВ — 19,6% и 19,1% соответственно.

Так же встречаются сочетанные варианты значительного дефицита протеина С, протеина S и антитромбина III, которые также являются существенным фактором риска тромбообразования [9,37,50,54]. Интересно, что при таком варианте, не повышается частота инфарктов миокарда или инсультов, но более чем в 3 раза повышена частота выявления у пациентов с тромбозом глубоких вен [9,37,50,54].

Оперативные вмешательства, особенно с длительным ограничением подвижности и длительной иммобилизацией, что чаще встречается при травмах костей таза и нижних конечностей, сопряжены с замедлением кровотока. В условиях отсутствия нормальной работы мышечно-венозных механизмов, риск тромбозов закономерно повышается. Отягощающим фактором является длительность и объем оперативных вмешательств. Обширные операции сопровождаются выбросом «стрессовых» гормонов, в результате мощной активации симпатической нервной системы, что приводит к нарушению тонуса и эластичности сосудов, повышению их проницаемости, микроциркуляторным расстройствам, снижению интенсивности периферического кровотока и таким образом, к нарушениям в системе гемостаза [37,54].

Среди причин ВТЭ, не последнее место занимает острое нарушение мезентериального кровообращения (ОНМК). Патология относится к числу наиболее тяжелых, недостаточно изученных заболеваний в хирургии. Среди всех пациентов, госпитализированных с картиной «острого живота», пациенты с ОНМК составляют около 1%. Состояние характеризуется стертой картиной, маскирующейся под различные инфекции и другие состояния в неотложной хирургии, отмечается трудностью и соответственно запоздалой диагностикой, высокими показателями постоперационной летальности. ОНМК может быть вызвано эмболией или тромбозом (в 70-80% в бассейне брыжеечной артерии), или окклюзионными заболеваниями сосудов, а также может быть обусловлено ятрогенной. В 50% случаев наступает из-за тромбоза эмболии легочной артерии, в 12% - артериального тромбоза, в 8% - венозного тромбоза, в 20% причинами служат неокклюзионные нарушения, в 10% заболевание вызвано другими причинами, среди которых чаще всего хронические заболевания сердца и

нарушения ритма [5,7,49]. Летальность составляет от 40 до 70%, особенно если поражение произошло при ишемии в бассейне верхней брыжеечной артерии. Выживаемость прямо пропорциональна времени диагностики от начала манифестации процесса. Так, известно, что задержка на 1 сутки снижает выживаемость на 20%. Описаны случаи причастности к ОНМК сосудистых аномалий [5].

С модернизацией современного общества, развитием высокой мобильности между государствами, в обиход входит такое понятие, как «тромбоз путешественника» или «синдром экономического класса» [12]. То есть риск развития тромбозомболических осложнений у людей, подверженных гиподинамии в полетах или длительных переездах на автомобилях или в автобусах. Конечно, в сравнении с другими безусловными факторами развития тромбозомболических осложнений, такими как большие длительные оперативные вмешательства или наличие злокачественных новообразований, риск при авиаперелетах гораздо ниже. Но продолжительность полета или поездки более 8 часов, или несколько перелетов за короткий промежуток времени, повышают риск образования тромбов, особенно, если у пациента были другие предрасполагающие факторы, такие как сахарный диабет, хронические сердечно-сосудистые заболевания, онкопатология, курение, беременность и другие.

К дополнительным факторам риска при авиаперелетах можно также отнести низкий (ниже 160 см) или высокий рост (более 188 см), место у окна (реже встает и выходит в салон) и другие. Риск развития тромбоза путешественника наиболее высок в первые 2-8 недель [12].

Диагностика венозных тромбозов

Диагностика венозной тромбоземболии осложняется обилием новейших тестов, которые разрабатываются и вводятся в практику ежегодно. Среди них методы компьютерной томографии (КТ), позитронно эмиссионной томографии, такие как V / Q SPECT, V / Q SPECT-CT, V / Q PET. В последние годы отсутствие высокоточных критериев и большая доступность диагностических тестов привели к резкому увеличению числа пациентов, проверенных на ВТЭ, при этом доля подтвержденных случаев была значительно ниже порогового значения [21].

Решающее значение в постановке диагноза ВТЭ имеют стратегии с высокой диагностической достоверностью, которые основаны на передовых методах визуализации и надежных алгоритмах диагностики, которые обеспечивают высокую чувствительность и специфичность [32,49]. В течении долгого времени, эталоном диагностики ТЭЛА являлась легочная ангиография, а для тромбоза глубоких вен предпочтительней была венография. В то же время, данные тесты были достаточно опасными в плане возникновения осложнений, ввиду инвазивности, в связи с чем, целью многих исследователей являлся поиск менее инвазивных и безопасных методик.

Дорогостоящие и затратные методики, такие как компьютерная томография и магнитнорезонансная ангиография, являются достаточно информативными,

но не рекомендуются в качестве рутинного скринингового метода при диагностике ВТЭ. Нужно отметить, что большинство дорогостоящих инструментальных тестов, диагностируют уже случившийся эпизод ВТЭ, но не предсказывают его. При подозрении на ТГВ нижних конечностей, относительно доступным и недорогим методом является компрессионное дуплексное ультразвуковое сканирование [45].

На сегодняшний день, в мире не существует высокочувствительных и специфичных тестов, которые могли бы быть использованы в качестве скрининга в группе риска по тромбозам [32].

Для избежания гипердиагностики и ошибок в ведении пациента, реализации персонализированного подхода, важная роль отводится претестовой оценке [45,47,49]. Для прогнозирования тромбозомболических осложнений используются разные инструменты, одним из которых является претестовая шкальная оценка, которую затем дополняют анализом на фибрин D-димер, который показывает качественную и/или количественную оценку продолжающегося фибринолиза. При отрицательном результате теста в сочетании с низким или средним претестовым риском развития ВТЭ, клиническая оценка исключает диагноз венозного тромбоза с 99%-ной отрицательной прогностической ценностью [45]. В этой связи, анализ на D-димер является первой линией тестирования для пациентов с низким и/или умеренным риском для исключения последующей антикоагулянтной терапии и тем самым, для снижения вероятности кровотечения [45].

Положительный результат теста имеет низкую положительную прогностическую ценность, особенно для пациентов с сопутствующими состояниями, такими как оперативное вмешательство, проведенное в недавние сроки или обширные травмы. Таким образом, при высокой претестовой вероятности и положительном результате анализа на D-димер, рекомендуется дальнейшее проведение визуальных тестов [32,45,59].

Прогностические значения могут быть достигнуты с помощью качественных анализов умеренной чувствительности, однако, только для пациентов с низкой претестовой вероятностью заболевания.

Исторически, принято использовать различные шкалы, наиболее известными из которых являются 4-элементная, Caprini, модель Кучера, «Многовариантная модель», оценка прогнозирования Падюя, Женевская, Уэльса и др. [32,42,51]. Шкальная оценка Уэллса, оценивает вероятность развития тромбоза глубоких вен и подразделяет пациентов по степени риска на следующие группы:

1. Группа с низким риском развития ТГВ – претестовая вероятность заболевания до 5%

2. Группа с средним риском развития ТГВ – претестовая вероятность заболевания от 17% до 52%

3. Группа с высоким риском развития ТГВ – претестовая вероятность заболевания 53% и более

Шкальная оценка не может быть единственным тестом, для постановки диагноза, в то же время, являясь инструментом для менеджмента в диагностике. Однако, несмотря на широкую распространенность и внедрение в различные руководства, несмотря на то,

что все современные диагностические стратегии для ВТЭ основаны на них, медицинский персонал использует шкальную оценку менее чем в 50% случаев, когда это показано, что снижает эффективность ранней диагностики [32]. Рутинная шкальная оценка должна быть рекомендована, тем более что она доступна в онлайн режиме по следующим ссылкам [45]:

для ТГВ: <http://www.mdcalc.com/wells-критерии-для-dvt/>

для ТЭЛА: <http://www.mdcalc.com/wells-criteria-for-pulmonaryembolism-pe/>

Комитет науки и стандартизации международного сообщества по тромбозам (Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis (SSC ISTH) – в 2016 году предложило категоризацию на спровоцированные и неспровоцированные тромбозомболии, так как первопричинный фактор имеет важные прогностические и лечебные последствия. Так в работе «Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH», авторы указывают, что если Тромбозомболическое осложнение было спровоцировано временным фактором риска (оперативное вмешательство), риск развития рецидивов в последующем следует считать незначительным. Если же причиной тромбоза является длительно действующая причина (онкологическое заболевание), то риск рецидива после прекращения терапии остается высоким [30,48]. Авторы объясняют необходимость введения подобной классификации в связи с тем, что данная мера поможет упростить сопоставимость популяций пациентов в разных исследованиях для проведения анализа, а так же, принять решение о продолжительности антикоагулянтной терапии у отдельных пациентов [30].

Профилактика и лечение:

Профилактика тромбозомболических осложнений, особенно у госпитализированных пациентов с высоким риском развития ВТЭ является безопасным, эффективным и экономически эффективным мероприятием, снижающим смертность и отдаленные последствия данного заболевания. К сожалению, тромбопрофилактика часто не применяется или применяется не по назначению [19,25,28,47].

В практической деятельности принято выделять механическую и фармацевтическую виды профилактики [38,43].

Наиболее известным примером механической профилактики является компрессионное воздействие с помощью подобранных по размеру специальных чулков, колгот, использование прерывистых пневматических компрессорных устройств [19,43]. Эффективность компрессионных мер профилактики повышается с применением фармакологических средств и действующих рекомендаций [43] и ранней активизацией пациента после операций и других состояний, требовавших неподвижности в течении определенного промежутка времени [22]. Для пациентов, имеющих противопоказания к указанным видам профилактики, могут быть рекомендованы физиотерапевтические методы (нейромышечная электростимуляция) [23].

Во время перелетов и длительных поездок, рекомендации по предотвращению ВТЭ включает в себя: ношение свободной, удобной одежды, периодическую активность (ежечасно), разминку, ходьбу по салону, ограничение количества кофеина (кофе, чай и кола), алкоголя и курения, соблюдение достаточного питьевого режима. Люди с сердечно-сосудистыми осложнениями в анамнезе, должны выбирать места ближе к проходу и пользоваться компрессионным бельем, возможно применение одной дозы низкомолекулярного гепарина до вылета [12].

Подходы к медикаментозной профилактике сильно различаются от фактора риска. Так, мультицентровое исследование влияния различных препаратов с антикоагулянтными свойствами на частоту развития тромбозов глубоких вен после обширных хирургических вмешательств (*T. Tan et al.*, 2019), результаты которого были опубликованы в апреле 2019 года в журнале *J Bone Joint Surg Am*, продемонстрировало более низкую частоту тромбозов глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии и венозной тромбоэмболии при приеме аспирина, по сравнению с варфарином и низкомолекулярными гепаринами [52]. Более того, при анализе сопоставимых рисков, указанные препараты (варфарин, НМГ) продемонстрировали повышенные шансы развития тромбоэмболических осложнений и в группе наблюдения и у пациентов с высоким риском, перенесших тотальную артропластику колена, по сравнению с аспирином [52].

Европейские рекомендации по профилактике периоперационной венозной тромбоэмболии для пациентов с ожирением не дают конкретных клинических рекомендаций, в связи с разрозненностью дизайна проведенных в мире исследований у пациентов подобного рода [56]. В то же время авторы считают, что введение низкомолекулярных гепаринов в повышенных дозах может быть рекомендовано пациентам с ИМТ более 40 [27,56].

Новые перспективы в профилактике и лечении тромбоэмболических осложнений открываются с внедрением в практику низкомолекулярных антагонистами гепарина и витамина К, которые являются преимущественно пероральными. В иностранной литературе для обозначения данных препаратов применялся термин «novel oral anti-coagulants» (NOACs), который в 2015 году был изменен на «direct oral anticoagulant» (DOAC) комитетом науки и стандартизации международного сообщества по тромбозам (SSC ISTH), в связи с тем, что аббревиатура NOAC могла быть ошибочно расценена потребителем как «не содержащая антикоагулянт» или «нет витамина К», что могло привести к фатальным последствиям. В проведенных исследованиях, DOAC показали клиническое преимущество, по сравнению с обычной терапией низкомолекулярными гепаринами [14,18,29,35,55]. Обширные клинические испытания, показали высокую эффективность DOAC, для пациентов перенесших артропластические и/или травматологические операции, в качестве препаратов первого ряда, как для лечения, так и для профилактики ВТЭ [49]. DOAC, включая ингибиторы фактора Ха, аписабан, эдоксабан и ривароксабан, а также прямой

ингибитор тромбина дабигатран, повышают доступность, удобства для пациента и расширяют спектр возможностей для лечения ВТЭ [45]. Кроме того, препараты данной группы не нуждаются в постоянном мониторинге анализов крови [20].

В острой фазе ВТЭ, лечение должно быть направлено на быстрое начало антикоагуляции. Как правило применяются полные дозы. Для пациентов с противопоказаниями к применению антикоагулянтов, как один из вариантов применимы фильтры нижней полой вены [14, 26], хотя безопасность и эффективность метода остаются дискуссионными [14].

В острой фазе развития тромбоэмболии начальная терапия может включать парентеральную антикоагуляцию или DOAC (ривароксабан) (патентованное название препарата в РК Ксарелто® (Xarelto®), страна производитель Германия). Для пациентов, уже получающих варфарин, низкомолекулярный гепарин или фондапаринукс предпочтительнее применение нефракционированных гепаринов [45].

В процессе реабилитации и при длительной профилактике тромбоэмболических осложнений, DOAC с уменьшенной дозой показали такую же эффективность, как и полнодозовая терапия, через 1 год [55]

Продолжительность постоперационной медикаментозной профилактики для лиц без других сопутствующих факторов, остается дискуссионной. При обычном режиме профилактика проводится низкомолекулярными гепаринами или нефракционированными гепаринами до 7-14 дней после операции, что обычно совпадает с выпиской из стационара. Последние международные рекомендации рекомендуют после крупных ортопедических операций продление тромбопрофилактики до 35 дней [20].

Заключение

В настоящее время, несмотря на большое количество проводимых исследований в области данного заболевания, дальнейшее изучение физиологии и патологии свертывающей системы крови, позволит расширить наше понимание о путях достижения гемостатического равновесия. Очевидно, что на смену устаревающим методам прогнозирования и диагностики, приходят новые диагностические инструменты. Резистентность к активированному белку С является наиболее распространенным генетическим фактором риска венозного тромбоза [17]. У пациентов, имеющих данное нарушение, но не осведомленных о его наличии, при возникновении экстренных или запланированных хирургических вмешательств, своевременная диагностика резистентности к активированному белку С и адекватная профилактика, могут снизить риски возникновения ближайших и отдаленных венозных тромбоэмболий.

Оценка рисков ВТЭ должна проводиться каждому пациенту, поступающему на стационарное лечение, что позволит прогнозировать последующие осложнения.

Механические методы профилактики ВТЭ должны сочетаться с медикаментозными методами.

Препаратами выбора для медикаментозной профилактики и лечения должны быть препараты DOAC.

Автор заявляет, что данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях.

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

Литература:

1. Бабак О.Я., Мясоведов В.В., Молодан В.И., Просоленко К.А., Гапонова О.Г. Влияние розувастатина и фенофибрат на эхокардиографические и биохимические показатели эндотелиальной реактивности в зависимости от полиморфизма генов PPAR α и PPAR γ у больных гипертонической болезнью с ожирением // Новый армянский медицинский журнал. 2016. № 1. С. 87-93.
2. Бапаева Г.Б., Жумадилов Ж.Ш., Чуриков М.Н. Способ лечения синдрома задержки внутриутробного развития плода // 15.10.2014 - IP 29001 - База патентов Казахстана. Казахстан, 2014. С. 5.
3. Гусина А.А., Гусина Н.Б. Генетические дефекты про- и антикоагулянтных белков как факторы риска венозных тромбозов // Медицинские новости. 2006. № 9. С. 10-14.
4. Мясенко Е.В., Яблонский П.К., Веселкин Н.П. Генетически опосредованные факторы риска тромбозов глубоких вен и тромбозов легочной артерии (обзор литературы и собственные данные) // Вестник СПбГУ. 2012. № 1. С.35-42.
5. Макацария, А.Д.; Абрамян Р.А. Система протеина С и патологические состояния организма, в частности в акушерской практике // Медицинская наука Армении НАН РА. 2013. Vol. LIII, № 4. С. 8-20.
6. Филиппова О.И., Колосков А.В. Риски тромботических осложнений в хирургии // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2017. Том 2. № 176. С. 119-122.
7. Ageno W., Squizzato A., Wells P.S., Büller H.R., Johnson G. The diagnosis of symptomatic recurrent pulmonary embolism and deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH // J. Thromb. Haemost. John Wiley & Sons, Ltd, 2013. Vol. 11, № 8. P. 1597-1602.
8. Albertsen I.E., Goldhaber S.Z., Piazza G., Overvad T.F., Nielsen P.B., Larsen T.B. et al. Predictors of not initiating anticoagulation after incident venous thromboembolism: a Danish nationwide cohort study // The American Journal of Medicine. Elsevier BV, 2019.
9. Avan A., Tavakoly Sany S.B., Ghayour-Mobarhan M., Rahimi H.R., Tajfard M., Ferns G. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice // Journal of Cellular Physiology. Wiley-Liss Inc., 2018. Vol. 233, № 11. P. 8508-8525.
10. Balk E., Ellis A., Mengyang D., Adam G., Trikalinos T. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Major Orthopedic Surgery: Systematic Review Update // Venous Thromboembolism Prophylaxis in Major Orthopedic Surgery: Systematic Review Update. 2017. № 191.
11. Bartholomew J.R. Update on the management of venous thromboembolism. // Cleve. Clin. J. Med. 2017. Vol. 84, № 12 Suppl 3. P. 39-46.
12. Bartholomew J.R., Evans N.S. Travel-related venous thromboembolism // Vascular Medicine (United Kingdom). SAGE Publications Ltd, 2019. Vol. 24, № 1. P. 93-95.
13. Boddì M., Peris A. Deep Vein Thrombosis in Intensive Care. // Adv. Exp. Med. Biol. Springer New York LLC, 2017. Vol. 906. P. 167-181.
14. Cohen A.T., Hamilton M., Mitchell S.A., Phatak H., Liu X., Bird A., et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: Systematic review and network meta-analysis // PLoS One. Public Library of Science, 2015. Vol. 10, № 12.
15. Curto-Garcia N., Doyle A.J., Breen K.A., McLornan D.P., Radia D.H., Hunt B.J., et al. Outcomes of patients receiving direct oral anticoagulants for myeloproliferative neoplasm-associated venous thromboembolism in a large tertiary centre in the UK // Br. J. Haematol. John Wiley & Sons, Ltd, 2020.
16. Czaplicki C., Albadawi H., Partovi S., Gandhi R.T., Quencer K., Deipolyi A.R., et al. Can thrombus age guide thrombolytic therapy? // Cardiovascular Diagnosis and Therapy. AME Publishing Company, 2017. Vol. 7, № Suppl 3. P. S186-S196.
17. Dahlbäck B. Activated protein C resistance and thrombosis: Molecular mechanisms of hypercoagulable state due to FVR506Q mutation // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. Thieme Medical Publishers, Inc., 1999. Vol. 25, № 3. P. 273-289.
18. Elsebaie M.A.T., Es van N., Langston A., Büller H.R., Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis // J. Thromb. Haemost. Blackwell Publishing Ltd, 2019. Vol. 17, № 4. P. 645-656.
19. Feng J.P., Xiong Y.T., Fan Z.Q., Yan L.J., Wang J.Y., Gu Z.J. Efficacy of intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing gynecologic surgery: A systematic review and meta-analysis // Oncotarget. Impact Journals LLC, 2017. Vol. 8, № 12. P. 20371-20379.
20. Forster R., Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair // Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd, 2016. Vol. 2016, № 3.
21. Gal G. Le, Righini M. Preface to Diagnosis of venous thromboembolism // Thrombosis Research. Elsevier Ltd, 2018. Vol. 163. P. 200.
22. Guideline Quick View: Venous Thromboembolism // AORN J. NLM (Medline), 2018. Vol. 107, № 2. P. 281-285.
23. Hajibandeh S., Hajibandeh S., Antoniou G.A., Scurr J.R.H., Torella F. Neuromuscular electrical stimulation for the prevention of venous thromboembolism // Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd, 2017. Vol. 2017, № 11.
24. Heit J.A., Crusan D.J., Ashrani A.A., Petterson T.M., Bailey K.R. Effect of a near-universal hospitalization-based prophylaxis regimen on annual number of venous thromboembolism events in the US // Blood. American Society of Hematology, 2017. Vol. 130, № 2. P. 109-114.
25. Hickey B.A., Watson U., Cleves A., Alikhan R., Pugh N., Nokes L., et al. Does thromboprophylaxis reduce symptomatic venous thromboembolism in patients with below knee cast treatment for foot and ankle trauma? A

systematic review and meta-analysis // *Foot and Ankle Surgery*. Elsevier Ltd, 2018. Vol. 24, № 1. P. 19–27.

26. Hillis C.M., Crowther M.A. Acute phase treatment of VTE: Anticoagulation, including non-vitamin K antagonist oral anticoagulants // *Thromb. Haemost. Schattauer GmbH*, 2015. Vol. 113, № 6. P. 1193–1201.

27. Hur M., Park S.K., Koo C.H., Jung E.D., Kang P., Kim W.H., et al. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty: A network meta-analysis // *Acta Orthop*. Taylor and Francis Ltd, 2017. Vol. 88, № 6. P. 634–641.

28. Kahn S.R., Morrison D.R., Diendéré G., Piché A., Filon K.B., Kil-Drori A.J., et al. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized patients at risk for venous thromboembolism // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2018. Vol. 2018, № 4.

29. Kapoor A., Ellis A., Shaffer N., Gurwitz J., Chandramohan A., Saulino J., et al. Comparative effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis options for the patient undergoing total hip and knee replacement: a network meta-analysis // *J. Thromb. Haemost. Blackwell Publishing Ltd*, 2017. Vol. 15, № 2. P. 284–294.

30. Kearon C., Ageno W., Cannegieter S.C., Cosmi B., Geersing G.J., Kyrle P.A. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH // *J. Thromb. Haemost. Blackwell Publishing Ltd*, 2016. Vol. 14, № 7. P. 1480–1483.

31. Khan F., Rahman A., Carrier M., Kearon C., Weitz J.I., Schulman S., et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: Systematic review and meta-analysis // *BMJ*. BMJ Publishing Group, 2019. Vol. 366.

32. Le Gal G., Righini M., Wells P.S. Scoring Systems for Diagnosis of Acute Venous Thromboembolism // *Semin. Thromb. Hemost. Thieme Medical Publishers, Inc.*, 2017. Vol. 43, № 5. P. 479–485.

33. Lee L.H., Gallus A., Jindal R., Wang C., Wu C.C. Incidence of Venous Thromboembolism in Asian Populations: A Systematic Review // *Thrombosis and Haemostasis*. Georg Thieme Verlag, 2017. Vol. 117, № 12. P. 2243–2260.

34. Lee Y.H., Song G.G. Idiopathic inflammatory myopathy and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis // *Rheumatol. Int. Springer Verlag*, 2017. Vol. 37, № 7. P. 1165–1173.

35. Lewis S., Glen J., Dawoud D., Dias S., Cobb J., Griffin X.L., et al. Venous thromboembolism prophylaxis strategies for people undergoing elective total knee replacement: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet Haematol. Elsevier Ltd*, 2019. Vol. 6, № 10. P. e530–e539.

36. Linnemann B., Hart C. Laboratory Diagnostics in Thrombophilia // *Hamostaseologie. Georg Thieme Verlag*, 2019. Vol. 39, № 1. P. 49–61.

37. Lippi G., Plebani M., Favaloro E.J. The changing face of hemostasis testing in modern laboratories: Consolidation, automation, and beyond // *Semin. Thromb.*

Hemost. Thieme Medical Publishers, Inc., 2015. Vol. 41, № 3. P. 294–299.

38. Milinis K., Shalhoub J., Coupland A.P., Saliccioli J.D., Thapar A., Davies A.H. The effectiveness of graduated compression stockings for prevention of venous thromboembolism in orthopedic and abdominal surgery patients requiring extended pharmacologic thromboprophylaxis // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. Elsevier Inc.*, 2018. Vol. 6, № 6. P. 766–777.

39. Miller B.J., Yang R., Geller D.S., Hoang B.H. Epidemiology, Therapeutic Strategies, Outcomes, and Complications of Pathologic Fractures // *Instr. Course Lect.* 2019. Vol. 68. P. 567–576.

40. Moubayed S.P., Eskander A., Mourad M.W., Most S.P. Systematic review and meta-analysis of venous thromboembolism in otolaryngology–head and neck surgery // *Head and Neck. John Wiley and Sons Inc.*, 2017. Vol. 39, № 6. P. 1249–1258.

41. Moussaoui S., Saussoy P., Ambroise J., Defour J.P., Zouitene R., Sifi K., et al. Genetic Risk Factors of Venous Thromboembolism in the East Algerian Population // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. SAGE Publications Inc.*, 2017. Vol. 23, № 2. P. 105–115.

42. Pannucci C.J., Swistun L., MacDonald J.K., Henke P.K., Brooke B.S. Individualized venous thromboembolism risk stratification using the 2005 caprini score to identify the benefits and harms of chemoprophylaxis in surgical patients: A meta-analysis // *Ann. Surg. Lippincott Williams and Wilkins*, 2017. Vol. 265, № 6. P. 1094–1103.

43. Pavon J.M., Adam S.S., Razouki Z.A., McDuffie J.R., Lachiewicz P.F., Kosinski A.S., et al. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review // *Journal of Arthroplasty. Churchill Livingstone Inc.*, 2016. Vol. 31, № 2. P. 524–532.

44. Pezeshkpoor B., Castoldi E., Mahler A., Hanel D., Müller J., Hamedani N.S., et al. Identification and functional characterization of a novel F5 mutation (Ala512Val, FVBonn) associated with activated protein C resistance // *J. Thromb. Haemost. Blackwell Publishing Ltd*, 2016. Vol. 14, № 7. P. 1353–1363.

45. Pollak A.W., McBane R.D. Succinct review of the new VTE prevention and management guidelines // *Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd*, 2014. Vol. 89, № 3. P. 394–408.

46. Puurunen M.K., Gona P.N., Larson M.G., Murabito J.M., Magnani J.W., O'Donnell C.J. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study // *Thromb. Res. Elsevier Ltd*, 2016. Vol. 145. P. 27–33.

47. Raskob G.E., Angchaisuksiri P., Blanco A.N., Buller H., Ddunghu H., Hunt B.J., et al. Venous thromboembolism: A call for risk assessment in all hospitalised patients // *Thromb. Haemost. Schattauer GmbH*, 2016. Vol. 116, № 5. P. 777–779.

48. Robertson L., Yeoh S.E., Ramli A. Secondary prevention of recurrent venous thromboembolism after initial oral anticoagulation therapy in patients with unprovoked venous thromboembolism // *Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd*, 2017. Vol. 2017, № 12.

49. Schulman S., Ageno W., Konstantinides S. V. Venous thromboembolism: Past, present and future // *Thromb. Haemost. Schattauer GmbH*, 2017. Vol. 117, № 7. P. 1219–1229.

50. Sterne J.A.C., Bodiala P.N., Bryden P.A., Davies P.A., López-López J.A., Okoli G.N., et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: Systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis // *Health Technology Assessment. NIHR Journals Library*, 2017. Vol. 21, № 9. P. 1–385.

51. Stuck A.K., Spirk D., Schaudt J., Kucher N. Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients: A systematic review // *Thromb. Haemost. Schattauer GmbH*, 2017. Vol. 117, № 4. P. 801–808.

52. Tan T.L., Foltz C., Huang R., Chen A.F., Higuera C., Siqueira M., et al. Potent Anticoagulation Does Not Reduce Venous Thromboembolism in High-Risk Patients // *J. Bone Jt. Surg. - Am. Vol. Lippincott Williams and Wilkins*, 2019. Vol. 101, № 7. P. 589–599.

53. Tang L., Wu Y.Y., Lip G.Y.H., Yin P., Hu Y. Heart failure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Haematol. Elsevier Ltd*, 2016. Vol. 3, № 1. P. e30–e44.

54. Timerbulatov V.M., Sakhautdinov V.G., Timerbulatov S. V., Smyr RA, Sargsyan A.M. Acute disorders of mesenteric circulation // *Endosk. khirurgiya. Media Sphere Publishing Group*, 2016. Vol. 22, № 3. P. 44.

55. Vasanthamohan L., Boonyawat K., Chai-Adisaksopha C., Crowther M. Reduced-dose direct oral anticoagulants in the extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis // *J. Thromb. Haemost. Blackwell Publishing Ltd*, 2018. Vol. 16, № 7. P. 1288–1295.

56. Venclauskas L., Maleckas A., Arcelus J.I. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis // *Eur. J. Anaesthesiol. Lippincott Williams and Wilkins*, 2018. Vol. 35, № 2. P. 147–153.

57. Wang J., Wang C., Chen N., Shu C., Guo X., He Y., et al. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of venous thromboembolism: A meta-analysis // *Thromb. Res. Elsevier Ltd*, 2014. Vol. 134, № 6. P. 1241–1248.

58. Wei W.-T., Liu P.P.-S., Lin S.-M., Peng C.C.-H., Wang J.-H., Huang H.-K., et al. Hypothyroidism and the Risk of Venous Thromboembolism: A Nationwide Cohort Study // *Thromb. Haemost. Georg Thieme Verlag KG*, 2020.

59. Wells P.S., Tritschler T., Kraaijpoel N., Le Gal G. Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment // *JAMA - J. Am. Med. Assoc. American Medical Association*, 2018. Vol. 320, № 15. P. 1583–1594.

References:

1. Babak O.Ja., Mjasoedov V.V., Molodan V.I., Prosolenko K.A., Gaponova O.G. Vliyanie rozuvastatina i fenofibrata na ekhokardiograficheskie i biokhimicheskie pokazateli endotelial'noi reaktivnosti v zavisimosti ot polimorfizma genov PPARG i PPARA u bol'nykh gipertonicheskoi boleznju s ozhireniem [The effect of rosuvastatin and fenofibrate on echocardiographic and biochemical indices of endothelial reactivity depending on

the polymorphism of the PPARG and PPARA genes in obese hypertensive patients]. *Novyi armenianskii meditsinskii zhurnal* [New Armenian Medical Journal]. 2016. № 1. pp. 87–93. [in Russian]

2. Bapaeva G.B., Zhumadilov Zh.Sh., Chirkov M.N. Sposob lechenija sindroma zaderzhki vnutriutrobnogo razvitiya ploda [A method for the treatment of intrauterine growth retardation syndrome]. *15.10.2014 - IP 29001 - Baza patentov Kazahstana. Kazakhstan* [The Base of patents of Kazakhstan]. 2014. pp. 5. [in Russian]

3. Gusina A.A., Gusina N.B. Geneticheskie defekty pro- i antikoagulyantnykh belkov kak faktory riska venoznykh trombozov [Genetic defects and anticoagulant proteins as risk factors for venous thrombosis]. *Medicinskie Novosti* [The Medical News], 2006. № 9. pp. 10–14. [in Russian]

4. Mjalenka E.V., Jablonskij P.K., Veselkin N.P. Geneticheski oposredovannye faktory riska trombozov glubokih ven i tromboembolii legochnoj arterii (obzor literatury i sobstvennye dannye) [Genetically mediated risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism (literature review and own data)]. *Vestnik SPbGU* [The Bulletin of St. Petersburg State University]. 2012. № 1, pp.35–42 [in Russian]

5. Makacarija, A.D.; Abramjan R.A. Sistema proteina S i patologicheskie sostojanija organizma, v chastnosti v akusherskoj praktike [Protein C system and pathological conditions of the body, in particular in obstetric practice]. *Medicinskaja nauka Armenii NAN RA* [Medical Science of Armenia NAS RA]. 2013. Vol. LIII, № 4. pp. 8–20. [in Russian]

6. Fillipova O.I., Koloskov A.V. Riski tromboticheskikh oslozhenenij v hirurgii [Risks of thrombotic complications in surgery]. *Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova* [Bulletin of Surgery named after I. I. Grekov]. 2017. Tom 2. № 176. pp. 119–122. [in Russian]

7. Ageno W., Squizzato A., Wells P.S., Büller H.R., Johnson G. The diagnosis of symptomatic recurrent pulmonary embolism and deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost. John Wiley & Sons, Ltd*, 2013. Vol. 11, № 8. P. 1597–1602.

8. Albertsen I.E., Goldhaber S.Z., Piazza G., Overvad T.F., Nielsen P.B., Larsen T.B. et al. Predictors of not initiating anticoagulation after incident venous thromboembolism: a Danish nationwide cohort study. *The American Journal of Medicine. Elsevier BV*, 2019.

9. Avan A., Tavakoly Sany S.B., Ghayour-Mobarhan M., Rahimi H.R., Tajfard M., Ferns G. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *Journal of Cellular Physiology. Wiley-Liss Inc.*, 2018. Vol. 233, № 11. P. 8508–8525.

10. Balk E., Ellis A., Mengyang D., Adam G., Trikalinos T. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Major Orthopedic Surgery: Systematic Review Update. *Venous Thromboembolism Prophylaxis in Major Orthopedic Surgery: Systematic Review Update*. 2017. № 191.

11. Bartholomew J.R. Update on the management of venous thromboembolism. *Cleve. Clin. J. Med.* 2017. Vol. 84, № 12 Suppl 3. P. 39–46.

12. Bartholomew J.R., Evans N.S. Travel-related venous thromboembolism. *Vascular Medicine (United Kingdom). SAGE Publications Ltd*, 2019. Vol. 24, № 1. P. 93–95.

13. Boddì M., Peris A. Deep Vein Thrombosis in Intensive Care. *Adv. Exp. Med. Biol.* Springer New York LLC, 2017. Vol. 906. P. 167–181.
14. Cohen A.T., Hamilton M., Mitchell S.A., Phatak H., Liu X., Bird A., et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: Systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. Public Library of Science, 2015. Vol. 10, № 12.
15. Curto-Garcia N., Doyle A.J., Breen K.A., McLornan D.P., Radia D.H., Hunt B.J., et al. Outcomes of patients receiving direct oral anticoagulants for myeloproliferative neoplasm-associated venous thromboembolism in a large tertiary centre in the UK. *Br. J. Haematol.* John Wiley & Sons, Ltd, 2020.
16. Czaplicki C., Albadawi H., Partovi S., Gandhi R.T., Quencer K., Deipolyi A.R., et al. Can thrombus age guide thrombolytic therapy? *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. AME Publishing Company, 2017. Vol. 7, № Suppl 3. P. S186–S196.
17. Dahlbäck B. Activated protein C resistance and thrombosis: Molecular mechanisms of hypercoagulable state due to FVR506Q mutation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Thieme Medical Publishers, Inc., 1999. Vol. 25, № 3. P. 273–289.
18. Elsebaie M.A.T., Es van N., Langston A., Büller H.R., Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* Blackwell Publishing Ltd, 2019. Vol. 17, № 4. P. 645–656.
19. Feng J.P., Xiong Y.T., Fan Z.Q., Yan L.J., Wang J.Y., Gu Z.J. Efficacy of intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing gynecologic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. Impact Journals LLC, 2017. Vol. 8, № 12. P. 20371–20379.
20. Forster R., Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2016. Vol. 2016, № 3.
21. Gal G. Le, Righini M. Preface to Diagnosis of venous thromboembolism. *Thrombosis Research*. Elsevier Ltd, 2018. Vol. 163. P. 200.
22. Guideline Quick View: Venous Thromboembolism. *AORN J. NLM (Medline)*, 2018. Vol. 107, № 2. P. 281–285.
23. Hajibandeh S., Hajibandeh S., Antoniou G.A., Scurr J.R.H., Torella F. Neuromuscular electrical stimulation for the prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2017. Vol. 2017, № 11.
24. Heit J.A., Crusan D.J., Ashrani A.A., Petterson T.M., Bailey K.R. Effect of a near-universal hospitalization-based prophylaxis regimen on annual number of venous thromboembolism events in the US. *Blood. American Society of Hematology*, 2017. Vol. 130, № 2. P. 109–114.
25. Hickey B.A., Watson U., Cleves A., Alikhan R., Pugh N., Nokes L., et al. Does thromboprophylaxis reduce symptomatic venous thromboembolism in patients with below knee cast treatment for foot and ankle trauma? A systematic review and meta-analysis. *Foot and Ankle Surgery*. Elsevier Ltd, 2018. Vol. 24, № 1. P. 19–27.
26. Hillis C.M., Crowther M.A. Acute phase treatment of VTE: Anticoagulation, including non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb. Haemost. Schattauer GmbH*, 2015. Vol. 113, № 6. P. 1193–1201.
27. Hur M., Park S.K., Koo C.H., Jung E.D., Kang P., Kim W.H., et al. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty: A network meta-analysis. *Acta Orthop*. Taylor and Francis Ltd, 2017. Vol. 88, № 6. P. 634–641.
28. Kahn S.R., Morrison D.R., Diendéré G., Piché A., Filion K.B., Klil-Drori A.J., et al. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized patients at risk for venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2018. Vol. 2018, № 4.
29. Kapoor A., Ellis A., Shaffer N., Gurwitz J., Chandramohan A., Saulino J., et al. Comparative effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis options for the patient undergoing total hip and knee replacement: a network meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* Blackwell Publishing Ltd, 2017. Vol. 15, № 2. P. 284–294.
30. Kearon C., Ageno W., Cannegieter S.C., Cosmi B., Geersing G.J., Kyrle P.A. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J. Thromb. Haemost.* Blackwell Publishing Ltd, 2016. Vol. 14, № 7. P. 1480–1483.
31. Khan F., Rahman A., Carrier M., Kearon C., Weitz J.I., Schulman S., et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. BMJ Publishing Group, 2019. Vol. 366.
32. Le Gal G., Righini M., Wells P.S. Scoring Systems for Diagnosis of Acute Venous Thromboembolism. *Semin. Thromb. Hemost.* Thieme Medical Publishers, Inc., 2017. Vol. 43, № 5. P. 479–485.
33. Lee L.H., Gallus A., Jindal R., Wang C., Wu C.C. Incidence of Venous Thromboembolism in Asian Populations: A Systematic Review. *Thrombosis and Hemostasis*. Georg Thieme Verlag, 2017. Vol. 117, № 12. P. 2243–2260.
34. Lee Y.H., Song G.G. Idiopathic inflammatory myopathy and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Rheumatol. Int.* Springer Verlag, 2017. Vol. 37, № 7. P. 1165–1173.
35. Lewis S., Glen J., Dawoud D., Dias S., Cobb J., Griffin X.L., et al. Venous thromboembolism prophylaxis strategies for people undergoing elective total knee replacement: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Haematol.* Elsevier Ltd, 2019. Vol. 6, № 10. P. e530–e539.
36. Linnemann B., Hart C. Laboratory Diagnostics in Thrombophilia. *Hamostaseologie*. Georg Thieme Verlag, 2019. Vol. 39, № 1. P. 49–61.
37. Lippi G., Plebani M., Favaloro E.J. The changing face of hemostasis testing in modern laboratories: Consolidation, automation, and beyond. *Semin. Thromb. Hemost.* Thieme Medical Publishers, Inc., 2015. Vol. 41, № 3. P. 294–299.

38. Milinis K., Shalhoub J., Coupland A.P., Saliccioli J.D., Thapar A., Davies A.H. The effectiveness of graduated compression stockings for prevention of venous thromboembolism in orthopedic and abdominal surgery patients requiring extended pharmacologic thromboprophylaxis. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. Elsevier Inc., 2018. Vol. 6, № 6. P. 766–777.
39. Miller B.J., Yang R., Geller D.S., Hoang B.H. Epidemiology, Therapeutic Strategies, Outcomes, and Complications of Pathologic Fractures. *Instr. Course Lect.* 2019. Vol. 68. P. 567–576.
40. Moubayed S.P., Eskander A., Mourad M.W., Most S.P. Systematic review and meta-analysis of venous thromboembolism in otolaryngology–head and neck surgery. *Head and Neck*. John Wiley and Sons Inc., 2017. Vol. 39, № 6. P. 1249–1258.
41. Moussaoui S., Saussoy P., Ambroise J., Defour J.P., Zouitene R., Sifi K., et al. Genetic Risk Factors of Venous Thromboembolism in the East Algerian Population. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. SAGE Publications Inc., 2017. Vol. 23, № 2. P. 105–115.
42. Pannucci C.J., Swistun L., MacDonald J.K., Henke P.K., Brooke B.S. Individualized venous thromboembolism risk stratification using the 2005 caprini score to identify the benefits and harms of chemoprophylaxis in surgical patients: A meta-analysis. *Ann. Surg. Lippincott Williams and Wilkins*, 2017. Vol. 265, № 6. P. 1094–1103.
43. Pavon J.M., Adam S.S., Razouki Z.A., McDuffie J.R., Lachiewicz P.F., Kosinski A.S., et al. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review. *Journal of Arthroplasty*. Churchill Livingstone Inc., 2016. Vol. 31, № 2. P. 524–532.
44. Pezeshkpoor B., Castoldi E., Mahler A., Hanel D., Müller J., Hamedani N.S., et al. Identification and functional characterization of a novel F5 mutation (Ala512Val, FVBonn) associated with activated protein C resistance. *J. Thromb. Haemost.* Blackwell Publishing Ltd, 2016. Vol. 14, № 7. P. 1353–1363.
45. Pollak A.W., McBane R.D. Succinct review of the new VTE prevention and management guidelines. *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd, 2014. Vol. 89, № 3. P. 394–408.
46. Puurunen M.K., Gona P.N., Larson M.G., Murabito J.M., Magnani J.W., O'Donnell C.J. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb. Res.* Elsevier Ltd, 2016. Vol. 145. P. 27–33.
47. Raskob G.E., Angchaisuksiri P., Blanco A.N., Buller H., et al. Venous thromboembolism: A call for risk assessment in all hospitalised patients. *Thromb. Haemost.* Schattauer GmbH, 2016. Vol. 116, № 5. P. 777–779.
48. Robertson L., Yeoh S.E., Ramli A. Secondary prevention of recurrent venous thromboembolism after initial oral anticoagulation therapy in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2017. Vol. 2017, № 12.
49. Schulman S., Ageno W., Konstantinides S. V. Venous thromboembolism: Past, present and future. *Thromb. Haemost.* Schattauer GmbH, 2017. Vol. 117, № 7. P. 1219–1229.
50. Sterne J.A.C., Boudalia P.N., Bryden P.A., Davies P.A., López-López J.A., Okoli G.N., et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: Systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment*. NIHR Journals Library, 2017. Vol. 21, № 9. P. 1–385.
51. Stuck A.K., Spirk D., Schaudt J., Kucher N. Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients: A systematic review. *Thromb. Haemost.* Schattauer GmbH, 2017. Vol. 117, № 4. P. 801–808.
52. Tan T.L., Foltz C., Huang R., Chen A.F., Higuera C., Siqueira M., et al. Potent Anticoagulation Does Not Reduce Venous Thromboembolism in High-Risk Patients. *J. Bone Jt. Surg. - Am.* Vol. Lippincott Williams and Wilkins, 2019. Vol. 101, № 7. P. 589–599.
53. Tang L., Wu Y.Y., Lip G.Y.H., Yin P., Hu Y. Heart failure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* Elsevier Ltd, 2016. Vol. 3, № 1. P. e30–e44.
54. Timerbulatov V.M., Sakhautdinov V.G., Timerbulatov S. V., Smyr RA, Sargsyan A.M. Acute disorders of mesenteric circulation. *Endosk. khirurgiya*. Media Sphere Publishing Group, 2016. Vol. 22, № 3. P. 44.
55. Vasanthamohan L., Boonyawat K., Chai-Adisaksopha C., Crowther M. Reduced-dose direct oral anticoagulants in the extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* Blackwell Publishing Ltd, 2018. Vol. 16, № 7. P. 1288–1295.
56. Venclauskas L., Maleckas A., Arcelus J.I. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *Eur. J. Anaesthesiol.* Lippincott Williams and Wilkins, 2018. Vol. 35, № 2. P. 147–153.
57. Wang J., Wang C., Chen N., Shu C., Guo X., He Y., et al. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of venous thromboembolism: A meta-analysis. *Thromb. Res.* Elsevier Ltd, 2014. Vol. 134, № 6. P. 1241–1248.
58. Wei W.-T., Liu P.P.-S., Lin S.-M., Peng C.C.-H., Wang J.-H., Huang H.-K., et al. Hypothyroidism and the Risk of Venous Thromboembolism: A Nationwide Cohort Study. *Thromb. Haemost.* Georg Thieme Verlag KG, 2020.
59. Wells P.S., Tritschler T., Kraaijpoel N., Le Gal G. Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* American Medical Association, 2018. Vol. 320, № 15. P. 1583–1594.

Контактная информация:

Исаханова Сауле Ахметкалиевна – магистрант 2-го года обучения по специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый индекс: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Ауэзова, 37, кв. 7.

E-mail: s-issakhanova81@mail.ru

Телефон: + 7 777 147 95 65

Получена: 26 апреля 2020 / Принята: 17 мая 2020 / Опубликовано online: 30 июня 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.009

УДК 616.71-002.1-08

СОЗЫЛМАЛЫ ЖАРАҚАТТАН КЕЙІНГІ ОСТЕОМИЕЛИТ ПЕН ПЕРИПРОТЕЗДІК ИНФЕКЦИЯ АҒЫМЫНЫҢ ПАТОФИЗИОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Берик Е. Тулеубаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-9640-2463>

Амина А. Кошанова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8620-2196>

Дина А. Сагинова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9551-5354>

Бакытжан К. Камбарханов¹, <https://orcid.org/0000-0001-8383-6898>

¹ КеАҚ «Қарағанды медицина университеті», Хирургиялық аурулар кафедрасы, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.

Түйіндеме

Түйіндеме. Бұл шолу мақаласы созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелиттің және перипротездік инфекцияның күрделі мәселесіне арналған. Мақалада осы аурулардың патофизиологиялық ерекшеліктері жайлы айтылады. Созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелит пен перипротездік инфекцияны емдеудің заманауи әдістері қысқаша сипатталады.

Зерттеу мақсаты: созылмалы остеомиелит пен перипротездік инфекция ағымының патофизиологиялық аспектілерін және заманауи емдеу әдістері жайлы түсінікті зерттеу.

Іздеу стратегиясы. Мәселені терең түсіну үшін шетелдік және отандық әдеби дереккөздерге талдау жүргізілді. Дереккөздерді іздеу 2009-2019 жылдар аралығында PubMed, Medline, Cochrane Library интернет ресурстарын пайдалану арқылы жүргізілді. Іздеуге 2009-2019 жылдар аралығындағы созылмалы остеомиелит, сүйектердің іріңді инфекциясы, перипротезді инфекция жайлы мақалалар алынды. *Іздеуде қарастырылмаған мақалалар:* 2009-2019 жылдар аралығына жатпайтын, жұмсақ тіндердің инфекциясы жайлы және эндопротездеу аймағын қамтымайтын аймақтар жайлы мақалалар қарастырылмады.

Нәтижелер. Созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелит мәселесі ғана емес, сонымен қатар перипротездік инфекция да қысқаша айтылады. Патологиялық процестің негізгі қоздырғыштары, қазіргі заманғы травматология мен ортопедиядағы үлбір қабық түзу мәселесі көрсетіледі.

Қорытынды. Бұл мақала дәрігерлер үшін де, ғылыми қызметкерлер үшін де жарақаттылығы аз, қауіпсіз, сондай-ақ осы патологияны емдеудің арзан әдістерін іздеуде пайдасы орасан зор.

Түйінді сөздер: созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелит, перипротездік инфекция, патофизиологиялық ерекшеліктері.

Abstract

PATHOPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE CHRONIC POST-TRAUMATIC OSTEOMYELITIS AND PERIPROSTHETIC INFECTION

Berik E. Tuleubayev¹, <https://orcid.org/0000-0002-9640-2463>

Amina A. Koshanova¹, <https://orcid.org/0000-0001-8620-2196>

Dina A. Saginova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9551-5354>

Bakytzhan K. Kambarkhanov¹, <https://orcid.org/0000-0001-8383-6898>

¹ NJSC «Karaganda medical university», Department of Surgical Diseases, Karaganda c., Republic of Kazakhstan

In this review article, two complex problems of medicine are considered - chronic post-traumatic osteomyelitis and periprosthetic infection. During the review, the features of the pathophysiological course of these formidable diseases are described in detail. Along with the description of the pathophysiology of these processes, the main issues of modern methods of treating them are also addressed.

To aim of the study was: to study the features of the pathophysiological course of chronic post-traumatic osteomyelitis and periprosthetic infection, as well as modern methods of treating these diseases.

Search strategy. To achieve the goal of the study, we conducted an analysis of foreign and domestic literary sources. The search for sources was carried out using the Internet resources PubMed, Medline, Cochrane Library in the interval between 2009-2019. *Inclusion criteria were:* articles in the period 2009-2019 which addressed issues of chronic osteomyelitis, purulent bone infections, as well as periprosthetic infections. *The exclusion criteria were:* all articles that went

beyond the time frame of the search, as well as articles that addressed issues of infection of soft tissues and were not involved in endoprosthetics.

Results. The presented review article describes two problems - chronic post-traumatic osteomyelitis and periprosthetic infection. The main strains that cause these two diseases or are most often sown during microbiological studies are described in detail, and the problem of biofilm formation when using metal structures is described, which has recently been a big problem for practitioners.

Conclusion. The presented review article will be interesting for doctors closely involved in this issue, as well as for specialists in related industries.

Key words: *chronic post-traumatic osteomyelitis, periprosthetic infection, pathophysiological features.*

Резюме

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА И ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Берик Е. Тулеубаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-9640-2463>

Амина А. Кошанова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8620-2196>

Дина А. Сагинова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9551-5354>

Бакытжан К. Камбарханов¹, <https://orcid.org/0000-0001-8383-6898>

НАО «Медицинский университет Караганды», Кафедра хирургических болезней,
г. Караганда, Республика Казахстан.

Резюме. В представленной обзорной статье рассматриваются две сложные проблемы медицины – хронический посттравматический остеомиелит и перипротезная инфекция. При проведении обзора подробно описаны особенности патофизиологического течения этих грозных заболеваний. Наряду с описанием патофизиологии этих процессов, также затрагиваются основные вопросы современных методов лечения их.

Цель исследования: изучить особенности патофизиологического течения хронического посттравматического остеомиелита и перипротезной инфекции, а также современные методы лечения этих заболеваний.

Стратегия поиска. Для достижения цели исследования нами был проведен анализ зарубежных и отечественных литературных источников. Поиск источников проводился при использовании интернет ресурсов PubMed, Medline, Cochrane Library в промежутке между 2009-2019 годами. *Критериями включения были:* статьи в период 2009-2019 годов в которых были рассмотрены вопросы хронического остеомиелита, гнойных инфекций костей, а также перипротезной инфекции. *Критериями исключения были:* все статьи, выходящие за временные рамки поиска, а также статьи, где рассматривались вопросы инфекции мягких тканей и не вовлеченных при эндопротезировании.

Результаты. В представленной обзорной статье описаны две проблемы – хронический посттравматический остеомиелит и перипротезная инфекция. Подробно описаны основные штаммы, которые вызывают эти два заболевания или чаще всего высеваются при микробиологическом исследовании, а также описывается проблема биопленкообразования при применении металлоконструкций, что в последнее время является большой проблемой для практических врачей.

Заключение. Представленная обзорная статья будет интересна для врачей тесно занимающихся этой проблематикой, а также для специалистов смежных отраслей.

Ключевые слова: *хронический посттравматический остеомиелит, перипротезная инфекция, патофизиологические особенности.*

Библиографическая ссылка:

Тулеубаев Б.Е., Кошанова А.А., Сагинова Д.А., Камбарханов Б.К. Созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелит пен перипротездік инфекция ағымының патофизиологиялық ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 3 (Т.22). Б. 67-79. doi:10.34689/SH.2020.22.3.009

Tuleubayev B.E., Koshanova A.A., Saginova D.A., Kambarkhanov B.K. Pathophysiological characteristics of the chronic post-traumatic osteomyelitis and periprosthetic infection // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 67-79. doi:10.34689/SH.2020.22.3.009

Тулеубаев Б.Е., Кошанова А.А., Сагинова Д.А., Камбарханов Б.К. Патофизиологические особенности течения хронического посттравматического остеомиелита и перипротезной инфекции // Наука и Здравоохранение. 2020. 3 (Т.22). С.67-79. doi:10.34689/SH.2020.22.3.009

Кіріспе. Қазіргі заманғы травматология мен ортопедияда созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелит пен перипротездік инфекция емдеуші дәрігер мен жалпы денсаулық сақтау жүйесі үшін әлі де маңызды, әрі күрделі мәселе болып табылады [2,6,61]. Созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелит пен перипротездік инфекцияны анықтау әдетте жұқпалы агенттер тудырған сүйектің жергілікті бұзылуы

мен некроздануға әкелетін сүйек пен сүйек кемігінің қабыну үрдісі.

Созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелит пен перипротездік инфекцияның этиологиясы мен экономикалық құрамдас бөлігі травматология мен ортопедияда күрделі мәселе болып қала береді. Буын инфекциясының ауруы жамбас-сан буынының артропластикасынан кейін 0,3% - дан 2,4% - ға және тізе буынының эндопротезінен кейін 1,0% - дан 3,0% - ға дейін ұлғайып отыратыны дәлелденген. Артропластикалардың цементсіз түріне қарағанда цементті түрін қолданған кезде созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелитпен аурушандық жоғары болып келеді [13,35,40,66]. Асептикалық ревизиядан кейінгіге (3%) қарағанда септикалық ревизиядан кейінгіге (18%) өлім-жітім алты есе жоғары болды. 2005-2010 жылдары АҚШ-та жүргізілген зерттеуге сәйкес науқастарды іріктеуді зерттеу кезінде, жамбас-сан артропластикасынан кейін 235 857 ревизия шаралары және тізе буындарының артропластикасынан кейін 301 718 ревизия шаралары жүргізілген, АҚШ-та буындардың инфекциясы тізе буынының қайталанған артропластикасы үшін (25%) және жиілігі бойынша үшінші себеппен жамбас-сан буынының артропластикасы (15,4% құрайтын) үшін ең жиі себеп болды. Перипротездік инфекцияға байланысты емдеуге жатқызудың орташа жеке шығындары АҚШ ауруханаларындағы тізе буындары үшін 25 692 АҚШ долларын және жамбас-сан буындары үшін 31 753 АҚШ долларын құрады [20,32]. Жинақтаушы шығындар екі жақты бірлескен инфекциялар немесе көп сатылы ревизиялары бар адамдар үшін әлдеқайда жоғары болар еді.

Сынумен байланысты сүйек инфекцияларының жиілігі зақымданған сүйекке және сыну дәрежесіне немесе түріне байланысты 1,8% - дан 27% - ға дейін өзгереді. Gustilo I типті жабық және ашық сынықтар инфекцияланудың ең төменгі деңгейіне ие (1,8%), ал аяқтың ауыр ашық сынықтары инфекцияланудың ең жоғары деңгейіне ие (27%) және де соның ішінде асықты жілік сүйегі жиі зақымданады [18,50,57]. Созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелитті емдеудің орташа құны \$108,782 инфекциямен асқынбаған сынықтарды емдеумен салыстырғанда \$57,418 құрайды. Сүйек инфекциясымен жалпы ауру диагностиканың жақсаруымен, науқастар үшін қауіп факторларының (мысалы, қант диабеті) ұлғаюымен және артропластикаға қажеттіліктің ұлғаюымен қоса

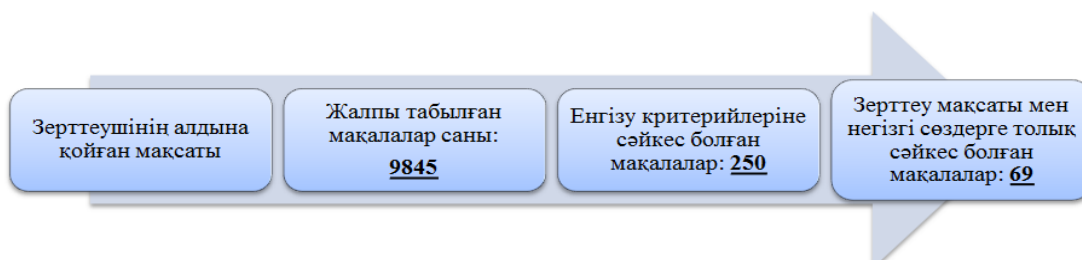
алғанда, көптеген факторларға байланысты өсуі мүмкін [34,44,63].

Остеомиелиттің жарақаттық компонентінің патоморфологиялық негізін жарақаттық-ишемиялық, инфекциялық-қабынулық және сүйектегі репаративтік өзгерістер және параоссалды жұмсақ тіндердегі іріңдеу үрдісінің дамуына және сүйек деструкциясының бір немесе бірнеше ошақтарының қалыптасуына әкелетін кешенді құрайды. Осылайша, созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелит пен перипротездік инфекцияны кешенді емдеудегі негізгі патогенетикалық тәсіл – хирургиялық ота болып табылады. Қазіргі уақытта фармацевтика ғылымындағы прогреске қарамастан осы мақсатта әртүрлі дәрі - дәрмектерді ұсынуға, тиімді интра- және отадан кейінгі санация және осы қуысты барабар алмастыру туралы мәселе әлі де өзекті болып отыр [38,39,51].

Созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелит пен перипротездік инфекция патофизиологиясын жақсы түсіну үшін негізгі факторларға бағытталған емдеу нәтижелерін жақсартатын үздік терапиялық стратегияларды әзірлеу болып табылады.

Зерттеу мақсаты: созылмалы остеомиелит пен перипротездік инфекция ағымының патофизиологиялық аспектілерін және заманауи емдеу әдістері жайлы түсінікті зерттеу.

Зерттеу стратегиясы. Шетелдік және отандық әдеби дереккөздерге талдау жүргізілді. Дереккөздерді іздеу соңғы 2009-2019 жылдар аралығында PubMed, Scopus, Cochrane Library интернет ресурстарын пайдалану арқылы жүргізілді. Шолуға созылмалы остеомиелит және перипротездік инфекция кезіндегі патогенетикалық өзгерістер туралы деректер енгізілген. Іздеуге енгізу критерийлері: 2009-2019 жылдар аралығындағы созылмалы остеомиелит, сүйектердің іріңді инфекциясы, перипротездік инфекция жайлы мақалалар алынды. Іздеуге енгізбеу критерийлері: 2009-2019 жылдар аралығына жатпайтын, жұмсақ тіндердің инфекциясы жайлы және эндопротездеу аймағын қамтымайтын аймақтар жайлы мақалалар қарастырылмады. Көрсетілген іздеу аралығында негізгі іздеу сөздері бойынша барлығы 9845 мақала табылды. Оның ішінде енгізу және енгізбеу критерийлеріне сәйкес 250 мақала жұмысқа алынып, толық сараланды. Олардың ішінен негізгі іздеу сөздері мен зерттеу мақсатына сәйкес болып, қайта толық қаралған және осы жұмысқа алынған 69 мақала болды (сурет 1).



Сурет 1. Мақалаларды таңдау алгоритмі.

Нәтижелері

Созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелит пен перипротездік инфекция жалпы қабылданған үш санатты ауру механизмдерінің кең спектрін қамтиды:

гематогенді таралу, ілеспе ластану және инфекция, қан тамырлар патологиясы немесе неврологиялық жетіспеушілікке байланысты. Бактериялардың алғашқы гематогенді таралуы негізінен кез келген жастағы

жетілмеген сүйектердің метафизін немесе омыртқа денелерін зақымдайды, бірақ басқа жерлерде де пайда болуы мүмкін [4,45]. Аралас инфекциялар әдетте жұқтырылған, яғни ластанған аймақтан тарайды, көбінесе бұл – ашық сынықтар кезінде бактерияларды тікелей жара бетіне түседі немесе металбекітіштерді пайдалана отырып, отадан кейін, оның ішінде артропластика мен остеосинтезден кейін байқалады. Қан тамырларының немесе неврологиялық жетіспеушілігімен байланысты созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелитке шалдығу ол – зақымдану аймағын нашар қанмен қамтамасыз ететін, диабеттік жарақаттардың болуы, ағзаның қорғаныс қызметінің нашарлауы және иммундық қорғаудың бұзылуының нәтижесі болып табылады, бұл әдетте аяқтардың қан айналымына әсер етеді [56,62,67].

Сүйек инфекциясы бактерия, паразит, вирус немесе саңырауқұлақ секілді микроағзалардың бірінен пайда болса, созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелит басым көпшілік жағдайда бактериялар салдарынан пайда болады. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) остеомиелит жағдайларының 80-90% себебі болып табылады, ал *Streptococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) имплантациялық инфекция болып саналады, себебі көбінесе медициналық бұйымдарды, соның ішінде ортопедиялық аппараттардың бетінде шөгіп, сақталатын қасиеті бар [64]. Venito және әріптестері 2004 жылдан бастап 2010 жылға дейін жыл сайын полимикробты инфекциялармен сырқаттанушылықтың бес есе өскені және грам-теріс бактериялардан туындаған инфекциялардың жыл сайынғы үлесінен осындай алаңдаушылықтың артқаны туралы хабарлады. Олардың ішінде *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* секілді қоздырғыштар күрделі болып табылады, себебі олар антибиотиктердің кең спектріне төзімді [11,36,55].

Бактериялар сүйек тініне түскен кезде жедел қабыну реакциясын тудырады. Бактериялардың ұйттары мен қабыну үрдісі сүйекке әсер етеді және оның некрозын тудыра отырып, таралады. Балаларда сүйек қабы сүйекке бос бекітілген, бұл сүйек бетінің бойында едәуір субпериосталды абсцестерді қалыптастыруға мүмкіндік береді. Сүйектің көтерілуі секвестр ретінде белгілі сүйектің сегментарлы некрозын тудыра отырып, сүйектің зақымдалған бөлігінің қан айналымын қосымша нашарлатады. Созылмалы сатыда көптеген қабыну жасушалары және цитокиндердің босатылуы сүйектің остеокластық резорбциясын, талшықты тіннің шөгуін және жаңа реактивті сүйектің шеткері аймақтарға шөгуін ынталандырады. Жаңадан пайда болған сүйек өлі инфицирленген сүйек сегментінің айналасында "жаңа" сүйек тінін құруы, бұл инволюция деп аталады. Субпериосталды абсцестің жарылуы жұмсақ тіндердің абсцессіне және дренирлеуші синустың пайда болуына әкелуі мүмкін.

Перипротездік инфекцияның ерекшеліктері.

Созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелит пен перипротездік инфекция патофизиологиясы оның пайда болу себептеріне байланысты бір-бірінен ерекшеленеді. Сондықтан буындардың перипротездік инфекциясы ортопедиялық имплант «өмірінің» әртүрлі уақытында

пайда болуы мүмкін. Бұл инфекция ерте (<3 ай), кейінге қалдырылған (3 ай – 2 жыл) және кеш (> 2 жыл) деп жіктеледі. Ерте перипротезді инфекциялар тікелей жұқтыру нәтижесінде пайда болады. Вирус немесе бактерия аз болатын болса, инфекция тежеліп қана қоймайды, ол ота жасалған аймаққа гематогенді жолмен таралуы мүмкін. Протез маңайына немесе имплант бетіне биоүлбір қабық қаптап жиналған микроағзалар сол аймақта созылмалы инфекцияның көзі болып сақталуы мүмкін. Науқастың иммундық жағдайының бұзылуы бұл үрдісті нашарлатуы мүмкін [11].

2011 жылы бұлшықет-қаңқа инфекциясы қоғамы буындардың перипротездік инфекция критерийлерінің бірегей жиынтығын ұсынды, олар кейіннен консенсусте перипротездік инфекциялар бойынша халықаралық кеңесте қайта қаралды. Буындардың перипротездік инфекциясы диагнозы, егер мынадай негізгі өлшемдердің бірі болса, анықталуы мүмкін: бірдей микроағзалармен екі оң перипротездік сынамалардың болуы; буынмен байланысатын жыланкөздің болуы; келесі үш болмашы критерийлердің болуы: қан сарысуындағы С-реактивті ақуыздың жоғары деңгейі және эритроциттердің шөгу жылдамдығы мен қандағы лейкоциттердің жоғары мөлшері, қан сарысуындағы полиморфты ядролық нейтрофилдердің жоғары пайызы, перипротезді тіннің оң гистологиялық талдауы және перипротезді тіннің немесе сұйықтықтың бірыңғай оң сынаманың болуы [9,48]. Алайда, клиникалық тұрғыда кей жағдайларда перипротездік инфекция осы критерийлерсіз де дамуы мүмкін.

Перипротездік инфекция әдетте бактериялардың "жабысуымен" және кейін стафилококк-байланысқан инфекция кезіндегі әсер етудің негізгі механизмі болып табылатын биоүлбір қабықтың пайда болуымен басталады [69]. Инфекциялық ағзалар инфекциялық агенттің қорғаныш механизмдері жағынан өсуге және секвестрлеуге ықпал ететін микро аймақ жасайды. Эндопротезді немесе металл конструкцияны оталау барысында анатомиялық орынға салған соң ол бірінші кезекте микроағзалармен қапталады. Ол микроағзалар арнайы ақуыз бөлу арқылы металл бетіне биоүлбір қабық түзуге тырысады. Имплантат осы ақуыздармен жабылып үлкен үстіңгі биоүлбір қабығын түзеді, оған еркін жүрген бактериялар жабыса алады [54]. Бұл ұстаным жақында полисахаридтік жасушааралық адгезия деп аталды, және ол стафилококтарда бактериялық биоүлбір қабықты қалыптастыру үшін негіз болып табылатыны анықталды [31]. Биоүлбір қабық жасушадан тыс полимерлік зат негізінен бактериялық колонияларды капсуляциясыздандыратын полисахаридтерден тұрады, микробқа қарсы химиялық заттарды сүзеді, антибиотиктердің перфузиясын болдырмайды және соңғылардың фармацевтикалық тиімділігін шектейді. Геномдық талдау, Li және әріптестері биоүлбір қабықтардағы өлі жасушалар антибиотиктерге төзімділіктің хромосомды-кодталатын детерминанттарының донорлары ретінде әрекет етуі мүмкін [37].

Биоүлбір қабықтың пайда болуы және шырыштың аз мөлшерін бөлу маңызды үрдіс болып табылады. Олардың көмегімен микроағзалар иесінің қорғаныш

жүйелерін айналып өтуі мүмкін. Стафилококк шырышты-тері беттеріне байланыстыра және отарлай алады, және *S.aureus* науқастың жасушаларынан өтеді және сақталады. Сондай-ақ, белгілі жағдайларда стафилококк макрофагтар және нейтрофилдер сияқты иммундық жасушаларына еніп және колония түзуге де қабілетті [29]. Микроағзалар ұзақ уақыт бойы ең аз вируленттілікті тудыра отырып, иесінің жасушасындағы лизосомдарға тұрақты болып қалатыны әзірге белгісіз. Сонымен қатар, стафилококктар кіші колониялардың нұсқаларын өндіре алады, бұл антибиотиктерге вируленттілік пен төзімділіктің өзгеруіне әкелуі мүмкін [59]. Микроағзалардың бұл белгілері инфекцияларды жоюдағы қиындықтарға әкеледі.

"Жабысып қалған" бактерияларды алып тастау үшін ультрадыбыспен өңдеуді және микроскопияның әртүрлі нысандарын пайдалана отырып тікелей анықтауды қоса алғанда, мамандандырылған әдістерді пайдалана отырып зерттеулер бактериялардың дақыл бойынша көптеген теріс жағдайларда болатынын растады. Бұл бактерияларды оқшаулауға қабілетсіздігіне негізделген эндопротездің асептикалық ыдырауы ретінде қарастырылатын сәтсіз орнатылған ортопедиялық импланттардың кейбір жағдайлары инфекциялық этиологияға ие болуы мүмкін деген болжамға әкелді. Биюлбір қабықтарға қосымша ретінде өсірудің жалған теріс нәтижелері *in vivo* өсу кезінде индукцияланған колониялардың шағын нұсқаларын тануға қабілетсіздігін және остеобластарды қоса алғанда, ағзаның жасуша ішіндегі бактериялардың болуын қамтиды. Биюлбір қабықтарда және остеоласт ішінде шағын колониялар түрінде сақталатын микроағзалар тірек-қимыл жүйесі аппаратында болуы мүмкін іріңді үрдістердің пайда болу себебі болып табылады [69].

Созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелиттің ерекшеліктері.

Перипротездік инфекция мен созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелиттің патофизиологиясында ерекшеліктер бар. Жарақаттан кейінгі остеомиелиттің пайда болуы зақымданған сүйектерге, алғашқы жарақаттың сипаттамасына және науқастың жағдайына байланысты айтарлықтай өзгереді. Перипротездік инфекцияға қарағанда, зақымданған буын қуысында немесе сүйек кемігінің перипротездік бөлігінде басталатын, жабық сынықтармен салыстырғанда ашық сынықтар тері арқылы бактериялармен және өсе алмау қаупіне ұшырау мүмкіндігі жоғары. Инфекция жұмсақ тіндерге, сүйектің кортикалды бөлігіне және сыну орнының айналасындағы сүйек кемігіне тікелей әсер етуі мүмкін. Сүйек тініне өткен кезде бактериялар көбейеді және жайылған сүйектің некрозына әкелетін өткір қабыну реакциясын тудырады. Бактериялар мен қабыну сүйек кемігі бойынша тарайды және барлық гаверс каналдары мен сүйек қабығы арқылы тарала алады, бұл сүйек тыртықтануының пайда болуына қауіп төндіреді және сынықтың инфекциялануына әкеп соқтырады [7,12,56]. Жарақаттан кейінгі остеомиелит клиникалық белгілеріне байланысты ерте (2 аптадан кем), кейінге қалдырылған (2-10 апта) және кеш (10

аптадан астам) болып бөлінеді. Алайда, оның пайда болу мерзімі перипротездік инфекциядан ерекшеленеді.

Эксперименталы созылмалы остеомиелиттің ерекшеліктері.

Жануарларға созылмалы остеомиелит ағымының эксперименталды үлгілері адамдарда байқалатын сынықтарға байланысты сүйек инфекцияларының патогенезін зерттеуге мүмкіндік береді. Ашық сынықтарда байқалатын сүйектің клиникалық зақымдануы сыну сипаттамаларына байланысты науқастарда түрліше болады. Адамдарда байқалатын ашық сынықтарды дәл үлгілеу техникалық қиын. Көптеген зерттеушілер остеотомия немесе сүйек кемістігі үлгісін сыну орындарында остеомиелиттің өршуі кезінде патологиялық өзгерістерді қосымша анықтау үшін сынықпен байланысты сүйек инфекциясын имитациялау үшін пайдаланды. Жиі *S.aureus* немесе *S. epidermidis* жұқтыруы бітпейтін сынықтары бар инфекцияланған жануарлардың созылмалы остеомиелит үлгілерін жасау үшін қолданылады [1,7,22,23,60]. Мысалы, сүйек тінінің цитокиндері мен хемокиндер гомогенаттарын зерттеу нәтижесінде *S.aureus*-пен инфицирленген егеуқұйрыққа жасалған созылмалы остеомиелит үлгісінде, ашық жілік остеотомиясынан кейін сүйекте жұқтырғаннан кейін бірінші күні интерлейкин-1 β (IL-1 β) және қабыну ақуызы-2 макрофаг (MIP-2) және т.б. қабынуға қарсы медиаторлардың концентрациясы жоғарылағанын көрсетті. Табылған деректер сондай-ақ интерлейкин-10, қабынуға қарсы цитокин прототипі Th2, барлық инфекцияланған жануарларда санының артқанын көрсетті. Имунокомпетентті жасушалардың немесе гранулоциттердің гистологиялық жиналуы остеотомия орындарында табылды. Тартрат-резистентті қышқыл фосфатазаға төзімді жасушалар отадан кейін 1-ші күні сирек байқалған, бірақ 42-ші күні жиі, олар негізінен сүйектердің зақымдануымен және сүйектердің резорбцияланған үрдістері аймақтарында орналасқан. Грануляциялық тінде периосталды реакция, сүйек қабығының қалыңдауы, миелоидты гиперплазия, полиморфты ядролық жасушалар байқалды [7, 60]. Бұл деректер жарақаттан кейінгі остеомиелиттің үдеуі кезінде қабынулық және қабынуға қарсы медиаторлар бар екенін көрсетеді.

Көптеген әдістер кеңінен қолданылса да, сүйек инфекциясын емдеу клиникалық тұрғыда үлкен мәселе болып қала береді. Емдеу нұсқалары негізінен сүйек инфекциясы бар науқастардың алғашқы себептеріне және жергілікті патологиялық өзгерістеріне байланысты. Артропластикадан және жарақаттан кейінгі остеомиелиттен кейін инфекцияны емдеу әдістері төменде талқыланады.

Перипротездік инфекцияны емдеу принциптері.

Бастапқы эндопротез перипротездік инфекцияға байланысты істен шыққан кезде, хирургтар әдетте араласудың шектеулі мүмкіндіктеріне тап болады. Бактерияларды буындар қуысынан алып тастау қиын, себебі олардың әртүрлі таксономиясы, бекітудің күрделі механизмдері мен антибиотиктерге төзімділіктің дамуына бейімділігі белгілі. Стандартты емдеу антибиотиктерді жүйелі енгізуді және инфекцияланған протезді сақтау немесе жою нұсқаларын қамтиды.

Bedaig және әріптестері [10] перипротездік инфекцияны бақылау үшін хирургиялық емдеудің ең жиі қолданылатын үш нұсқасын былайша жиынтықтады: ашық суландыру және компоненттерді ұстап тұратын санация; барлық инфекцияланған протезді компоненттер ирригациясы мен санациядан кейін алынып тасталатын, содан кейін жаңа компоненттермен ауыстырылатын біртегіз ревизия; сондай-ақ екі кезеңді ревизия (авторлардың көпшілігі перипротездік инфекцияны емдеудің алтын стандарты деп есептейді), онда протездің барлық компоненттері алынып тасталады, цементтен бактерияға қарсы төсем салынады, содан кейін перипротездік инфекция белгілері болмаған кезде протез компоненттері қайтадан орнатылады.

Инфекциялық ошаққа антибактериалды препараттарды тасымалдау жүйесі қазіргі таңда сүйек цементін және полиметилметакрилатты қолдану арқылы жүзеге асырылады. Бұл тәсілдердің физикалық ерекшеліктерін ескере тұра, оларды қолдану үшін жоғары температураға тұрақты антибактериалды препараттарды қолданған жөн. Бұл мақсатта жиі амингликозид (гентамицин және тобрамицин) және гликопептид (ванкомицин) туындылары жиі қолданылады [17]. Эндпротезді алып тастайтын жағдай туындайтын болса, антибиотикке байытылған ПММА тіректік қызметті қамтамасыз ете алады және сүйектің үлкен ақауын толтыра алады, әйтпесе бактериялардың өсуі үшін қолайлы нашар тамырланған ортаны құрар еді. Сонымен қатар, антибиотиктері бар ПММА өте төмен жүйелік асқинумен дәрілердің жоғары концентрациясын жергілікті шығаруы мүмкін. Жеке тапсырыс бойынша дайындалған, антибиотиктермен дайындалған спейсер-ПММА цементі жұққан буындардың екі кезеңді ревизиясы үшін әзірленген, ол буындардың қуысын сақтап, буындардың қозғалыс көлеміне бейімделіп жасалады [16,33].

Биоыдырайтын материалдар.

Дегенмен ПММА-қа байланысты анықталған шектеулер және мәселелер ПММА-мен сүйек цементін протездерді сәтті бекіту үшін пайдаланылады. Әлеуетті мәселелер ПММА-ның жоғары экзотермиялық мүмкіншілігін қамтиды, ол тек емдеу үшін термостабилды антибиотиктердің шектеулі мөлшерін ғана пайдалануға мүмкіндік береді, енгізілген антибиотиктердің толық босатылуын қамтамасыз етпейтін ПММА-ның беттік аймағынан антибиотиктердің шектеулі жуылуы, науқастың сүйегімен нашар остеоинтеграция және мономермен босатылатын метилметакрилат, ол тіндерге арналған жергілікті уыттылықты және артериялық қысымның лабилділігі, гипоксия және сананың шатасуы сияқты жүйелі әсерлерді тудыруы мүмкін [25]. ПММА сүйек цементіне балама әзірлеу үшін көп күш жұмсалды. АҚШ-та азық-түлік өнімдері мен дәрі-дәрмектердің сапасын санитарлық қадағалау басқармасы қолданыстағы цемент бұйымдарын ауыстыру мақсатында «BisGMA-TEGDMA Cortoss™» негізінде сүйек цементін мақұлдады. «Cortoss™» сүйек цементі аз экзотермиялық реакцияны, азайған шөгуді және ПММА-ны басқа өнімдерімен салыстырғанда салыстырмалы механикалық қасиеттерге ие екенін көрсетті. Дегенмен,

бұрынғыдай босаған мономерлер мен биосыйымдылыққа қатысты көптеген қауіптер бар [26]. Жақында әзірленген силоран цементтері төменгі экзотермиялық қасиетті көрсетті (шамамен 26°C). *In vitro* және жануарларға арналған зерттеулер силоран цементінің термотұрақты антибиотиктермен байытылуына қабілеттілігін көрсетті.

Айта кететін тағы басқа мәселе ПММА мен сүйек цементтерін алып тастау қажеттілігі болып табылады, өйткені бұл материал табиғи жағдайда ыдырамайды. Бұл науқасты қайтадан анестезияға және ота жасауға шалдықтырады, бұл жаралық инфекциялардың жоғарғы қаупіне, сондай-ақ денсаулық сақтауда айтарлықтай шығындарға әкеледі. Бұдан бөлек, ПММА сүйек регенерациясына қатыспайды. Сондай-ақ, ПММА-ның бактериялар инфекциясының екінші ошағына айнала алатын қолайлы орта болып табылатыны дәлелденді. ПММА баламасы ретінде биоыдырайтын материалдарды пайдалана отырып, антибиотиктерді жеткізудің неғұрлым тиімді жергілікті құралдарын әзірлеу үшін айтарлықтай күш-жігер жұмсалды.

Биоыдырайтын материалдар.

Коллагенді губка - табиғи, биологиялық ыдырайтын полимер болып табылады. Дегенмен, зерттеулер антибиотикті босатудың жоғары жылдамдығын және оны антибиотиктерді тасымалдаушы ретінде пайдаланудың қарама-қайшы нәтижелерін көрсетті. Демек, босатудың ұзақ жылдамдығы бар биологиялық ыдырайтын полимер материалдарды тасымалдаушыларды әзірлеуге қызығушылық бар. Полисүт қышқылы, полигликоль қышқылы және олардың сәйкес полимерлері полисүт-гликоль қышқылы сияқты кейбір синтетикалық биологиялық ыдырайтын полимерлер биосәйкес болып табылады және тасығыштан антибиотиктердің бақыланатын босатылуын жүзеге асыра алады. Элюцияның *in vitro* және *in vivo* зерттеулері поликапролактон тобрамициннің ПММА-ға қарағанда 8 апталық эксперименттер ішінде едәуір жоғары концентрациясын жеткізгенін көрсетті [27].

Сүйекпен үйлесімді және сүйектің пайда болуына ықпал ететін органикалық емес материалдар да балама тасымалдаушылар ретінде зерттелді. Бета-трикальцийфосфат және гидроксипатит сияқты кальций сульфаты мен кальций фосфатының биоматериалдарын жануарлардың үлгілерінде остеомиелитті емдеу және клиникалық зерттеулер үшін биологиялық ыдырайтын керамика материалдар ретінде пайдаланған [27].

Күміс – жұқтыру қаупін азайту үшін ортопедиялық имплантаттарға жабу ретінде қолданылады. Жуырдағы "жағдай-бақылау" типті зерттеу күміспен өңделген имплантаттар инфекцияның бар-жоғына екі кезеңді бақылау және эндпротезді орнату барысында оң грамм бактериялармен зақымдалған науқастарда тиімдірек болатынын дәлелдеді. Күміспен жалатылған метал конструкцияларды пайдалану кезінде қосымша антибактериалды ем қолданатын болса, ол импланттың ұзақ қызмет етуіне жәрдемдеседі [65]. Күміс жалатылған металл конструкциялар сүйек тінінің

остеокондуктивті қызметін белсендіріп, сынықтың бітуін жеделдетеді [28].

Биологиялық белсенді шыны негізіндегі тасымалдауыштар жүйесінің ең үлкен артықшылығы – олар инфекцияны бір мезгілде жою және сүйекті қалпына келтіру үшін жүйені әлеуетті қамтамасыз ете алады, сол арқылы келесі сүйек трансплантациясы қажеттілігін жояды [8,49,53]. Жануарлардың көптеген үлгілері биобелсенді шынының антибиотиктік қасиеттерін және оның биошынының бұзылуына қарай сүйектің регенерациясын қолдау қабілетін растады. Адамдардағы алдын ала зерттеулер көп перспективті нәтижелер көрсетті [3, 15, 52, 68].

Сынықтарды емдеудің жалпы принциптері.

Сынықтар кезінде инфекцияларды басқару тұрақты мәселе болып табылады. Бактерияға қарсы емдеу және хирургиялық өңдеу болса да, ирригация және дренаж инфекцияланған сынықтарды емдеу кезінде жақсы белгілі ем шаралар болып табылады, ортопедтер кейде бекіткіштерді сақтау немесе алу керектігін анықтау үшін көптеген ыңғайсыздықтарға тап болады. Жалпы алғанда, терең инфекцияларды металлбекіткіштер болған жағдайда емдеу мүмкін емес. Алайда, бітпеген сынықтар болған кезде бекіткіштерді алып тастау сынықтарды емдеуді едәуір қиындатады; сыртқы бекіту әдетте бітіп келе жатқан сынықтарды тұрақтандыру үшін қажет [21]. Металлбекіткіштері сақталған науқастардың үздік нәтижелері болды, ал емделгенге дейін бекіткіштерді алып тастауды талап еткен науқастардың қанағаттанарлықсыз нәтижелері бар деп есептелініп 69 жағдайдың 47 - і (68%) сәтті болды, ал 22-сі (32%) сәтсіз болды. 47 сәтті жағдайлардың 18-нің бекіткіштері алынып тасталды. Алынған деректер түпнұсқалық жабдық болған кезде инфекциялық сынықтарда сүйектің бітуіне қол жеткізуге болады деп болжауға мүмкіндік береді, бірақ табысқа жету ықтималдығы кең таралған пікірге қарағанда аз. Ортопедиялық-травматологиялық қауымдастық С типті сынықтар инфекцияның жоғары қаупі бар деп санайды. Фацциотомияны орындау да жұқтыру қаупін арттырады. Ерте агрессивті өңдеу кең спектрлі антибиотиктерден жасалған жабыны бар пластиналарды орнатумен ұштастыра отырып, сынудың тұрақтылығын қамтамасыз ете алады және бір хирургиялық шараның көмегімен инфекциямен күресуде көмектесе алады [24,46].

Созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелитті емдеу принциптері.

Chan және әріптестері жіліншік сынықтарының инфекциясын емдеудің терапиялық әдісі туралы зерттеулер жүргізген. Барлық науқастар емді екі кезеңде өткізді. Бірінші кезеңде сүйек тінінен тазартылған ақауларды жою үшін (2-ден 4 см-ге дейінгі диапазонда) антибиотиктерге байытылған ПММА моншақ түрінде жасалған тізбектер қолданылды. Екінші кезеңде моншақтар алынып тасталған және ақаулар кеуекті сүйектен жасалған аутогендік трансплантаттың антибиотикке байытылған түрі арқылы қалпына келтірілді. Барлық науқастарда жаралардың жазылуына және сынықтардың бітуіне қол жеткізілді.

Инфекцияның "тоқтау" жиілігі 94,4% құрады. Сыртқы бекітуді қолдану кезінде сүйек-буын жүйесінің шамалы инфекциясы екі науқаста байқалды. 3-5 жыл бақылау бұл емдеу хаттамасы жарақаттан кейінгі остеомиелиттен тез сауығуды қамтамасыз ететінін көрсетті. Бұл топ сондай-ақ антибиотикке байытылған асықты жілік сүйектерінің инфекциясын емдеу үшін кеуекті сүйектен жасалған аутогендік трансплантатты пайдаланған. Жараның жазылуына және сүйектің өсуіне барлық 46 науқас қол жеткізді, 2 науқаста қайталанатын инфекция байқалды.

Қант диабеті, атеросклероз, алкоголизм, семіздік, темекі шегу және қартаю сүйек инфекциясын тудыруы мүмкін ағзаның жағдайына байланысты қауіп факторлары болып саналады [46]. *Ciemy* және әріптестері остеомиелиттің түрлі типтерін, соның ішінде инфекцияланған сынықтарды емдеудің кешенді әдістері туралы хабарлады [21]. Олар ересектерде созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелит үшін кезеңдік емдеудің клиникалық жүйесін (*Ciemy-Mader Staging System*) әзірледі, ол төрт анатомиялық типтегі (медуллярлы, беттік, оқшауландырылған және диффузды) остеомиелиттің 12 клиникалық кезеңін анықтау үшін үш физиологиялық кластарымен (науқастың жалпы жағдайы) үйлеседі. Авторлар ересектерде остеомиелитті емдеуге төрт фактор әсер етеді деп тұжырымдайды: науқастың жалпы жағдайы, аурудан туындаған қызметтік бұзылулар, зақымдану орны және сүйек некрозының дәрежесі. Остеомиелиттің төрт анатомиялық типі үшін емдеудің сипаттамасы мен нұсқалары 1-кестеде келтірілген [14,21,30]. 1-кестеде келтірілген деректерді талдау зақымдану ошағының түріне байланысты осы патологияны емдеудің тактикалық тәсілі өзгеретінін дәлелдеді. Жүйелі антибиотикотерапияны ғана емес, жергілікті емге де көп көңіл бөлінеді.

Биоүлбір қабықтың пайда болуы және импланттарда немесе бекіткіштерде жабысқақ қабатының пайда болуы бактерияларды адамның қорғаныш механизмдерінен және ағзаның микробқа қарсы агенттерінен қорғаудың маңызды үрдістері болып табылады. Антибиотиктерге төзімділік-сүйек инфекциясын емдеу үшін елеулі кедергі. Соңғы зерттеулер холестерин биосинтезінің тежегіші *S. aureus* вируленттілігін бұғаттай алатынын және спецификалық төмен молекулалық қосылыстар *S. aureus* вируленттілік гендерінің экспрессиясын және *in vitro* үлгілерінде және егеуқұйрықтардағы остеомиелит үлгілерінде биоүлбір қабықтың түзілуін тежейтінін көрсетті [5,30]. Анти-биоүлбір қабықты *in vitro* зерттеу хлоргексидин-глюконат (антисептикалық жуғыш зат) қолды өңдеуге арналған құрал метициллинді-жоғары сұрыпты сабынмен, йодпен, физиологиялық ерітіндімен және бацитрацины бар физиологиялық ерітіндімен салыстырғанда импланттардан метициллинге тұрақты *S. aureus* (MRSA) жоюда тиімді болды [58]. Ірі жануарларда биоүлбір қабықтарды және басқа да терапевтік агенттерді бұзуға қабілетті жаңа препараттардың тиімділігін бағалау және клиникалық сынақтар үшін одан әрі зерттеулер қажет.

1 кесте.

Ciorny-Mader Staging System жүйесі бойынша остеомиелиттің әртүрлі түрлерін емдеу әдістері (Treatments for various types of osteomyelitis by Ciorny-Mader Staging System).

Анатомиялық түрі	Сипаттамасы	Емдеу
I. медуллярлы	Эндосталды ошақ: инфекция медуллярлы кеңістікпен шектелген; емдеу сүйек пластикасын қажет етпейді.	Сүйектің қыртысты қабатын шағын алып тастау, медуллярлы кеңістіктің кюретажы, медуллярлы кеңейту
II. беткей	Ошақтың сүйек беті: инфекция жұмсақ тіндердің зақымдануымен сүйектің сыртқы бетімен шектелген. Емдеу сүйекті тұрақсыздандырмайды, демек, сыртқы бекітуді қажет етпейді.	Беткей декорткация Жұмсақ тіндерді жабу - Аяқтағы тіндік кесінді - Бос тіндік кесінді
III. оқшауланған	Сүйектің шектелген некрозы: қыртыстық сүйектің ошақтық секвестрациясы. Сүйектің тұрақсыздандырылған құрылымы болса, бекіткіштерді алып тастау қажет болуы мүмкін.	Секвестрэктомия, медуллярлы декомпрессия, тыртықты кесу, үстіңгі декорткация, қажет болған жағдайда тұрақтандыру
IV. диффузды	Сүйектің кең бұзылуы: сүйектің қыртысты қабатының бұзылуы сүйектің тұрақсыз құрылымын тудырады.	Жұмсақ тіндерді тұрақтандыру және жабу қажет; сыртқы бекіту-ең қауіпсіз және әмбебап техника.
Остеомиелиттің барлық төрт түрі жергілікті қосымша емдеу мүмкіндігі бар антибиотиктермен жүйелі жабуды талап етеді:		
- Антибиотикке байытылған цементті моншақтар.		
- Антибиотикке байытылған цементті шариктер.		
- Антибиотикпен қапталған интрамедуллярлы шегелер.		
- Антибиотиктердің жергілікті тасымалдау жүйесі.		
- Аутосүйекті қолдану		
- Сүйек трансплантаттарын пайдалану		

Сүйек инфекциясы аймағында иммундық жасушаларды тарту үшін науқастың иммундық жүйесін нығайту қазіргі заманғы травматология мен ортопедиядағы тағы бір келешегі бар бағыт болып табылады. Макрофагтардың инфильтрациясы адамның туа біткен иммундық жүйесінің маңызды компоненті болып табылады, сол арқылы сүйектің деструктивті өзгерістерінің алдындағы ең ерте сатыда бактерияларды жояды. Моноцитарлы хемоаттрактант-ақуыз-1-дің имплантаттарды жабуы *S.aureus* инфекциясын егеуқұйрықтардағы ашық сыну үлгісінде төмендетеді [37]. Пептид-1018 туа біткен қорғаныс реттегіші *S.aureus*-ты жоя отырып, иммундық жасушалардың иммиграциясына ықпал ете отырып, өзінің антимикробтық әсері бар, макрофагтарды инфекция орнына тарта отырып және инфекция сүйек кемігіне әсер ететін теріс әсерлерді барынша азайтуға алып келетін синтетикалық пептид болып табылады [19]. Кеміргіштердің үлгілерінен алынған бұл жаңа нәтижелер ірі жануарларға және клиникалық сынақтарға одан әрі тексеруді талап етеді.

Микробтық ассоциациялардан, вирусты ағзалардан және грам-теріс бактериялардан туындаған инфекциялар санының артуы қосымша мәселе болып табылады, себебі олардың көпшілігі антибиотиктердің кең спектріне төзімді [11,36,55]. Бұл микробтарды анықтау үшін диагностиканың сезімтал әдістерін талап етеді. Аз вирусты ағзалар микробиологияның әдеттегі

әдістерімен анықталуы мүмкін емес. Вируленттілігі төмен микробтық инфекцияға күдік болса, дақыл үлгісінің инкубация уақытын ұзарту керек. Буын тіні экплантаттарын ультрадыбыспен өңдеу патогенді микроағзаларды табу жылдамдығын арттыратыны дәлелденген. Синовиалды сұйықтық биомаркерлері және синовиалды сұйықтық дақылы перипротезді инфекцияларға арналған бактерияларды анықтау сезімталдығын арттырады [41,42,47]. Жақында әзірленген диагностика әдістерінің сезімталдығы мен арнайылығын одан әрі жақсарту үшін қосымша зерттеулер қажет.

Әрбір науқас үшін сезімтал антибиотиктердің жоғары мөлшерлерін немесе буын және протезді компонент үшін жеке терапевтік стратегияларды жергілікті пайдалану антибиотиктерге және микробтық қауымдастықтарға тұрақты туындаған инфекциялар үшін, антибиотиктерді көктамыр ішілік жеткізудің дәстүрлі әдістерімен байланысты жүйелі уыттылық қаупін азайту кезінде неғұрлым тиімді болуы мүмкін. Антибиотиктерді жергілікті жеткізу үшін неғұрлым тиімді материалдарды клиникалық қажеттіліктерді қанағаттандыру үшін қосымша оңтайландыру қажет болады. Мінсіз жүйе антибиотиктер мен остеогенді факторларды жергілікті жеткізу үшін экзотермиялық реакциясы төмен физиологиялық жүктемені сақтау үшін, инфекция орнына жоғары шоғырланған тиімді антибиотиктердің бақыланатын және тұрақты

босатылуын қамтамасыз ету және сүйек регенерациясын жеделдету үшін біртіндеп биоыдырайтын материал болып қызмет ету үшін тиісті механикалық қасиеттерге ие болуы тиіс.

Қорытынды

Остеомиелитті эксперименталды және клиникалық зерттеулердегі соңғы жетістіктер бактериялық адгезия, биоүлбір қабықтардың пайда болуы, жасушаішілік инфекция және сүйектердің бұзылуы механизмдерін қоса алғанда, остеомиелит пен перипротездік инфекция патофизиологиясын түсінуімізді едәуір жақсартты. Патофизиологияны жақсы түсіну сүйек-буын жүйесінің осы күрделі аурулары үшін жаңа терапевтік стратегияларды әзірлеуге әкелді. Остеомиелит пен перипротездік инфекцияны емдеуде тамаша жетістік - антибиотиктерді жергілікті жеткізу, ол терапевтік нәтижелерді жақсартады және антибиотиктердің жоғары мөлшерлерін жүйелі енгізудің жанама әсерлерін барынша азайтады. Дегенмен, қазіргі уақытта антибиотиктерді жергілікті жеткізу үшін пайдаланылатын материалдардың бірде-бірі клиникалық қажеттіліктерге толық жауап бермейді. Тиісті механикалық қасиеттері бар, экзотермиялық реакциясы төмен, антибиотиктердің босатылуын бақылайтын және сүйектің регенерациясын жеделдету үшін биоыдырайтын материалдармен жеткізуге арналған жаңа материалдар саласындағы зерттеулер тез дамып келеді. Дәрігерлердің де, ғалымдардың да бірлескен күш-жігерімен алдын алудың, ерте диагностикалаудың және биоүлбір қабық пен иммунотерапия бұзушылары сияқты созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелит пен перипротездік инфекцияны емдеудің инновациялық әдістерінің неғұрлым тиімді стратегияларын әзірлеу жүргізілуде.

Мүдделер қақтығысы: мәлімделмеген.

Қаржыландыру көзі: зерттеу ҚР БҒМ гранты шеңберінде жүргізілді.

Әдебиеттер:

1. Божкова С.А., Новокшинова А.А., Конев В.А. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и Остеомиелита (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2015; 3: 77: С. 92-107.
2. Ключин Н.М., Шляхов В.И., Чакушиш Б.Э., Злобин А.В., Бурнашов С.И., Абабков Ю.В., Михайлов А.Г. Чрезкостный остеосинтез в лечении больных с хроническим остеомиелитом после эндопротезирования крупных суставов // Гений ортопедии. 2010; 2: С.37-42.
3. Конев В.А., Божкова С.А., Нетилько Г.И., Афанасьев А.В., Румакин В.П., Полякова Е.М., Результаты применения фосфомицина для импрегнации остеозамещающих материалов при лечении хронического остеомиелита // Травматология и ортопедия России. 2016; 22: 2: С.43-54.
4. Микулич Е.В. Современные принципы лечения хронического остеомиелита // Вестник новых медицинских технологий. 2012; 19: 2: С. 180-184.
5. Столяров Е.А., Батаков Е.А., Алексеев Д.Г., Батаков В.Е. Замещение остаточных костных полостей после некрэксеквэстрэктомии при хроническом остеомиелите // Гений ортопедии. 2009; 4: С.11-16.
6. Тулеубаев Б.Е., Сагинова Д.А., Абишев Т.М., Давлетбаев М.Ж., Кошанова А.А. Местная антибактериальная терапия остеомиелита с использованием нерассасывающихся материалов (обзор литературы) // Georgian medical news. 2016; № 6 (255): С.21-26.
7. Федянин С.Д., Окулич В.К., Конопелько Е.А., и др. Сравнительный анализ этиологической структуры и чувствительности к антибиотикам основных возбудителей хирургических инфекций в стационарах города Витебска // Вестник ВГМУ. 2012; 11: 3: С.73-79.
8. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Грицюк А.А., Кузьмин П.Д., Папаценко И.А., Середя А.П. Локальная антибиотика профилактика при эндопротезировании крупных суставов (литературный обзор) // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2010; 5: 3: С.44-56.
9. Bedair H., Goyal N., Dietz M.J. A history of treated periprosthetic joint infection increases the risk of subsequent different site infection // Clin Orthop Relat Res. 2015. 473. P. 2300–04.
10. Bedair H., Ting N., Bozic K.J., Della Valle C.J., Sporer S.M. Treatment of early postoperative infections after THA: a decision analysis // Clin Orthop Relat Res. 2011. 469. P. 3477–85.
11. Benito N., Franco M., Coll P. Etiology of surgical site infections after primary total joint arthroplasties // J Orthop Res. 2014. 32. P. 633–37.
12. Bose D., Kugan R., Stubbs D., McNally M. Management of infected nonunion of the long bones by a multidisciplinary team // Bone Jt J. 2015. 97-B. P. 814–17.
13. Bozic K.J., Kamath A.F., Ong K. Comparative epidemiology of revision arthroplasty: failed THA poses greater clinical and economic burdens than failed TKA // Clin Orthop Relat Res. 2015. 473. P. 2131–38.
14. Calhoun J.H., Manning M.M., Shirliff M. Osteomyelitis of the long bones // Semin Plast Surg. 2009. 23. P. 59–72.
15. Camargo A.F., Baptista A.M., Natalino R., de Camargo O.P. Bioactive glass in cavitary Bone defects: a comparative experimental study in rabbits // Acta Ortop Bras. 2015. 23. P. 202–07.
16. Castelli C.C., Gotti V., Ferrari R. Two-stage treatment of infected total knee arthroplasty: two to thirteen year experience using an articulating preformed spacer // Int Orthop. 2014. 38. P. 405–12.
17. Chang Y., Chen W.C., Hsieh P.H. In vitro activities of daptomycin-, vancomycin-, and teicoplanin-loaded polymethylmethacrylate against methicillin-susceptible, methicillin-resistant, and vancomycin-intermediate strains of Staphylococcus aureus // Antimicrob Agents Chemother. 2011. 55. P. 5480–84.
18. Chen A.T., Vallier H.A. Noncontiguous and open fractures of the lower extremity: epidemiology, complications, and unplanned procedures // Injury. 2016. 47. P. 742–47.
19. Choe H., Narayanan A.S., Gandhi D.A. Immunomodulatory peptide IDR-1018 decreases implant infection and preserves osseointegration // Clin Orthop Relat Res. 2015. 473. P. 2898–2907.

20. Choi H.R., Bedair H. Mortality following revision total knee arthroplasty: a matched cohort study of septic versus aseptic revisions // *J Arthroplasty*. 2014. 29. P. 1216–18.
21. Cierny G. Surgical treatment of osteomyelitis // *Plast Reconstr Surg*. 2011. 127. P. 190–204.
22. Coman C., Carmen C. S., Barbuceanu F., Vlasea E., Badulescu M. Histological assessment of an experimental model of human osteomyelitis in Rabbits. 2018. 1:1. P. 432-37. DOI: 10.2478/alife-2018-0065.
23. Coman C., Carmen C. S., Gonciarovc M., Vlasea E., Badulescu M. Radiological Assessment of an Experimental Model of Human Osteomyelitis in Rabbits // *Agriculture and Agricultural Science Procedia*. 2015. 6. P. 299–304.
24. Conway J.D., Hlad L.M., Bark S.E. Antibiotic cement-coated plates for management of infected fractures // *Am J Orthop*. 2015. 44. P. E49–E53.
25. Donaldson A.J., Thomson H.E., Harper N.J., Kenny N.W. Bone cement implantation syndrome // *Br J Anaesth*. 2009. 102. P. 12–22.
26. Eick J.D., Barragan-Adjemian C., Rosser J. Silorane resin supports proliferation, differentiation, and mineralization of MLO-A5 Bone cells in vitro and Bone formation in vivo // *J Biomed Mater Res B: Appl Biomater*. 2012. 100. P. 850–61.
27. El-Husseiny M., Patel S., MacFarlane R.J., Haddad F.S. Biodegradable antibiotic delivery systems // *J Bone Jt Surg Br*. 2011. 93. P. 151–57.
28. Eto S., Kawano S., Someya S., Miyamoto H., Sonohata M., Mawatari M. First clinical experience with thermal-sprayed silver oxide-containing hydroxyapatite coating implant // *J Arthroplasty*. 2016. 31. P. 1498–1503.
29. Garzoni C., Kelley W.L. Return of the Trojan horse: intracellular phenotype switching and immune evasion by *Staphylococcus aureus* // *EMBO Mol Med*. 2011. 3. P. 115–17.
30. Jacqueline C., Caillon J. Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections // *J Antimicrob Chemother*. 2014. 69 (suppl 1). P. i37–i40.
31. Kalita S.J., Verma S. Nanocrystalline hydroxyapatite bioceramic using microwave radiation: synthesis and characterization // *Mater Sci Eng*. 2010. 30. P. 295–303.
32. Kamath A.F., Ong K.L., Lau E. Quantifying the burden of revision total joint arthroplasty for periprosthetic infection // *J Arthroplasty*. 2015. 30. P. 1492–97.
33. Kohl S., Evangelopoulos D.S., Kohlhof H. An intraoperatively moulded PMMA prostheses like spacer for two-stage revision of infected total knee arthroplasty // *Knee*. 2011. 18. P. 464–69.
34. Kremers H.M., Nwojo M.E., Ransom J.E., Wood-Wentz C.M., Melton L.J., Huddleston P.M. Trends in the epidemiology of osteomyelitis: a population-Based study, 1969 to 2009 // *J Bone Jt Surg Am*. Vol. 2015. 97. P. 837–45.
35. Kurtz S.M., Lau E., Watson H., Schmier J.K., Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States // *J Arthroplasty*. 2012; 27. P. 61–65.
36. Lamagni T., Elgohari S., Harrington P. Trends in surgical site infections following orthopaedic surgery // *Curr Opin Infect Dis*. 2015. 28. P. 125–32.
37. Li B., Jiang B., Dietz M.J., Smith E.S., Clovis N.B., Rao K.M. Evaluation of local MCP-1 and IL-12 nanocoatings for infection prevention in open fractures // *J Orthop Res*. 2010. 28. P. 48–54.
38. Lowenberg D.W. A technotheoretical approach to the management of osteomyelitis // *Tech Orthop*. 2015. 30. P. 209–14.
39. Malizos K.N., Kirketerp-Moller K. Incidence and socioeconomic impact of bone and joint infections (BJIs): The European perspective. In: *Periprosthetic Joint Infections, Part 1*. Switzerland: Springer; 2016. P. 3–18.
40. Martinez-Pastor J.C., Macule-Beneyto F., Suso-Vergara S. Acute infection in total knee arthroplasty: diagnosis and treatment // *Open Orthop J*. 2013. 7. P. 197–204.
41. Matsen Ko L., Parvizi J. Diagnosis of periprosthetic infection: novel developments // *Orthop Clin North Am*. 2016. 47. P. 1–9.
42. Metsemakers W.J., Kuehnb R., Moriarty T.F., Richards R.G., Verhofstadd M. H. J., Borens O., Kates S., Morgenstern M. Infection after fracture fixation: Current surgical and microbiological concepts // *Injury Int J Care Injured*. 2018. 49. P. 511–22.
43. Mouzopoulos G., Kanakaris N.K., Kontakis G., Obakponovwe O., Townsend R., Management of bone infections in adults: the surgeon's and microbiologist's perspectives // *Injury*. 2011. 42 (suppl 5). P. 18–23.
44. Ovaska M.T., Mäkinen T.J., Madanat R. Risk factors for deep surgical site infection following operative treatment of ankle fractures // *J Bone Jt Surg Am*. 2013. 95. P. 348–53.
45. Paakkonen M., Kallio M.J., Peltola H., Kallio P.E. Antibiotic treatment and surgery for acute hematogenous calcaneal osteomyelitis of childhood // *J Foot Ankle Surg*. 2015. 54. P. 840–43.
46. Parkkinen M., Madanat R., Lindahl J., Mäkinen T.J. Risk factors for deep infection following plate fixation of proximal tibial fractures // *J Bone Jt Surg Am*. 2016. 98. P. 1292–97.
47. Parvizi J., Fassihi S.C., Enayatollahi M.A. Diagnosis of periprosthetic joint infection following hip and knee arthroplasty // *Orthop Clin North Am*. 2016. 47. P. 505–15.
48. Parvizi J., Zmistowski B., Berbari E.F. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society // *Clin Orthop Relat Res*. 2011. 469. P. 2992–94.
49. Pishbin F., Mourino V., Flor S. Electrophoretic deposition of gentamicin-loaded bioactive glass/chitosan composite coatings for orthopaedic implants // *ACS Appl Mater Interfaces*. 2014. 6. P. 8796–8806.
50. Pollak A.N., Jones A.L., Castillo R.C., Bosse M.J., MacKenzie E.J. The relationship between time to surgical debridement and incidence of infection after open high-energy lower extremity trauma // *J Bone Jt Surg Am*. 2010. 92. P. 7–15.
51. Poultsides L.A., Liaropoulos L.L., Malizos K.N. The Socioeconomic impact of musculoskeletal infections // *J Bone Joint Surg Am*. 2010. P. 13.
52. Profeta A.C. Emerging developments in the use of bioactive glass for reconstruction of craniofacial bone // *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015. 53. P. 760–62.
53. Rahaman M.N., Bal B.S., Huang W. Review: emerging developments in the use of bioactive glasses for treating infected prosthetic joints // *Mater Sci Eng C: Mater Biol Appl*. 2014. 41. P. 224–31.

54. Ribeiro M., Monteiro F.J., Ferraz M.P. Infection of orthopedic implants with emphasis on bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterial-material interactions // *Biomater*. 2012. 2. P. 176–94.

55. Rodriguez-Pardo D., Pigrau C., Lora-Tamayo J. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study // *Clin Microbiol Infect*. 2014. 20. P. O911–O919.

56. Rosenberg A.E. Bones, joints, and soft-tissue tumors. In: Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C., editors. Robbins and Cotran Pathologic basis of Disease. 8th ed. Philadelphia Saunders Elsevier. 2010. P. 1205–56.

57. Choi H.R., Sigonney G., Potage D., Etienne M., Duparc F., Dujardin F. Secondary nailing after external fixation for tibial shaft fracture: risk factors for union and infection. A 55 case series // *Orthop Traumatol Surg Res.: OTSR*. 2015. 101. P. 89–92.

58. Schwlechter E.M., Folk D., Varshney A.K., Fries B.C., Kim S.J., Hirsh D.M. Optimal irrigation and debridement of infected joint implants: an in vitro methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm model // *J Arthroplasty*. 2011. 26. P. 109–13.

59. Sendi P., Proctor R.A. *Staphylococcus aureus* as an intracellular pathogen: the role of small colony variants // *Trends Microbiol*. 2009. 17. P. 54–58.

60. Sethi S., Thormann U., Sommer U. Impact of prophylactic CpG Oligodeoxynucleotide application on implant-associated *Staphylococcus aureus* bone infection // *Bone*. 2015. 78. P. 194–202.

61. Shirwaiker R.A., Springer B.D., Spangehl M.J. A clinical perspective on musculoskeletal infection treatment strategies and challenges // *J Am Acad Orthop Surg*. 2015. 23 (suppl). P. 44–54.

62. SooHoo N.F., Krenke L., Eagan M.J., GurBani B., Ko C.Y., Zingmond D.S. Complication rates following open reduction and internal fixation of ankle fractures // *J Bone Jt Surg*. 2009. 91. P. 1042–49.

63. Thakore R.V., Greenberg S.E., Shi H., Foxx A.M., Francois E.L., Prablek M.A. Surgical site infection in orthopedic trauma: a case-control study evaluating risk factors and cost // *J Clin Orthop Trauma*. 2015. 6. P. 220–26.

64. Tong S.Y., Davis J.S., Eichenberger E., Holland T.L., Fowler V.G., Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management // *Clin Microbiol Rev*. 2015. 28. P. 603–61.

65. Wafa H., Grimer R.J., Reddy K. Retrospective evaluation of the incidence of early periprosthetic infection with silver-treated endoprostheses in high-risk patients: case-control study // *Bone Jt J*. 2015. 97-B. P. 252–57.

66. Yoon B.H., Ha Y.C., Lee Y.K., Koo K.H. Postoperative deep infection after cemented versus cementless total hip arthroplasty: a meta-analysis // *J Arthroplasty*. 2015. 30. P. 1823–27.

67. Yousefi F., NaBipour I., Kalantarhormozi M., Assadi T., Raeisi A., Assadi M. Quantum dot-based diabetic foot mapping for diagnosing osteomyelitis and Charcot neuroarthropathy // *Med Hypotheses*. 2015. 85. P. 7–9.

68. Zhang X., Jia W., Gu Y. Teicoplanin-loaded borate bioactive glass implants for treating chronic bone infection in a rabbit tibia osteomyelitis model // *Biomaterials*. 2010. 31. P. 5865–74.

69. Zmistowski B., Della Valle C., Bauer T.W. Diagnosis of periprosthetic joint infection // *J Arthroplasty*. 2014. 29. P. 77–83.

References:

1. Bozhkova S.A., Novokshonova A.A., Konev V.A. Sovremennye vozmozhnosti lokal'noi antibiotikoterapii periproteznoi infektsii i osteomielita (obzor literatury) [Modern possibilities of local antibiotic therapy for periprosthetic infection and Osteomyelitis (literature review)]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. [Traumatology and orthopedics of Russia]. 2015. 3, 77. pp. 92 – 107. [in Russian]

2. Klyushin N.M., Shlyahov V.I., Chakushish B.E., Zlobin A.V., Burnashov S.I., Ababkov YU.V., Mihajlov A.G. Chrezkostny osteosintez v lechenii Bol'nykh s khronicheskim osteomielitom posle endoprotezirovaniya krupnykh sustavov [Transosseous osteosynthesis in the treatment of patients with chronic osteomyelitis after arthroplasty of large joints]. *Genii ortopedii*. [Orthopedic genius]. 2010. 2, pp. 37 – 42. [in Russian]

3. Konev V.A., Bozhkova S.A., Netyl'ko G.I., Afanas'ev A.V., Rumakin V.P., Polyakova E.M., Rezul'taty primeniya fosfomitsina dlya impregnatsii osteozameshchayushchih materialov pri lechenii khronicheskogo osteomielita [The results of the use of fosfomycin for the impregnation of osteoplastic materials in the treatment of chronic osteomyelitis]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. [Traumatology and orthopedics of Russia]. 2016. 22, 2, pp. 43 – 54. [in Russian]

4. Mikulich E.V. Sovremennye printsipy lecheniya khronicheskogo osteomielita [Modern principles of treatment of chronic osteomyelitis]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. [Bulletin of new medical technologies] 2012. 19, 2, pp. 180 – 184. [in Russian]

5. Stolyarov E.A., Batakov E.A., Alekseev D.G., Batakov V.E. Zameshchenie ostatochnykh kostnykh polostei posle nekrsekvestrektomii pri khronicheskom osteomielite. [Substitution of residual bone cavities after necrosecvestrectomy in chronic osteomyelitis]. *Genii ortopedii*. [Orthopedic genius]. 2009, 4, pp. 11-16. [in Russian]

6. Tulebaev B.E., Saginova D.A., Abiev T.M., Davletbaev M.ZH., Koshanova A.A. Mestnaya antibakterial'naya terapiya osteomielita s ispol'zovaniem nerassasyvayushchih materialov (obzor literatury) [Local antibacterial therapy of osteomyelitis using non-absorbable materials (literature review)]. *Georgian medical news*. [Georgian medical news]. 2016, № 6 (255), pp. 21 – 26. [in Russian]

7. Fedyanin S.D., Okulich V.K., Konopel'ko E.A., et al. Sravnitel'nyi analiz etiologicheskoi struktury i chuvstvitel'nosti k antibiotikam osnovnykh vzbuditelei khirurgicheskikh infektsii v statsionarakh goroda Vitebska. [Comparative analysis of the etiological structure and sensitivity to antibiotics of the main causative agents of surgical infections in hospitals of the city of Vitebsk]. *Vestnik VGMU*. [Bulletin of VSMU]. 2012, 11, 3, pp. 73-79. [in Russian]

8. Shevchenko Yu.L., Stoiko Yu.M., Gricyuk A.A., Kuz'min P.D., Papacenko I.A., Sereda A.P. Lokal'naya antiBiotika profilaktika pri endoprotezirovanii krupnykh

sustavov (literaturnyi obzor). [Local antibiotic prophylaxis for endoprosthetics of large joints (literature review)]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. [Bulletin of the National Medical and Surgical Center. N.I. Pirogov]. 2010, 5, 3, pp. 44 – 56. [in Russian]

9. Bedair H., Goyal N., Dietz M.J. A history of treated periprosthetic joint infection increases the risk of subsequent different site infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2015. 473. P. 2300–04.

10. Bedair H., Ting N., Bozic K.J., Della Valle C.J., Sporer S.M. Treatment of early postoperative infections after THA: a decision analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2011. 469. P. 3477–85.

11. Benito N., Franco M., Coll P. Etiology of surgical site infections after primary total joint arthroplasties. *J Orthop Res*. 2014. 32. P. 633–37.

12. Bose D., Kugan R., Stubbs D., McNally M. Management of infected nonunion of the long bones by a multidisciplinary team. *Bone Jt J*. 2015. 97-B. P. 814–17.

13. Bozic K.J., Kamath A.F., Ong K. Comparative epidemiology of revision arthroplasty: failed THA poses greater clinical and economic burdens than failed TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2015. 473. P. 2131–38.

14. Calhoun J.H., Manring M.M., Shirliff M. Osteomyelitis of the long bones. *Semin Plast Surg*. 2009. 23. P. 59–72.

15. Camargo A.F., Baptista A.M., Natalino R., de Camargo O.P. Bioactive glass in cavitary Bone defects: a comparative experimental study in rabbits. *Acta Ortop Bras*. 2015. 23. P. 202–07.

16. Castelli C.C., Gotti V., Ferrari R. Two-stage treatment of infected total knee arthroplasty: two to thirteen year experience using an articulating preformed spacer. *Int Orthop*. 2014. 38. P. 405–12.

17. Chang Y., Chen W.C., Hsieh P.H. In vitro activities of daptomycin-, vancomycin-, and teicoplanin-loaded polymethylmethacrylate against methicillin-susceptible, methicillin-resistant, and vancomycin-intermediate strains of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011. 55. P. 5480–84.

18. Chen A.T., Vallier H.A. Noncontiguous and open fractures of the lower extremity: epidemiology, complications, and unplanned procedures. *Injury*. 2016. 47. P. 742–47.

19. Choe H., Narayanan A.S., Gandhi D.A. Immunomodulatory peptide IDR-1018 decreases implant infection and preserves osseointegration. *Clin Orthop Relat Res*. 2015. 473. P. 2898–2907.

20. Choi H.R., Bedair H. Mortality following revision total knee arthroplasty: a matched cohort study of septic versus aseptic revisions. *J Arthroplasty*. 2014. 29. P. 1216–18.

21. Cierny G. Surgical treatment of osteomyelitis. *Plast Reconstr Surg*. 2011. 127. P. 190–204.

22. Coman C., Carmen C. S., Barbuceanu F., Vlasea E., Badulescu M. Histological assessment of an experimental model of human osteomyelitis in Rabbits. 2018. 1:1. P. 432-37. DOI: 10.2478/alife-2018-0065.

23. Coman C., Carmen C. S., Gonciarovc M., Vlasea E., Badulescu M. Radiological Assessment of an Experimental Model of Human Osteomyelitis in Rabbits. *Agriculture and Agricultural Science Procedia*. 2015. 6. P. 299–304.

24. Conway J.D., Hlad L.M., Bark S.E. Antibiotic cement-coated plates for management of infected fractures. *Am J Orthop*. 2015. 44. P. E49–E53.

25. Donaldson A.J., Thomson H.E., Harper N.J., Kenny N.W. Bone cement implantation syndrome. *Br J Anaesth*. 2009. 102. P. 12–22.

26. Eick J.D., Barragan-Adjemian C., Rosser J. Silorane resin supports proliferation, differentiation, and mineralization of MLO-A5 Bone cells in vitro and Bone formation in vivo. *J Biomed Mater Res B: Appl Biomater*. 2012. 100. P. 850–61.

27. El-Husseiny M., Patel S., MacFarlane R.J., Haddad F.S. Biodegradable antibiotic delivery systems. *J Bone Jt Surg Br*. 2011. 93. P. 151–57.

28. Eto S., Kawano S., Someya S., Miyamoto H., Sonohata M., Mawatari M. First clinical experience with thermal-sprayed silver oxide-containing hydroxyapatite coating implant. *J Arthroplasty*. 2016. 31. P. 1498–1503.

29. Garzoni C., Kelley W.L. Return of the Trojan horse: intracellular phenotype switching and immune evasion By *Staphylococcus aureus*. *EMBO Mol Med*. 2011. 3. P.115–17.

30. Jacqueline C., Caillon J. Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014. 69 (suppl 1). P. i37–i40.

31. Kalita S.J., Verma S. Nanocrystalline hydroxyapatite bioceramic using microwave radiation: synthesis and characterization. *Mater Sci Eng*. 2010. 30. P. 295–303.

32. Kamath A.F., Ong K.L., Lau E. Quantifying the burden of revision total joint arthroplasty for periprosthetic infection. *J Arthroplasty*. 2015. 30. P. 1492–97.

33. Kohl S., Evangelopoulos D.S., Kohlhof H. An intraoperatively moulded PMMA prostheses like spacer for two-stage revision of infected total knee arthroplasty. *Knee*. 2011. 18. P. 464–69.

34. Kremers H.M., Nwojo M.E., Ransom J.E., Wood-Wentz C.M., Melton L.J., 3rd, Huddleston P.M., 3rd Trends in the epidemiology of osteomyelitis: a population-Based study, 1969 to 2009. *J Bone Jt Surg Am*. Vol. 2015. 97. P. 837–45.

35. Kurtz S.M., Lau E., Watson H., Schmier J.K., Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty*. 2012; 27. P.61–65.

36. Lamagni T., Elgohari S., Harrington P. Trends in surgical site infections following orthopaedic surgery. *Curr Opin Infect Dis*. 2015. 28. P. 125–32.

37. Li B., Jiang B., Dietz M.J., Smith E.S., Clovis N.B., Rao K.M. Evaluation of local MCP-1 and IL-12 nanocoatings for infection prevention in open fractures. *J Orthop Res*. 2010. 28. P. 48–54.

38. Lowenberg D.W. A technoeoretical approach to the management of osteomyelitis. *Tech Orthop*. 2015. 30. P. 209–14.

39. Malizos K.N., Kirketerp-Moller K. Incidence and socioeconomic impact of bone and joint infections (BJIs): The European perspective. In: *Periprosthetic Joint Infections, Part 1. Switzerland: Springer*; 2016. P. 3–18.

40. Martinez-Pastor J.C., Macule-Beneyto F., Suso-Vergara S. Acute infection in total knee arthroplasty: diagnosis and treatment. *Open Orthop J*. 2013. 7. P. 197–204.

41. Matsen Ko L., Parvizi J. Diagnosis of periprosthetic infection: novel developments. *Orthop Clin North Am*. 2016. 47. P. 1–9.

42. Metsemakers W.J., Kuehnb R., Moriarty T.F., Richards R.G., Verhofstadd M. H. J., Borens O., Kates S., Morgenstern M. Infection after fracture fixation: Current surgical and microbiological concepts. *Injury Int J Care Injured*. 2018. 49. P. 511–22.
43. Mouzopoulos G., Kanakaris N.K., Kontakis G., Obakponovwe O., Townsend R., Management of bone infections in adults: the surgeon's and microbiologist's perspectives. *Injury*. 2011. 42 (suppl 5). P. 18–23.
44. Ovaska M.T., Makinen T.J., Madanat R. Risk factors for deep surgical site infection following operative treatment of ankle fractures. *J Bone Jt Surg Am*. 2013. 95. P. 348–53.
45. Paakkonen M., Kallio M.J., Peltola H., Kallio P.E. Antibiotic treatment and surgery for acute hematogenous calcaneal osteomyelitis of childhood. *J Foot Ankle Surg*. 2015. 54. P. 840–43.
46. Parkkinen M., Madanat R., Lindahl J., Makinen T.J. Risk factors for deep infection following plate fixation of proximal tibial fractures. *J Bone Jt Surg Am*. 2016. 98. P. 1292–97.
47. Parvizi J., Fassihi S.C., Enayatollahi M.A. Diagnosis of periprosthetic joint infection following hip and knee arthroplasty. *Orthop Clin North Am*. 2016. 47. P. 505–15.
48. Parvizi J., Zmistowski B., Berbari E.F. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res*. 2011. 469. P. 2992–94.
49. Pishbin F., Mourino V., Flor S. Electrophoretic deposition of gentamicin-loaded bioactive glass/chitosan composite coatings for orthopaedic implants. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2014. 6. P. 8796–8806.
50. Pollak A.N., Jones A.L., Castillo R.C., Bosse M.J., MacKenzie E.J. The relationship between time to surgical debridement and incidence of infection after open high-energy lower extremity trauma. *J Bone Jt Surg Am*. 2010. 92. P. 7–15.
51. Poultsides L.A., Liarpoulos L.L., Malizos K.N. The Socioeconomic impact of musculoskeletal infections. *J Bone Joint Surg Am*. 2010. P. 13.
52. Profeta A.C. Emerging developments in the use of bioactive glass for reconstruction of craniofacial bone. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015. 53. P. 760–62.
53. Rahaman M.N., Bal B.S., Huang W. Review: emerging developments in the use of bioactive glasses for treating infected prosthetic joints. *Mater Sci Eng C: Mater Biol Appl*. 2014. 41. P. 224–31.
54. Ribeiro M., Monteiro F.J., Ferraz M.P. Infection of orthopedic implants with emphasis on bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterial-material interactions. *Biomater*. 2012. 2. P. 176–94.
55. Rodriguez-Pardo D., Pigrau C., Lora-Tamayo J. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014. 20. P. O911–O919.
56. Rosenberg A.E. Bones, joints, and soft-tissue tumors. In: Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C., editors. *Robbins and Cotran Pathologic basis of Disease*. 8th ed. Philadelphia Saunders Elsevier. 2010. P. 1205–56.
57. Choi H.R., Sigonney G., Potage D., Etienne M., Duparc F., Dujardin F. Secondary nailing after external fixation for tibial shaft fracture: risk factors for union and infection. A 55 case series. *Orthop Traumatol Surg Res.: OTSR*. 2015. 101. P. 89–92.
58. Schwechter E.M., Folk D., Varshney A.K., Fries B.C., Kim S.J., Hirsh D.M. Optimal irrigation and debridement of infected joint implants: an in vitro methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm model. *J Arthroplasty*. 2011. 26. P. 109–13.
59. Sendi P., Proctor R.A. *Staphylococcus aureus* as an intracellular pathogen: the role of small colony variants. *Trends Microbiol*. 2009. 17. P. 54–58.
60. Sethi S., Thormann U., Sommer U. Impact of prophylactic CpG Oligodeoxynucleotide application on implant-associated *Staphylococcus aureus* bone infection. *Bone*. 2015. 78. P. 194–202.
61. Shirwaiker R.A., Springer B.D., Spangehl M.J. A clinical perspective on musculoskeletal infection treatment strategies and challenges. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015. 23 (suppl). P. 44–54.
62. SooHoo N.F., Krenek L., Eagan M.J., GurBani B., Ko C.Y., Zingmond D.S. Complication rates following open reduction and internal fixation of ankle fractures. *J Bone Jt Surg*. 2009. 91. P. 1042–49.
63. Thakore R.V., Greenberg S.E., Shi H., Foxx A.M., Francois E.L., Prablek M.A. Surgical site infection in orthopedic trauma: a case-control study evaluating risk factors and cost. *J Clin Orthop Trauma*. 2015. 6. P. 220–26.
64. Tong S.Y., Davis J.S., Eichenberger E., Holland T.L., Fowler V.G., Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015. 28. P. 603–61.
65. Wafa H., Grimer R.J., Reddy K. Retrospective evaluation of the incidence of early periprosthetic infection with silver-treated endoprostheses in high-risk patients: case-control study. *Bone Jt J*. 2015. 97-B. P. 252–57.
66. Yoon B.H., Ha Y.C., Lee Y.K., Koo K.H. Postoperative deep infection after cemented versus cementless total hip arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2015. 30. P. 1823–27.
67. Yousefi F., NaBipour I., Kalantarhormozi M., Assadi T., Raeisi A., Assadi M. Quantum dot-based diabetic foot mapping for diagnosing osteomyelitis and Charcot neuroarthropathy. *Med Hypotheses*. 2015. 85. P. 7–9.
68. Zhang X., Jia W., Gu Y. Teicoplanin-loaded borate bioactive glass implants for treating chronic bone infection in a rabbit tibia osteomyelitis model. *Biomaterials*. 2010. 31. P. 5865–74.
69. Zmistowski B., Della Valle C., Bauer T.W. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2014. 29. P. 77–83.

Контактная информация:

Кочанова Амина Амантайкызы – PhD докторант, ассистент-стажер кафедры хирургических болезней, НАО "Медицинский университет Караганды".

Почтовый индекс: Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Сакена 13

E-mail: Koshanova@qmu.kz

Телефон: +7 7212 50 39 30 (доб.)

Получена: 21 марта 2020 / Принята: 10 апреля 2020 / Опубликовано online: 30 июня 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.010

УДК 615.843, 616.831-009.81

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РЕЦИПРОКНАЯ НЕЙРОМЫШЕЧНАЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ В АДАПТИВНОЙ КИНЕЗИТЕРАПИИ У ПОСТИНСУЛЬТНЫХ ПАЦИЕНТОВ

**Владислав А. Лукашевич¹, Владимир В. Пономарев¹,
Мечислав И. Тарасевич², Сергей А. Живолупов³**

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь;

² 2-я клиническая больница г. Минск, Республика Беларусь;

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия.

Резюме

Целью исследования являлась разработка программы нейромышечной электростимуляции (НМЭС), применяемой в сочетании с мануальными кинезитерапевтическими техниками (МКТ), для восстановления функции стереотипа походки и адаптивной кинематики нижних конечностей. В исследовании приняло участие 37 пациентов в раннем восстановительном периоде после инфаркта головного мозга (ИГМ), разделенных на три группы: группа №1 (n=10) проходивших лечение по стандартной программе комплексной терапии (СПКТ); 2) группа пациентов №2 (n=12), получавших комбинированное лечение включающее СПКТ и программу реципрокной нейромышечной электростимуляции (РНМЭС) – программа «А»; 3) группа пациентов №3 (n=15), получавших комбинированное лечение, включающее СПКТ и программу функциональной реципрокной нейромышечной электростимуляции (ФРНМЭС) – программа «В». Оценка результатов исследования проводилась по модифицированной шкале Рэнкина (МШР), индексу Бартел (ИБ), индексу мобильности Ривермид (ИМР), скандинавской шкале инсульта (SSS), 10-ти метровому тесту ходьбы (10ТХ) и тесту оценки адаптивной кинематики нижних конечностей (АКНК). Анализ полученных результатов установил, что применение ФРНМЭС способствует повышению эффективности СПКТ пациентов в раннем восстановительном периоде после инфаркта головного мозга на 49,15%.

Ключевые слова: инсульт, нейрореабилитация, адаптивная кинезитерапия, функциональная реципрокная нейромышечная электростимуляция, технология «Teslasuit».

Summary

FUNCTIONAL RECIPROCAL NEUROMUSCULAR ELECTRIC STIMULATION IN ADAPTIVE KINESITHERAPY IN POST-STROKE PATIENTS

**Uladzislau A. Lukashevich¹, Vladimir V. Ponomarev¹,
Mechislav I. Tarasevich², Sergei A. Zhivolupov³**

¹ Belorussian medical academy of post graduate education, Minsk, Belarus;

² 2-nd clinical hospital, Minsk, Belarus;

³ Military medical academy, neurology department, Saint-Petersburg, Russian Federation.

The aim of the study was to develop a program of neuromuscular electrical stimulation, used in combination with manual kinesitherapy techniques, to restore gait stereotype function and adaptive kinematics of the lower extremities after stroke. The study involved 37 patients in the early recovery period after cerebral infarction (MI), divided into three groups: group No. 1 (n = 10) were treated according to the standard complex therapy program (SCTP); 2) a group of patients No. 2 (n = 12) received combined treatment including SCTP and a program of reciprocal neuromuscular electrical stimulation - program "A"; 3) a group of patients No. 3 (n = 15) received combined treatment, including s SCTP and the program of functional reciprocal neuromuscular electrical stimulation (FRNMES) - program "B". Assessment of the results of the study was carried out according to modified Rankin scale, Barthel index, Rivermead mobility index, Scandinavian stroke scale, 10-meter walk test and adaptive kinematics test of lower limbs. An analysis of the results found that the use of the FRNMES increase in the effectiveness of SCTP in early recovery period after stroke by 49,15%.

Key words: stroke, neurorehabilitation, adaptive kinesitherapy, functional reciprocal neuromuscular electrical stimulation, "Teslasuit" technology.

Түйіндеме

ИНСУЛЬТТАН КЕЙІНГІ ЕМДЕЛУШІЛЕРДЕ БЕЙІМДІ КИНЕЗИТЕРАПИЯДАҒЫ ФУНКЦИОНАЛДЫҚ РЕЦИПРОКТЫ НЕЙРОБҰЛШЫҚ ЕТТІК ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ

Владислав А. Лукашевич¹, Владимир В. Пономарев¹,Мечислав И. Тарасевич², Сергей А. Живолупов³¹ Беларусь медициналық академия дипломнан кейінгі білім, Минск қ., Беларусь Республикасы;² 2 - клиникалық аурухана Минск қ., Беларусь Республикасы;³ С.М. Киров атындағы әскери – медициналық академия, Санкт-Петербург, Ресей.

Зерттеудің мақсаты - аяқтың бейімді кинематикасы мен жүру стереотипі қызметін қалпына келтіру үшін мануалды кинезитерапиялық техникасымен (МКТ) бірге қолданылатын нейробұлшық еттік электростимуляция бағдарламасын жасау. Зерттеуге ми инфарктынан (ИГМ) кейінгі ерте қалпына келтіру кезеңінде үш топқа бөлінген 37 пациент қатысты: №1 топ (n =10) стандартты кешенді ем бағдарламасы (СПКТ) бойынша емдеуден өткендер; 2) СПКТ және реципрокты нейробұлшық еттік электростимуляция (РНМЭС) бағдарламасын қамтитын біріктірілген ем қабылдағандар №2 (n=12) пациенттер тобы – «А» бағдарламасы; 3) СПКТ және функционалдық реципрокты нейробұлшық еттік электростимуляция (ФРНМЭС) бағдарламасын қамтитын біріктірілген ем қабылдағандар №3 (n =15) пациенттер тобы – «В» бағдарламасы.

Зерттеу нәтижелерін бағалау Рэнкин шкаласы (МШР), Бартел индексі (АҚ), Ривермид ұтқырлық индексі (ИМР), скандинавтық инсульт шкаласы (SSS), 10 метрлік жүру тестісі (10тх) және аяқтың бейімделген кинематикасын бағалау тестісі (АКНК) бойынша жүргізілді. Алынған нәтижелерді талдау ФРНМЭС-ті қолдану ми инфарктынан кейінгі ерте қалпына келтіру кезеңінде пациенттердің СПКТ тиімділігін 49,15% - ға арттыруға ықпал ететінін анықтады.

Түйінді сөздер: инсульт, нейрореабилитация, бейімді адаптивтік кинезитерапия, функционалды реципрокты нейробұлшық еттік электростимуляция, «Teslasuit» технологиясы.

Библиографическая ссылка:

Лукашевич В.А., Пономарев В.В., Тарасевич М.И., Живолупов С.А. Функциональная реципрокная нейромышечная электростимуляция в адаптивной кинезитерапии у постинсультных пациентов // Наука и Здоровье. 2020. 3 (Т.22). С. 80-88. doi 10.34689/SH.2020.22.3.010

Lukashevich U.A., Ponomarev V.V., Tarasevich M.I., Zhivolupov S.A. Functional reciprocal neuromuscular electric stimulation in adaptive kinesitherapy in post-stress patients // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 80-88. doi 10.34689/SH.2020.22.3.010

Лукашевич В.А., Пономарев В.В., Тарасевич М.И., Живолупов С.А. Инсульттан кейінгі емделушілерде бейімді кинезитерапиядағы функционалдық реципрокты нейробұлшық еттік электростимуляция // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 3 (Т.22). Б. 80-88. doi 10.34689/SH.2020.22.3.010

Введение

Одной из наиболее актуальных проблем современного общества может считаться биопсихосоциальное бремя нейрореабилитации лиц, перенесших инфаркт головного мозга (ИГМ), с одной стороны обусловленное этическим долгом государства, с другой – экономическими затратами на проведение эффективной двигательной, психологической и социальной реабилитации [5, 11, 9].

Несмотря на то, что в мире наметилась положительная тенденция в отношении снижения числа смертельных исходов после ИГМ [13], перспектива заболевания имеет негативный прогноз – к 2025 году 30% выживших после ИГМ останутся стойкими инвалидами в виду гемипареза [14]. Низкий реабилитационный потенциал инвалидов зачастую обусловлен синдромом «постинсультной усталости» [8]. Учитывая его распространенность (до 79%), на первое

место выступают программы медицинской реабилитации (МР), состоящие из терапевтических упражнений, выполняемых пассивно с активной поддержкой, в том числе с использованием процедур нейромышечной электростимуляции (НМЭС) [6, 2, 15]. Прикладными недостатками методик НМЭС являются низкая кратность (2-3 процедуры в неделю) и невозможность комбинации с мануальными кинезитерапевтическими техниками (МКТ) [6, 4].

Таким образом, перспективным направлением МР пациентов, перенесших ИГМ может считаться применение НМЭС в сочетании с МКТ при которых собственная активность пациента носит преимущественно пассивный характер с элементами активной поддержки.

Гипотеза исследования: применение новой методики функциональной реципрокной нейромышечной электростимуляции (ФРНМЭС) способно снизить

суммарное время НМЭС на курс МР и увеличить кратность процедур без потери эффективности МР.

Целью исследования являлась разработка программы НМЭС в сочетании с МКТ для восстановления функции стереотипа походки и адаптивной кинематики нижних конечностей (АКНК) с использованием беспроводной технологии умного костюма «Teslasuit».

Материал и методы

Исследование одобрено этическим комитетом ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» и проводилось в рамках диссертационной работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук на базе УЗ «2-я городская клиническая больница г. Минска». Методическая поддержка исследованию оказана проф. С.А. Живолуповым (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, СПб, Россия).

В исследовании приняло участие 37 пациентов, в раннем восстановительном периоде после ИГМ. Когорта пациентов состояла из следующих групп:

1) *группа пациентов №1* (n=10) проходивших лечение по стандартной программе комплексной терапии (СПКТ);

2) *группа пациентов №2* (n=12), получавших комбинированное лечение, включающее СПКТ и программу реципрокной нейромышечной электростимуляции (РНМЭС) – программа «А»;

3) *группа пациентов №3* (n=15), получавших комбинированное лечение, включающее СПКТ и программу ФРНМЭС – программа «В».

Все исследуемые группы, составляющие когорту пациентов, были сопоставимы по возрасту, полу, патогенетическим вариантам ИГМ и антропометрическим данным. В качестве группы контроля параметров адаптивной кинематики в исследовании приняло участие 18 здоровых добровольцев – группа «К».

Диагноз ИГМ устанавливался на основании критериев классификации Trial of Organization in Acute Stroke Treatment (TOAST), данных клинического и нейровизуализационного исследований. *Критериями включения в исследование* для когорты пациентов являлись: клинически подтвержденный атеротромботический или гемодинамический подтип ИГМ; возраст пациентов от 45 до 65 лет включительно; время от начала инсульта не ранее 1 месяца и не позже 6-ти месяцев; наличие гемипареза в качестве ведущего клинического синдрома; состояние средней степени тяжести, соответствующее 7-12 баллам по шкале NIHSS; отсутствие выраженных когнитивных нарушений снижающих восприятие и критическую оценку получаемой информации.

На этапе скрининга также применялись *критерии исключения из исследования*, такие как: кардиоэмболический или лакунарный подтипы ИГМ; возраст пациентов до 45 и старше 65 лет; реабилитационный период не соответствующий раннему восстановительному; умеренное или выраженное повышение мышечного тонуса, соответствующее 3-4 баллам по модифицированной шкале спастичности Ашворт; наличие значительных

когнитивных нарушений снижающих восприятие и критическую оценку получаемой информации; наличие гемиплегического болевого синдрома плечевого сустава либо иного другого болевого синдрома; наличие эпизодов постинсультной эпилепсии; деформирующий остеоартроз одного или двух коленного и/или тазобедренного суставов II-III степени; любые субъективные жалобы негативного характера, возникающие в ходе проведения исследования; отказ от участия в исследовании. Дизайн экспериментального клинического исследования: открытое контролируемое проспективное рандомизированное.

Методики РНМЭС и ФРНМЭС проводили с применением аппаратно-программного комплекса (АПК) «Teslasuit» (производство компании «ВРТЭК», Республика Беларусь) в виде «умного» костюма и управляющей программы. Регулировка работы АПК происходила по предварительно выбранному алгоритму установки персонализированных настроек, через беспроводной канал передачи данных. Костюм «Teslasuit» состоит из распахнутой куртки и брюк. Время одевания костюма, для пациентов, находящихся в положении лежа, составляло не более 4,5 мин. На внутренней стороне костюма расположены электроды, выполненные из углеродной ткани с применением технологии термического вклеивания. Электроды связаны проводами с центральным блоком управления, который имеет модуль автономного питания. От блока на электроды подавался биполярный импульсный ток прямоугольной формы с частотой до 25кГц, напряжением до 55В, силой до 150мА и шириной импульса до 5мс. Методика использования костюма не требовала предварительного смачивания поверхности электродов. Помимо этого, в костюм встроены инерциальные датчики (расположены на основных кинематических элементах тела), которые позволяли определять пространственное положение тела и его частей по отношению друг к другу. Сенсоры связаны между собой виртуально, что позволяло формировать полную скелетную модель тела. Суммарные ускорения, полученные от сенсоров, расположенных на нижних конечностях (НК), подвергались преобразованию Фурье и раскладывались в следующие спектральные полосы: 1) 1-10Гц, 2) 11-20Гц и 3) 21-30Гц. В качестве тестового задания для сбора данных использовалась шаговая локомоция «на месте» в течении 30с. Целью теста являлось проведение оценки качественной структуры АКНК.

Методика РНМЭС заключается в том, что после предварительной настройки параметров НМЭС, оптимизированных персонально для каждого пациента, выполнялся запуск стимуляционной программы в виде чередующихся пачек импульсов по 0,5с на мышцы передней и задней группы бедра. Две последовательные пачки импульсов, поданные соответственно на переднюю и заднюю группу одного кинематического элемента, составляли одну серию. Серии распределялись на заинтересованную и интактную НК в отношении 5:1, что соответствовало подаче 1 стимуляционной серии на здоровую конечность после 5 серий на мышцы бедра заинтересованной конечности. Выполнение РНМЭС

предусматривает пассивное положение пациента. Процедуры РНМЭС, как и процедуры НМЭС, выполнялись два раза в неделю. За один стимуляционный день проводилось два сеанса длительностью по 20 минут каждый.

Отличие методики ФРНМЭС от РНМЭС заключается в том, что программа реципрокной стимуляции запускалась одновременно с МКТ. Технические возможности костюма «Teslasuit» позволяют определять пространственное положение НК по кинематическим углам, изменение которых является триггером запуска программы ФРНМЭС. Серии стимулов были направлены только на мышцы заинтересованной ноги, при этом пакки стимулов также чередовались на мышцы передней и задней группы бедра общей длительностью до 5с. Процедуры ФРНМЭС выполнялись кратностью – 5 раз в неделю. За один тренировочный день проводилось два сеанса длительностью по 20-25 минут каждый. Суммарное время ФРНМЭС за один тренировочный день составляет 3-5 минут.

В качестве МКТ применялись следующие упражнения:

1) «трехэтапное сгибание бедра» (рис.1) при котором из исходного положения пациента «лежа на спине» оператор выполнял одновременное сгибание конечности в коленном и тазобедренном суставах с последующим внутренним поворотом бедра и финализирующим его приведением (триггер запуска ФРНМЭС – сгибание коленного сустава на угол более 45°);

2) «двухэтапное разгибание бедра» (рис.2) при котором из исходного положения пациента «лежа на интактной стороне» оператор выполнял последовательное отведение и разгибание бедра

(триггер запуска ФРНМЭС – сгибание коленного сустава на угол более 30°);

3) «динамический подъем таза» (рис.3) при котором пациент находился в положении «лежа на спине» и выполнял активный подъем таза с пассивной поддержкой оператора и удержанием данного положения в течении 3-5с (триггер запуска ФРНМЭС – разгибание тазобедренного сустава на угол превышающий 5°);



Рисунок 1. Этапы упражнения: «трехэтапное сгибание бедра»



Рисунок 2. Этапы упражнения: «двухэтапное разгибание бедра».



Рисунок 3. Этапы упражнения: «динамический подъем таза».

4) «сгибание коленного и тазобедренного суставов» выполнялось в положении «лежа на спине» с максимальным активным включением пациента, при этом оператор активно ограничивал неоптимальную подвижность конечности, связанную с латеральным отклонением коленного сустава (триггер запуска ФРНМЭС – сгибание в коленном суставе на угол превышающий 5°). На рисунках, представленных ниже заштрихованными зонами, помечены места ФРНМЭС, соответствующие передней и задней мышечным группам бедра.

Исследование проводилось в три этапа. На первом этапе ко всем пациентам применяли критерии включения и исключения. Лица, соответствующие критериям включения, проходили процедуру рандомизации методом вытягивания карточек с номером группы (из заранее заготовленных 45 карточек). Для каждой группы предусматривалось равное количество карточек. Набор в исследуемые группы прекращался после того как одна из них достигает 15 человек. Вместе с этим, на первом этапе, проводили тестирование пациентов по шкале Национальных институтов здоровья США – NIHSS, с определением тяжести ИГМ и модифицированной шкале спастичности Ашворт. Также всем пациентам проводилась оценка: 1) уровня жизнедеятельности по МШР; 2) уровня повседневной активности с расчетом ИБ; 3) уровня мобильности по модифицированному ИМП; 4) динамики проводимой МР по SSS; 5) двигательной функции НК по 10ТХ. Для оценки нарушений АКНК выполнялся спектральный анализ ускорений НК в спектре 1-10 Гц, 11-20 Гц и 21-30Гц. На втором этапе выполнялась практическое применение методик ФРМЭС и РМЭС для соответствующих групп. Длительность курса МР составляла не менее 20 дней. Суммарное количество сеансов РМЭС для пациентов группы №2 на курс МР составляло не менее 12, с общим минимальным временем стимуляции – 240 минут. Суммарное количество сеансов ФРМЭС для

пациентов группы №3 на курс МР составляло не менее 25, с общим минимальным временем стимуляции – 60 минут. Во время второго этапа выполнялось исследование здоровых добровольцев с оценкой АКНК. Критериями включения в данную группу являлись: возраст от 18 до 45 лет включительно, отсутствие объективных признаков ограничения подвижности в крупных суставах верхних и НК, отсутствие жалоб, указывающих на наличие болевого синдрома, синдрома мышечной слабости, а также жалоб связанных с нарушением вестибулярных и проприоцептивной функций. На третьем этапе исследования проводилась оценка полученных результатов с применением шкал: МШР, ИБ, ИМП, SSS, 10ТХ и теста АКНК.

Статистическая обработка данных выполнялась в пакете Statistics 12.6. После оценки нормальности распределения, для полученных данных применялись соответствующие параметрические либо непараметрические методы анализа. Критерием достоверности принималось значение $p \leq 0,05$. Параметрические данные были представлены в виде средней арифметической со стандартным отклонением, непараметрические в виде медианы (Me), верхней (UQ) и нижней квантили (LQ) - $Me[UQ/LQ]$.

Результаты

Данные диагностики с использованием шкал, представленные в таблице №1.

Таблица 1.

Результаты диагностики с использованием шкал (в баллах).

Шкалы	Группы пациентов			p		
	1 (n=10)	2 (n=12)	3 (n=15)	1 и 2	1 и 3	2 и 3
МШР (до лечения)	3,7±0,46	3,5±0,5	3,6±0,49	0,384	0,525	0,453
МШР (после лечения)	3,3±0,46	3,0±0,71	3,0±0,71	0,255	0,384	0,954
ИБ (до лечения)	65,2±5,2	70,1±7,3	68,2±6,2	0,384	0,525	0,453
ИБ (после лечения)	73,6±6,6	82,4±7,3	80,1±5,5	0,034	0,044	0,369
ИМП (до лечения)	12,8±3,5	13,2±2,6	13,5±2,4	0,384	0,225	0,553
ИМП (после лечения)	26,8±5,2	32,4±4,0	36,3±3,5	0,039	0,022	0,049
SSS (до лечения)	29,6±2,7	29,6±2,8	29,6±2,9	0,988	0,988	0,988
SSS (после лечения)	33,2±3,1	37,1±3,1	39,9±0,5	0,049	0,036	0,049
10ТХ (до лечения)	1,2±0,4	1,25±0,45	1,3±0,45	0,756	0,255	0,545
10ТХ (после лечения)	3,7±0,78	4,75±1,0	6,4±1,11	0,037	0,006	0,049

Из таблицы 1 следует, что оценка зависимых выборок по каждой шкале для каждой исследовательской группы выявила статистически значимые отличия, указывающие на эффективность каждого из методов МР: СПКТ, программы «А» и «В». Вместе с тем статистическая обработка данных позволила установить отсутствие достоверных различий при сравнении независимых пар исследовательских групп №1 и №2, №1 и №3, №2 и №3 до проведения МР, что указывает на однородность выборок.

При анализе данных, полученных в результате балльной оценки в аналогичных связанных парах, после проведенного курса МР по соответствующим программам установлено отсутствие статистических различий в МШР между всеми парами, а также в ИБ между парой групп №2 и №3. Между всеми остальными

парами, анализируемыми по ИБ, ИМП, SSS и 10ТХ выявлены статистически значимые отличия. При этом, в отношении ИБ, результаты в группах №2 и №3 статистически больше чем в группе №1. В отношении ИМП, SSS и 10ТХ помимо вышеуказанной тенденции отмечается статистически большие значения в группе №3 в сравнении с группой №2.

Результаты тестирования по шкале SSS указывают на:

1) значительное улучшение неврологической симптоматики в группе №3 (увеличение среднего балла более чем на 10 пунктов)

2) умеренное улучшение неврологической симптоматики в группах №2 и №3 (увеличение среднего балла на 9-3 пункта).

При оценке АКНК полученные данные представлены в таблице №2.

Таблица 2.

Результаты диагностики с использованием теста АКНК (в мм/с²).

Спектральные полосы	Группы				p		
	«К»	1 (n=10)	2 (n=12)	3 (n=15)	1 и 2	1 и 3	2 и 3
1-10Гц (до лечения)	16,1 [19,3/12,5]	7,3 [8,5/5,9]	7,9 [9,1/5,5]	7,0 [8,9/4,9]	0,756	0,123	0,255
1-10Гц (после лечения)	-	8,8 [10,5/8,0]	9,0 [11,1/7,9]	13,6 [14,4/9,9]	0,065	0,004	0,021
11-20Гц (до лечения)	8,5 [9,1/6,4]	5,5 [6,5/4,7]*	6,0 [6,6/4,1]*	6,1 [6,6/4,0]	0,481	0,525	0,756
11-20Гц (после лечения)	-	6,2 [6,9/4,8]*	6,2 [6,7/4,4]*	7,9 [8,4/5,3]	0,034	0,840	0,049
21-30Гц (до лечения)	4,9 [6,1/3,8]	3,2 [3,8/2,2]*	3,3 [3,7/2,5]	3,1 [3,8/2,1]	0,840	0,756	0,222
21-30Гц (после лечения)	-	3,5 [4,1/2,3]*	3,8 [4,8/2,4]	4,2 [5,9/3,9]**	0,077	0,001	0,008

* - отсутствие статистических различий между зависимыми выборками в одного группе
 ** - отсутствие статистических различий между выборкой и группой «К»

При статистической обработке полученных результатов теста АКНК в независимых выборках групп №1, №2, и №3 во всех спектральных полосах ускорений НК до проведения соответствующих программ МР достоверных различий не выявлено, что указывает на однородность групп. Вместе с тем статистически отрицательные результаты до и после проведения МР были получены при сравнении в зависимых группах: 1) группа №1 в спектре 11-20 Гц и 21-30Гц; 2) группа №2 в спектре 11-20 Гц. В других спектральных полосах исследовательских групп выявлены значимые

статистические различия АКНК, полученных до и после МР, а именно: 1) спектральная полоса 1-10 Гц – группа №1, 2) спектральная полоса 11-20 Гц – группа №3, 3) спектральная полоса 21-30 Гц – группы №2 и №3. Вместе с тем установлено, что АКНК в спектральной полосе 21-30 Гц группы №3 статистически не различимы с аналогичными данными группы «К».

Данные относительных значений баллов и показателей АКНК, а также разница процентов изменения результатов до и после МР, представленные в таблице №3.

Таблица 3. Результаты сравнения относительных показателей, отражающих динамику изменения результатов тестов (в %).

Тесты	Проценты изменения результатов в группах до и после лечения			Разница процентов изменения результатов между группами		
	1 (n=10)	2 (n=12)	3 (n=15)	1 и 2	1 и 3	2 и 3
МШР	10,8	14,3	16,7	3,5	5,9	2,4
ИБ	12,9	17,5	17,4	4,7	4,6	-0,1
ИМР	109,4	145,5	168,9	36,1	59,5	23,4
SSS	12,2	25,3	34,8	13,2	22,6	9,5
10ТХ	208,3	280,0	392,3	71,7	184,0	112,3
АКНК (1-10Гц)	20,5	13,9	94,3	-6,6	73,7	80,4
АКНК (11-20Гц)	12,7	3,3	29,5	-9,4	16,8	26,2
АКНК (21-30Гц)	9,4	15,2	35,5	5,8	26,1	20,3
Среднее значение	49,53	64,38	98,67	14,85	49,15	34,29

Из таблицы 3 следует, что статистически большие значения различий относительных показателей тестов были получены между группой №1 и №3, а также №2 и №3, что указывает на лучшие результаты МР с применением методики ФРНМЭС.

Таким образом, анализ полученных результатов установил, что применение ФРНМЭС способствует повышению эффективности СПКТ пациентов в раннем восстановительном периоде после ИГМ на 49,15%.

Обсуждение полученных результатов

В настоящее время в нейрореабилитации зарождается новый подход, направленный на формирование оптимальных двигательных приспособительных реакций, позволяющих эффективно адаптироваться к изменяющимся условиям внешней среды. Данное направление получило название -

адаптивная кинезитерапия (АК) и связано с элементами программирования двигательных навыков (ДН) [4]. Процесс превращения двигательного умения (ДУ) в ДН, согласно концепции Н.А. Бернштейна, затрагивает тренируемые пирамидно-стриарный и теменно-премоторный уровни, где происходит реализация ДУ, а также не тренируемые палеокинетический и талламо-паллидарный уровни, отвечающие за воплощение кинематики запущенных двигательных образов, составляющих ДН. Вместе с тем АК способствует переходу ДУ в ДН на качественном уровне, эффективно компенсируя биомеханическую несостоятельность за счет набора оптимальных координат [3].

Неотъемлемым элементом АК является создание специфических условий проведения МР, при которых реализуется принцип «средовой аугментации»,

связанный с усилением сенсорной афферентации интегрированной с пространственной кинематикой. Также обязательным условием эффективного ДУ считается оптимизация объема кинематики основных звеньев локомоторной системы за счет программ мобилизации суставов и нейромышечной активации в виде НМЭС. Применение нейрореабилитационных техник с компонентом пассивной активации нейромышечных скелетных и связанных с движением функций является патогноманичным в виду синдрома постинсультной усталости.

В рамках исследования сформулирована инновационная концепция, заключающаяся в комбинации НМЭС и МКТ в новую методику ФРМЭС (программа «В»), при которой электрический импульс подается реципрокно в режиме чередования активации мышц – агонистов и мышц – антагонистов и согласуется с функциональной активностью определенных частей тела. Разработанная методика может считаться частью метода АК по причине создания специфической средовой аугментации, выполняемой за счет ФРМЭС и комплексной суставной мобилизации с МКТ, объединенных использованием технической инновации умного костюма «Teslasuit».

В настоящее время технология «Teslasuit» активно применяется в ряде европейских реабилитационных клиник, одной из которых является госпиталь «READE» (Амстердам, Голландия). Главное преимущество костюма заключается в возможности его дистанционного использования, при котором все требуемые настройки выполняются специалистом удаленно, что крайне актуально в период вирусных эпидемий и пандемий, при которой большая часть пациентов неврологического профиля вынуждена находится дома.

В ходе проведенного исследования установлено, что ФРМЭС, равно как методика РМЭС способствуют улучшению уровня повседневной активности, уровня мобильности, динамики проводимой МР и двигательной функции НК. Использование методики ФРМЭС является статистически более значимым подходом в достижении лучшего клинического результата в сравнении с методикой РМЭС, на что указывают: 1) уровень повседневной активности; 2) уровень мобильности; 3) динамика проводимой МР; 4) двигательная функция НК; 5) АКНК (спектральные полосы ускорений 11-20 Гц и 21-30 Гц). При этом наибольшая процентная разница, полученных результатов между группами, отмечается со стороны уровня мобильности – 23,4%, двигательной функции НК – 112,3%, и АКНК во всех спектральных полосах (1-10 Гц и 11-20 Гц и 21-30 Гц) с соответствующими значениями – 80,4%, 26,2% и 20,3%. Разница процентов изменения результатов всех диагностических тестов выявила повышение показателя на 49,15% при дополнении СПКТ методикой ФРМЭС и 14,85% при дополнении СПКТ методикой РМЭС, что указывает на большую эффективность первой (на 34,29%). Также установлено что применение ФРМЭС способствует восстановлению АКНК в спектральной полосе 21-30 Гц на что указывает отсутствие статистической разницы в группе №3 со здоровыми лицами. Вместе с тем

применение методики РМЭС не имеет значимого эффекта в отношении АКНК при анализе ускорений в спектре 11-20 Гц. Аналогичная тенденция в данном спектре а также спектре 21-30 Гц отмечается при проведении МР с применением СПКТ.

В предыдущих исследованиях [2, 3, 7] авторами продемонстрирована зависимость спектральных полос ускорений от характера целенаправленных (соответствующих центральной моторной программе) (ЦНД) и нецеленаправленных (двигательного пула возникающего при компенсации средовых возмущений) движений (НЦНД). Так, спектральные полосы до 20 Гц могут считаться маркерами ЦНД, а 21-30Гц – НЦНД. При этом, согласно приведенной градации, усматривается положительная роль методики ФРМЭС на все ЦНД и НЦНД, как компоненты сложной адаптивной кинематики. Методика РМЭС оказывает влияние только на пул компенсаторных двигательных реакций - НЦНД. Данное различие может быть объяснено спецификой выполнения ФРМЭС при которой в мозге формируется образ «оптимальной кинематики» за счет активации сложного проприоцептивного аппарата, включающего мышечные афференты, сегментарного аппарата с системой «альфа-гамма» сопряжения и супрасегментарного аппарата системы сенсорного синтеза. Вместе с тем применение методики ФРМЭС предусматривает ежедневное проведение сеансов длительностью до 25 минут каждый с минимальным суммарным временем активации на курс лечения – 60 минут, что в четыре раза меньше времени нейромышечной активации при РМЭС (НМЭС).

Применение различных физических факторов в комплексной программе МР является клинически обоснованным [10, 12, 16, 6, 4, 2, 1,], что также подтверждается нашим исследованием а результате которого продемонстрирована эффективность ФРМЭС на раннем этапе МР пациентов перенесших ИГМ (в отношении мобильности, повседневной активности, контроля произвольных двигательных функций НК в том числе функции степеотипа походки и АКНК).

Стоит отметить, что определенный объем ЦНД и НЦНД формируют качественную программу адаптивной кинематики, при которой происходит формирование оптимальных двигательных приспособительных реакций, позволяющих эффективно адаптироваться к изменяющимся условиям внешней среды. Применение методики ФРМЭС показало свою направленность на улучшение объема ЦНД и НЦНД и, следовательно, может рассматриваться как неотъемлемый компонент АК. Полученные в ходе исследования результаты убедительно указывают на повышение эффективности СПКТ методикой ФРМЭС на 49,15%.

Вероятнее всего положительный клинический эффект ФРМЭС обусловлен регулярным применением чередующейся дробной реципрокной активацией мышц-антагонистов, способствующей двигательному программированию кинематических образов эффективных с позиции двигательной адаптации. Также в ходе исследования была практически доказана начальная гипотеза согласно которой снижение суммарного времени НМЭС на курс

MP при условии увеличения кратности процедур не снижает (а даже повышает) эффективность MP.

Выводы

В ходе исследования разработана инновационная методика функциональной реципрокной нейромышечной стимуляции, основанная на чередующейся активации мышц-антагонистов одновременно с выполняемым пассивно (либо пассивно с активной поддержкой) кинезитерапевтическим упражнением. Особенностью методики является то, что она проводится курсом по 5 тренировочных дней в неделю (2 сеанса в день), при этом среднее время общей стимуляции меньше в четыре раза по сравнению со стандартными методиками нейромышечной электростимуляции. Применение инновационной разработки способствует повышению эффективности стандартной программы комплексной терапии пациентов в раннем восстановительном периоде после ИГМ на 49,15%.

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. Акимжанова А.К., Гржибовский А.М., Хайбуллин Т.Н., Изатуллаева Н.С., Гордиенко М.И., Акимжанов К.Д. Эффективность транскраниальной магнитной стимуляции в реабилитации пациентов с мозговым инсультом // Наука и Здравоохранение. 2016. №4. С. 50-65.
2. Лукашевич В.А. Адаптивная кинезитерапия в реабилитации постинсультных пациентов с координаторными нарушениями // Инновационные технологии в медицине. 2017. Т. 5. №1-2. С.63-74.
3. Лукашевич В.А., Пономарев В.В., Манкевич С.М., Тарасевич М.И. Адаптивная кинезитерапия в комплексной реабилитации постинсультных пациентов // Инновационные технологии в медицине. 2018. Т. 6. № 4. С.295-305.
4. Fritzsche D., Freund A., Schenk S. Electromyostimulation (EMS) in cardiac patients. Will EMS training be helpful in secondary prevention? // Herz. 2010. Vol. 35. P. 34-40.
5. Kelley C.P., Childress J., Boake C., Noser E.A. Over-ground and robotic-assisted locomotor training in adults with chronic stroke: a blinded randomized clinical trial // Disabil Rehabil Assist. Technol. 2013. Vol. 8. №2. P. 161-168.
6. Kemmler W., Froehlich M., von Stengel S. Whole-Body Electromyostimulation – the need for common sense! rationale and guideline for a safe and effective training // Dtsch Z Sportmed. 2016. Vol. P. 218-21.

7. Lukashovich U. Adaptive kinezotherapy in early rehabilitation of patients with mild coordination defects // World Science. 2017. Vol. 6. № 4. P. 4-7.

8. Lerdal A., Bakken L.N., Kouwenhoven S.E. Poststroke fatigue – a review // J Pain Symptom Manage. 2009. Vol. 38. P. 928-949.

9. Lloyd-Jones D., Adams R. J., Brown T. M. Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American heart association // Circulation. 2010. Vol. 121. №. 7. P 46 – 215.

10. Mehta S., McIntyre A., Lobo L., Teasell R.W. Functional electrical stimulation for improving gait in persons with chronic stroke // Top Stroke Rehabil. 2012. Vol. 19. P 491-498.

11. Muennig P.A., Glied S.A. What changes in survival rates tell us about US health care // Health Affair. 2010. Vol. 29. P. 2105-2113.

12. Ng S.S., Hui-Chan C.W. Does the use of TENS increase the effectiveness of exercise for improving walking after stroke? A randomized controlled clinical trial // Clin Rehabil. 2009. Vol. 23. P. 1093-1103.

13. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. 2009. Vol. 11. №8. P. 1006-1018.

14. Roger V.L. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American heart association // Circulation. 2011. Vol. 123. № 4. P. 18-190.

15. Tashiro S., Mizuno K., Kawakami M., Takahashi O., Nakamura T., Suda M., Haruyama K., Otaka Y., Tsuji T., Liu M. Neuromuscular electrical stimulation-enhanced rehabilitation is associated with not only motor but also somatosensory cortical plasticity in chronic stroke patients: an interventional study // Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2019. Vol. 10. P. 1-13.

16. Tyson S.F., Sadeghi-Demneh E., Nester C.J. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on strength, proprioception, balance and mobility in people with stroke: a randomized controlled cross-over trial // Clin Rehabil. 2013. Vol. 27. P. 785-791.

References:

1. Akimzhanova A.K., Grjibovski A.M., Khaibullin T.N., Izatullayeva N.S., Gordienko M.I., Akimzhanov K.D. Effektivnost' transkraniyal'noi magnitnoi stimulyatsii v reabilitatsii patsientov s mozgovym insul'tom [Effectiveness of transcranial magnetic stimulation in rehabilitation of stroke patients]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 4, pp. 50-65. [in Russian]
2. Lukashovich V.A. Adaptivnaya kineziterapiya v reabilitatsii postinsul'tnykh patsientov s koordinatnymi narusheniyami [Adaptive kinesitherapy in the rehabilitation of post-stroke patients with coordinated impairment]. *Innovatsionnye tekhnologii v meditsine* [Innovative technologies in medicine]. 2017. Т. 5. № 1-2. pp.63-74. [in Russian]
3. Lukashovich V.A., Ponomarev V.V., Mankevich S.M., Tarasevich M.I. Adaptivnaya kineziterapiya v kompleksnoy reabilitatsii postinsul'tnykh patsientov [Adaptive kinesitherapy in the comprehensive rehabilitation of post-stroke patients]. *Innovatsionnye tekhnologii v*

- meditsine [Innovative technologies in medicine]. 2018. T 6. № 4. pp. 295-305. [in Russian]
4. Fritzsche D., Freund A., Schenk S. Electromyostimulation (EMS) in cardiac patients. Will EMS training be helpful in secondary prevention? // *Herz*. 2010. Vol. 35. P. 34–40.
 5. Kelley C.P., Childress J., Boake C., Noser E.A. Over-ground and robotic-assisted locomotor training in adults with chronic stroke: a blinded randomized clinical trial // *Disabil Rehabil Assist. Technol*. 2013. Vol. 8. №2. P. 161-168.
 6. Kemmler W., Froehlich M., von Stengel S. Whole-Body Electromyostimulation – the need for common sense! rationale and guideline for a safe and effective training // *Dtsch Z Sportmed*. 2016. Vol. P. 218–21.
 7. Lukashovich, U. Adaptive kinezitherapy in early rehabilitation of patients with mild coordination defects // *World Science*. 2017. Vol. 6. № 4. P. 4–7.
 8. Lerda A., Bakken L.N., Kouwenhoven S.E. Poststroke fatigue – a review // *J Pain Symptom Manage*. 2009. Vol. 38. P. 928–949.
 9. Lloyd-Jones D., Adams R. J., Brown T. M. Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American heart association // *Circulation*. 2010. Vol. 121. № 7. P 46 – 215.
 10. Mehta S., McIntyre A., Lobo L., Teasell R.W. Functional electrical stimulation for improving gait in persons with chronic stroke // *Top Stroke Rehabil*. 2012. Vol. 19. P 491–498.
 11. Muennig P.A., Glied S.A. What changes in survival rates tell us about US health care // *Health Affair*. 2010. Vol. 29. P. 2105-2113.
 12. Ng S.S., Hui-Chan C.W. Does the use of TENS increase the effectiveness of exercise for improving walking after stroke? A randomized controlled clinical trial // *Clin Rehabil*. 2009. Vol. 23. P. 1093–1103.
 13. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Neurol*. 2009. Vol. 11. №8. P. 1006-1018.
 14. Roger V.L. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American heart association // *Circulation*. 2011. Vol. 123. № 4. P. 18–190.
 15. Tashiro S., Mizuno K., Kawakami M., Takahashi O., Nakamura T., Suda M., Haruyama K., Otaka Y., Tsuji T., Liu M. Neuromuscular electrical stimulation-enhanced rehabilitation is associated with not only motor but also somatosensory cortical plasticity in chronic stroke patients: an interventional study // *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2019. Vol. 10. P. 1-13.
 16. Tyson S.F., Sadeghi-Demneh E., Nester C.J. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on strength, proprioception, balance and mobility in people with stroke: a randomized controlled cross-over trial // *Clin Rehabil*. 2013. Vol. 27. P. 785–791.

Контактная информация:

Лукашевич Владислав Анатольевич – кандидат медицинских наук, докторант кафедры рефлексотерапии Белорусской медицинской академии последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь.

Почтовый индекс: Республика Беларусь, 220136, г. Минск, ул. Лобанка д.22 кв.41.

E-mail: u.lukashevich@gmail.com

Телефон: +375-445-66-11-22

Получена: 21 марта 2020 / Принята: 10 апреля 2020 / Опубликовано online: 30 июня 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.011

УДК 616.8 - 616.36-008.5-053.2(574-25)

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ЗАТЯЖНОЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЖЕЛТУХИ У ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ ГОРОДА АЛМАТЫ

Жаннат В. Ракишева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6607-5345>

Маржан М. Лепесова¹, Марат Р. Рабандияров²

¹ Казахский Медицинский Университет Непрерывного Образования, г. Алматы, Республика Казахстан;

² Детская Городская Клиническая Больница №2, г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Одним из критериев перехода неонатальной желтухи в патологическое состояние является длительность свыше 14 дней жизни. Многие исследователи отмечают рост неонатальной желтухи и возможные осложнения со стороны центральной нервной системы в виде детского церебрального паралича, нейросенсорной тугоухости, поведенческих расстройств. Дебют заболеваний возможен с периода новорожденности, а в старшем возрасте значительно снижает качество жизни человека.

Цель: Изучить психо- моторные нарушения у детей первого года жизни, перенесших затяжную неонатальную желтуху, на примере неврологического отделения раннего возраста Детской Городской Клинической Больницы (ДГКБ) №2 г. Алматы.

Материалы и методы исследования: В материалах настоящего исследования проведен ретроспективный случай контроль анализ 160 историй болезни доношенных детей первого года жизни, находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении раннего возраста Детской Городской Клинической Больницы №2 г. Алматы с января 2016г. по декабрь 2018г. Критерии включения в группу случай: доношенность, житель г.Алматы, возраст на момент госпитализации от 0 до 12 мес. жизни, факт перенесенной затяжной желтухи и уровень общего билирубина сыворотки > 85 мкмоль/л. Критерии исключения из группы случай: недоношенность, отсутствие факта неонатальной желтухи, общий билирубин сыворотки < 85 мкмоль/л, сельский житель. Критерии включения в группу контроль: доношенность, житель г. Алматы, возраст на момент госпитализации от 0 до 12 мес, отсутствие факта перенесенной неонатальной желтухи. Критерии исключения из группы контроль: недоношенность, наличие факта неонатальной желтухи, сельский житель.

Результаты: Критерий Манна-Уитни между группами случай и контроль показал различие только по возрасту $p=0,018$, что связано с более ранним дебютом неврологический нарушений в группе случай. По факторам риска отягощенности антенатального анамнеза были найдены статистически значимые различия с использованием критерия Хи-квадрат $p=0,000$; следующие факторы риска развития гипербилирубинемии установлены как статистически значимые: несовместимость по АВО группе или резус фактору ($p=0,039$), родоразрешение кесаревым сечением ($p=0,029$). Дети из группы случай чаще имели госпитализацию в первые три месяца жизни ($p=0,000$), в клинике преобладал дискинетический синдром ($p=0,002$), чаще выставлялся диагноз детского церебрального паралича ($p=0,006$), имелись нарушения ликвородинамики по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии ($p=0,006$), по данным рутинной электроэнцефалографии имелась задержка формирования биоэлектрической активности головного мозга ($p=0,004$).

Выводы: Неврологические исходы затяжной неонатальной желтухи у доношенных детей представлены детским церебральным параличом, двигательными нарушениями в виде дискинетического синдрома, патологическими изменениями по данным инструментальных методов диагностики (нейросонография, электроэнцефалография и компьютерная или магнитно-резонансной томография), которые требуют дальнейшего наблюдения детского невролога на предмет отдаленных последствий во втором полугодии первого года жизни и в более старшем возрасте.

Ключевые слова: затяжная неонатальная желтуха, гипербилирубинемия, доношенные, младенцы, исход.

Summary

NEUROLOGICAL OUTCOMES OF PROLONGED NEONATAL JAUNDICE IN FULL-TERM INFANTS IN ALMATY CITY

Zhannat V.Rakisheva¹, <https://orcid.org/0000-0001-6607-5345>

Marzhan M. Lepessova¹, Marat R. Rabandiyarov²

¹ Kazakh Medical University of Continuing Education (KazMUCE), Almaty, Republic of Kazakhstan;

² Children's City Clinical Diseases Hospital No 2, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Introduction. One of the criteria for the transition of neonatal yellow sickness into a pathological condition is a duration of more than 14 days of life. Many researchers note an increase in neonatal yellow sickness and possible complications of the central nervous system in the form of child's cerebral palsy, neuro-sensory hearing loss and behavioral disorders. The debut of diseases is possible from the neonatal period, and at an older age it significantly reduces the quality of human life.

Purpose: To study the psychomotor disorders in infants who have had prolonged neonatal yellow sickness, using the example of the neurological department of an early age of Children's City Clinical Hospital (CCCH) No. 2 in Almaty city.

Materials and research methods: In the materials of this study, a retrospective control analysis of 160 clinical records of full-term infants who were hospitalized in the neurological department of an early age of Children's City Clinical Hospital No. 2 in Almaty city since January 2016 to December 2018 was carried out. Criteria for inclusion of case in the group: full-term, resident of Almaty, age at the time of hospitalization from 0 to 12 months, the fact of prolonged yellow sickness and the level of total serum bilirubin $> 85 \mu\text{mol} / \text{L}$. Criteria for exclusion of case from the group: prematurity, absence of neonatal yellow sickness, total serum bilirubin $< 85 \mu\text{mol} / \text{L}$, a villager. Criteria for inclusion to the control group: full-term, resident of Almaty, age at the time of hospitalization from 0 to 12 months, lack of fact of transferred neonatal jaundice. Criteria for exclusion from the control group: prematurity, the presence of neonatal yellow sickness, a villager.

Results: The Mann-Whitney test between the case and control groups showed a difference only in age $p = 0.018$, which is associated with an earlier debut of neurological disorders in the case group. Statistically significant differences were found by the risk factors for the burden of antenatal history using the Chi-square criterion $p < 0.000$; the following risk factors for the development of hyperbilirubinemia were established as statistically significant: incompatibility in the ABO group or Rh factor ($p = 0.039$), delivery by caesarean section ($p = 0.029$). Children from the case group were more likely to be hospitalized in the first three months of life ($p < 0.000$), dyskinetic syndrome predominated in the clinic ($p = 0.002$), they were more often diagnosed with cerebral palsy ($p = 0.006$), and there were impaired cerebrospinal fluid dynamics according to computer and magnetic resonance imaging ($p = 0.006$), according to routine electroencephalography there was a delay in the formation of bioelectric activity of the brain ($p = 0.004$).

Conclusions: Neurological outcomes of protracted neonatal yellow sickness in full-term infants are presented by cerebral palsy, motor impairment in the form of a dyskinetic syndrome, pathological changes according to instrumental diagnostic methods (neurosonography, electroencephalography and computed or magnetic resonance imaging), which require further monitoring by a pediatric neurologist for long-term consequences in the second half of the first year of life and at an older age.

Keywords: *prolonged neonatal jaundice, hyperbilirubinemia, full term, infant, outcome.*

Түйіндеме

АЛМАТЫ ҚАЛАСЫНДА АЙЫ ЖЕТІП ТУЫЛҒАН НӘРЕСТЕЛЕР ӨМІРІНІҢ БІРІНШІ ЖЫЛЫНДАҒЫ ҰЗАҚҚА СОЗЫЛҒАН НЕОНАТАЛЬДЫ САРҒАЮДЫҢ НЕВРОЛОГИЯЛЫҚ НӘТИЖЕЛЕРІ

Жаннат В. Ракишева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6607-5345>

Маржан М. Лепесова¹, Марат Р. Рабандияров²

¹ Қазақ үздіксіз білім беру медициналық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² №2 Қалалық клиникалық балалар аурулар ауруханасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Неонатальды сарғаюдың патологиялық жағдайға өту критерийлерінің бірі нәресте туылғаннан бастап 14 күннен астам өмір ұзақтығы болып табылады. Көптеген зерттеушілер неонатальды сарғаюдың өсуін және орталық жүйке жүйесі тарапынан балалардың церебральды сал ауруы, нейро-сенсорлық құлақ мүжістігі, мінез-құллықтық бұзылулар түрінде мүжікін болатын асқынуларды атап өтеді. Аурудың пайда болуы жаңа туылған кезден басталуы мүжікін, ал үлкен жаста адам өмірінің сапасын айтарлықтай төмендетеді

Мақсаты: Алматы қ. №2 Балалар Қалалық Клиникалық Ауруханасының (БҚҚА) ерте жастағы неврологиялық бөлімшесі мысалында, ұзаққа созылған неонатальды сарғаюға шалдыққан өмірінің бірінші жылындағы нәрестелердегі психикалық-моторлы бұзылыстарды зерттеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері: Бұл зерттеудің материалдары Алматы қаласының №2 Балалар Қалалық Клиникалық Ауруханасының ерте жастағы неврологиялық бөлімшесінде стационарлық емделуде болған өмірінің бірінші жылындағы айы жетіп туылған нәрестелердің 160 сырқатнамасына ретроспективті жағдай бақылау-талдау 2016 жылдың қаңтар айынан бастап 2018 жылдың желтоқсанына дейінгі аралықта жүргізілді. Жағдай тобына қосу критерийлері: айы жетіп туылуы, Алматы қаласының тұрғыны, ауруханаға жатқызу жатқызу кезіндегі жасы 0-ден 12 айға дейін, ұзаққа созылған сарғаю фактісі және сарысудың жалпы билирубин деңгейі $> 85 \text{ мкмоль/л}$. Жағдай тобынан алып тастау критерийлері: шала туылуы, неонатальды сарғаю фактісінің болмауы, сарысудың жалпы билирубин деңгейі $< 85 \text{ мкмоль/л}$, ауыл тұрғыны. Бақылау тобына қосу критерийлері: айы жетіп туылуы, Алматы қаласының тұрғыны, ауруханаға жатқызу кезіндегі жасы 0-ден 12 айға дейін, неонаталды сарғаю фактісінің болмауы. Бақылау тобынан алып тастау критерийлері: шала туылуы, неонатальды сарғаю фактісінің болуы, ауыл тұрғыны.

Нәтижелері: Жағдай және бақылау топтары арасындағы Манна-Уитни критеріі, тек жас шамасы бойынша $p = 0,018$ айырмашылықты көрсетті, бұл жағдай тобындағы неврологиялық бұзылыстардың ерте дебютімен

байланысты. Антенаталды анамнездің ауырлау қаупі факторлары бойынша $p=0,000$ Хи-квадрат критерийін пайдалана отырып, статистикалық маңызды айырмашылықтар табылды; гипербилирубинемияның даму тәуекелінің келесі факторлары статистикалық маңызды ретінде белгіленген: ABO тобы немесе резус факторы бойынша үйлеспешілік ($p=0,039$), кесар тілігі арқылы босандыру ($p=0,029$). Жағдай тобының балалары өмірінің алғашқы үш айында ($p=0,000$) ауруханаға жатқызылған, клиникада дискинетикалық синдром ($p=0,002$) басым болған, балалардың церебральды сал ауруы ($p=0,006$) диагнозы жиі қойылған, компьютерлік және магнитті-резонанстық томография деректері бойынша ликвородинамиканың ($p=0,006$) бұзылуы анықталған, рутты электроэнцефалография деректері бойынша мидың биоэлектрлік белсенділігінің ($p=0,004$) қалыптасу кідірісі болған.

Қорытындылар: Айы жетіп туылған нәрестелердегі ұзаққа созылған неонатальды сарғаудың неврологиялық нәтижелері балалардың церебральды сал ауруымен, дискинетикалық синдром түріндегі қозғалудың бұзылуымен сипатталады, диагностиканың аспаптық (нейросонография, электроэнцефалография және компьютерлік немесе магнитті-резонанстық томография) әдістерінің деректері бойынша патологиялық өзгерістер, балалар неврологының нәресте өмірінің бірінші жылының екінші жартысындағы және одан да үлкен жастағы ұзақ мерзімді салдарларын одан әрі бақылауды талап етеді.

Негізгі сөздер: ұзаққа созылған неонатальды сарғау, гипербилирубинемия, айы жетіп туылу, нәрестелер, нәтиже.

Библиографическая ссылка:

Ракишева Ж.В., Лепесова М.М., Рабандияров М.Р. Неврологические исходы затяжной неонатальной желтухи у доношенных детей первого года жизни города Алматы // Наука и Здравоохранение. 2020. 3 (Т.22). С. 89-97. doi 10.34689/SH.2020.22.3.011

Rakisheva Zh.V., Lepessova M.M., Rabandiyarov M.R. Neurological outcomes of prolonged neonatal jaundice in full-term infants IN Almaty city // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 89-97. doi 10.34689/SH.2020.22.3.011

Ракишева Ж.В., Лепесова М.М., Рабандияров М.Р. Алматы қаласында айы жетіп туылған нәрестелер өмірінің бірінші жылындағы ұзаққа созылған неонатальды сарғаудың неврологиялық нәтижелері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 3 (Т.22). Б. 89-97. doi 10.34689/SH.2020.22.3.011

Введение

Гипербилирубинемия вследствие неонатальной желтухи являясь физиологическим состоянием, при определенных условиях становится патологической и может оказывать токсический эффект на центральную нервную систему, неблагоприятные исходы возникают с периода новорожденности в виде билирубиновой энцефалопатии, а далее появляются двигательные нарушения, задержка в развитии, нарушение слуха, речи и поведения. Вот некоторые критерии перехода в патологическое состояние: длительность неонатальной желтухи свыше 14 дней и уровень прямого билирубина сыворотки выше 34 мкмоль/л [5]. Кроме потенциальных патологических исходов настораживает рост заболеваемости неонатальной желтухой, так по данным Моисеевой К.Е. в Российской Федерации неонатальная желтуха занимает топовое место в тройке лидеров: 75,0% в 2013 году и 80,9% в 2017 году [7]. В Республике Беларусь по данным Зубовской Е.Т. с соавторами заболеваемость неонатальной желтухой в 2014г. была 44,9% [3]. В г. Бишкек количество обращений по поводу неонатальной желтухи в отделение патологии новорожденных городской больницы выросло с 89 в 2012 году до 358 в 2013 году по данным Боконбаева С.Дж. и Зейвальд С.В. [2]. В Казахстане авторами не найдены данные из открытых источников о распространенности неонатальной желтухи и затяжной неонатальной желтухи, есть только ограниченная информация, так например, по данным Мамырбаевой М.А. с соавторами в г.Актобе было

зафиксировано 645 случаев неонатальной желтухи на уровне учреждений первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) за период 2012-2014гг. [6]. По г. Алматы госпитализация новорожденных и детей первых трех месяцев жизни с затяжной неонатальной желтухой проводится в Детскую городскую клиническую инфекционную больницу (ДГКИБ) и перинатальные центры, на момент написания статьи авторы располагают только данными Божбанбаевой Н.С. с соавторами о росте затяжной неонатальной желтухи на 31% за период 2012-2013гг., 1143 и 1661 обращений в ДГКИБ соответственно [1].

Наиболее изученными исходами патологической неонатальной желтухи является острая билирубиновая энцефалопатия, приводящая к развитию детского церебрального паралича (ДЦП), нейро-сенсорная тугоухость, дизартрия, задержка в психо-моторном развитии [9]. Патологическое влияние гипербилирубинемии на развитие центральной нервной системы доказано во многих клинических исследованиях. В оценке психомоторного развития детей важно знать срок гестации, на котором произошло родоразрешение. По данным R.Frank с соавторами гипербилирубинемия как фактор риска развития ДЦП значима для недоношенных и детей рожденных на 37-40 неделях беременности в сравнении с новорожденными, появившимися на 41 неделе гестации [14].

Исследователи Luo Fang с соавторами нашли статистически достоверную связь между нарушениями

психомоторного развития в катамнезе и следующими изменениями на ЭЭГ: незрелость и не организованность цикла сон-бодрствование, эпилептическая активность. В группе исследуемых были дети, перенесшие билирубиновую энцефалопатию [19].

Нейро-сенсорная тугоухость встречается среди новорожденных с неонатальной желтухой чаще, чем в популяции согласно данным исследования *Cándido Corujo-Santana с соавторами*, диагностика нарушения слуха проводилась в два этапа: первый в роддоме – аудиометрия, второй – определение коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП), никто из пациентов с выявленной тугоухостью не имел уровень непрямого билирубина сыворотки выше 240 мкмоль/л [11].

Клинические проявления затяжной неонатальной желтухи нашли отражение в результатах инструментальной диагностики. По данным *Мухитдиновой Х.Н. с соавторами* гипербилирубинемия может вызывать нарушения ликвородинамики [8]. МРТ головного мозга в сочетании с диффузно-тензорной МРТ позволило *Ruifang Yan с соавторами* выявить статистически значимую корреляцию между усилением интенсивности сигнала T1WI в бледном шаре и результатами опросника NBNA (Неонатальная Неврологическая Поведенческая Оценка), по мнению авторов исследования, повышение уровня общего билирубина сыворотки выше 20 мг/дл (340 мкмоль/л), приводит к поражению бледного шара и заднего бедра внутренней капсулы [20].

Гипербилирубинемия может иметь отдаленные последствия даже у взрослых, так например, *Laura Hokkanen с соавторами* наблюдали у взрослых, перенесших неонатальную желтуху с общим билирубином сыворотки 340 мкмоль/л и выше, с момента выписки и в 5,9,16,30 лет. Исследователи анкетировали детей, родителей, учителей, оценивались академическая успеваемость, профессиональные достижения, удовлетворенность жизнью, наличие или отсутствие поведенческих и умственных нарушений. 45% детей имели нарушения чтения, письма и счета, не позволившие окончить среднюю школу и получить высшее образование. Кроме того, у детей отмечались гиперактивность, импульсивность и дефицит внимания, редуцировавшиеся по мере взросления, но отмечалось снижение удовлетворенности жизнью и склонность к употреблению алкоголя [16].

Таким образом, ввиду роста затяжной неонатальной желтухи и высокого риска развития тяжелых исходов с последующей инвалидизацией в виде ДЦП, нейросенсорной тугоухости, а также задержки психомоторного развития на первом году жизни ребенка, что снижает социальную адаптацию в будущем; дети, перенесшие затяжную неонатальную желтуху подлежат динамическому наблюдению детского невролога.

Цель исследования: Изучить психо-моторные нарушения у детей первого года жизни, перенесших затяжную неонатальную желтуху, на примере неврологического отделения раннего возраста Детской Городской Клинической Больницы (ДГКБ) №2 г. Алматы.

Задача исследования: провести ретроспективный анализ историй болезни доношенных детей первого

года жизни, перенесших затяжную неонатальную желтуху и находившихся на стационарном лечении в отделении неврологии младшего возраста ДГКБ№2 г. Алматы с 2016- 2018гг.

Материалы и методы исследования.

Настоящее исследование является ретроспективным случай-контроль, одобрено на заседании Локального Этического Комитета №8 Казахского Медицинского Университета Непрерывного Образования от 5 декабря 2019г. Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием статистических программ IBM SPSS Statistics (версия 19). Количественные данные обрабатывались методом вариационной статистики с использованием критерия Манна-Уитни для оценки различий между группами случай и контроль; критерий Хи-квадрат, различия считались статистически значимыми на уровне $p < 0.05$.

Был проведен ретроспективный анализ историй болезни детей (медицинская карта стационарного больного ф.003/у, утверждена приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан «2» декабря 2009 года № 809), находившихся на стационарном лечении в 12-м отделении ДГКБ №2 г. Алматы – отделении неврологии раннего возраста; был охвачен период с января 2016 года по декабрь 2018 года. Всего за указанный период в отделение было госпитализировано 3685 детей, из них дети первого года жизни 1242. Факт перенесенной затяжной неонатальной желтухи указали 137 детей, из них 63 недоношенные и 74 ребенка, родившихся в сроке 37 недель и старше. Из 74 доношенных детей, в историях болезней были данные о длительности затяжной неонатальной желтухи и уровне общего билирубина сыворотки на этот период только у 32. Данные 32 истории болезни составили группу случай.

Критерии включения в группу случай: доношенность, проживание в городе Алматы, возраст ребенка на момент госпитализации от 0 до 12 мес. жизни, факт в анамнезе перенесенной затяжной желтухи и уровень общего билирубина сыворотки > 85 мкмоль/л. **Критерии исключения** из группы случай: недоношенность, отсутствие факта неонатальной желтухи, сельский житель, общий билирубин сыворотки < 85 мкмоль/л.

Критерии включения в группу контроль: доношенность, проживание в городе Алматы, возраст ребенка на момент госпитализации от 0 до 12 мес, отсутствие факта перенесенной неонатальной желтухи. **Критерии исключения** из группы контроль: недоношенность, наличие факта неонатальной желтухи, сельский житель.

В группу контроль были взяты дети, находившиеся на стационарном лечении в вышеуказанном отделении за период 2016-2018гг.

В выкопировочные карты были внесены следующие данные анамнеза: пол, национальность, возраст на момент госпитализации, течение беременности и родов, факт перенесенной затяжной неонатальной желтухи, уровень общего билирубина сыворотки (ОБС) в неонатальный период, результаты нейросонографии (НСГ) и ультразвукового исследования органов

брюшной полости (УЗИ ОБП), рутинной электроэнцефалографии (ЭЭГ), компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга, клинический основной и сопутствующий диагнозы.

Дебют неонатальной желтухи у детей в группе случай наступал в среднем в $3 \pm 2,5$ дней; длительность была $34,3 \pm 13,4$ дней, уровень ОБС $260,2 \pm 100,2$ мкмоль/л. ОБС от 85 до 257 мкмоль/л, расцениваемое как низкий и средний риск, согласно Руководства по Гипербилирубинемии Американской Академии Педиатрии (AAP, 2004) было обнаружено у 17 детей из группы случай, зона с ОБС выше 257 мкмоль/л – это 15

детей с высоким риском в настоящем исследовании [10]. Отсутствовали данные о соотношении фракций ОБС.

В группу контроль были набраны 128 детей (соотношение 1:4), которые были равномерно распределены по 2016-2018 годы путем случайной выборки согласно критериям включения в группу контроль.

Для оценки различий между группами был применен критерий Манна-Уитни, различия были только по возрасту $p < 0,018$, в контрольной - старше, вероятно это связано с более поздним дебютом неврологической патологии (таблица 1).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика групп случай и контроль.

(Comparison of aspects cases and control groups).

Показатель	Группа случай, n=32					Группа контроль, n=128					p
	Среднее	Стд. отклонение	Медиана	Мин.	Макс.	Среднее	Стд. отклонение	Медиана	Мин.	Макс.	
Возраст, мес	4,4	3,6	3,0	1,0	11,0	5,6	3,1	5,0	1,0	11,0	0,018
ВГР, гр.	3435,5	424,0	3400,0	2611,0	4886,0	3425,3	479,6	3300,0	2483,0	4800,0	0,601
Рост, см.	52,8	2,0	53,0	49,0	58,0	52,8	2,7	52,0	46,0	61,0	0,770
Роды, нед.	39,1	1,0	39,0	37,0	42,0	39,0	1,0	39,0	37,0	42,0	0,638

Таблица 2. Национальный состав групп случай и контроль (National consist of cases and control groups).

Показатели	Группа случай		Группа контроль		p
	абс.	%	абс.	%	
казах	27	84,4%	97	75,8%	0,550
уйгур	2	6,3%	6	4,7%	
русский	3	9,4%	15	11,7%	
дунган	0	0,0%	1	0,8%	
азербайджанец	0	0,0%	1	0,8%	
кореец	0	0,0%	1	0,8%	
другие	0	0,0%	7	5,5%	

Национальный состав обеих групп был однороден (таблица 2).

Паритет беременности и родов в группах случай и контроль был идентичен, критерий Хи-квадрат был $p = 0,740$ и $p = 0,756$ соответственно.

Структура основного клинического диагноза в обеих группах была достоверно различна (таблица 3)

Таблица 3.

Структура основного клинического диагноза.

(The structure of main clinical diagnosis)

Основной клинический диагноз	Группа случай		Группа контроль		p
	абс.	%	абс.	%	
ДЦП	10	31,3%	22	17,2%	0,006
Перинатальная энцефалопатия	8	25,0%	43	33,6%	
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	3,1%	5	3,9%	
Эпилептическая энцефалопатия	2	6,3%	5	3,9%	
Последствия перинатальной перинатальной энцефалопатии	3	9,4%	0	0,0%	
Наследственный синдром	2	6,3%	0	0,0%	
Эпилепсия	2	6,3%	24	18,8%	
Последствия нейроинфекции	1	3,1%	2	1,6%	
Аффективно-респираторный синдром	0	0,0%	4	3,1%	
Другие уточненные поражения головного мозга	1	3,1%	0	0,0%	
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	2	6,3%	6	4,7%	
Судорожный синдром	0	0,0%	5	3,9%	
Органическое поражение ЦНС	0	0,0%	4	3,1%	
Вегето-висцеральные нарушения	0	0,0%	3	2,3%	
Доброкачественная внутричерепная гипертензия	0	0,0%	1	0,8%	
Не эпилептические приступы	0	0,0%	2	1,6%	
Компенсированная гидроцефалия	0	0,0%	2	1,6%	

Результаты.

Далее будут показаны данные, имевшие статистически значимые различия $p < 0,05$, для подсчета которых был использован критерий Хи-квадрат.

По отягощенности антенатального анамнеза группа случай имела статистически достоверные различия, чем группа контроль 75% и 66,4% соответственно ($p = 0,000$), аналогично с постнатальным анамнезом – группа случай 34,4% и 16,4% ($p = 0,002$). По всем факторам риска антенатального анамнеза группы случай и контроль имели статистически значимые различия ($p = 0,000$) (таблица 4).

Следует упомянуть про такие факторы риска, как несовместимость по группе крови в системе ABO и Rh-фактору – дети с перенесенной затяжной желтухой имели 6,3% , в контрольной группе таких случаев не отмечалось ($p = 0,039$); по потенциальному фактору риска развития затяжной неонатальной желтухи – внутриутробному инфицированию (ВУИ), опять отличилась группа случай 31,3%, а в группе контроль 12,5% ($p = 0,016$), но при этом заболеваемость активной фазой цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) не имела статистических различий в группах.

Таблица 4.

Структура факторов риска антенатального анамнеза.
(The structure of risk factors for antenatal history).

Фактор риска антенатального анамнеза	Группа случай		Группа контроль		p
	Абс.	%	Абс.	%	
нет	7	21,9%	44	34,4%	0,000
AB 0 и резус конфликт	2	6,3%	0	0,0%	
Угроза прерывания беременности (УПБ) и герпес лабиалис	1	3,1%	1	0,8%	
Железодефицитная анемия (ЖДА) и токсикоз	1	3,1%	21	16,4%	
Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)	2	6,3%	9	7,0%	
ЖДА	5	15,6%	26	20,3%	
Токсикоз и УПБ	1	3,1%	5	3,9%	
УПБ	0	0,0%	8	6,3%	
ВУИ	10	31,3%	3	2,3%	
Маловодие	0	0,0%	1	0,8%	
Аутоиммунный тиреоидит (АИТ)	1	3,1%	0	0,0%	
Многоводие	1	3,1%	0	0,0%	
Гестационный диабет	0	0,0%	1	0,8%	
Отягощенный акушерский анамнез (ОАА)	1	3,1%	9	7,0%	

И еще один фактор риска как родоразрешение кесаревым сечением в группе случай был статистически чаще, чем в группе контроль – 25% и 20,3% соответственно ($p = 0,029$).

В группе контроль доношенные дети имели статистически значимые различия при рождении по шкале Апгар (1-56), что можно расценить как асфиксию: суммарно 16,4% , в сравнении с группой контроль 9,4% ($p = 0,010$).

В группе случай дети чаще подверглись госпитализации в первые 3 месяца жизни, чем в группе контроль 62,5% и 21,1% соответственно, причем в группе случай 40,6% госпитализаций было в

инфекционный стационар, тогда как в группе контроль 4,7% ($p = 0,000$).

Дети из группы случай имели клинику разных проявлений двигательных нарушений (спастико-дискинетический, гиперкинетический, атактический, спастическая диплегия, гемипарез, атонико-астатический, спастико-атактический синдромы) чаще чем в группе контроль: 43,8% и 28,8% соответственно ($p = 0,001$).

Дискинетические нарушения более характерны для детей после затяжной неонатальной желтухи, чем для детей из контрольной группы, подвергшихся острой асфиксии в родах ($p = 0,002$) (таблица 5).

Таблица 5.

Преобладание дискинетических нарушений в группе случай.

(The prevalence of dyskinetic disorders in the case's group).

Показатели		Группа случай		Группа контроль		p
		Абс.	%	Абс.	%	
Дискинетический синдром, спастико-дискинетический синдром	да	11	34,4%	14	10,9%	0,002
	нет	21	65,6%	114	89,1%	

При сравнении патологических изменений в ликворной системе (гидроцефалия, внутренняя вентрикуломегалия, расширение субарахноидальных ликворных пространств, углубление ликворных пространств) исследуемых детей достоверные различия найдены при анализе данных КТ/МРТ головного мозга в группе случай 53,1%, чем в группе контроль 26,6% ($p = 0,006$). Надо отметить, что на НСГ

достоверно значимых различий в результатах при сравнении групп не найдено.

При проведении рутинной электроэнцефалографии достоверные различия между группами случай и контроль найдены по параметру задержка созревания биоэлектрической активности головного мозга 16,1% и 1,7% соответственно ($p = 0,004$).

По результатам других инструментальных методов исследования (НСГ, УЗИ ОБП) статистически значимых различий не наблюдалось.

По сопутствующим патологическим состояниям группы случай и контроль были статистически различны (таблица 6).

Таблица 6.

Структура сопутствующего клинического диагноза.

(The structure of associated clinical diagnosis).

Сопутствующий диагноз	Группа случай		Группа контроль		p
	абс.	%	абс.	%	
нет	11	34,4%	69	53,9%	0,001
ВУИ активная фаза ЦМВ	4	12,5%	8	6,3%	
Коагулопатия	1	3,1%	0	0,0%	
Острая респираторная вирусная инфекция	1	3,1%	0	0,0%	
Симптоматическая эпилепсия	2	6,3%	15	11,7%	
Ангиопатия сосудов сетчатки	1	3,1%	16	12,5%	
Косоглазие	3	9,4%	5	3,9%	
ВУИ не активная фаза ЦМВ	4	12,5%	0	0,0%	
Гемолитическая болезнь новорожденных	1	3,1%	0	0,0%	
Консолидирующий перелом плеча	0	0,0%	1	0,8%	
Судоржный синдром	3	9,4%	9	7,0%	
Атрофия диска зрительного нерва	1	3,1%	3	2,3%	
Парез зрения	0	0,0%	1	0,8%	
Гидроцефалия	0	0,0%	1	0,8%	

Вероятность ВУИ ЦМВ в активной фазе в настоящем исследовании как фактор постанатального развития гипербилирубинемии не имело статистически значимых различий с группой контроль (p - 0,111).

По поражению органа зрения, задержки психомоторного развития статистически значимых изменений в группах не обнаружено.

Обсуждение.

Полученные сведения не противоречат литературным данным.

Несовместимость по группе крови в системе АВО и Rh-фактору - неоспоримый фактор риска развития тяжелых гипербилирубинемий и грозного осложнения билирубиновой энцефалопатии по данным *Canfeng Yu u Ghirardello Stefano с соавторами* [12,15].

Фактор риска как кесарево сечение характерен для развития затяжной неонатальной желтухи по данным нескольких исследований: *Hong-Tao Hu с соавторами* показали, в трехлетнем ретроспективном когортном исследовании, что кесарево сечение является фактором риска развития значимых неблагоприятных исходов, в том числе неонатальной желтухи [17]. *Elizabeth Huiwen Tham с соавторами* установили, что кесарево сечение статистически значимо чаще в группе детей с неонатальной желтухой, чем в группе детей, родившихся естественным путем [13].

Отягощенность антенатального анамнеза по ВУИ это также фактор риска постнатальной гипербилирубинемии, но в данном исследовании авторы не получили статистически значимого подтверждения в виде полимеразной цепной реакции о инфицированности детей в группе случай.

Высокую частоту асфиксии в группе контроль, чем в группе доношенных детей с затяжной неонатальной желтухой можно объяснить тем, что во втором случае патологический процесс развивается уже после рождения ребенка, но так стремительно, что требует госпитализации в инфекционный стационар в первые

три месяца рождения ребенка, и более младший возраст при госпитализации в неврологический стационар указывает на более ранний дебют неврологических исходов. Можно предположить, что последующее развитие неврологических осложнений в группе случай вызвано патологической затяжной желтухой, а в группе контроль асфиксией.

В группе случай достоверно чаще встречаются разного рода двигательные нарушения, приводящие в дальнейшем к задержке моторного развития и инвалидности, отдельно надо выделить дискинетический синдром, патогномичный для гипербилирубинемии.

Kevin P. Murphy с соавторами в ретроспективном исследовании показали, что лица, перенесшие гипербилирубинемию, в дальнейшем имели дискинетический синдром [18].

В группе случай диагноз ДЦП чаще был выставлен детям первого года жизни, чем в группе контроль 31,3% и 17,2% соответственно, перинатальная энцефалопатия, послужившая поводом для госпитализации в неврологический стационар, также в группе случай встречалась чаще 25,0% и 33,6% соответственно (p-0,006).

Патологические изменения в ликворной системе, найденные при проведении НСГ у доношенных детей в группе случай, возможно, связаны с внутриутробным инфицированием, аналогичные данные получила *Мухитдинова Х.Н. с соавторами* в своем исследовании: расширения боковых желудочков и отверстия Монро [8].

Статистически значимые изменения в группе случай, найденные при проведении рутинной ЭЭГ в виде задержки формирования биоэлектрической активности головного мозга характерны для детей с клиникой ДЦП, для более полной картины необходимо более длительные ЭЭГ – 1,5 и 3-х часовые.

Недостаток настоящего исследования - малая выборка группы случай, не позволяющая провести

корреляцию между уровнем общего билирубина сыворотки с патологическими изменениями результатов лабораторных и инструментальных методов диагностики. Вероятно, для манифестации других возможных неврологических исходов требуется достижение ребенком возраста 12 месяцев и старше, для чего необходима повторная госпитализация, так как для установления клинического синдрома, например, согласно Клиническому Протоколу Диагностики и Лечения ДЦП «рекомендуемый возраст для классификации церебрального паралича на подтипы не моложе 4-5 лет» [4]. Кроме того, для полноценного освещения вопроса неврологических исходов затяжной неонатальной желтухи необходимо проспективное исследование случай контроль с достаточной выборкой и длительным наблюдением с рождения до 4-5 лет.

Выводы.

Проведенный анализ подтверждает патологическое действие затяжной неонатальной желтухи на ЦНС детей первого года жизни с последующим развитием как двигательных, так ментальных и поведенческих нарушений. Это требует пристального внимания детского невролога и дальнейшего изучения возможных отдаленных последствий для принятия профилактических мер воздействия.

Вклад авторов:

Ракишева Ж.В. - поиск, анализ литературных источников, написание основных разделов статьи, формулирование выводов.

Лепесова М.М., Рабандияров М.Р. - общее руководство работой, правка финальной версии статьи.

Конфликт интересов. Авторы статьи не имеют конфликта интересов. Руководство клиники ознакомлено с результатами исследования и не возражает о дальнейшем представлении данных в открытой печати.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Литература:

1. Божбанбаева Н.С. с соавт. К проблеме пролонгированных неонатальных желтух // Батыс Казакстан медицина журналы. 2015. №2(46) С.32-35
2. Боконбаева С.Дж. и Зейвальд С.В. Неонатальные патологические желтухи // Вестник КРСУ. 2019. Том 19. № 1.С.68-71
3. Зубовская Е.Т. с соавт. Современные подходы к определению содержания билирубина у новорожденных // Журнал «Медицинские новости». 2017. №2. С.15-17
4. Клинический Протокол Диагностики и Лечения РК «ДЦП» 2017. С.2 <https://diseases.medelement.com>.
5. Клинический Протокол Диагностики и Лечения РК «Неонатальная Желтуха». 2014. С.2. <https://diseases.medelement.com>.
6. Мамырбаева М.А. с соавт. Трудности мониторинга неонатальных желтух на уровне ПМСП // Батыс Казакстан медицина журналы. 2014. №4(44) С.19-21
7. Мусеева К.Е. Заболеваемость новорожденных в Российской Федерации // Медицина: теория и практика. 2019. Т.4 Спец.выпуск. С.368-369

8. Мухитдинова Х.Н. с соавт. Ультразвуковые особенности структуры головного мозга младенцев при желтухе // Вестник экстренной медицины. 2016. IX.(4). С.31-35

9. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Токсические энцефалопатии новорожденных. М.:МЕДпресс-информ, 2009.-160с.:ил.

10. American Academy of Paediatrics. Clinical practical Guideline. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation // Pediatrics. Vol. No.1.July 2004. P.301 <https://pediatrics.aappublications.org/content/114/1/297> (19.03.2020)

11. Cândido Corujo-Santana et al. The Relationship Between Neonatal Hyperbilirubinemia and Sensorineural Hearing Loss // Acta Otorrinolaringol Esp. 2015;66(6):P.326-331

12. Canfeng Yu. et al. Report about term infants with severe hyperbilirubinemia undergoing exchange transfusion in Southwestern China during an 11-year period, from 2001 to 2011 // PLOS ONE.2017.june.P.1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179550>

13. Elizabeth Huiwen Tham et al. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia and childhood eczema, rhinitis and wheeze // Pediatrics and Neonatology (2019) 60, P.28-34 <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.03.004>

14. Frank R., Garfinkle J., Oskoui M., Shevell M.I. Clinical profile of children with cerebral palsy born term compared with late- and post-term: a retrospective cohort study // BJOG- An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2017;124: P.1738–1745. DOI: 10.1111/1471-0528.14240

15. Ghirardello Stefano et al. Delayed Cord Clamping Increased the Need for Phototherapy Treatment in Infants With ABO Alloimmunization Born by Cesarean Section: A Retrospective Study // Frontiers in Pediatrics.2018. Vol.6.Article 241. www.frontiersin.org

16. Hokkanen L., Launes Jy., Michelsson K.. Adult neurobehavioral outcome of hyperbilirubinemia in full term neonates—a 30 year prospective follow-up study // Peer J.2.2014:e294; P.1-20. DOI 10.7717/peerj.294

17. Hong-Tao Hu et al. Association between first caesarean delivery and adverse outcomes in subsequent pregnancy: a retrospective cohort study // BMC Pregnancy and Childbirth (2018) 18:273 <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1895-x>

18. Kevin P Murphy, Susana Boutin, Kathy Ride. Cerebral palsy, neurogenic bladder, and outcomes of lifetime care // Developmental Medicine & Child Neurology 2012, 54:P. 945–950 DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04360.x

19. Luo F., Chen Z., Lin H., Wang C., Ma X., Shi L. Evaluation of cerebral function in high risk term infants by using a scoring system based on aEEG // Transl Pediatr. 2014;3(4):P.278-286

20. Ruifang Yan et al. Diagnostic value of conventional MRI combined with DTI for neonatal hyperbilirubinemia // Pediatrics and Neonatology (2018) 59, P.161-167

References:

1. Bokonbaeva S.Dzh., Zeyval'd S.V. Neonatal'nye patologicheskie zheltukhi [Neonatal pathologic jaundice].

Vestnik KRSU [Herald of KRSU]. 2019. Т.19. № 1.Р.68-71 [In Russian]

2. Bozhbanbaeva N.S. et al. K probleme prolongirovannykh neonatal'nykh zheltukh [On the problem of prolonged neonatal jaundice]. *Batys Kazakstan meditsina zhurnaly* [Medical journal of West Kazakhstan]. 2015. № 2(46) P.32-35 [In Russian]

3. Zubovskaya E.T. et al. Sovremennye podkhody k opredeleniyu sodержaniya bilirubina u novorozhdennykh [Modern approaches to defining the content of bilirubin in newborns]. *Zhurnal «Meditsinskie novosti»* [Journal Meditsinskie novosti]. 2017. №2. P.15-17. [In Russian]

4. Clinical protocol diagnostics and treatment of Cerebral palsy in Kazakhstan. 2017. P.2 <https://diseases.medelement.com> [In Russian]

5. Clinical protokol diagnostics and treatment of Neonatal jaundice in Kazakhstan. 2014. P.2 <https://diseases.medelement.com> [In Russian]

6. Mamyrbayeva M.A. et al. Trudnosti monitoringa neonatal'nykh zheltukh na urovne PMSP [Difficulties in monitoring of neonatal jaundice on primary health care level]. *Batys Kazakstan meditsina zhurnaly* [Medical journal of West Kazakhstan]. 2014. №4(44) P.19-21 [In Russian]

7. Moiseeva K.E. Zabolevaemost' novorozhdennykh v Rossiyskoy Federatsii [Incidence of newborns in Russian]. *Zhurnal Meditsina: teoriya i praktika* [Medicine: theory and practice]. 2019. Т.4 supplement. P.368-369 [In Russian]

8. Mukhitdinova Kh.N. et al. Ul'trazvukovye osobennosti struktury golovnogo mozga mladentsev pri zheltukhe [Ultrasound peculiarities of infants brain structure at jaundice]. *Vestnik ekstrennoy meditsiny* [The bulletin of emergency medicine]. 2016. IX. (4). P.31-35 [In Russian]

9. Pal'chik A.B., Shabalov N.P. Toksicheskie entsefalopatii novorozhdennykh [The toxic neonatal encephalopathy]. M.:MEDpress-inform, 2009.-160s. il. [In Russian]

10. American Academy of Paediatrics. Clinical practical Guideline. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation // *Pediatrics*. Vol. No.1. July 2004. P.301 <https://pediatrics.aappublications.org/content/114/1/297> (19.03.2020)

11. Cândido Corujo-Santana et al. The Relationship Between Neonatal Hyperbilirubinemia and Sensorineural

Hearing Loss// *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2015;66(6):P.326-331

12. Canfeng Yu et al. Report about term infants with severe hyperbilirubinemia undergoing exchange transfusion in Southwestern China during an 11-year period, from 2001 to 2011// *PLOS ONE*. 2017. June. P.1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179550>

13. Elizabeth Huiwen Tham et al. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia and childhood eczema, rhinitis and wheeze// *Pediatrics and Neonatology* (2019) 60, P.28-34 <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.03.004>

14. Frank R, Garfinkle J, Oskoui M, Shevell MI. Clinical profile of children with cerebral palsy born term compared with late- and post-term: a retrospective cohort study // *BJOG- An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017;124: P.1738–1745. DOI: 10.1111/1471-0528.14240

15. Ghirardello Stefano et al. Delayed Cord Clamping Increased the Need for Phototherapy Treatment in Infants With ABO Alloimmunization Born by Cesarean Section: A Retrospective Study// *Frontiers in Pediatrics*. 2018. Vol.6. Article 241. www.frontiersin.org

16. Hokkanen Laura, Launes Jyrki, Michelsson Katarina. Adult neurobehavioral outcome of hyperbilirubinemia in full term neonates—a 30 year prospective follow-up study// *Peer J*. 2014:e294; P.1-20. DOI 10.7717/peerj.294

17. Hong-Tao Hu et al. Association between first caesarean delivery and adverse outcomes in subsequent pregnancy: a retrospective cohort study// *BMC Pregnancy and Childbirth* (2018) 18:273 <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1895-x>

18. Kevin P Murphy, Susana Boutin, Kathy Ride. Cerebral palsy, neurogenic bladder, and outcomes of lifetime care// *Developmental Medicine & Child Neurology* 2012, 54:P. 945–950 DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04360.x

19. Luo F, Chen Z, Lin H, Wang C, Ma X, Shi L. Evaluation of cerebral function in high risk term infants by using a scoring system based on aEEG// *Transl Pediatrics*. 2014;3(4):P.278-286

20. Ruifang Yan et al. Diagnostic value of conventional MRI combined with DTI for neonatal hyperbilirubinemia // *Pediatrics and Neonatology* (2018) 59, P.161-167

Контактная информация:

Ракишева Жаннат – магистрант 2 года обучения, Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый индекс: Республика Казахстан, 050067, г. Алматы, ул. Мынбаева д.44 кв.30.

E-mail: zhannat.rakisheva@mail.ru

Телефон: + 7 7715034456

Received: 05 May 2020 // Accepted: 15 May 2020 / Published online: 30 June 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.012

UDC 614.88+612.17

EVALUATION OF COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH CARDIOPULMONARY RESUSCITATION IN EMERGENCY DEPARTMENT

**Handan Çiftçi¹, Yasemin Yılmaz Aydın², Aylin Erkek³,
Sevilay Vural⁴, Hayri Ramadan⁵, Figen Coşkun⁶**

¹ Kafkas University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Kars, Turkey

² University of Health Sciences, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Ankara, Turkey

³ University of Kocaeli Health Science, Derince Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Kocaeli, Turkey

⁴ Yozgat Bozok University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Yozgat, Turkey

⁵ Ankara Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Ankara, Turkey

⁶ Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, İzmir, Turkey

Introduction: Resuscitation methods are commonly used to restore return of spontaneous circulation (ROSC) in patients with arrest. However, during these resuscitation practices, complications are inevitable.

Aim: The aim of this study was to compare complications due to cardiopulmonary resuscitation (CPR) performed in an adult emergency department (ED) as well as the diagnostic tools used to evaluate these complications.

Methods: This prospective study was conducted in the ED of Ankara Training and Research Hospital between 01.06.2012 and 30.05.2013. Participants consisted of all patients over the age of 18 with non-traumatic cardiac arrest who were brought to the hospital by ambulance, relatives, friends, or acquaintances. Those who arrested and received CPR during ED follow-up were also included.

Results: A total of 136 patients, comprised of 59 women (43.4%) and 77 men (56.6%), who presented with cardiopulmonary arrest were included in the study. Return of spontaneous circulation was observed in 62 patients (45.6%), while 74 patients (54.4%) were declared exitus following CPR. Rib fractures were detected in 36.7%, of patients, sternum fractures in 33.8%, pneumothorax in 2.9%, and liver injury in 0.7% of the patients. Although only 30.9% of rib fractures were diagnosed by chest X-ray, chest X-ray was found to be superior to ultrasonography (US) in the detection of rib fractures ($p < 0.005$). The diagnosis of rib fractures was achieved with combined chest X-ray and US in 19.8%.

Conclusion: The most common complications of CPR were found to be rib and sternal fractures. The results further suggest that evaluation of CPR-related complications using chest X-ray and US in combination can efficiency higher diagnostic accuracy.

Keywords: *Cardiopulmonary Resuscitation, Complications, Rib Fracture, Sternum Fracture.*

Резюме

ОЦЕНКА ОСЛОЖНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОЙ РЕАНИМАЦИЕЙ В ОТДЕЛЕНИИ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНЫ

**Хандан Чифтчи¹, Ясемин Йылмаз Айдын², Айлин Эркек³,
Севилай Вурал⁴, Хайри Рамадан⁵, Фиген Кошкун⁶**

¹ Kafkas университет, медицинский факультет, кафедра неотложной медицины, Карс, Турция

² Университет наук о здоровье, Учебно-исследовательский госпиталь Дышкапы Йилдирим Бязит, кафедра неотложной медицины, Анкара, Турция

³ Козьский университет здоровой науки, Учебно-исследовательская больница Деринсе, кафедра неотложной медицины, Коджаэли, Турция

⁴ Йозгат, Университет Бозок, медицинский факультет, кафедра неотложной медицины, Йозгат, Турция

⁵ Учебно-исследовательский госпиталь, Анкара, кафедра неотложной медицины, Анкара, Турция

⁶ Университет им. Эйюля, Докуз, медицинский факультет, кафедра неотложной медицины, Измир Турция

Введение: методы реанимации обычно используются для восстановления спонтанного кровообращения у пациентов с остановкой сердечной деятельности. Однако, во время этих реанимационных мероприятий, неизбежны осложнения.

Цель: оценка осложнений, вызванных сердечно-легочной реанимацией (СЛР) в отделении неотложной помощи для взрослых, а также диагностических инструментов, используемых для оценки этих осложнений.

Методы: проспективное исследование проводилось в отделении неотложной медицины Учебно-исследовательского госпиталя г. Анкары в период с 01.06.2012 по 30.05.2013. Участники исследования - пациенты старше 18 лет с нетравматической остановкой сердца, которые были доставлены в больницу на машине скорой

помощи, родственниками, друзьями или знакомыми. Также в исследование включены пациенты, у которых возникла остановка сердца во время лечения в отделении.

Результаты: В исследование были включены 136 пациентов, в том числе 59 женщин (43,4%) и 77 мужчин (56,6%), у которых была остановка сердца. Восстановление спонтанного кровообращения наблюдалось у 62 пациентов (45,6%), в то время как у 74 пациентов (54,4%) был признан умершим. Переломы ребер были обнаружены у 36,7% пациентов, переломы грудины у 33,8%, пневмоторакс у 2,9% и повреждение печени у 0,7% пациентов. Несмотря на то, что только 30,9% переломов ребер были диагностированы с помощью рентгенографии грудной клетки, установлено, что рентгенография грудной клетки превосходит по эффективности ультразвуковое исследование ($p < 0,005$). Диагноз переломов ребер был достигнут при комбинированной рентгенографии грудной клетки и УЗИ в 19,8%.

Вывод: Установлено, что наиболее частыми осложнениями СЛР являются переломы ребер и грудины. Результаты также свидетельствуют о том, что оценка осложнений, связанных с СЛР, с использованием рентгенографии грудной клетки и УЗИ в сочетании может повысить точность диагностики.

Ключевые слова: сердечно-легочная реанимация, осложнения, перелом ребра, перелом грудины.

Түйіндеме

ШҰҒЫЛ МЕДИЦИНА БӨЛІМШЕСІНДЕ ЖҮРЕК-ӨКПЕ РЕАНИМАЦИЯСЫМЕН БАЙЛАНЫСТЫ АСҚЫНУЛАРДЫ БАҒАЛАУ

Хандан Чифтчи¹, Ясемин Йылмаз Айдын², Айлин Еркек³, Севилай Вурал⁴, Хайрри Рамазан⁵, Фиген Кошкун⁶

¹ Кафкас университеті, медицина факультеті, жедел медициналық көмек кафедрасы, Карс, Түркия;

² Денсаулық сақтау ғылымдары университеті, Dışkari Yildirim Beyazit оқу және ғылыми ауруханасы, жедел медициналық көмек кафедрасы, Анкара, Түркия;

³ Кожаели денсаулық ғылымы университеті, Дериндж оқу және ғылыми ауруханасы, жедел медициналық көмек кафедрасы, Кожаели, Түркия;

⁴ Йозгат Бозок университеті, медицина факультеті, жедел медициналық көмек кафедрасы, Йозгат, Түркия;

⁵ Анкара оқу-зерттеу ауруханасы, жедел медициналық көмек кафедрасы, Анкара, Түркия;

⁶ Докуз Эйлул университеті, медицина факультеті, шұғыл медициналық көмек кафедрасы, Измир, Түркия.

Кіріспе: Реанимация әдістері әдетте жүрек қызметі тоқтаған емделушілерде өздігінен қан айналымын қалпына келтіру үшін қолданылады. Алайда, осы реанимациялық іс-шаралар кезінде асқынулар сөзсіз.

Мақсаты: Ересектерге арналған шұғыл көмек бөлімшесінде жүрек-өкпе реанимациясынан (ЖӨР) туындаған асқынуларды, сондай-ақ осы асқынуларды бағалау үшін қолданылатын диагностикалық құралдарды бағалау.

Әдістері: Бұл проспективалық зерттеу 2012 жылдың 1 маусымынан 2013 жылдың 30 мамырына дейін Анкара қаласының оқу-зерттеу госпиталінің шұғыл медицина бөлімінде жүргізілді. Зерттеуге қатысушылар-ауруханаға жедел жәрдем көлігімен, туыстарымен, достарымен немесе таныстарымен жеткізілген жүректің жарақаттық емес тоқтауы бар 18 жастан асқан пациенттер. Сондай-ақ, зерттеуге бөлімшеде емдеу кезінде жүрек тоқтауы пайда болған пациенттер енгізілген.

Нәтижелер: Зерттеуге 136 пациент енгізілді, оның ішінде 59 әйел (43,4%) және 77 ер адам (56,6%) жүрек тоқтаған. Спонтанды қан айналымының қалпына келуі 62 пациентте (45,6%) байқалды, ал 74 пациентте (54,4%) қайтыс болды деп танылды. Қабырғалардың сынуы пациенттердің 36,7% - да, төс сынуы 33,8% - да, пневмоторакс 2,9% - да және бауырдың зақымдануы 0,7% - да анықталды. Қабырғалар сынықтарының тек 30,9% - ы ғана кеуде қуысының рентгенографиясы арқылы анықталғанына қарамастан, кеуде қуысының рентгенографиясы ультрадыбыстық зерттеуден ($p < 0,005$) асып түседі. Қабырға сыну диагнозы кеуде қуысының аралас рентгенографиясында және УДЗ 19,8% - да қол жеткізілген.

Қорытынды: ЖӨР-ның ең жиі асқынуы қабырға мен төстің сынуы болып табылатыны анықталды. Нәтижелер сондай-ақ, кеуде рентгенографиясын және УДЗ ұштастыра отырып, ЖӨР-мен байланысты асқынуларды бағалау диагностиканың дәлдігін арттыра алады.

Түйін сөздер: жүрек-өкпе реанимациясы, асқынулар, қабырға сынуы, төстің сынуы.

Bibliographic citation:

Çiftçi H., Aydın Ya.Yi., Erkek A., Vural S., Ramadan H., Coşkun F. Evaluation of complications associated with cardiopulmonary resuscitation in emergency department // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 98-104. doi 10.34689/SH.2020.22.3.012

Чифтчи Х., Айдын Я.Й. Эркек А., Вурал С., Рамадан Х., Кошкун Ф. Оценка осложнений, связанных с сердечно-легочной реанимацией в отделении неотложной медицины // *Наука и Здравоохранение*. 2020. 3(Т.22). С. 98-104. doi 10.34689/SH.2020.22.3.012

Чифтчи Х., Айдын Я.Й. Эркек А., Вурал С., Рамадан Х., Кошкун Ф. Шұғыл медицина бөлімшесінде жүрек-өкпе реанимациясымен байланысты асқынуларды бағалау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2020. 3 (Т.22). Б. 98-104. doi 10.34689/SH.2020.22.3.012

Introduction

Cardiopulmonary resuscitation (CPR) has taken a long journey to arrive at the set of best practices recommended today. Contemporary resuscitation techniques were first introduced in 1957 when an Austrian anesthesiologist, Dr. Peter Safar, described a novel method for opening patient airways using oral mouth breathing [1].

This method was soon combined with Kouwenhoven et al. [2] 1960 proposal for the use of external cardiac massage during cardiac arrest. Over two decades later, the American Heart Association (AHA) hosted the first International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) conference in 1999, where resuscitation methods then in use were evaluated and a set of professional practices was agreed upon, thus creating the first-ever AHA guidelines. In February 2010 and again in 2015, ILCOR gathered to share the latest empirical data related to CPR, reach consensus regarding some of the more controversial issues associated with the practice, and further revise the AHA guidelines [3, 4].

Today, ILCOR-recommended resuscitation methods (e.g., external cardiac massage, external defibrillation, endotracheal intubation, peripheral or central vascular catheterisation) are commonly used across the globe to restore return of spontaneous circulation (ROSC) in patients with cardiac arrest [5]. However, unwanted and unexpected results (i.e., complications) can often occur with these practices.

The most frequently reported complications of CPR are skeletal system injuries, especially rib and sternal fractures. Sternal fractures have been reported in approximately one-fifth of adult patients who underwent traditional CPR, while as many as one-third reported sustaining rib fractures and other sternal injuries [6].

Such ruptures and perforations can occur when force applied during CPR is transferred from the non-stabilised thorax to the internal organs. Thus laceration, hemorrhage and contusion have been reported in the lung. Similarly, hemothorax, pneumothorax, and pneumomediastinum have also been reported in thorax. Abdominal upper quadrant organs, particularly the liver, spleen, and stomach, can also be damaged during resuscitation due to their anatomical location. Misplaced airway, dental and lip injuries, larynx and tracheal injury, may occur during intubation, furthermore misplaced intubation can lead to esophageal rupture. Haemoperitoneum may be encountered on account of laceration of small vessels. Major cardiovascular or vascular injury are less common complications [7].

Accordingly, the present study sought to compare complications associated with CPR in an adult emergency department (ED) as well as the diagnostic modalities used to identify such complications.

Materials and methods

This prospective study was conducted in a third-degree hospital ED after obtaining approval from the facility's Board of Education Planning and Coordination Ethics Committee (3878/465, 16/05/2012).

Patient selection.

All non-traumatic arrest cases in patients over the age of 18 brought to the ED by ambulance, relatives, friends, or

acquaintances between 01.06.2012 and 30.05.2013 were included in the study. Patients over the age of 18 who arrested and underwent CPR during ED follow-up were also included. Patients under 18 years of age; who presented with drowning-, hypothermia-, pregnancy-, or trauma-related arrests; and whose next of kin did not give consent or were not available to give consent for their loved one's participation in the study were excluded.

Study protocol and data collection

All patients presenting with cardiac arrest brought to the ED by ambulance ambulance, relatives, friends, or acquaintances as well as patients who arrested during ED follow-up, were promptly taken to the resuscitation room and all up-to-date and essential CPR applications were initiated without delay.

During the study, information about the patients and their cardiac events was gathered from ambulance crew members and the patients' relatives by an independent observer who did not participate in the CPR process and one of the author of this study.

Each step of the resuscitation process was also recorded using the relevant study form by the same observer. For the purposes of this study, ROSC will be defined as restoration of sustained spontaneous pulse and maintenance of this rhythm for one hour following cardiac arrest, while exitus will be defined as failure to achieve ROSC despite the provision of all essential interventions.

All patients were examined and evaluated via chest X-ray and bedside ultrasonography (US) to assess for complications associated with ROSC. Prior to transfer from the ED, rib and sternal fractures, haemothorax, pneumothorax, pulmonary contusion, and upper airway injury were diagnosed using a portable X-ray device at the patient's bedside with the patient in an anteroposterior (AP) position. Bedside US was performed using 7L4A model linear, abdominal, and cardiac transducers from a Mindray DC-3 US device.

After termination of CPR (exitus or ROSC), liver and spleen injury, haemothorax, pneumothorax, and rib and sternal fractures were investigated using extended focused assessment with sonography for trauma (e-FAST). Radiography and US evaluation was performed by authors of the study.

Statistical analysis

The SPSS 18.0 package program was used for all statistical analysis. Descriptive statistics (percentage, mean, median), a Chi-square test for percentage comparisons, and a Fisher's exact test were implemented. Results with a type-I error rate of less than 0.05 were interpreted as statistically significant.

Results

A total of 162 patients initially participated in the study; of these, 26 were excluded due to missing data or failure to meet the inclusion criteria. A total of 136 patients were thus included in data analysis. Participants were between the ages of 19 and 99 (Mn = 65.7), with 59 identifying as female (43.4%) and 77 as male (56.6%). All demographic data for participants are given in Table 1.

Table 1. Demographic data of study participants.

Gender	n (%)
Female	59 (43.4%)
Male	77 (56.6%)
Median (IQR% 25-75)	67 (54, 25-67)
Comorbidities	n (%)
Hypertension	47 (34.6%)
Diabetes mellitus	30 (22.1%)
Coronary artery disease	25 (18.4%)
Chronic obstructive pulmonary disease	14 (10.3%)
Admission to emergency department (ED)	n (%)
Ambulance	108 (79.4%)
Ambulation	28 (20.6%)
In-hospital arrest	31 (22.8%)
Procedures applied in the ED	n (%)
Monitorisation	136 (100%)
Oxygen support	136 (100%)
Cardiopulmonary resuscitation (CPR)	131 (96.3%)
Intravenous adrenaline administration	131 (96.3%)
Peripheral venous catheterisation	134 (98.5%)
Finger-stick glucose monitoring	136 (100%)
Endotracheal intubation	124 (91.1%)
Electrocardiography	106 (77.9%)
Defibrillation	54 (39.7%)
Intravenous drug administration	45 (33.1%)
Capnometric monitoring	38 (27.9%)
Central venous catheterisation	30 (22.1%)
CPR duration in ED	n (%)
< 15 min	46 (33.8%)
16-20 min	15 (11.0%)
21-30 min	26 (19.1%)
31-40 min	18 (13.2%)
> 40 min	31 (22.8%)
Return of spontaneous circulation (ROSC)	n (%)
Yes	62 (45.6%)
No	74 (54.4%)
Presence of complication(s)	n (%)
Yes	71 (52.2%)
No	65 (47.8%)

As shown in Table 2, a number of complications related to CPR were identified.

As shown in Table 3, at least one complication related to CPR was found in 52.2% of the overall sample. Further, the complication rate was found to increase with patient age and CPR duration in excess of 21 minutes, with the rate of complications increasing in relation to the number of minutes.

Table 2. Distribution of complications related to cardiopulmonary resuscitation.

Complication	n (%)
Chest wall haematoma	1 (0.7%)
Liver injury	1 (0.7%)
Pneumotorax	4 (2.9%)
Gastric aspiration	5 (3.7%)
Rib fracture	50 (36.7%)
Sternum fracture	46 (33.8%)

As shown in Table 4, complications were initially evaluated via physical examination, followed by the use of diagnostic tools (chest X-ray and US).

As seen in Table 5, rib fractures were detected in 50 patients (36.7%). The diagnosis of rib fractures was achieved with chest X-ray only in 11% of patients, US only in 5.8%, and combined chest X-ray and US in 19.8%. Chest X-ray was found to be superior to US in the diagnosis of rib fractures ($p < 0.005$).

Complications were detected in 47 patients (66.2%) in the exitus group (74 patients), and 24 patients (33.8%) in the ROSC group. Thus the rate of complications was significantly higher in the exitus group than in the ROCS group ($p = 0.04$, $\chi^2 = 8.318$).

Table 3.

Complication rates by age and cardiopulmonary resuscitation duration.

Age	Presence of complication(s)				Total		χ^2	p
	Yes		No		N	%		
	N	%	N	%	N	%		
≤ 44	7	41.2	10	58.8	17	100		
45-64	17	45.9	20	54.1	37	100		
65-74	20	52.6	18	47.4	38	100	2.892	0.409
> 74	27	61.4	17	38.6	44	100		
Duration	Yes		No		Total		χ^2	p
	N	%	N	%	N	%		
<15 min	20	43.5	26	56.5	46	100		
16-20 min	5	33.3	10	66.7	15	100		
21-30 min	14	53.8	12	46.2	26	100	7.144	0.128
31-40 min	11	61.1	7	38.9	18	100		
> 40 min	21	67.7	10	32.3	31	100		
Total	71	52.2	65	47.8	136	100		

Table 4.

Evaluation of complications via chest X-ray and ultrasonography.

Evaluation method	Complication	N	%
Physical examination	Chest wall haematoma	1	0.7
	Gastric aspiration	5	3.7
Chest X-ray only	Rib fracture	42	30.9
	Pneumotorax	4	2.9
Ultrasonography (US) only	Sternum fracture	46	33.8
	Rib fracture	35	25.7
	Pneumotorax	4	2.9
	Liver injury	1	0.7
Chest X-ray and US	Rib fracture	27	19.8
	Pneumotorax	4	2.9

Table 5.

Comparison of chest X-ray and ultrasonography in rib fracture diagnosis.

		Ultrasonography				Total		χ^2	p
		Yes		No					
		n	%	n	%	N	%	47.251	< 0.005
Chest X-Ray	Yes	27	64.3	15	37.5	42	30.9		
	No	8	8.5	86	91.5	94	69.1		
Total		35	25.7	101	74.3	136	100		

Discussion

The present study investigated complications associated with CPR performed on patients with cardiac arrest as well as the imaging modalities used to diagnose them. Rib and sternal fractures were found to be the most common complications related to resuscitation procedures. Comparison of the accuracy of diagnosis using US and chest X-ray individually or in combination will enable clinicians to diagnose such complications with greater accuracy.

CPR has been a standard clinical practice for the achievement of ROSC in patients with cardiac and/or respiratory arrest for more than 50 years. However, since Kouwenhoven et al. [2] first reported on the use of external chest compression with 14 cardiac arrest survivors in 1960, many advancements have been made. According to the 2010 AHA guidelines [8], early identification of sudden cardiac arrest, early activation of the emergency response system, early initiation of high-quality CPR, early defibrillation (when needed), and early access to emergency medical care are the most important steps in reestablishing spontaneous circulation. Published in 2015, the most recent guidelines have further sought to enhance the quality of CPR performed on patients during in-hospital arrests, highlighting the importance of developing a highly coordinated interdisciplinary team consisting of physicians, nurses, respiratory therapists, and other relevant healthcare professionals [9].

However, despite its many benefits, CPR performed with the aim of ROSC can cause significant complications, even when applied by qualified professionals using the appropriate techniques. Indeed, the literature calculates the incidence of resuscitation-related complications to be anywhere between 21% and 65% [10]. Bone fractures, soft tissue damage, cardiac contusion and laceration, liver and spleen laceration, haemothorax, and lung laceration can all develop due to external chest compression. Errors in intubation and/or ventilation application can lead to additional complications, such as lip injury, laryngeal and tracheal injury, gastric dilatation, gastric rupture, pneumothorax, haemothorax, and interstitial emphysema [5, 7, 10].

Although rib and sternum fractures are the most commonly reported complication of CPR performed on adult patients, there are contradictory findings regarding their precise incidence [11].

Black et al. [12], *Hashimoto et al.* [10], and *Baubin et al.* [13] reported the incidence of rib and sternum fractures as 29% and 14%, 52% and 39%, and 55% and 30%, respectively. The present study detected rib fractures in 36.7% of patients, sternum fractures in 33.8%, and co-occurring rib and sternum fractures in 20.6%. The rates for rib and sternum fractures were thus significantly lower than those reported by Hashimoto et al. [10] and Baubin et al. [13], yet somewhat higher than those reported by *Black et al.* [12].

It is known that rib fractures can sometimes lead to secondary damage, particularly in patients who have sustained multiple and unattached rib fractures. Complications due to rib and sternum fractures include cardiac and pulmonary injury, both of which can potentially lead to haemothorax, pneumothorax, and, in rare cases, cardiac rupture and liver injury [7, 14, 15]. In this study, pneumothorax was detected in 2.9% of cases, which is consistent with the literature. Liver injury associated with rib and sternum fracture was only found in one patient.

Research has also shown that patients with age-related degenerative skeletal changes are more likely to develop fractures from chest compressions during CPR [7, 16]. The present study did find that the risk of complications related to CPR increased with age, with rib and sternum fractures among patients 74 years old and older being particularly common. However, the correlation between complications and age did not reach statistical significance.

Another potential mediating factor affecting the rate of complications is the duration of CPR. Previous studies have found that as the duration of CPR increases, the focus or attention of the rescuer as well as the quality of chest compressions decreases and the rate of complications increases [7, 14, 17]. However, the present study did not find a statistically significant correlation between the duration of CPR and the rate of complications.

Interestingly, this study did find that the rate of complications was significantly higher among out-of-hospital arrest patients for whom CPR was initiated in an ambulance. Conversely, the rate of complications associated with CPR performed in-hospital was significantly lower. This may be because clinical settings represent a stable environment where members of the interdisciplinary healthcare team can be easily accessed.

These findings are particularly important given that the existing literature has predominantly assessed complications related to CPR via autopsy or chest X-ray alone, an approach that is not without its limitations. For example, Leeder et al. [11] found rib fractures in 39% of patients and sternum fractures in 26% using AP projection chest X-rays, but the rates jumped to 89% and 47%, respectively, when diagnosed via autopsy. In the present study, chest X-ray and US used separately calculated the rate of rib fractures at 11% and 5.8%, respectively, while the use of both modalities in combination recorded the rate at 19.8%, yielding an overall rate of 36.7%.

The rate of sternum fracture detected was 33.8%. However, it should be noted that while sternal fractures are generally only visible when radiographic imaging is performed from a lateral view, only US was used for sternal evaluation in the current study due to difficulties in safely positioning arrest patients. Further, all patients enrolled in the study were evaluated in the ED by emergency specialists alone; thus, autopsy evaluation was not conducted.

Limitations

Duration of the study was 12 months and the number of patients recruited for participation in the study was

limited to this period. Further, while the study sought to compare the accuracy of chest X-ray and bedside US in the diagnosis of CPR-related complications, the quality of diagnosis obtained via chest X-ray may have been limited by the radiographic techniques employed. The standard AP chest X-ray provides the best results for assessing the thorax when the patient is upright during deep inspiration [11], but the present study obtained posteroanterior chest X-rays with the patient in a supine position. Performing chest X-rays under these conditions might have made it more difficult to detect skeletal and respiratory pathologies, including non-displaced or displaced rib fractures, sternum fracture, pneumothorax, and haemothorax.

Conclusion

As the duration of resuscitation efforts increases, complications associated with CPR become inevitable. Such diverse factors as the location at which the patient arrested, age and sex of the patient, presence of comorbidities, onset and duration of resuscitation, and rescuer skill and experience all play a role in the development or prevention of complications. The most common complications related to CPR recorded in both the existing literature and the present work are rib and sternal fractures, while the incidence of life-threatening complications, such as internal organ injury, were found to be relatively low.

To avoid complications, CPR should be performed according to up-to-date scientific criteria and without interruption. To this end, Basic Life Support (BLS) training should be regularly delivered to healthcare professionals, emergency responders, and even members of the general public interested in acting as rescuers. Further, as the results of the current study indicate, chest X-ray and US should be used in combination to assess for complications related to CPR in patients following cardiac arrest and ROSC. This practice can improve not only professional follow-up of arrest patients, but can also guide the planning and provision of ongoing management interventions.

Conflicts of interest:

The authors have no conflicts of interest to declare

Contribution of the authors to the study:

The author declares that this material has not been announced earlier for publication in other publications.

Financing:

During this work, there was no funding from outside organizations and medical missions.

References:

1. Safar P. Mouth to mouth airway // *Anesthesiology* 1957; 18: 904-6.
2. Kouwenhoven W.B., Jude J.R., Knickerbocker G.G. Closed-chest cardiac massage // *JAMA*. 1960; 173: 1064-7.
3. Nolan J.P., Hazinski M.F., Billi J.E., Böttiger B.W., Bossaert L., de Caen A.R., et al. Part I: executive summary: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations // *Circulation*. 2010;122: 250-75.

4. Neumar R.W., Shuster M., Callaway C.W., Gent L.M., Atkins D.L., Bhanji F., et al. Part 1: executive summary: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care // *Circulation*. 2015;132: 315-67.
5. Buschmann C.T., Tsokos M. Frequent and rare complications of resuscitation attempts // *Intensive Care Med*. 2009; 35: 397-404.
6. Hoke R.S., Chamberlain D. Skeletal chest injuries secondary to cardiopulmonary resuscitation // *Resuscitation* 2004; 63: 327-8.
7. Krischer J.P., Fine E.G., Davis J.H., Nagel E.L. Complications of cardiac resuscitation // *Chest*. 1987; 92: 287-91.
8. Travers A.H., Rea T.D., Bobrow B.J., Edelson D.P., Berg R.A., Sayre M.R., et al. 2010 AHA guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency care // *Circulation*, 2010; 122: 676-84.
9. Kronick S.L., Kurz M.C., Lin S., Edelson D.P., Berg R.A., Billi J.E., Cabanas J.G., et al. Part 4: Systems of care and continuous quality improvement: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care // *Circulation*, 2015; 132: 397-413.
10. Hashimoto Y., Moriya F., Furumiya J. Forensic aspects of complications resulting from cardiopulmonary resuscitation // *Legal Med*. 2007; 9: 94-9.
11. Lederer W., Mair D., Rabl W., Baubin M. Frequency of rib and sternum fractures associated with out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation is underestimated by conventional chest X-ray // *Resuscitation*. 2004; 60: 157-62.
12. Black C.J., Busuttill A., Robertson C. Chest wall injuries following cardiopulmonary resuscitation // *Resuscitation*. 2004; 63: 339-43.
13. Baubin M., Sumann G., Rabl W., Eibl G., Wenzel V., Mair P., et al. Increased frequency of thorax injuries with ACD-KPR. *Resuscitation* 1999; 41: 33-8.
14. Boz B., Erdur B., Acar K., Ergin A., Türkçüer İ., Ergin N., et al. Frequency of skeletal chest injuries associated with cardiopulmonary resuscitation: forensic autopsy // *Ulus Travma Acil Cer*. 2008; 14(3): 216-20.
15. Hotta Y., Koizumi T., Kawanami J., Sakamoto A., Komiyama N., Nishimura S., et al. Sternum fracture and haemorrhage after cardiopulmonary resuscitation // *Resuscitation*. 2007; 74: 401-2.
16. Baubin M, Rabl W, Pfeiffer KP, Benzer A, Gilly H. Chest injuries after active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation (ACD-KPR) in cadavers // *Resuscitation*. 1999; 43: 9-15.
17. Dean J.M., Koehler R.C., Schleien C.L., Berkowitz I., Michael J.R., Atchison D., et al. Age-related effects of compression rate and duration in cardiopulmonary resuscitation // *J Appl Physiol*. 1990; 68: 554-60.

Correspondence:*Handan Çiftçi – MD,****Mailing Address:** Kafkas University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Kars/Turkey**Email:** drhandanc@hotmail.com**Phone:** +90-474-225 21 05 (ext.4104) (Office)

Received: 25 May 2020 // Accepted: 03 June 2020 / Published online: 30 June 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.013

UDC 616-053.2+612.17

ANTIBIOTIC RESISTANCE SURVEILLANCE IN A PEDIATRIC CARDIAC SURGERY

Nelya M. Bissenova ¹, <http://orcid.org/0000-0001-8722-0398>

Aigerim S. Yergaliyeva ¹, <http://orcid.org/0000-0003-2111-9888>

¹JSC National Scientific Medical Research Center, Laboratory of Microbiology,
Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

Background. The aim of this study was to identify etiological organisms and antibiotic resistance rates of bacterial infection in Department of pediatric cardiac surgery.

Methods. Our database consisted of 2816 consecutive samples from pediatric patients who underwent cardiac surgery between January 2011 and December 2019 at a single center. Identification of isolates and antibiotic susceptibility testing were performed by Vitek-2 automated system.

Results: The most frequently isolated microorganisms in our Department of pediatric cardiac surgery were as follows: *Pseudomonas aeruginosa* 19.7%, *Klebsiella pneumoniae* 16%, *Staphylococcus aureus* 13.2%, and *Acinetobacter baumannii* 8.8%. During study period there is tendency increasing the percentage of detection *Ps.aeruginosa* from 16.1% to 30.2% ($p=0.048$) and *K.pneumoniae* from 7.5% to 19.3% ($p=0.014$). There are tendency of increasing resistance to 3rd generation cephalosporins, carbapenems and quinolones.

Conclusion. Based on our results, we report that respiratory tract infection was found to be the most common site for bacterial infection and *P.aeruginosa* and *K. pneumoniae* were the most frequent pathogens with high level of resistance. Our findings are posing necessitates for improvement preventive measures, including microbiological monitoring, good hygiene, and well-designed hospital infection control strategy.

Key words: bacterial infection, antibiotic resistance, microbiologic monitoring.

Резюме

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ В ОТДЕЛЕНИИ ДЕТСКОЙ КАРДИОХИРУРГИИ

Неля М. Бисенова ¹, <http://orcid.org/0000-0001-8722-0398>

Айгерим С. Ергалиева ¹, <http://orcid.org/0000-0003-2111-9888>

¹ АО «Национальный научный медицинский центр», Микробиологическая лаборатория,
г Нур-Султан, Республика Казахстан.

Целью настоящего исследования явилось определение бактериальной структуры и уровня антибиотикорезистентности основных возбудителей инфекционных осложнений после проведенных операций на сердце и крупных сосудах в отделении детской кардиохирургии.

Методы: Проведено проспективное микробиологическое исследование 2816 клинических образцов (культуры крови, раневое отделяемое, респираторный тракт, центральный венозный катетер, катетер из трахеобронхиального дерева и др.), полученные от пациентов отделения детской кардиохирургии в период с 2010 по 2019 годы. Идентификацию выделенных изолятов и их антибиотикочувствительность проводили на микробиологическом автоматическом анализаторе Vitek 2 - Compact.

Результаты: За исследуемый период часто встречающимися патогенами были: *Pseudomonas aeruginosa* – 19,7%, *Klebsiella pneumoniae* - 16%, *Staphylococcus aureus* – 13,2%, *Acinetobacter baumannii*– 8,8% от общего количества выделенных микроорганизмов. В динамике отмечается увеличение частоты обнаружения *Ps.aeruginosa* с 16,1% до 30,2% ($p=0,048$), *K.pneumoniae* с 7,5% до 19,3% ($p=0,014$). Данные штаммы показывают тенденцию достоверного увеличения резистентности к цефалоспорином III-IV поколения, к хинолонам и карбапенемам.

Заключение: Результаты исследования показывают что *P.aeruginosa* и *K. pneumoniae* были наиболее частыми возбудителями бактериальных инфекций в отделении детской кардиохирургии, высокий уровень резистентности которых побуждают необходимость улучшения профилактических мер, включая микробиологический мониторинг, хорошо разработанную стратегию борьбы с нозомиальными инфекциями.

Ключевые слова: бактериальные инфекции, резистентность к антибиотикам, микробиологический мониторинг.

Түйіндеме

**БАЛАЛАР КАРДИОХИРУРГИЯЛЫҚ БӨЛІМІНДЕГІ
БАКТЕРИЯЛАРДЫҢ ТҰРАҚТЫЛЫҒЫ****Неля М. Бисенова** ¹, <http://orcid.org/0000-0001-8722-0398>**Айгерим С. Ергалиева** ¹, <http://orcid.org/0000-0003-2111-9888>¹АҚ «Ұлттық ғылыми медициналық орталық», Микробиология зертханасы, Нұр-Сұлтан қаласы, Қазақстан Республикасы

Осы зерттеудің мақсаты балалар кардиохирургиясы бөлімшесінде жүрекке және ірі тамырларға ота жүргізілгеннен кейінгі инфекциялық асқынулардың негізгі қоздырғыштарының бактериалдық құрылымын және антибиотикке төзімділігінің деңгейін анықтау болып табылады.

Әдістер: 2010 мен 2019 жылдар аралығында балалар кардиохирургиясы бөлімшесінің пациенттерінен алынған 2816 клиникалық үлгілердің (қан культурасы, жара бөліңдісі, тыныс жолдары, орталық веноздық катетер, трахеобронхиалды ағаштан алынған катетер және т.б.) проспективті микробиологиялық зерттеуі жүргізілді. Оқшауланған изоляттардың анықтау және олардың антибиотиктерге сезімталдығын анықтау Vitek 2 - Compact автоматты микробиологиялық анализаторында жүргізілді.

Нәтижелер: Зерттеу бойынша кезеңіндегі жиі қоздырғыштар анықталды: оқшауланған микроорганизмдердің жалпы санынан *Pseudomonas aeruginosa* - 19,7%, *Klebsiella pneumoniae* - 16%, *Staphylococcus aureus* - 13,2%, *Acinetobacter baumannii* - 8,8% құрады. Динамикада *Ps.aeruginosa* үшін 16,1% -дан 30,2% -ға дейін ($p = 0.048$), *K.pneumoniae* үшін 7,5% -дан 19,3% -ке дейін ($p = 0.014$) анықтау жиілігінің жоғарылауы белгіленеді. Бұл штаммдар III-IV буынды цефалоспорииндерге, хинолондар мен карбапенемдерге қарсы төзімділігінің едәуір артуы тенденциясын көрсетеді.

Қорытынды: балалар кардиохирургиясы бөлімшесінде *Ps.aeruginosa* және *K.pneumoniae* штамдарының анықталу жиілігі мен олардың төзімділігінің артуы медициналық персоналдың тиісті гигиенасын, микробиологиялық мониторинг пен ауруханашілік бақылауды қосатын жақсы құрастырылған инфекциялық бақылау стратегиясын жасау қажет етеді де, бұл нозокомиялық инфекцияларға шалдығу қаупін азайтуға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: бактериалдық инфекциялар, бактериялардың тұрақтылығы, микробиологиялық мониторинг.

Bibliographic citation:

Бисенова Н.М., Ергалиева А.С. Исследование резистентности к антибиотикам в отделении детской кардиохирургии // Наука и Здравоохранение. 2020. 3(Т.22). С. 105-110. doi 10.34689/SH.2020.22.3.013

Bissenova N.M., Yergaliyeva A.S. Antibiotic resistance surveillance in a pediatric cardiac surgery // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 105-110. doi 10.34689/SH.2020.22.3.013

Бисенова Н.М., Ергалиева А.С. Балалар кардиохирургиялық бөліміндегі бактериялардың тұрақтылығы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 3 (Т.22). Б. 105-110. doi 10.34689/SH.2020.22.3.013

Introduction

Patients with pediatric cardiac surgery operations (congenital heart defects and heart diseases a child gets after birth) are at high risk of bacterial infections [1-2]. There are a number of factors contribute to this risk, including younger age of patients (especially neonates and infants), higher complexity of surgery and limited choice of treatment. Therefore, bacterial infection are the cause of frequent complication in these patients and responsible for ICU admissions [3]. Nevertheless, of the improvements and recent advances in treatments in critical care, mortality remains high, particularly caused by health care associated infections [4-5].

As is known, the rate of bacterial infections related to multidrug resistance bacteria in pediatric cardiac surgery patients is widespread globally and are the basic cause of morbidity and mortality. Moreover, treatment options are limited for choice of antibiotic for virulent nosocomial strains in these departments [6-7]. Reserve antibiotics, such as carbapenems are antibiotics of choice for infections caused

ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* and *E.coli*, but not appropriate for infections caused *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, or *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, for which resistance rates to carbapenems increasing constantly [8-10].

With this background in mind, we decided to study etiological organisms and antibiotic resistance rates of bacterial infection in our Department of pediatric cardiac surgery.

Materials and Methods**Study design**

This was a prospective study of microbial landscape and antibiotic resistance rates of strains conducted in the Department of pediatric cardiac surgery of tertiary hospital in Central Kazakhstan during the study period 2010-2019.

Data collection

Data were collected from newborns and children of the first three years hospitalized in Department of pediatric cardiac surgery undergoing cardiac surgery (surgery on the heart and major blood vessels). All patients were monitored

for bacterial infection at body sites for a period at least one month. Strains analyzed by infection site and pathogen type.

Bloodstream strains were collected from patient with either two or more positive blood cultures. Respiratory tract specimens included nasopharyngeal swabs and sputum. Other types of specimens obtained from the patients were: swabs from cardiac surgical wounds, bronchoalveolar lavage, central venous catheter (CVC), aspiration catheter, tracheostomy, pleural cavity, peritoneal fluid. All specimens were collected at the bed site, transported to the Laboratory of Microbiology and were inoculated on proper culture media within two hours according to the guidelines.

Samples cultivation

Clinical specimens were inoculated onto 5% sheep blood agar, Mannitol salt agar, Endo agar, Sabouraud dextrose agar (Himedia, India). Plates were incubated at 37°C for 18-24 hours.

Identification of isolates

Methods used for confirmation of identification included test of colonial morphology, haemolytic activity on appropriate agar media, Gram stain, rapid tests (coagulase, oxidase, catalase, indole) and use of automated identification system Vitek 2 – Compact (bioMerieux, Marcy l’Etoile, France).

Antibiotic susceptibility testing

For antimicrobial susceptibility testing, we used the following antibiotics: amoxicillin/clavulanic acid, ceftazidime, ceftriaxone, cefepime, meropenem, imipenem, amikacin, gentamicin, ciprofloxacin, levofloxacin. Susceptibility tests were performed with broth microdilution method (Vitek 2 – Compact (bioMerieux, Marcy l’Etoile, France) according to the manufacturer’s guideline recommendations. Colonies from 18-24 hours culture were used to inoculate the microdilution cards.

All data analyzed by using Microsoft Access and Excel. Trends over time of antibiotic resistance rates determined by linear regression with the yearly data. A p value of < 0.05 considered statistically significant.

Results

During study period (from January 2010 to December 2019) 2816 isolates from 7712 clinical samples (bloodstream, wound samples, respiratory tract, tracheobronchial tree, and central venous catheter) were included to the study. Respiratory tract were most frequent isolates 54.3% (1530), followed by tracheobronchial tree 25.6% (721), wound samples 8.5% (240), bloodstream infections (BSI) 5.7% (161) and CVC 3.9% (112). The causative organisms for bacterial infection in our patients, is as shown in (Table 1). The percentage of Gram-negative bacilli 53.1% (1498), Gram-positive cocci was 33.5% (944), and fungi 9% (253).

Table 1.

Isolates reported from pediatric cardiac intensive care unit according to the site of infection.

Microorganism	Bloodstream	Tracheo bronchial aspirate	Respiratory tract	Surgical site	Central venous catheter	Urinary tract	Others ¹	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (3.7)	32 (4.4)	300(19.6)	25 (10.4)	6 (5.3)	0	3(13.6)	372 (13.2)
CN ² -staphylococci	25 (15.5)	100 (14.4)	0	88 (36.6)	40(35.7)	2(2.6)	0	259 (9.2)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (1.2)	30 (4.1)	61 (3.9)	24 (10)	8 (7.1)	7 (23.3)	6 (27.2)	138 (4.9)
<i>Escherichia coli</i>	1 (0.6)	28 (3.8)	129 (8.4)	11 (4.5)	0	4 (13.3)	2 (9)	175 (6.2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	5 (3.1)	18 (2.4)	64 (3.5)	8 (3.3)	7 (6.25)	0	0	92 (3.3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31(19.2)	107 (14.8)	275(17.9)	12 (5)	16 (14.2)	5 (16.6)	5 (22.7)	451 (16)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16 (9.9)	176 (24.4)	321(20.9)	27 (11.2)	11 (9.8)	1 (3.3)	2 (9)	554 (19.7)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12 (7.4)	91 (12.6)	123 (8)	17 (7)	4 (3.5)	1 (3.3)	0	248 (8.8)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8 (4.9)	55 (7.6)	31 (2)	4 (1.6)	3 (2.6)	0	2 (9)	103 (3.7)
<i>Burkholderia cepacia</i>	27 (16.7)	13 (1.8)	3 (0.9)	3 (1.2)	4 (3.5)	0	0	50 (1.8)
<i>Candida albicans</i>	25 (15.5)	49 (6.7)	153 (10)	8 (3.3)	8 (7.1)	8 (26.6)	2 (9)	253 (9)
Other	3 (1.8)	18 (2.4)	80 (5.2)	13 (5.4)	5 (4.4)	2 (6.6)	0	121 (4.3)
Total	161	721	1530	240	112	30	22	2816

¹ Aspiration catheter, tracheostomy, pleural cavity, peritoneal fluid

² Coagulase-negative

The percentages of most frequently isolated microorganisms in our Department of pediatric cardiac surgery were as follows: *Ps.aeruginosa* 19.7% (554), *K.pneumoniae* 16% (451), *Staphylococcus aureus* 13.2% (372) and *A.baumannii* 8.8% (248). During study period, the rate of positive hemocultures was increased from 1.5% to 22.3% in the mean of 18.8%. The most frequent pathogens from blood samples were *K.pneumoniae* (19.2%) and *Burkholderia cepacia* (16.7%).

In tracheobronchial tree site *Ps.aeruginosa* (24.4%), was the most commonly pathogen, which was followed by *K.pneumoniae* (14.8%). Wound and CVC infections mostly caused by coagulase-negative staphylococci (36.6% and 35.7% respectively); more than 19% *S.aureus* isolates reported from respiratory tract.

During study period there is tendency increasing the percentage of detection *Ps.aeruginosa* from 16.1% to 30.2% (p=0.048), *K.pneumoniae* from 7.5% to 19.3%

($p=0.014$), *A.baumannii* from 3.2% to 13.6% ($p=0.059$). At the same time, there is decreasing percentage of *Enterococcus faecalis* from 8.6% to 1.9% ($p=0.007$) and *Candida albicans* from 10.7% to 6.6% ($p=0.002$).

Gram-negative bacilli are frequently associated with bacterial infections in pediatric cardiac surgery patients. *Ps.aeruginosa* showed high proportion and increasing of

resistance against to cephalosporins (ceftazidime from 26.6% to 76.7% $p=0.001$, cefepime from 13.3% to 81.1% $p=0.001$), to aminoglycosides (gentamicin from 6.6% to 63.5% $p<0.001$, amikacin from 0% to 64.1% $p=0.002$) and to carbapenems (meropenem from 0% to 67.9% $p<0.0001$) (Table 2). Not found resistance to colistin.

Table 2.

Antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from infections in Department of pediatric cardiac surgery.

Antibiotic	2010 n=15	2011 n=21	2012 n=8	2013 n=12	2014 n=78	2015 n=89	2016 n=69	2017 n=38	2018 n=65	2019 n=159	p-value*
Ceftazidime	4 (26.6)	6 (28.5)	1 (12.5)	1 (8.3)	31 (39.7)	63 (70.7)	46 (66.6)	23 (60.5)	55 (84.6)	122 (76.7)	0.001
Cefepime	2 (13.3)	10 (47.6)	2 (25)	3 (25)	22 (28.2)	49 (55)	50 (72.4)	21 (55.2)	57 (87.6)	129 (81.1)	0.001
Meropenem	0	0	1 (12.5)	3 (25)	29 (31.1)	50 (56.1)	52 (75.3)	26 (68.4)	58 (89.2)	108 (67.9)	0.000
Imipenem	1 (6.6)	1 (4.7)	2 (25)	4 (33.3)	32 (41)	53 (59.5)	53 (76.8)	27 (71)	58 (89.2)	106 (66.6)	0.000
Amikacin	0	6 (28.5)	1 (12.5)	1 (8.3)	14 (17.9)	56 (62.9)	57 (82.6)	23 (60.5)	56 (86.1)	102 (64.1)	0.002
Gentamicin	1 (6.6)	6 (28.5)	1 (12.5)	1 (8.3)	19 (24.3)	47 (52.8)	47 (68.1)	25 (65.7)	57 (87.6)	101 (63.5)	0.000
Ciprofloxacin	3 (20)	1 (4.7)	1 (12.5)	1 (8.3)	8 (10.2)	15 (16.8)	43 (62.3)	22 (57.8)	56 (86.1)	104 (65.4)	0.002
Levofloxacin	3 (20)	2 (9.5)	0	1 (8.3)	22 (28.2)	14 (15.7)	43 (62.3)	24 (63.1)	53 (81.5)	103 (64.7)	0.001

*Linear regression

K.pneumoniae isolates showed tendency of increasing resistance to 3rd generation cephalosporins (ceftriaxone from 35.7% to 79.4% ($p=0.011$) to cefepime from 28.5% to

78.4% ($p=0.0001$) and aminoglycosides (amikacin from 7.1% to 14.7% ($p=0.0001$) and gentamicin from 7.1% to 65.6% ($p=0.002$) (Table 3).

Table 3.

Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolated from infections in Department of pediatric cardiac surgery.

Antibiotic	2011 n=14	2012 n=12	2013 n=21	2014 n=61	2015 n=88	2016 n=63	2017 n=39	2018 n=44	2019 n=102	p-value*
Amoxicillin/ clavulanic acid	7 (50)	5 (41.6)	9 (42.8)	39 (63.9)	52 (59)	53 (84.1)	35 (89.7)	37 (84)	88 (86.2)	0.001
Ceftazidime	5 (35.7)	4 (33.3)	10 (47.6)	37 (60.6)	63 (71.5)	39 (61.9)	32 (82)	30 (68.1)	78 (76.4)	0.000
Ceftriaxone	5 (35.7)	5 (41.6)	12 (57.1)	44 (72.1)	66 (75)	54 (85.7)	32 (82)	29 (65.9)	81 (79.4)	0.011
Cefepime	4 (28.5)	4 (33.3)	11 (52.3)	36 (59)	65 (73.8)	44 (69.8)	31 (79.4)	29 (65.9)	80 (78.4)	0.000
Meropenem	0	0	0	1 (1.6)	2 (2.2)	0	1 (2.5)	1 (2.2)	0	0.172
Amikacin	1 (7.1)	1 (8.3)	2 (9.5)	4 (6.5)	8 (9)	7 (11.1)	5 (12.8)	6 (13.6)	15 (14.7)	0.000
Gentamicin	1 (7.1)	1 (8.3)	11 (52.3)	18 (29.5)	38 (43.1)	29 (46)	23 (58.9)	27 (61.3)	67 (65.6)	0.002
Ciprofloxacin	2 (14.2)	2 (16.6)	7 (33.3)	18 (29.5)	18 (20.4)	16 (25.3)	11 (28.2)	11 (25)	30 (29.4)	0.364
Levofloxacin	2 (14.2)	2 (16.6)	6 (28.5)	19 (31.1)	16 (18.1)	14 (22.2)	9 (23)	9 (20.4)	20 (19.6)	0.734

*Linear regression

Antibiotic resistance patterns of *A.baumannii* isolates are shown in Table 4; statistically significant increasing resistance was to all tested antibiotics with the higher

resistance to carbapenems, more than 63% and quinolones, 66%. Not found resistance to colistin.

Table 4.

Antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* isolated from infections in Department of pediatric cardiac surgery.

Antibiotic	2011 n=13	2014 n=39	2015 n=89	2016 n=69	2017 n=38	2018 n=65	2019 n=159	p- value*
Meropenem	0	11 (28.2)	7 (33.3)	9 (34.6)	15 (39.4)	11 (42.3)	45 (62.5)	0.003
Imipenem	0	10 (25.6)	9 (42.8)	10 (38.4)	16 (42.1)	11 (42.3)	46 (63.8)	0.008
Amikacin	0	11 (28.2)	7 (33.3)	9 (34.6)	14 (36.8)	10 (38.4)	34 (47.2)	0.014
Gentamicin	0	4 (10.2)	3 (14.2)	8 (30.7)	14 (36.8)	9 (34.6)	30 (41.6)	0.000
Tobramycin	0	0	0	2 (7.6)	4 (10.5)	5 (19.2)	22 (30.5)	0.009
Ciprofloxacin	0	12 (30.7)	7 (33.3)	11 (42.3)	15 (39.4)	12 (46.1)	47 (65.2)	0.004
Levofloxacin	0	11 (28.2)	8 (38)	9 (34.6)	13 (34.2)	11 (42.3)	48 (66.6)	0.009

*Linear regression

Discussion

There is a lack of studies with pediatric cardiac surgery patients hospitalized in the ICU with multi-drug resistance infections. Nonetheless, from many different studies around the world, bacterial infections in pediatric cardiac surgery represent a great problem caused of increasing morbidity, mortality and prolonged hospital stays. Prevalence of bacterial infection in pediatric cardiac surgery is necessary to determine prevalent pathogens and resistance rates for better use the effective antibiotics. It is important to known that bacterial agents that affect each different unit were variable among hospitals. For example, in our study the most common systems affected were respiratory tract (54.3%) followed surgical site infections (8.5%) and bloodstream infection (5.7%). The distribution of bacterial infection was more or less similar to that of Sahu et al. [11] (respiratory infection 44.2% followed by SSI 11.6%, BSI 7.5%, and UTI 6.9%). In most of other studies are the commonest infection affected by respiratory tract followed urinary tract infection [12-13]. These results are different of other studies in which bloodstream infection was the common type of bacterial infection [14-17]. In the present study, we found small number of infection related to the central venous catheter (3.9%) it was similar with the study conducted by Sahu et al. [11], (<1%), but contrary to the others studies including Michalopoulos et al. [18] with 22.4%. We found a low incidence of urinary tract catheter infection-associated infection. The rational use of urinary catheters was the major factor accounting for this low incidence.

Our study determined a predominance of Gram-negative bacilli (53.1%) from the culture results, witch comparable with study reported by Sahu et al. [11] and Silva et al. [19], whereas Gram-positive cocci were the most prevalent group of patients studied by Michalopoulos et al. [18] and Lola et al. [16] noted equal level of both group organisms.

In the present study, the most frequently isolated pathogens were *P.aeruginosa* (19.7%), *K.pneumoniae* (16%), and *A.baumannii* (8.8%). In the same study *P.aeruginosa* are the most common pathogen in Italy reported by Valera et al. [20]. Moreover, we found statistically increasing rates of frequency *P.aeruginosa* from 16.1% to 30.2% (p=0.048), *K.pneumoniae* from 7.5% to 19.3% (p=0.014), and *A.baumannii* from 3.2% to 13.6% (p=0.059). In our study, *P.aeruginosa* was responsible for respiratory tract infection 20.9%, tracheobronchial aspirate 24.4% that was comparable with previous study [21]. We also found that *K.pneumoniae* was responsible for most of

the BSIs (19.2%) in our study that was comparable with other studies [11, 22]. We found CoNS (36.6%) as prevalent pathogen of SSI that was comparable with similar study [23], whereas Sahu et al. [11] documented that *S.aureus* was the most common pathogen for SSI (58%).

The most common isolated *P.aeruginosa* was found with dramatically increasing resistance to all tested antibiotics especially to meropenem from 0% to 67.9% (p=0.0001), ceftazidime from 26.6% to 76.7% (p=0.001). In 2018 was found to be highest resistance to meropenem and imipenem 89.2%, to ceftazidime 84.6%, which is much higher, compared to Chinese report [24] with 50% and 33.3% respectively, also to levofloxacin 81.1% and ciprofloxacin 86.1%, which is less in India (86-96% respectively) report [11].

In our study, we found higher levels of ESBL-producing *K.pneumoniae* isolates (72.7%) and statistically significant increasing resistance to aminoglycosides, whereas we not report about carbapenemases producers isolates and higher resistance to quinolones, both these group of antibiotics are the most effective for treatment *K.pneumoniae* associated infections.

A.baumannii was responsible for more than 8.5% of bacterial infection with statistically significant increasing frequency (p=0.059), it is important to note because it contrary to our previous study [21]. Moreover, we report increasing resistance to all tested antibiotics, especially to meropenem 62.5%, ciprofloxacin 65.2% and amikacin 47.2% which more or less similar to other studies [11,25]. As is known, this Gram-negative bacterium becoming is serious hurdle, because there are limited choice of available antibiotics.

Conclusion

In this paper, we report characteristics of microbial landscape and resistance rates of bacterial infections in a postoperative pediatric cardiac surgical facility in tertiary hospital in Kazakhstan. Respiratory tract infection was found to be the most common site for bacterial infection and *P.aeruginosa* and *K. pneumoniae* were the most frequent pathogens with high level of resistance. Our findings are posing necessitates for improvement preventive measures, including microbiological monitoring, good hygiene, and well-designed hospital infection control strategy.

Compliance with ethical standards

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

References:

1. Agarwal H.S., Wolfram K.B., Saville B.R., Donahue B.S., Bichell D.P. Postoperative complications and association with outcomes in pediatric cardiac surgery // *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2014.148(2):609-16
2. Levy I., Ovadia B., Erez E., Rinat S., Ashkenazi S., Birk E. Nosocomial infections after cardiac surgery in infants and children: incidence and risk factors // *Journal Hospital Infections*. 2003.53:111-116.
3. Urrea M., Pons M., Serra M., Latorre C., Palomeque A. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit // *Pediatric Infectious Diseases Journal*. 2003.22:490-494.
4. Guardia Cami M.T., Jordan G.I., Urrea A.M. Nosocomial infections in pediatric patients following cardiac surgery // *Annual Pediatrics*. 2008.69:34-38.
5. Holzmann-Pazgal G, Hopkins-Broyles D, Recktenwald A, Hohrein M, Kieffer P, Huddleston C. Case-control study of pediatric cardiothoracic surgical site infections // *Infection Control Hospital Epidemiology*. 2008.29:76-79
6. Nateghian A., Taylor G., Robinson J.L. Risk factors for surgical site infections following open-heart surgery in a Canadian pediatric population // *American Journal Infection Control*. 2004.32:397-401
7. Lex D.J., Toth R., Cserep Z., Breuer T. et al. Postoperative differences between colonization and infection after pediatric cardiac surgery—a propensity matched analysis // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2013.166. doi.org/10.1186/1749-8090-8-166
8. Barker G.M., O'Brien S.M., Welke K.F., Jacobs M.L., Jacobs J.P., Benjamin D.K., et al. Major infection after pediatric cardiac surgery: at risk estimation model // *Annual Thoracic Surgery*. 2010.89(3):843-850.
9. Alten J.A., Rahman A.F., Zaccagni H.J. et al. The Epidemiology of health-care associated infections in pediatric cardiac intensive care units // *Pediatric Infectious Diseases Journal*. 2018.37(8):768-772
10. Abramczyk M.L., Carvalho W.B., Carvalho E.S., Medeiros E.A. Nosocomial infection in a pediatric intensive care unit in a developing country // *Brazilian Journal Infectious Diseases*. 2003.7(6): 44-49
11. Sahu M.K., Siddhart B., Choudhary A. et al. Incidence, microbiological profile of nosocomial infections, and their antibiotic resistance patterns in a high volume cardiac surgical intensive care unit // *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2016.19(2):281-287
12. Porto J.P., Mantese O.C., Arantes A. et al. Nosocomial infections in a pediatric intensive care unit of a developing country: NHSN surveillance // *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2012. 45: 475-479.
13. Becerra M.R., Tantalean J.A, Suarez V.J. et al. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country // *BMC Pediatrics*. 2010. 10:66-72
14. Wang Z., Xia Z. What we can do? The risk factors for multidrug resistant infection in pediatric intensive care unit: case-control study // *Italian Journal of Pediatrics*. 2020. 46(17):66-69
15. Elbarbary M., Alsarhani W., Alotaibi M. Central line associated blood stream infection in a pediatric cardiac intensive care unit: Incidence, risk factors, and outcome // *Journal of the Saudi Heart Association*. 2017. 29(4):318-19
16. Lola I., Levidiotou S., Petrou A. et al. Are there independent predisposing factors for postoperative infections following open-heart surgery? // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2011. 6:151
17. Garcia H., Cervantes-Luna B., Gonzalez-Cabello H., Miranda-Novales G. Risk factors for nosocomial infections after cardiac surgery in newborns with congenital heart disease // *Pediatrics and Neonatology*. 2018. 59(4):404-09
18. Michalopoulos A., Geroulanos S., Rosmarakis E.S., Falagas M.E. Frequency, characteristics, and predictors of microbiologically documented nosocomial infection after cardiac surgery // *European Journal Cardiothoracic Surgery*. 2006. 29:456-60
19. Araujo da Silva A.R., Henriques C.T., Werneck L.S. Healthcare associated infections by multidrug resistant organisms in pediatric intensive care: Analysis of four years // *International Journal of Infection Control*. 2014. doi:10.3396/IJIC.v10i3.019.14
20. Valera M., Scolfaro C., Cappello N., Gramaglia E., et al. Nosocomial infections in pediatric cardiac surgery, Italy // *Infection Control Hospital Epidemiology*. 2001. 22(12):771-75
21. Bissenova N., Yergaliyeva A. Patterns of Antimicrobial Resistance in a Pediatric Cardiac Intensive Care Unit: Five Years' Experience // *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*. 2017. 7(3):132-138
22. Lakshmi K.S., Jayashree M., Singhi S., Ray P. Study of nosocomial primary bloodstream infections in a pediatric intensive care unit // *Journal of Tropical Pediatrics*. 2006. 53(2): 87-91
23. Murray M.T., Krishnamurthy G., Corda R. et al. Surgical site infections and bloodstream infections in infants after cardiac surgery // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014. 148(1):259-65
24. Wang L.J., Sun Y., Song W.L., Zhang Z.J., Liu C.F. Changes of drug-resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in pediatric intensive care unit // *Chinese Journal of Pediatrics*. 2012. 50(9):657-663.
25. Mathai A.S., Oberoi A., Madhavan S., Kaur P. *Acinetobacter* infections in a tertiary level intensive care unit in northern India: Epidemiology, clinical profiles and outcomes // *Journal of Infection and Public Health*. 2012. 5:145-52

***Correspondence:**

Yergaliyeva Aigerim – microbiologist of Laboratory of Microbiology. JSC National Scientific Medical Reserch Center. Nur-Sultan, Kazakhstan

Mailing Address: JSC National Scientific Medical Research Center, Laboratory of Microbiology. 42 av.Abylaikhan, Nur-Sultan, 010000

Email: ergaliaigerim@gmail.com

Phone: +8(7172) 577652, mob: 87752031270

Получена: 25 апреля 2020 / Принята: 15 мая 2020 / Опубликовано online: 30 июня 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.014

УДК 616-001.-053.2

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАК ФАКТОР РИСКА ПРИВЫЧНОГО ВЫВИХА ПЛЕЧА У ПОДРОСТКОВ

Гульнара М. Мамырханова¹, Аскар А. Козыкенов¹, Алишер А. Абенов¹,
Елжан М. Манарбеков¹, <https://orcid.org/0000-0002-3662-3977>

Кафедра топографической и клинической анатомии имени профессора Н.А. Хлопова,
НАО «Медицинский университет Семей», г.Семей, Республика Казахстан

Резюме

Актуальность. Дисплазия соединительной ткани может играть существенную негативную роль в развитии различных заболеваний, в первую очередь у лиц молодого возраста. В частности, имеются сведения о повышении вероятности травматических повреждений. Однако в современной специальной литературе нами не найдено данных о взаимоотношении недифференцированной дисплазии соединительной ткани и риска развития привычного вывиха в плечевом суставе.

Цель исследования: определить ассоциации развития привычного вывиха в плечевом суставе с дисплазией соединительной ткани у подростков в условиях г. Семей.

Материалы и методы: Обследованы 45 пациентов с диагнозом: Привычный вывих в плечевом суставе в возрасте 15-18 лет. Группу сравнения составили 350 человек в возрасте 15-18 лет, определенные путем независимой выборки по медицинской документации учреждений ПМСП. Диагноз ДСТ и ее степень устанавливались в соответствии с критериями, приведенными Евтушенко С.К. и соавт. Анализ значимости различий осуществлялся с использованием критерия Пирсона (χ^2) и двустороннего точного критерия Фишера.

Результаты исследования: Было выявлено существенное и значимое превышение числа лиц с ДСТ в группе пациентов с привычным вывихом в плечевом суставе ($RR=2,62$ ($\chi^2=26,48$, $p<0,001$)). Не определено значимых различий возрастной структуры и причин первичного вывиха в плечевом суставе. Имелась значимая зависимость числа рецидивов вывиха от наличия ДСТ ($p=0,036$). При наличии ДСТ для обеспечения устранения привычного вывиха обычно требовалось проведение оперативного вмешательства.

Заключение: Наличие недифференцированной ДСТ у детей и подростков способствует более высокому риску развития привычного вывиха в плечевом суставе. Структура травматических повреждений, приводящих к развитию вывиха в плечевом суставе, является аналогичной при наличии и отсутствии ДСТ, за исключением тяжелых форм дисплазии, когда возрастает количество спонтанных повреждений, не сопряженных с действием чрезмерной силы. Лечение привычного вывиха в плечевом суставе при наличии ДСТ чаще требует применения оперативных методов и имеет большую продолжительность, чем при отсутствии ДСТ.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани; подростковый возраст; привычный вывих в плечевом суставе.

Summary

CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AS A RISK FACTOR FOR HABITUAL DISLOCATION OF THE SHOULDER IN ADOLESCENTS

Gulnara M. Mamyrkhanova¹, Askar A. Kozykenov¹, Alisher. A. Abenov¹,
Elzhan M. Manarbekov¹, <https://orcid.org/0000-0002-3662-3977>

Department of Topographical and Clinical Anatomy named after Prof. N. Khlopov,
NJSC "Semey medical university", Semey, Republic of Kazakhstan.

Relevance. Connective tissue dysplasia (CTD) can play a significant negative role in the development of various diseases, especially in young people. In particular, there is evidence of an increased likelihood of traumatic injuries. However, in the modern specialized literature we have not found data on the relationship of undifferentiated dysplasia of the connective tissue and the risk of developing a habitual dislocation in the shoulder joint.

Objective: to determine the association of the development of a habitual dislocation in the shoulder joint with connective tissue dysplasia in adolescents in the conditions of Semey.

Materials and methods: 45 patients were examined with a diagnosis of Habitual dislocation of the shoulder at the age of 15-18 years. The comparison group consisted of 350 people aged 15-18 years, determined by independent sampling according to the medical documentation of PHC facilities. The diagnosis of CTD and its degree were established in accordance with the criteria given by Evtushenko S.K. et al. An analysis of the significance of the differences was carried out using the Pearson criterion (χ^2) and the two-sided Fisher exact test.

Results of the study: A significant and significant excess of the number of persons with CTD in the group of patients with a habitual dislocation in the shoulder joint was revealed ($RR = 2.62$; $\chi^2 = 26.48$, $p < 0.001$). No significant differences were found in the age structure and causes of the primary dislocation in the shoulder joint. There was a significant dependence of the number of relapses of dislocation on the presence of CTD ($p = 0.036$). In the presence of CTD, surgical intervention was usually required to eliminate the usual dislocation.

Conclusion: The presence of undifferentiated CTD in children and adolescents contributes to a higher risk of developing a habitual dislocation in the shoulder joint. The structure of traumatic injuries leading to the development of dislocation in the shoulder joint is similar in the presence and absence of CTD, with the exception of severe forms of dysplasia, when the number of spontaneous injuries that are not associated with excessive force increases. Treatment of a habitual dislocation in the shoulder joint in the presence of CTD more often requires the use of surgical methods and has a longer duration than in the absence of CTD.

Key words: undifferentiated connective tissue dysplasia; adolescence; habitual dislocation in the shoulder joint.

Түйіндеме

ДӘНЕКЕР ТІНІНІҢ ДИСПЛАЗИЯСЫ ЖАСӨСПІРІМДЕРДЕ ӘДЕТТЕГІ ИЫҚ ШЫҒУЫНЫҢ ҚАУІП ФАКТОРЫ РЕТІНДЕ

Гульнара М. Мамырханова¹, Аскар А. Козыкенов¹, Алишер А. Абенов¹,
Елжан М. Манарбеков¹, <https://orcid.org/0000-0002-3662-3977>

¹ Профессор Н.А. Хлопов атындағы топографиялық және клиникалық анатомия кафедрасы,
«Семей медицина университеті» ҚеАҚ, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Дәнекер тінінің дисплазиясы әр түрлі аурулардың дамуына кері әсер етеді, ең алдымен жас адамдарда. Атап айтқанда, жарақат алу ықтималдығын арттыру туралы мәліметтер бар. Алайда, қазіргі заманғы арнайы әдебиетте біз дәнекер тінінің дифференциалды емес дисплазиясының өзара қарым-қатынасы және иық буынындағы әдеттегі шығудың даму қаупі туралы деректерді таппадық.

Зерттеу мақсаты: Семей қ. жағдайында жасөспірімдерде дәнекер тінінің дисплазиясы бар иық буынындағы әдетті шығуды дамыту ассоциациясын анықтау.

Материалдар мен әдістер: 15-18 жас аралығындағы иық буынындағы әдеттегі шығулар диагнозымен 45 науқас тексерілді. Салыстыру тобын БМСК мекемелерінің медициналық құжаттары бойынша тәуелсіз іріктеу жолымен анықталған 15-18 жастағы 350 адам құрады. ДСТ диагнозы және оның дәрежесі Евтушенко С. К. және соавт келтірілген өлшемдерге сәйкес белгіленді. Айырмашылықтардың маңыздылығын талдау Пирсон (χ^2) критерийі мен Фишердің екі жақты дәл критерийі арқылы жүзеге асырылды.

Зерттеу нәтижелері: иық буынында әдеттегі шығуы бар науқастар тобында ДТД бар адамдар санының елеулі артуы анықталды ($RR=2,62$ ($\chi^2=26,48$, $p<0,001$)). Иық буынындағы біріншілік шығудың жас құрылымының маңызды айырмашылықтары мен себептері анықталмаған. Шығудың қайталану санының ДТД ($p=0,036$) болуына айтарлықтай тәуелділігі болды. ДТД болған жағдайда әдеттегі шығуды жоюды қамтамасыз ету үшін әдетте операциялық араласуды жүргізу қажет болды.

Қорытынды: Балалар мен жасөспірімдерде дифференциалды емес ДТД болуы иық буынында әдеттегі шығудың даму қаупінің жоғары болуына ықпал етеді. Иық буынындағы шығудың дамуына әкелетін жарақаттық зақымданулардың құрылымы ДТД болған және болмаған кезде ұқсас болып келеді, дисплазияның ауыр формаларын қоспаған кезде, шамадан тыс күш әсерінсіз болған, спонтандық зақымданулар санының өсуі. Иық буынындағы әдеттегі шығуды емдеу ДТД болған кезде жедел әдістерді қолдануды талап етеді және ДТД болмаған кезге қарағанда емдеу ұзақтығы көпке созылады.

Түйінді сөздер: дәнекер тінінің дифференциалды емес дисплазиясы; жасөспірімдік жас; иық буынындағы әдеттегі шығулар.

Библиографическая ссылка:

Мамырханова Г.М., Козыкенов А.А., Абенов А.А., Манарбеков Е.М. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска привычного вывиха плеча у подростков // Наука и Здоровоохранение. 2020. 3 (Т.22). С. 111-118. doi 10.34689/SH.2020.22.3.014

Mamyrkhanova G.M., Kozykenov A.A., Abenov A.A., Manarbekov E.M. Connective tissue dysplasia as a risk factor for habitual dislocation of the shoulder in adolescents // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 111-118. doi 10.34689/SH.2020.22.3.014

Мамырханова Г.М., Козыкенов А.А., Абенов А.А., Манарбеков Е.М. Дәнекер тінінің дисплазиясы жасөспірімдерде әдеттегі иық шығуының қауіп факторы ретінде // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 3 (Т.22). Б. 111-118. doi 10.34689/SH.2020.22.3.014

Актуальность

Повреждения суставов занимают существенное место в структуре травм и ортопедической патологии у подростков, их частота существенно превосходит таковую в среднем в популяции и, тем более, у пожилых людей. Имеется несколько взаимно дополняющихся факторов, формирующих данную ситуацию. Рост массы тела подростков превосходит возможности развития суставно-связочного аппарата [6, 14], физическая активность оказывается в ряде случаев весьма высокой, в том числе включает занятия спортом [19, 25], а также не в полной мере сформирован самоконтроль [3, 24].

Кроме того, одной из существенных причин может оказаться наличие слабости элементов суставов, связанной с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) [1].

Недифференцированная ДСТ согласно существующим критериям является одной из наиболее частых патологий развития в современных условиях. Ее распространенность среди населения, по данным некоторых авторов, может достигать 30-50% [10]. В качестве типичных признаков ДСТ со стороны костно-суставной системы в настоящее время рассматриваются различные формы приобретенной патологии позвоночника и гипермобильность суставов конечностей. Само по себе наличие гипермобильности уже указывает на слабость связочного аппарата суставов. Клинической реализацией последней при воздействии больших нагрузок с высокой вероятностью оказывается вывих [15]. Та же слабость капсульно-связочного аппарата будет препятствовать адекватному восстановлению сустава и повышать риск развития привычного вывиха.

Кроме того, тяжелые нарушения формирования соединительной ткани, в особенности связанные одновременно с нарушениями структуры и функции коллагена и эластина, могут приводить к ее выраженной слабости, проявляющейся в резком снижении нагрузки, необходимой для разрушения капсульно-связочных структур суставов. Это может быть причиной повышенной частоты повреждений при действии обычных нагрузок.

Цель исследования: определить ассоциации развития привычного вывиха в плечевом суставе с дисплазией соединительной ткани у подростков в условиях г. Семей.

Материалы и методы исследования.

Дизайн исследования: одноцентровое ретро-проспективное клиническое исследование с клиническим и популяционным контролем. Работа выполнена в 2018-2020 гг.

Определение частоты и риска развития привычного вывиха в плечевом суставе в условиях конкретной популяционной группы требует продолжительного наблюдения за большим контингентом обследованных, что в условиях настоящего исследования было неприемлемым. Поэтому мы использовали другое направление анализа, исходящее из обследования лиц, с развившимся привычным вывихом, по крайней мере,

большинство которых попадают под клиническое наблюдение.

В состав основной группы были включены 45 пациентов с диагнозом: Привычный вывих в плечевом суставе в возрасте 15-18 лет, наблюдавшиеся в период 2008-2018 гг. в условиях отделения травматологии и ортопедии Больницы скорой медицинской помощи г.Семей. Все лица данной группы были подвергнуты обследованию для выявления признаков ДСТ в условиях стационарного лечения или при последующем наблюдении. В состав данной группы вошли 35 лиц мужского (77,8%) и 10 (22,2%) – женского пола. Средний возраст на момент первичного установления диагноза – $16,8 \pm 0,8$ года. Определение наличия и степени ДСТ осуществлено при постановке диагноза у 7, через 1-3 года – у 15, более чем через 3 года – у 23 пациентов.

Группу сравнения составили 350 человек в возрасте 15-18 лет, определенные путем независимой выборки по медицинской документации учреждений ПМСП города Семей, в том числе 265 мужского (75,7%) и 85 (24,3%) женского пола. Средний возраст на момент обследования составил $16,4 \pm 1,0$ года.

Таким образом, в исследование была включена генеральная совокупность выявленных пациентов подросткового возраста с привычным вывихом плеча и группа сравнения, являющаяся репрезентативной населению объекта обследования в соответствующем возрасте без учета пола.

Диагноз ДСТ и ее степень устанавливались в соответствии с критериями, приведенными Евтушенко С.К. и соавт. [7]. При сумме баллов до 9 диагностировали ДСТ легкой степени тяжести (маловыраженную), от 10 до 16 баллов – средней степени тяжести (умеренно выраженную), от 17 и выше – тяжелой степени (выраженную).

Кроме того, была проанализирована структура первичной травмы, приведшей к вывиху в плечевом суставе, в зависимости от группы обследованных.

Пациенты проспективного этапа подвергались непосредственному осмотру и обследованию на основании информированного согласия. В случае анонимного использования материалов ретроспективного раздела исследования информированное согласие не применялось.

Исследования проводились на основании согласия руководства лечебно-профилактических учреждений, являвшихся клинической базой, на проведение работ и публикацию их результатов.

Статистический анализ.

Анализ статистической значимости различий между выделенными в зависимости от основных факторов группами осуществлялся с использованием критерия Пирсона (χ^2), при численности любой сформированной подгруппы $n < 10$ – с использованием двустороннего точного критерия Фишера (t). В качестве граничного показателя наличия статистической значимости различий принимали $\alpha < 0,05$, $t < 0,05$.

Результаты исследования.

Частота ДСТ и ее структура по степени тяжести в сравниваемых группах имела существенные различия (таблица 1).

Таблица 1.

Частота ДСТ среди подростков с привычным вывихом в плечевом суставе и группы сравнения.

Наличие и степень ДСТ	Основная группа, n=45		Группа сравнения, n=350	
	абс. число	%	абс. число	%
Имеется, в т.ч.	26	57,8	77	22,0
- 1 степень	12	26,7	50	14,5
- 2 степень	10	22,2	22	6,3
- 3 степень	4	8,9	5	1,4
Отсутствует	19	42,2	273	78,0

Было выявлено существенное и значимое превышение числа лиц с ДСТ в группе пациентов с привычным вывихом в плечевом суставе.

Наиболее значимые различия были выявлены при сравнении групп в целом – RR=2,62 ($\chi^2=26,48$, $p<0,001$). Относительно меньшими были различия частоты ДСТ 1 ст. – RR=1,87 ($\chi^2=4,62$, $p=0,047$). По 2 ст. ДСТ они уже

превышали среднюю между группами – RR=3,54 ($\chi^2=13,60$, $p=0,006$). Наиболее значимыми в численном отношении были различия по частоте ДСТ 3 ст. – RR=6,22 ($t=0,017$). В последнем случае для анализа использован точный критерий Фишера.

В таблице 2 представлено распределение обследованных клинических групп по возрасту.

Таблица 2.

Возрастная структура обследованных с привычным вывихом плеча в зависимости от наличия и степени ДСТ.

Наличие и степень ДСТ	15-16 лет, n=17		17-18 лет, n=28	
	абс. число	%	абс. число	%
Имеется, в т.ч.	11	42,3	15	57,7
- 1 степень	4	33,3	8	66,7
- 2 степень	5	50,0	5	50,0
- 3 степень	2	50,0	2	50,0
Отсутствует	6	31,6	13	68,4

В целом пациентов старшей группы (17-18 лет) было больше, чем младшей. В то же время, относительное число случаев привычного вывиха при 2 и 3 степени ДСТ было равным в обеих возрастных категориях, что свидетельствует о более раннем развитии данной патологии у подростков с

выраженными нарушениями формирования соединительной ткани. Однако значимой разницы между подгруппами не было выявлено ($\chi^2=1,37$, $p>0,1$).

В таблице 3 представлено общее число симптомов недифференцированной ДСТ у обследованных сравниваемых групп.

Таблица 3.

Общее число симптомов ДСТ в группах обследованных.

Число симптомов ДСТ	Основная группа, n=45		Группа сравнения, n=350	
	абс. число	%	абс. число	%
0-5	13	28,9	273	78,0
6-10	20	44,4	47	13,4
11-15	8	17,8	27	7,7
Более 15	4	8,9	3	0,9
В среднем	7,9±0,6		2,7±0,3*	

Как и следовало ожидать, исходя из распределения диагноза ДСТ в группах, наблюдалось существенное превышение числа лиц с 6-10 симптомами в основной группе и с их отсутствием и единичными – в группе сравнения. Превышение среднего числа признаков ДСТ у одного

обследованного основной группы над группой сравнения составило 2,9 раза ($p<0,001$).

В таблице 4 сведены результаты сравнительного анализа числа и структуры симптомов ДСТ со стороны опорно-двигательного аппарата в группах обследованных подростков.

Таблица 4.

Симптоматика ДСТ со стороны опорно-двигательного аппарата.

Число симптомов ДСТ по ОДА	Основная группа, n=45		Группа сравнения, n=350	
	абс. число	%	абс. число	%
0-1	17	37,8	340	97,1
2-3	23	51,1	8	2,3
Более 3	5	11,1	2	0,6
В среднем	2,4±0,2		0,4±0,1*	

Как видно из представленных данных, показатели, характеризующие различия распространенности признаков недифференцированной ДСТ со стороны опорно-двигательного аппарата, оказались еще более выраженными. Если у половины обследованных с привычным вывихом были выявлены 2-3 симптома,

то в 97% случаев в группе сравнения определялось не более 1 такого признака, и более чем в половине случаев их не было вовсе. Различия средних показателей достигали 6 раз ($p < 0,001$).

В таблице 5 представлены данные о структуре причин вывиха для выявления особенностей в зависимости от клинической группы.

Таблица 5.

Структура причин первичного вывиха плеча, в том числе в зависимости от наличия и степени ДСТ.

Наличие и степень ДСТ	Бытовая травма		Травма при занятиях физкультурой и спортом		Транспортная травма		Другое	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Имеется, в т.ч.	6	23,1	12	46,2	4	15,4	4	15,4
- 1 степень	3	25,0	8	66,7	1	8,3	0	0,0
- 2 степень	1	10,0	4	40,0	3	30,0	2	20,0
- 3 степень	2	50,0	0	0,0	0	0,0	2	50,0
Отсутствует	7	36,8	8	42,1	3	15,8	1	5,3

В числе травм, приведших к развитию привычного вывиха, в обеих группах (наличия и отсутствия ДСТ) доминировали повреждения сустава при занятиях физической культурой и спортом. Однако значимых различий между группами по структуре причин первичной травмы выявлено не было. Прослеживалось только превышение числа

повреждений, не связанных с действием значительной силы, у подростков с ДСТ 2 и особенно 3 степени.

Далее нами были прослежены сроки, проанализированы методы и результаты лечения привычного вывиха в плечевом суставе в зависимости от наличия и степени ДСТ (таблица 6).

Таблица 6.

Характеристики лечения подростков с привычным вывихом в плечевом суставе.

Наличие и степень ДСТ	Показатель					
	консервативное лечение		оперативное лечение		число рецидивов	срок до излечения, мес.
	абс. число	%	абс. число	%		
Имеется (n=26), в т.ч.	10	38,5	16	61,5	2,3±0,7	10,6±2,0
- 1 степень (n=12)	6	50,0	6	50,0	1,8±0,6	9,3±1,5
- 2 степень (n=10)	4	40,0	6	60,0	2,5±1,1	11,9±1,7
- 3 степень (n=4)	0	0	4	100	4,3±0,9	11,3±1,2
Отсутствует (n=19)	11	57,9	8	42,1	1,2±0,4	8,3±1,6

При наличии ДСТ несколько чаще приходилось использовать оперативные методы лечения. Операцию пришлось проводить у всех подростков с ДСТ 3 степени. Имелась также зависимость числа рецидивов от наличия и степени ДСТ. Наиболее высоким оно оказалось, как и ожидалось, при тяжелой форме дисплазии, наименьшим – при ее отсутствии. Значимые различия были определены между подгруппами наличия ДСТ и ее отсутствия ($p=0,036$).

В меньшей степени различались сроки лечения до достижения устойчивого клинического результата. Значимых различий между группами не было. Вероятно, это связано с большей частотой проведения оперативных вмешательств при наличии ДСТ.

Обсуждение

Привычный вывих в плечевом суставе является обычно достаточно сложной клинической проблемой, в том числе у лиц молодого возраста. Анатомия этого сустава определяет высокую вероятность рецидива, особенно при наличии слабости связочного аппарата [18, 23-26]. Негативными факторами этого повреждения служат необходимость длительного лечения,

ограничение нагрузки и, зачастую, потребность в восстановительной операции [4, 5, 22].

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани – состояние в определенной мере спорное в плане определения в качестве нозологической единицы. В МКБ-10 и большинстве классификаций заболеваний соединительной ткани, принятых в странах дальнего зарубежья, эта форма патологического состояния отсутствует или до определенной степени ассоциируется с определением «гипермобильный синдром» (M35.7 в МКБ-10) [9]. Тем не менее, сочетание признаков, относимых к ДСТ, имеет общую генетическую основу и встречается в популяции достаточно часто (в настоящее время все с большей частотой) [8, 21].

Рядом авторов отмечена большая вероятность развития травматических повреждений суставно-связочного аппарата при наличии ДСТ [13]. Несложно связать данные наблюдения с наличием многокомпонентных нарушений структуры соединительной ткани, связанной с сочетанным проявлением действия множества генов [2, 17].

Поскольку традиционно недифференцированную дисплазию выявляют у детей и подростков, а у взрослых лиц она обычно не представляет существенного клинического интереса, большинство исследований в данном направлении было проведено в младших возрастных группах [11, 20]. Имеются и объективные факторы, способствующие более высокой частоте повреждений суставно-связочного аппарата у этой категории лиц: высокая физическая активность, психологические особенности, включая недостаточный самоконтроль [3, 16].

В то же время доказательная база исследований, ассоциирующих ДСТ с риском вывиха в плечевом суставе и особенно развитием привычного вывиха чрезвычайно мала [12].

Тем не менее, при использовании данной трактовки и диагностических критериев недифференцированной ДСТ в нашем исследовании были получены данные, вполне определенно указывающие на роль этого синдрома в возникновении, клиническом течении данного повреждения и необходимости в применении оперативного лечения.

Кроме того, обращает на себя внимание клиническая особенность ДСТ в данной группе детей и подростков, а именно относительно большая частота признаков дисплазии со стороны опорно-двигательного аппарата в сравнении с лицами популяционного контроля.

Очень высокая частота ДСТ 2 и 3 ст. в сравнении с популяционной группой среди лиц с привычным вывихом в плечевом суставе дает весьма существенные статистические различия, даже с учетом небольшой численности обследованного контингента. Обращает на себя внимание также структура причин, приведших к развитию первичного вывиха. При ДСТ 3 ст. имели место только бытовые травмы и вывихи при действии минимальной нагрузки, отнесенные к категории «другое». Обычно лица с выраженными проявлениями ДСТ избегают физических нагрузок, поэтому высокая частота привычного вывиха также соответствует данным о выраженной слабости суставно-связочного аппарата.

Это может служить дополнительным критерием для ограничения двигательной активности, по крайней мере, в определении пригодности к занятиям физической культурой и спортом.

Выводы:

1. Наличие недифференцированной ДСТ у детей и подростков способствует более высокому риску развития привычного вывиха в плечевом суставе.
2. Структура травматических повреждений, приводящих к развитию вывиха в плечевом суставе, является аналогичной при наличии и отсутствии ДСТ, за исключением тяжелых форм дисплазии, когда возрастает количество спонтанных повреждений, не сопряженных с действием чрезмерной силы.
3. Лечение привычного вывиха в плечевом суставе при наличии ДСТ чаще требует применения оперативных методов и имеет большую продолжительность, чем при отсутствии ДСТ.

Финансирование исследования

Данное исследование является частью диссертационной работы «Профилактика привычного вывиха плеча у подростков с выявленной дисплазией соединительной ткани» и не требовало каких-либо финансовых вложений или спонсорской помощи.

Вклад авторов

Научное руководство в проведении исследования осуществлялось к.м.н. А.А. Козыкиным. Сбор данных, статистическая обработка, научная интерпретация и написание статьи выполнены группой исследователей: Козыкинов А.А., Мамырханова Г.М., Абенов А.А., Манарбеков Е.М.

Конфликт интересов

Мы декларируем, что в работе отсутствует конфликт интересов, и заявляем, что данный материал не был заявлен ранее для публикации в других изданиях и не был частично или полностью скопирован из других источников.

Литература:

1. Аббакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей. - СПб.: Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, 2006. - 25 с.
2. Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П. Дисплазия соединительной ткани у детей как конституциональная основа полиорганных нарушений: вопросы классификации, критерии диагностики // *Вопр. практ. педиатр.* 2011. Т.6: №5. С.59-65.
3. Быков С.В., Боброва И.В. Самоконтроль как фактор формирования ответственности у подростков // *Вестник Самарской гуманитарной академии. Серия: Психология.* 2012. №2(12).С.11-23.
4. Васильев В.Ю., Монастырев В.В. Хирургическое лечение рецидивирующей нестабильности плечевого сустава // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.* 2008. №4. С.104-105.
5. Верещагин Н.А, Загородний Н.В., Лазко Ф.Л. и др. Оперативное лечение привычного вывиха плеча // *Травматология и ортопедия России.* 2005. Т. № 3 (37). С. 45-47.
6. Власов В.Н. Возрастная морфология. – Тольятти, Изд. ТГУ, 2011. – 119 с.
7. Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение). Руководство для врачей. – Донецк, 2009. – 361 с.
8. Земцовский Э.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани // *Дисплазия соединит. ткани.* 2008. №1. С.5-9.
9. Иванова А.А., Лебедева М.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани как фоновое состояние у больных с идиопатическим сколиозом // *Современные проблемы науки и образования.* – 2016. – № 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24696> (дата обращения: 2.04.2020).
10. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу // *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2014. Т.19, №3. С.5-11.

11. Калаева Г.Ю., Хохлова О.И. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у подростков // Росс. вестн. перинат. и педиат. 2014. №5. С.52-58.
12. Проценко Я.Н. Нестабильность плечевого сустава у детей // Гений ортопедии. 2015. №1. С.84-88.
13. Рахимова К.В., Шим В.Р., Наманова С.Р., Жаппар З.А. Дисплазия соединительной ткани костно-двигательной системы у уйгурских школьников // Вестн. КазНМУ. 2014. №11. С. 47-51.
14. Сафоненкова Е.В. Морфологические и функциональные особенности верхней конечности детей и подростков различных соматических типов и вариантов биологического развития: Диссерт. к.б.н. – Смоленск, 2013. – 24 с.
15. Тимохина В.Э., Мехдиева К.Р., Бляхман Ф.А. Дисплазия соединительной ткани у юных и молодых спортсменов: обзор литературы // Человек. Спорт. Медицина. 2018. Т.18, №3. С.101-112.
16. Тихилов Р.М., Доколин С.Ю., Кузнецов И.А. Отдаленные результаты артроскопического лечения рецидивирующей нестабильности плечевого сустава // Травматология и ортопедия России. 2011. Т. 1.- С.5-13.
17. Тюрин А.В., Давлетшин Р.А., Фархутдинов Р.Р., Зарипова Р.М., Давлетшин Т.Р. Особенности метаболизма межклеточного вещества у пациенток с остеоартритом и дисплазией соединительной ткани // Клиницист. 2014. Т.8, №2. С.33-38.
18. Филипенко П.В. Диагностическая и лечебная тактика при хронической нестабильности плечевого сустава: дисс. к.м.н. – Новосибирск, 2016. – 110 с.
19. Шварц В.Б., Хрущев С.В. Медико-биологические аспекты спортивной ориентации и отбора. – М: Физкультура и спорт, 1984. – 151 с.
20. Шильяев Р.Р., Шальнова С.Н. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых // Вопр. соврем. педиатрии. 2003. № 5 (2). С. 61–67.
21. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Мартынов А.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: Руководство для врачей. М.: КСТ Интерфорум. 2016; 520 с.
22. Abel J., Zumstein M.A., Bolliger L., Schär M.O. Current aspects and new techniques in dislocation of the shoulder joint // Orthopade. 2018 Feb;47(2):158-167. doi: 10.1007/s00132-017-3517-0.
23. Franklin C.C., Weiss J.M. The Natural History of Pediatric and Adolescent Shoulder Dislocation // J Pediatr Orthop. 2019 Jul;39(Issue 6, Supplement 1 Suppl 1):S50-S52. doi: 10.1097/BPO.0000000000001374.
24. Haider M.N., Leddy J.J., Pavlesen S., Kluczynski M., Baker J.G., Miecznikowski J.C., Willer B.S. A systematic review of criteria used to define recovery from sport-related concussion in youth athletes. Br J Sports Med. 2018 Sep;52(18):1179-1190. doi: 10.1136/bjsports-2016-096551.
25. Jayanthi N.A., Post E.G., Laury T.C., Fabricant P.D. Health Consequences of Youth Sport Specialization // J Athl Train. 2019 Oct;54(10):1040-1049. doi: 10.4085/1062-6050-380-18.
26. Lahti A., Andemord D., Karlsson J., Samuelsson K. Shoulder dislocation. Lakartidningen. 2016 Sep 27;113. pii: DXD4.

References:

1. Abbakumova L.N. *Klinicheskie formy displazii soedinitel'noi tkani u detei* [Clinical forms of connective tissue dysplasia in children]. - SPb.: Sankt-Peterburgskaya gosudarstvennaya pediatricheskaya meditsinskaya akademiya [St. Petersburg: St. Petersburg State Pediatric Medical Academy], 2006. - 25 p. [in Russian]
2. Arsent'ev V.G., Shabalov N.P. *Displaziya soedinitel'noi tkani u detei kak konstitutsional'naya osnova poliorgannykh narushenii: voprosy klassifikatsii, kriterii diagnostiki* [Connective tissue dysplasia in children as the constitutional basis of multiple organ disorders: classification issues, diagnostic criteria]. *Vopr. prakt. pediat. [Questions Practical Pediatrics]*. 2011. T.6: №5. pp.59-65. [in Russian]
3. Bykov S.V., Bobrova I.V. *Samokontrol' kak faktor formirovaniya otvetstvennosti u podrostkov* [Self-control as a factor in the formation of responsibility in adolescents]. *Vestnik Samarskoi gumanitarnoi akademii. Seriya: Psikhologiya [Bulletin of the Samara Humanitarian Academy. Series: Psychology]*. 2012. №2(12). pp.11-23. [in Russian]
4. Vasil'ev V.Yu., Monastirev V.V. *Khirurgicheskoe lechenie retsdiviruyushchei nestabil'nosti plechevogo sustava* [Surgical treatment of recurrent instability of the shoulder joint]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN [Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS]*. 2008. №4. pp.104-105. [in Russian]
5. Vereshchagin N.A., Zagorodnii N.V., Lazko F.L. *dr. Operativnoe lechenie privychnogo vyvikha plecha* [Surgical treatment of habitual dislocation of the shoulder]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii [Traumatology and orthopedics of Russia]*. 2005. T. № 3 (37). pp. 45-47. [in Russian]
6. Vlasov V.N. *Vozrastnaya morfologiya* [Age morphology]. – Tol'yatti, Izd. TGU, 2011. 119 p. [in Russian]
7. Evtushenko S.K., Lisovskii E.V., Evtushenko O.S. *Displaziya soedinitel'noi tkani v neurologii i pediatrii (klinika, diagnostika, lechenie). Rukovodstvo dlya vrachei* [Connective tissue dysplasia in neurology and pediatrics (clinic, diagnosis, treatment). A guide for doctors]. – Donetsk, 2009. – 361 sp. [in Russian]
8. Zemtsovskii E.V. *Nedifferentsirovannye displazii soedinitel'noi tkani. Sostoyanie i perspektivy razvitiya predstavlenii o nasledstvennykh rasstroistvakh soedinitel'noi tkani* [Undifferentiated connective tissue dysplasia. State and prospects of development of ideas about hereditary disorders of connective tissue]. *Displaziya soedinitel'noi tkani* [Connect.tiss.dysplasia]. 2008. №1. pp.5-9. [in Russian]
9. Ivanova A.A., Lebedeva M.N. *Sindrom displazii soedinitel'noi tkani kak fonovoe sostoyanie u bol'nykh s idiopatcheskim skoliozom* [Connective tissue dysplasia syndrome as a background state in patients with idiopathic scoliosis]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2016. № 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/>

article/view?id=24696 (data obrashcheniya: 2.04.2020). [in Russian]

10. Kadurina T.I., Abbakumova L.N. Displaziya soedinitel'noi tkani: put' k diagnozu [Connective tissue dysplasia: the path to diagnosis]. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii* [Bulletin of the Ivanovo Medical Academy]. 2014. T.19, №3. pp.5-11. [in Russian]

11. Kalaeva G.Yu., Khokhlova O.I. Nedifferentsirovannaya displaziya soedinitel'noi tkani u podrostkov [Undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescents]. *Ross. vestn. perinat. i pediat* [Ross. Bull. perinat. Pediatr.]. 2014. №5. pp.52-58. [in Russian]

12. Proshchenko Ya.N. Nestabil'nost' plechevogo sustava u detei [Shoulder joint instability in children]. *Genii ortopedii* [Orthopedics genius]. 2015. №1. pp.84-88. [in Russian]

13. Rakhimova K.V., Shim V.R., Namanova S.R., Zhappar Z.A. Displaziya soedinitel'noi tkani kostno-dvigatel'noi sistemy u uigurskikh shkol'nikov [Dysplasia of the connective tissue of the skeletal-motor system in Uigur students]. *Vestn. KazNMU* [Bulletin of KazNMU]. 2014. №11. pp. 47-51. [in Russian]

14. Safonenkova E.V. Morfologicheskie i funktsional'nye osobennosti verkhnei konechnosti detei i podrostkov razlichnykh somaticheskikh tipov i variantov biologicheskogo razvitiya: [Morphological and functional features of the upper limb of children and adolescents of various somatic types and variants of biological development]. *Dissert. k.b.n.* – Smolensk, 2013. – 24 p. [in Russian]

15. Timokhina V.E., Mekhdieva K.R., Blyakhman F.A. Displaziya soedinitel'noi tkani u yunyh i molodykh sportsmenov: obzor literatury [Connective tissue dysplasia in young and young athletes: a review of the literature]. *Chelovek. Sport. Meditsina* [Human. Sport. Medicine]. 2018. T.18, №3. p.101-112. [in Russian]

16. Tikhilov R.M., Dokolin S.Yu., Kuznetsov I.A. Otdalennye rezul'taty artroskopicheskogo lecheniya retsdiviruyushchei nestabil'nosti plechevogo sustava [Long-term results of arthroscopic treatment of recurrent instability of the shoulder joint]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traum. Orthoped Russia]. 2011. T. 1. p.5-13. [in Russian]

17. Tyurin A.V., Davletshin R.A., Farkhutdinov R.R., Zaripova R.M., Davletshin T.R. Osobennosti metabolizma mezhkлетochnogo veshchestva u patsientok s osteoartritom i displaziei soedinitel'noi tkani [Features of intercellular

substance metabolism in patients with osteoarthritis and connective tissue dysplasia]. *Klinitsist* [Clinician]. 2014. T.8, №2. pp.33-38. [in Russian]

18. Filipenko P.V. Diagnosticheskaya i lechebnaya taktika pri khronicheskoi nestabil'nosti plechevogo sustava: [Diagnostic and therapeutic tactics for chronic instability of the shoulder joint]: *dissert. k.m.n.* – Novosibirsk, 2016. – 110 p. [in Russian]

19. Shvarts V.B., Khrushchev S.V. Mediko-biologicheskie aspekty sportivnoi orientatsii i otbora [Biomedical aspects of sports orientation and selection] – M: Fizkul'tura i sport, [Physical education and sport]. 1984. – 151 p. [in Russian]

20. Shilyaev R.R., Shal'nova S.N. Displaziya soedinitel'noi tkani i ee svyaz' s patologiei vnutrennikh organov u detei i vzroslykh [Connective tissue dysplasia and its connection with the pathology of internal organs in children and adults]. *Vopr. sovrem. Pediatрии* [Probl.mod.ped.]. 2003. № 5 (2). pp. 61–67. [in Russian]

21. Yakovlev V.M., Nechaeva G.I., Martynov A.I., Viktorova I.A. Displaziya soedinitel'noi tkani v praktike vrachei pervichnogo zvena zdravookhraneniya: Rukovodstvo dlya vrachei [Connective tissue dysplasia in the practice of primary care physicians: A guide for physicians]. M.: KST Interforum. 2016; 520 p. [in Russian]

22. Abel J., Zumstein M.A., Bolliger L., Schär M.O. Current aspects and new techniques in dislocation of the shoulder joint. *Orthopade*. 2018 Feb;47(2):158-167. doi: 10.1007/s00132-017-3517-0.

23. Franklin C.C., Weiss J.M. The Natural History of Pediatric and Adolescent Shoulder Dislocation. *J Pediatr Orthop*. 2019 Jul;39(Issue 6, Supplement 1):S50-S52. doi: 10.1097/BPO.0000000000001374.

24. Haider M.N., Leddy J.J., Pavlesen S., Kluczynski M., Baker J.G., Miecznikowski J.C., Willer B.S. A systematic review of criteria used to define recovery from sport-related concussion in youth athletes. *Br J Sports Med*. 2018 Sep;52(18):1179-1190. doi: 10.1136/bjsports-2016-096551.

25. Jayanthi N.A., Post E.G., Laury T.C., Fabricant P.D. Health Consequences of Youth Sport Specialization. *J Athl Train*. 2019 Oct;54(10):1040-1049. doi: 10.4085/1062-6050-380-18.

26. Lahti A., Andernord D., Karlsson J., Samuelsson K. Shoulder dislocation. *Lakartidningen*. 2016 Sep 27;113. pii: DXD4.

Контактная информация:

Мамырханова Гүлнара Маратқызы – магистрант 2 года обучения по специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

E-mail: gulnara.mamyrhanova@mail.ru

Телефон: +7776-220-1487

Получена: 13 марта 2020 / Принята: 26 марта 2020 / Опубликовано online: 30 июня 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.015

УДК 614.2+338.5

ОЦЕНКА ОПЫТА ОКАЗАНИЯ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ УСЛУГ ОСНОВАННАЯ НА АНАЛИЗЕ «СТОИМОСТЬ БОЛЕЗНИ»

Толкын М. Секеева ¹

¹ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Понимание бремени болезни, включая текущее управление и связанные с этим расходы, обеспечивает ключевую основу для любого предложения по стоимости продукта и деятельности по доступу на рынок. Анализ «стоимость болезни» и публикации с применением данного метода являются важными инструментами для повышения осведомленности плательщиков о стоимости болезненных состояний для систем здравоохранения и общества. Результаты такого анализа полезны при обсуждении вопросов государственной политики и могут помочь лицам, определяющим политику, определить, где следует сосредоточить финансирование.

Цель: провести анализ «стоимость болезни» на реабилитационном уровне на основе данных КГП на ПХВ «Восточно-Казахстанский областной реабилитационный центр»

Материалы и методы исследования. В исследовании проведена оценка реабилитационных услуг с использованием метода основанного на анализе «стоимость болезни» (COI - Cost of illness). Данный показатель рассчитывается по формуле прямые медицинские затраты + непрямые медицинские затраты + косвенные затраты. Данные для анализа прямых медицинских затрат на реабилитацию были взяты из информационной системы «ЭРСБ (электронный регистр стационарного больного)» КГП на ПХВ «ВКО реабилитационный центр» за 2019 год. Данные были представлены в M (SD), Me (Q1, Q3), расчеты проводились в SPSS for Windows version 20.0.

Результаты исследования. Наиболее высоко затратной группой нуждающейся в реабилитации является группа Z 92.5 «В личном анамнезе реабилитационные процедуры». В целом наблюдается высокая вариабельность затрат в тенге как внутри групп так и между групп (m (SD); Me (Q1, Q3)): 84408 (14399), 88433 (13473), 49603 (11824), 58742 (54189, 64876). Тем не менее, фактическая стоимость пребывания пациента в койко-днях существенно выше и составляет 183218 тенге в месяц. Временная нетрудоспособность обходится в 89180 тенге в год на 1 человека нуждающегося в реабилитации. Несмотря на низкое количество инвалидов среди пациентов (менее 5%) косвенные затраты на выплаты могут варьироваться в зависимости от группы инвалидности от 30886 до 57021 тенге в месяц.

Выводы. Оценка методом анализ «стоимость болезни» позволяет лицам, принимающим решения создавать условия для дальнейшей аналитической работы с целью снижения бремени заболеваний.

Ключевые слова: анализ «стоимость болезни», фармакоэкономика, реабилитация

Summary

ASSESSMENT OF THE EXPERIENCE OF PROVIDING REHABILITATION SERVICES BASED ON THE ANALYSIS OF THE "COST OF ILLNESS"

Tolkyn M. Sekeeva ¹

¹ NPJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

Introduction: Understanding the burden of disease, including ongoing management and associated costs, provides the key basis for any product cost proposal and market access activity. Analysis of the "cost of disease" and publications using this method are important tools to increase the awareness of payers of the cost of disease conditions for health systems and society. The results of this analysis are useful in discussing public policy issues and can help policy makers determine where funding should be concentrated.

Purpose: to analyze the "cost of the disease" at the rehabilitation level based on data from the "East Kazakhstan Regional Rehabilitation Center"

Materials and research methods. The study evaluated rehabilitation services using the Cost of Illness (COI) analysis-based method. This indicator is calculated by the formula direct medical costs + indirect medical costs + indirect costs. The data for the analysis of direct medical rehabilitation costs were taken from RSE at RVP "East Kazakhstan Rehabilitation Center" for 2019. The data were presented in M (SD), Me (Q1, Q3), the calculations were carried out in SPSS for Windows version 20.0.

The results of the study. The most expensive group in need of rehabilitation is the group Z 92.5 "In a personal history of rehabilitation procedures". In general, there is a high variability of costs in tenge both within groups and between groups (m (SD); Me (Q1, Q3)): 84408 (14399), 88433 (13473), 49603 (11824), 58742 (54189, 64876). Nevertheless, the actual cost of a patient's stay in bed days is significantly higher and amounts to 183218 tenge per month. Temporary inconvenience costs 89180 tenge per year for 1 person in need of rehabilitation. Despite the low number of people with disabilities among

patients (less than 5%), indirect costs for payments may vary, depending on the disability group, from 30,886 to 57021 tenge per month.

Findings. Evaluation by analysis of the "cost of the disease" method allows decision-makers to create conditions for further analytical work in order to reduce the burden of disease.

Key words: "cost of the illness", pharmacoeconomics, rehabilitation.

Түйіндеме

"АУРУДЫҢ ҚҰНЫ" ТАЛДАУЫНА НЕГІЗДЕЛГЕН ОҢАЛТУ ҚЫЗМЕТТЕРІН КӨРСЕТУ ТӘЖІРИБЕСІН БАҒАЛАУ

Толкын М. Секеева¹

¹ «Семей медицина университеті» ҚеАҚ, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Ауру ауыртпалығын түсіну, соның ішінде ағымдағы басқару және осыған байланысты шығындар, өнімнің құны және нарыққа қол жеткізу қызметі бойынша кез келген ұсыныс үшін негізгі негізді қамтамасыз етеді. «Аурудың құны» талдауы және осы әдісті қолдана отырып жарияланым төлеушілердің Денсаулық сақтау жүйесі мен қоғам үшін ауырсыну жағдайларының құны туралы хабардар болуын арттыру үшін маңызды құрал болып табылады. Мұндай талдаудың нәтижелері мемлекеттік саясат мәселелерін талқылау кезінде пайдалы және саясатты айқындайтын тұлғаларға қаржыландыруды қайда шоғырландыру керектігін анықтауға көмектесе алады.

Зерттеудің мақсаты: "Шығыс Қазақстан облыстық оңалту орталығы" ШЖҚ КМК деректері негізінде оңалту деңгейінде "аурудың құны" талдауын жүргізу.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Зерттеуде "аурудың құны" (COI - Cost of illness) талдауына негізделген әдісті қолдану арқылы оңалту қызметтерін бағалау жүргізілді. Бұл көрсеткіш тікелей медициналық шығындар + тікелей емес медициналық шығындар + жанама шығындар формуласы бойынша есептеледі. Оңалтуға тікелей медициналық шығындарды талдау үшін деректер 2019 жылы "ШҚО оңалту орталығы" ШЖҚ РМК "СНЭТ (стационарлық науқастың электрондық тіркелімі)" ақпараттық жүйесінен алынды. Деректер M (SD), Me (Q1, Q3) ұсынылды, есептеулер SPSS for Windows version 20.0-де жүргізілді.

Зерттеу нәтижелері. Оңалтуды қажет ететін ең жоғары шығынды топ Z 92.5 тобы болып табылады "жеке сыртартқысында оңалту процедуралары" жалпы топ ішінде де, топтар арасында да теңгемен шығындардың жоғары вариабельділігі байқалады (m (SD); Me (Q1, Q3)): 84408 (14399), 88433 (13473), 49603 (11824), 58742 (54189, 64876). Дегенмен, пациенттің төсек-күндерде болуының нақты құны айтарлықтай жоғары және айына 183218 теңгені құрайды. Уақытша еңбекке жарамсыздық оңалтуды қажет ететін 1 адамға жылына 89180 теңгені құрайды. Емделушілер арасында мүгедектердің төмен санына қарамастан (5% - дан кем) төлеуге жанама шығындар мүгедектік тобына байланысты айына 30886-дан 57021 теңгеге дейін өзгеруі мүмкін.

Тұжырымдар. "Аурудың құны" талдау әдісімен бағалау шешім қабылдайтын тұлғаларға аурулардың ауыртпалығын төмендету мақсатында одан әрі талдау жұмыстары үшін жағдай жасауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: «Аурудың құны» талдауы, фармакоэкономика, оңалту.

Bibliographic citation:

Секеева Т.М. Оценка опыта оказания реабилитационных услуг основанная на анализе «стоимость болезни» // Наука и Здравоохранение. 2020. 3(Т.22). С. 119-126. doi 10.34689/SH.2020.22.3.015

Sekeeva T.M. Assessment of the experience of providing rehabilitation services based on the analysis of the "cost of illness" // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 119-126. doi 10.34689/SH.2020.22.3.015

Секеева Т.М. "Аурудың құны" талдауына негізделген оңалту қызметтерін көрсету тәжірибесін бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 3 (Т.22). Б. 119-126. doi 10.34689/SH.2020.22.3.015

Введение

На сегодняшний день обеспечение полного спектра качественных медицинских услуг – это мировая проблема. Развитие новых медицинских технологий диагностики и лечения, расширение спектра медицинских услуг требуют более интенсивного финансирования медицинской отрасли, в то время как ресурсы здравоохранения не всегда могут постоянно покрывать возрастающие потребности. Соответственно решение дефицита финансирования — это актуальная проблема как для государства в целом, так и на уровне лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) [4].

В большинстве случаев для принятия экономических решений в здравоохранении учитывают «затраты», в то время как на противоположную сторону весов ставят как клиническую эффективность (анализ затраты-эффективность) так и качество жизни связанное со здоровьем (анализ затраты – утилитарность) [12].

Также часто принятию решений способствует такой фармакоэкономический инструмент как анализ «стоимости болезни». Кроме этого анализ «стоимость болезни» позволяет стандартизировать качество медицинских услуг. Основной целью анализа стоимости

болезни является оценка экономического бремени, которое болезнь накладывает на общество в целом. Для оценки экономического бремени в данных исследованиях используется оценка прямых и косвенных затрат. В свою очередь прямые и косвенные затраты подразделяются на медицинские и не медицинские. Кроме того, что анализ затрагивает определенную патологию, он может проводиться как по этапам проводимой терапии (профилактика, диагностика, стационар, амбулатория, реабилитация) так и по уровням организации здравоохранения (ЛПУ, региональное здравоохранение, страновое здравоохранение) [4, 12].

Если анализ «стоимость болезни» является популярным долгое время на западе, то на сегодняшний день он находит популярность так и на постсоветском пространстве.

Так в исследовании «Социальная стоимость болезни – новые возможности для принятия решения на примере прямых затрат терапии осложнений сахарного диабета 2-го типа» была проанализирована социальная стоимость болезни на примере прямых затрат терапии осложнений сахарного диабета 2-го типа авторы исследования смогли разработать модель, в которой нашли более экономичный метод терапии осложнений сахарного диабета 2-го типа, и сделали вывод о том, что внесение изменений в тарифы обязательного социального медицинского страхования (ОСМС) и клинко-статистических групп возможны только при наличии научно обоснованных, качественных расходов [2].

Другое исследование, проведенное в 2017 году, также на тему анализа «стоимости болезни» сахарного диабета 2-го типа было основано на результатах российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемио-логического исследования Форсайт-СД 2. Так, прямые медицинские затраты на пациента в год в 2014 году в РФ составили 2742\$, прямые немедицинские затраты 638\$, косвенные затраты 3898\$ [1].

Т.И. Кабакова и соавторы в 2014 году провели фармакоэкономический анализ лечения стационарных больных неврологического профиля, пострадавших в чрезвычайных ситуациях. В исследовании авторы использовали анализ «стоимости болезни» на уровне неврологического отделения многопрофильной клинической больницы г. Ростова-на-Дону для расчета прямых медицинских затрат. Авторы рассчитали стоимость среднего случая лечения с учетом всех прямых медицинских затрат на пациента [3].

Для западных стран анализ «стоимости болезни» инструмент, широко опробованный на различных нозологиях, уровнях и стадиях оказания медицинской помощи.

Систематический обзор «Cost-of-illness studies in nine Central and Eastern European countries» опубликованный в 2019 году объединил в себе исследования анализ «стоимость болезни» по 9 странам центральной и восточной Европы. В данном обзоре были собраны результаты 58 исследований состоящих из 83 специфичных анализов «стоимости болезни». Обзоры такого масштаба позволяют проводить сравнения между странами по множеству

нозологий, что является ценным знанием для принятия решений [6].

Систематический обзор «Cost-of-Illness Studies in the United States: A Systematic Review of Methodologies Used for Direct Cost» опубликованный в журнале *Value in Health* в 2008 году включал в себя обзор методов расчета прямых затрат. По результатам анализа 52 статей авторы пришли к выводу, что Анализ стоимости болезни представляет полезные возможности для общения с общественностью и политиками об относительной важности конкретных заболеваний и травм [7].

Если перейти к анализу конкретных уровней или нозологий за рубежом, то стоит обратить внимание на систематический обзор Ernstsson O. и соавторов по теме анализа «стоимости болезни» рассеянного склероза. Авторы пришли к большим различиям в учете затрат, но, как и ожидалось, пришли к выводу, что расходы увеличиваются вместе с тяжестью заболевания [9].

Прямые медицинские расходы, связанные с инсультом изучали в Ливане, пост инсультные расходы на пациентов на амбулаторном уровне в Малайзии, время инсульта изучали в мультицентровом исследовании в Италии, аналогичное исследование было в Нидерландах [5, 8, 10, 11]. Данные исследования указывали на очень большие потери государства в период реабилитации после инсульта.

Систематический обзор, затрагивающий сравнительный анализ бремени инсульта среди всех европейских стран, опубликованный в начале 2020 года предоставил данные по категориям оказания помощи в евро. Если Финляндия несет самые большие затраты, связанные с инсультом - 140 евро на пациента, то Болгария, Румыния, Кипр, Хорватия и Латвия несут затраты менее 20 евро на пациента на всех уровнях помощи [13].

У. Vincent и соавторы изучали заболеваемость, распространенность, затраты и влияние на инвалидность распространенных состояний, требующих реабилитации в США: инсульт, травмы спинного мозга, черепно-мозговая травма, рассеянный склероз, артроз, ревматоидный артрит, потеря конечности и боль в спине на основе обзора литературы. Авторы пришли к выводу, что из наиболее распространенных реабилитационных диагнозов, которые они изучали, скелетно-мышечные состояния, такие как боль в спине и артрит, вероятно, оказывают наибольшее влияние на систему здравоохранения из-за их высокой распространенности и влияния на инвалидность [15].

К сожалению, исследований на тему анализа «стоимость болезни» на реабилитационном уровне в Казахстане нами найдено не было.

Целью нашего исследования являлось провести анализ «стоимость болезни» на реабилитационном уровне на основе данных КГП на ПХВ «Восточно-Казахстанский областной реабилитационный центр» («ВКО реабилитационный центр»).

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования: поперечное исследование. Для анализа были случайным образом отобраны данные о 200 пациентах КГП на ПХВ «ВКО

реабилитационный центр» проходивших реабилитационную помощь в 2019 году по следующим кодам классификации МКБ-10: Z 50.8 – 50 пациентов, Z 92.5 – 50 пациентов, Z 86.7 – 50 пациентов, Z 54.0 – 50 пациентов. В связи с тем, что данные пациентов были обезличены, информационное согласие пациентов в исследовании не требовалось.

В исследовании нами была проведена оценка реабилитационных услуг пациентам, пострадавшим от кардиологических, неврологических и травматологических патологий, которая основывалась на базе фармакоэкономического метода анализ «стоимость болезни». Оценка прямых медицинских затрат основывалась на данных тарификатора на 2019 год взятых с официального сайта Республиканского центра развития здравоохранения, а альтернативным источником данных являлась стоимость койко-дня КГП на ПХВ «ВКО реабилитационный центр». Оценка прямых немедицинских затрат основывалась на затратах на сиделку. Расчет затрат на сиделку был проведен методом грубой аппроксимации, основываясь на минимальной зарплате опубликованной в резюме на сайте объявлений. Оценка косвенных затрат основывалась данных о наличии инвалидности и количестве дней нетрудоспособности. Для расчета косвенных затрат использовались данные Комитета статистики Министерства национальной экономики (МНЭ) о выплатах пособий по инвалидности за 2019 год. Также нами было рассчитаны выплаты заработной платы по нетрудоспособности. Для этого нами было рассчитано медианное значение количества дней нетрудоспособности, которое было умножено на размер среднедневной зарплаты в Республике Казахстан в 2019 году: $14 \cdot (191100/30) = 89180$ тенге основанной на данных Комитета статистики МНЭ РК.

Средние значения представлены в средней арифметической (m) и медиане (Me), отклонения от средних в стандартном отклонении (SD) и квартилях $Q1$, $Q3$. Статистическая обработка проводилась в программе SPSS version 20 for Windows.

Тема исследования одобрена Этическим комитетом НАО «Медицинский университет Семей» (протокол № 2 от 18.10.2019). Исследование было проведено в

инициативном порядке и исключало заказчика/спонсора. Руководство КГП на ПХВ «ВКО реабилитационный центр» дали свое согласие на предоставление информации о пролеченных случаях. С результатами исследования руководство учреждения ознакомлено и не возражает о дальнейшей публикации результатов исследования в открытой печати.

Результаты

В таблице 1 представлена половозрастная структура отобранных пациентов. Средний возраст отобранных пациентов равнялся 61 году и варьировался от 50 до 67 лет, распределение по полу было примерно одинаковым. Также согласно таблице 1 среди пациентов преобладали лица без инвалидности, чаще всего, либо работающие, либо пенсионеры, менее одной трети составили безработные и учащиеся.

Таблица 1.

Характеристика включенных в исследование пациентов.

Характеристика		Значение
Медиана возраста, лет (Q1, Q3)		61 (50, 67)
Мужчины, n (%)		102 (51)
Женщины, n (%)		98 (49)
Социальный статус, n (%)	работает	81 (40,5)
	не работает	40 (20)
	пенсионер	78 (39)
	учащийся	1 (0,5)
Инвалидность, n (%)	нет	193 (96,5)
	1 –я	2 (1)
	2 –я	2 (1)
	3 –я	3 (1,5)

Нами был сформирован список всех услуг, манипуляций, лекарственных средств (ЛС) и изделий медицинского назначения (ИМН) предназначенных для реабилитационных услуг со стоимостью согласно тарификатору медицинских услуг (Таблица 2). Структура назначений (комбинация услуг, манипуляций, ЛС и ИМН и количество их назначений на каждого пациента) зависела от состояния и индивидуальных особенностей пациента.

Таблица 2.

Стоимость диагностических услуг, манипуляций и ЛС и ИМН предназначенных для реабилитации пациентов.

Наименование	Стоимость в тенге
Анализ на калий К	46,81
Анализ на натрий Na	46,81
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	56,4
Альфа-амилаза	176,73
Альфа-амилаза панкреатическая	320,28
Аспартатаминотрансфераза (АСТ)	56,4
Билирубин общий	69,67
Гликозилированный гемоглобин	1395,02
Глюкоза (сахар крови)	66,87
Железо (fe)	91,08
Измерение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в крови ручным методом	164,18

Наименование	Стоимость в тенге
Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой (ОАК)	955,68
Креатинин	48
Мочевая кислота	61
Мочевина	66,53
Общий анализ мочи	429,2
Общий белок	55,81
Определение фибриногена в плазме крови на анализаторе	387,62
Пв+пти+мно	352,37
С-реактивный белок	155,41
T4 (тироксин) свободный	1425,87
Триглицериды	90,06

Продолжение Таблицы 2.

Наименование	Стоимость в тенге
ТТГ (тиреотропный гормон) ультрачувствительный	892,77
Холестерин общий	64,11
Холестерин-ЛПВП	237,98
Холестерин-ЛПНП	514,51
Лечебная физкультура ЛФК	641,98
Пассивная разработка	858,85
Механотерапия	1353,73
Диадинамические токи	712,09
Магнитотерапия	100,98
Дыхательная гимнастика	438,97
Парафинотерапия	519,59
Лазеротерапия	325,94
Массаж общ	1089,24
Массаж нк	667,48
Массаж вк	667,49
Массаж воротн зоны	425,83
Массаж шлгрудн	998,36
Вакуум массаж	578,96
Эрготерапия	1355,19
Лечение положением	1908,56
Электростимуляция	457,39
Аэрозольтерапия	351,97
Акупунктура	455,31
Аутотренинг	850,21
ЭКГ	804,34
ЭКГ с нагр	3628,63
Узи плевры	727,2
Холтер	4091,22
Объем сустава	1414,14
УВЧ	138,51
Психотерапия рац	1700,42
Логопед	685,37
Психолог	783,68
Реабилитолог	1558,2
Физиотерапевт	1472,49
Логопед	1442,58
Адреналин-здоровье 0,48% 1,0	54,57
Аллергопресс 2%-1,0	80,92
Амитриптилин	4,16
Амбро 2,0	115,11
Ас-тромбин 100мг	7,3
Адцеклоран	53,4
Амиодарон	6,39
Альдарон® Капсулы 50 мг	22,21
Анальгин 50% 2,0	13,87
Аторвастерон 10	11,77
Ацеклоран 100мг	53,4
Бисопролол 5мг	5,4
Брилинта 90	324,21
Диклоген 75мг/3 мл	21,03
Диклофенак натрия 10мг/гр 30,0	21,03
Димедрол 1%-1,1	5,86
Добросон 7,5	740
Индапамд 2,5	12,55
Ирбесан 150 мг	77,78

Наименование	Стоимость в тенге
Зитмак 500мг	348
Клопидогрел 75	145,35
Кардикет 40	13,82
Кантаб 8	59,75
Калия перманганат 5г.	87
Каптоприл 25 мг	2,11
Кеторосан 30мг-1,0	23,36
Кетотоп 30мг	21,45
Кетотоп 30мг	23,05
Ксефокам 8мг	747,56
Изокет	1301
Лактулоза-ТК сироп 667мг.500,0	1883,2
Лидокаин 1% - 3.5 мл	21,32
Лаперамид	7,16
Магния сульфат 25 % - 5,0	15,79
Маннит Раствор 150 мг/мл (445,99
Мезим форте №20	506
Мельбек форте 15мг	53,12
Натрия хлорид 0,9%- 10,0	31,24
Натрия хлорид 0,9%- 100,0	85
Натрия хлорид 0,9%- 200,1	189,39
Нивалин 5мг	193,67
Никотиновая кислота 1% - 1,0	8,02
Новокаин 0.5% -5,0мл	12,95
Номидес 75мг №10	3900
Панкрим 250мг	10,92
Пантап 40мг	104,12
Папаверин	10,37
Парацетомол 0,5	28
Пентоксифиллин 2% - 5,1	15,64
Пиридаксин гидрохлорид 5% 1,0	8,34
Преднизалон 30мг	42,41
Повидон йод 1% 100 мл	217,37
Ревмоксикам 1% 1,5мл	52,8
Стопстресс 4	26,71
Тайлол 250,0	250,81
Трамбоштат гель 300МЕ 40гр.	980
Ультрокс® 20	183,91
Фамо 40	13,86
Физиотенз 0,4 мг	124,93
Цеф 3-1г	166,78
Цефазолин натр.соль 1 г.	77,7
Цианокобаламин 0,05%	6,95
Эуфиллин 2,4%-5,1	16,93
Бинт стерильный 7x13	56,47
Браслет вениловый (желтый)	52,92
Лейкопластрь 2 x 500см	130
Марля мед.отбел	50,24
Маска мед. На резинках 3 слойная	13,91
Перчатки не стерильные (S)	30,49
Салфетка спиртовая 65x29	3,5
Система/инф	37,66
Шприц 10,0 3-х комп.	15,57
Шприц 2,0 3-х комп. Bioset Budget	9,37
Шприц 20,0 3-х комп.	20,99
Шприц 5,0 3-х комп. Bioset Budget	9,64

Таблица 3 содержит данные расчета прямых медицинских затрат согласно тарификатору, а также фактических расходов исходя из количества койка/дней

в среднем для каждой из четырех групп пациентов. Наиболее высокие средние/медианные затраты принадлежат группе пациентов с кодом Z 92.5

Таблица 3.

Прямые медицинские затрат на реабилитацию в тенге.

Категория	Z 50.8 Лечение, включающее другие виды реабилитационных процедур (n=50)	Z 92.5 В личном анамнезе реабилитационные процедуры (n=50)	Z 86.7 В личном анамнезе болезни системы кровообращения (n=50)	Z 54.0 Состояние выздоровления после хирургического вмешательства, (n=50)
Минимальная стоимость случая по тарификатору	56990	59110	26079	33858
Максимальная стоимость случая по тарификатору	111128	111311	71963	100448
Средняя стоимость случая по тарификатору, m, (SD) / Me (Q1,Q3)	84408 (14399)	88433 (13473)	49603 (11824)	58742 (54189, 64876)
Фактические затраты по койка-дням	183218	182694	150762	183218

Расчет непрямых медицинских затрат включал в себя расходы на сиделку. В таблице 4 указано количество лиц которым необходима сиделка, а также

число лиц имеющих инвалидность в зависимости от группы пациентов.

Таблица 4.

Непрямые медицинские и косвенные затраты.

	Необходима сиделка, N (%)	Инвалид 1 группы, N (%)	Инвалид 2 группы, N (%)	Инвалид 3 группы, N (%)
Z 50.8 Лечение, включающее другие виды реабилитационных процедур, (n=50)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Z 92.5 В личном анамнезе реабилитационные процедуры, (n=50)	3 (1,5)	0	1 (0,5)	3 (1,5)
Z 86.7 В личном анамнезе болезни системы кровообращения, (n=50)	3 (1,5)	0	0	0
Z 54.0 «Состояние выздоровления после хирургического вмешательства» (n=50)	0	0	0	0
Затраты (тенге в месяц)	30000	57021	45438	30886

Обсуждение

Анализ затрат на инсульт в исследовании среди стран Европы «Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis» [13] продемонстрировал широкую вариабельность затрат в денежном выражении в зависимости от страны, тем не менее затраты на реабилитацию инсульта рассчитанные в нашем исследовании для Z 54.0 «Состояние выздоровления после хирургического вмешательства» (183000 тенге за курс реабилитации) в расчёте на одного человека значительно ниже чем в среднем по Европе (3483 евро в месяц).

Возможно, это связано с ролью реабилитации зарубежом. Так в исследовании, проведенном в

Финляндии, R. Raj и соавторами, были рассчитаны затраты на травматическое повреждение мозга, внутримозговое кровоизлияние, субарахноидальное кровотечение и острый ишемический инсульт на всех этапах медицинской помощи. Значительную роль играл этап реабилитации: общая средняя стоимость на одного пациента составила 45 799 евро (95% ДИ 44 597–47 001 евро), из которых 45% составили расходы университетской больницы (в среднем 20 493 евро, 95% ДИ 19 945–21 040), 39% расходов на реабилитационные госпитали (в среднем 18 064, 95 % CI € 17 245–18 883) и 16% расходов на социальное обеспечение (среднее € 7242, 95% ДИ € 6992– € 7492). Безусловно было бы дополнить результаты нашего исследования анализом

затрат на этапе лечения, для дальнейшего сопоставления затрат на реабилитацию, лечение и социальное обеспечение.

Также возможно это связано с тем, что, к сожалению, в отличие от многих зарубежных исследований, мы не смогли получить данные по затратам из кармана на ЛС и ИМН, так как нами не было найдено валидного русскоязычного опросника для анкетирования пациентов.

У Vincent и соавторы [15] пришли к выводу что высокие прямые и косвенные издержки при инвалидности, вероятно, связаны с хронической потерей функциональности. Сравнение частоты случаев первичного и повторного инсульта или частоты и степени распространенности травм спинного мозга и черепно-мозговых травм подчеркивает постоянное бремя этих состояний помимо их первоначального воздействия. Хотя прямые медицинские расходы, как правило, самые высокие в первый год после наступления события, они могут оставаться высокими в течение всей жизни пациента. Мы же в своем исследовании смогли оценить лишь расходы в первый год после наступления заболевания, что также является ограничением нашего исследования.

Несмотря на вышеуказанные ограничения мы пришли к **выводу**, что стоимость реабилитации КГП на ПХВ «Восточно-Казахстанский областной реабилитационный центр» имеет широкую вариабельность прямых медицинских затрат в зависимости от нозологии, но тем не менее является значительно ниже чем в странах Европы.

Финансирование: Данное исследование не получило никакого финансирования.

Сведения о публикации: ни один фрагмент данной статьи не был опубликован в других журналах и не находится на рассмотрении другими издательствами

Литература:

1. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С., Рафальский В.В., Чеберда А.Е., Кантемирова М.А., Закиев В.Д., Феев В.В. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. №6. С. 403-419.

2. Зеленова О.В., Абрамов С.И., Крекнина Е.А., Зеленова Е.Г. Социальная стоимость болезни – новые возможности для принятия решения на примере прямых затрат терапии осложнений сахарного диабета 2-го типа // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченко. 2017. №4. С. 6-13.

3. Кабакова Т.И., Попов А.В., Давидов С.Б., Гончарова Л.В. Фармакоэкономический анализ лечения стационарных больных неврологического профиля, пострадавших в чрезвычайных ситуациях // Фармацевтические науки. 2014. №6. С. 109-112.

4. Ягудина Р.И., Зинчук И.Ю., Литвиненко М.М. Анализ «Стоимости болезни»: виды, методология, особенности проведения в Российской Федерации //

Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012. №1. С. 4-9.

5. Abdo R.R. et al. Direct Medical Cost of Hospitalization for Acute Stroke in Lebanon: A Prospective Incidence-Based Multicenter Cost-of-Illness Study // INQUIRY: The Journal of Health Care Organization, Provision, and Financing. 2018. Т. 55. С. 004695801879297.

6. Brodzky V. et al. Cost-of-illness studies in nine Central and Eastern European countries // The European Journal of Health Economics. 2019. Т. 20. № S1. С. 155–172.

7. Clabaugh G., Ward M.M. Cost-of-Illness Studies in the United States: A Systematic Review of Methodologies Used for Direct Cost // Value in Health. 2008. Т. 11. № 1. С. 13–21.

8. Eeden M.V. et al. The burden of stroke in the Netherlands: estimating quality of life and costs for 1 year poststroke // BMJ Open. 2015. Т. 5. № 11. S.11-22.

9. Ernstsson O. et al. Cost of Illness of Multiple Sclerosis - A Systematic Review // Plos One. 2016. Т. 11. № 7. S. 45-52.

10. Fattore G. et al. The social and economic burden of stroke survivors in Italy: a prospective, incidence-based, multi-centre cost of illness study // BMC Neurology. 2012. Т. 12. № 1. S. 21-29

11. Hejazi S.A. et al. Cost of post-stroke outpatient care in Malaysia // Singapore Medical Journal. 2015. Т. 56. № 02. С. 116–119.

12. Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods // Clinical and Molecular Hepatology. 2014. Т. 20. № 4. С. 327.

13. Luengo-Fernandez R. et al. Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis // European Stroke Journal. 2019. Т. 5. № 1. С. 17–25.

14. Raj R., Bendel S. et al. Costs, outcome and cost-effectiveness of neurocritical care: a multi-center observational study // Critical Care. 2018. №2. С. 44-51.

15. Vincent Y., Leighton C., Kadir J. The Incidence, Prevalence, Costs and Impact on Disability of Common Conditions Requiring Rehabilitation in the US: Stroke, Spinal Cord Injury, Traumatic Brain Injury, Multiple Sclerosis, Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, Limb Loss, and Back Pain // Arch Phys Med Rehabil. 2014. №5. С. 986-995.

References:

1. Dedov I.I., Kalashnikova M.F., Belousov D.Yu., Kolbin A.S., Rafal'skiy V.V., Cheberda A.E., Kantemirova M.A., Zakiev V.D., Faeiev V.V. Analiz stoimosti bolezni sakharnogo diabeta 2 tipa v Rossiyskoy Federatsii: rezul'taty Rossiyskogo mnogotsentrovogo nablyudatel'nogo farmakoepidemiologicheskogo issledovaniya FORSAYT-SD2 [Cost analysis of type 2 diabetes mellitus disease in the Russian Federation: results of the Russian multicenter observational pharmacoepidemiological study FORSIGHT-SD2]. *Sakharnyy diabet*. [Diabetes mellitus] 2017. Т. 20. №6. pp. 403-419.

2. Zelenova O.V., Abramov S.I., Krekнина E.A., Zelenova E.G. Sotsial'naya stoimost' bolezni – novye vozmozhnosti dlya prinyatiya resheniya na primere pryamykh zatrat terapii oslozhneniy sakharnogo diabeta 2-

go tipa. [The social cost of the disease - new opportunities for decision making on the example of the direct costs of the treatment of complications of type 2 diabetes]. *Rany i ranevye infektsii. Zhurnal im. prof. B. M. Kostyuchenka*. [Wounds and wound infections. Magazine them. prof. B. M. Kostyuchenka] 2017. №4. pp. 6-13.

3. Kabakova T.I., Popov A.V., Davidov S.B., Goncharova L.V. Farmakoekonomicheskiy analiz lecheniya stacionarnykh bol'nykh nevrologicheskogo profilya, postradavshikh v chrezvychnykh situatsiyakh [Pharmacoeconomic analysis of the treatment of inpatients with a neurological profile who suffered in emergency situations]. *Farmatsevticheskie nauki*. [Pharmaceutical Sciences] 2014. №6. pp. 109-112.

4. Yagudina R. I., Zinchuk I. Yu., Litvinenko M. M. Analiz «Stoimosti bolezni»: vidy, metodologiya, osobennosti provedeniya v Rossiyskoy Federatsii [Analysis of the “Cost of the disease”: types, methodology, features of the conduct in the Russian Federation]. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. [Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology] 2012. №1. pp. 4-9.

5. Abdo R.R. *et al.* Direct Medical Cost of Hospitalization for Acute Stroke in Lebanon: A Prospective Incidence-Based Multicenter Cost-of-Illness Study // *INQUIRY: The Journal of Health Care Organization, Provision, and Financing*. 2018. T. 55. pp. 004695801879297.

6. Brodzky V. *et al.* Cost-of-illness studies in nine Central and Eastern European countries. *The European Journal of Health Economics*. 2019. T. 20. № S1. pp. 155–172.

7. Clabaugh G., Ward M.M. Cost-of-Illness Studies in the United States: A Systematic Review of Methodologies Used for Direct Cost. *Value in Health*. 2008. T. 11. № 1. pp. 13–21.

8. Eeden M.V. *et al.* The burden of stroke in the Netherlands: estimating quality of life and costs for 1 year poststroke. *BMJ Open*. 2015. T. 5. № 11. pp.11-22.

9. Ernstsson O. *et al.* Cost of Illness of Multiple Sclerosis - A Systematic Review. *Plos One*. 2016. T. 11. № 7. pp. 45-52.

10. Fattore G. *et al.* The social and economic burden of stroke survivors in Italy: a prospective, incidence-based, multi-centre cost of illness study. *BMC Neurology*. 2012. T. 12. № 1. pp. 21-29.

11. Hejazi S.A. *et al.* Cost of post-stroke outpatient care in Malaysia. *Singapore Medical Journal*. 2015. T. 56. № 02. pp. 116–119.

12. Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2014. T. 20. № 4. pp. 327.

13. Luengo-Fernandez R. *et al.* Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *European Stroke Journal*. 2019. T. 5. № 1. pp. 17–25.

14. Raj R., Bendel S. *et al.* Costs, outcome and cost-effectiveness of neurocritical care: a multi-center observational study. *Critical Care*. 2018. №2. pp. 44-51.

15. Vincent Y., Leighton C., Kadir J. The Incidence, Prevalence, Costs and Impact on Disability of Common Conditions Requiring Rehabilitation in the US: Stroke, Spinal Cord Injury, Traumatic Brain Injury, Multiple Sclerosis, Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, Limb Loss, and Back Pain // *Arch Phys Med Rehabil*. 2014. №5. pp. 986-995.

Контактная информация:

Секева Толкын Маратовна – магистрант профильного направления факультета «Общественное здравоохранение», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

E-mail: Tolkin_5@mail.ru

Телефон: + 7 775 2238891

Получена: 10 июня 2020 / Принята: 15 июня 2020 / Опубликовано online: 30 июня 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.016

УДК 371.3

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ИНТЕГРИРОВАННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИСТАНЦИОННОЙ ФОРМЫ ОБУЧЕНИЯ НА 1 КУРСЕ

Салтанат Е. Узбекова ¹, <http://orcid.org/0000-0001-9006-120X>

Сауле Б. Маукаева ¹, <http://orcid.org/0000-0002-2679-6399>

Айнаш С. Оразалина ¹, <http://orcid.org/0000-0003-4594-0138>

Дархан Е. Узбеков ¹, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

Ерсин Т. Жунусов ¹, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан

Введение. Медицинское образование в современных условиях проходит реформирование, отходя от традиционной организации учебного процесса. Это отображается в междисциплинарной направленности путем объединения фундаментальных и клинических наук [1]. За последние годы в медицинском образовании произошел сдвиг от традиционных форм обучения к методам, использующим дистанционное обучение [2]. Новая пандемия коронавируса (SAR-CoV2) нарушила медицинское образование во всем мире [3]. Медицинские школы адаптировались к онлайн-обучению, трансформировав методы обучения и оценки [4,5,6]. Представляем опыт внедрения интегрированной образовательной программы в НАО «МУС» и переход на дистанционный формат обучения в результате пандемии COVID-19.

Цель исследования: Описать модель интегрированной образовательной программы в НАО «МУС» с переходом на онлайн обучение вследствие пандемии новой коронавирусной инфекции, провести анализ эффективности дистанционного обучения путем онлайн анкетирования студентов и преподавателей.

Материал и методы: Проведен ретроспективный анализ интегрированной образовательной программы 1 курса, а также онлайн анкетирование 275 студентов факультета «Общая медицина» и 120 преподавателей. Анкета для обучающихся содержала вопросы о качестве проведения дистанционного обучения: организация, содержание, обеспеченность учебно-методическими и видеоматериалами, оценивание учебного процесса, сравнение с аудиторными занятиями и предложения. Анкета для преподавателей включала вопросы о положительных и отрицательных сторонах дистанционного обучения.

Результаты: Анализ результатов анкетирования показал, что 84% студентов полностью, удовлетворены качеством организации дистанционного обучения, 12% - частично, 4% - не удовлетворены. Из 120 преподавателей 1 курса 55% сохранили рабочий темп на прежнем уровне; 22,5% - качество работы после перехода на дистанционное образование стало хуже; 15% затрудняются с ответом; 7,5% сотрудников, работающих удаленно считают, что работать в дистанционном режиме лучше, чем на рабочем месте.

Выводы: Внедрение интегрированной образовательной программы повысит качество подготовки выпускников медицинского университета Семей, а результаты обратной связи на дистанционное обучение позволят совершенствовать методику онлайн обучения в будущем.

Ключевые слова: Образование, основанное на конечных результатах обучения, интегрированная программа, дистанционное обучение.

Abstract

THE EXPERIENCE OF INTRODUCING OF INTEGRATED EDUCATION PROGRAM AND ANALYSIS OF EFFICIENCY OF DISTANT FORM OF EDUCATION ON THE FIRST COURSE

Saltanat E. Uzbekova¹, <http://orcid.org/0000-0001-9006-120X>

Saule B. Maukayeva¹, <http://orcid.org/0000-0002-2679-6399>

Ainash S. Orazalina¹, <http://orcid.org/0000-0003-4594-0138>

Darkhan E. Uzbekov¹, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

Yersin T. Zhunussov¹, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

«Semey Medical University» NJSC, Semey city, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Medical education in modern conditions is undergoing reform, moving away from the traditional organization of the educational process. This is displayed in an interdisciplinary orientation by combining the basic and

clinical sciences [1]. In recent years, medical education has shifted from traditional forms of training to methods using distance learning [2]. A new coronavirus pandemic (SAR-CoV2) has disrupted medical education worldwide [3]. Medical schools have adapted to online learning by transforming teaching and assessment methods [4,5,6]. We present the experience of introducing an integrated educational program at the ICC NAO and the transition to a distant learning format due to COVID-19 pandemic.

Aim of research: Describe the model of an integrated educational program at the ICC NAO with the transition to online education due to the pandemic of a new coronavirus infection, analyze the effectiveness of distance education through an online survey of students and teachers.

Material and methods: A retrospective analysis of the integrated first-year educational program was carried out, as well as an online survey of 275 students of the faculty "General Medicine" and 120 teachers. The questionnaire for students contained questions about the quality of distance learning: organization, content, provision of teaching and video materials, assessment of the educational process, comparison with classroom studies and suggestions. The questionnaire for teachers included questions about the positive and negative aspects of distance learning.

Results: The analysis of the results of the survey showed that 84% of the students are completely satisfied with the quality of the organization of distance learning, 12% partially, 4% are not satisfied.

Of the 120 first-year teachers, 55% maintained their working pace at the same level; 22.5% - the quality of work after the transition to distance education has become worse; 15% find it difficult to answer; 7.5% of employees working remotely believe that working remotely is better than at the workplace.

Conclusion. The introduction of an integrated educational program will improve the quality of training for graduates of Semey Medical University, and the feedback results on distance learning will improve the online teaching methodology in the future.

Keywords: Outcome based education, integrated program, distant learning.

Түйіндеме

1-ШІ КУРСҚА ИНТЕГРАЦИЯЛАНҒАН БІЛІМ БЕРУ БАҒДАРЛАМАСЫН ЕНГІЗУ ТӘЖІРИБЕСІ МЕН ҚАШЫҚТЫҚ ЖҮЗІНДЕГІ ОҚЫТУДЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ

Салтанат Е. Узебекова ¹, <http://orcid.org/0000-0001-9006-120X>

Сауле Б. Маукаева ¹, <http://orcid.org/0000-0002-2679-6399>

Айнаш С. Оразалина ¹, <http://orcid.org/0000-0003-4594-0138>

Дархан Е. Узебеков ¹, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

Ерсін Т. Жүнісов ¹, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

¹ «Семей медицина университеті» ҚеАҚ, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Қазіргі уақытта медициналық білім беру үдерісінің дәстүрлі ұйымдастырылуынан алыстап, реформалар жүргізіліп жатыр. Бұл негізгі және клиникалық ғылымдардың бірігуі арқылы пән аралық бағытта жүзеге асып жатыр [1]. Соңғы жылдары медициналық білім беру жүйесі дәстүрлі оқыту формаларынан қашықтық жүзінде оқытуды қолданатын әдістерге көшті [2]. Жаңа коронавирустық пандемия (SAR-CoV2) бүкіл әлемдегі медициналық білім жүйесінің дұрыс қалыптаспай жүруіне әкеп соқтырды [3]. Медициналық мектептер онлайн жүзінде оқыту мен бағалау әдістерін өзгерту арқылы бейімделді [4,5,6]. Біз, негізінен, «Семей Медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамында интеграцияланған білім беру бағдарламасын енгізу тәжірибесін және COVID-19 пандемиясының нәтижесінде қашықтықтан оқыту форматына көшу тәжірибесін ұсынамыз.

Зерттеудің мақсаты: жаңа коронавирустық инфекцияның пандемиясына байланысты «Семей Медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамында интеграцияланған білім беру бағдарламасының үлгісін сипаттау, студенттер мен оқытушылардың онлайн-сауалнамасы арқылы қашықтықтан оқытудың тиімділігіне талдау жасау.

Материалдар мен әдістер: Біріктірілген бірінші жылдық білім беру бағдарламасына ретроспективті талдау жүргізілді, сонымен қатар «Жалпы медицина» факультетінің 275 студенті мен 120 оқытушыға онлайн сауалнама жүргізілді. Студенттерге арналған сауалнамада қашықтықтан оқытудың сапасы туралы сұрақтар болды: ұйымдастыру, мазмұны, оқу және бейне материалдармен қамтамасыз ету, оқу процесін бағалау, сыныптағы сабақтармен салыстыру мен ұсыныстар енгізу. Мұғалімдерге арналған сауалнамада қашықтықтан оқытудың жағымды және жағымсыз жақтары туралы сұрақтар болған.

Нәтижелер: Сауалнама нәтижелерін талдау кезінде студенттердің 84%-ы қашықтықтан оқыту сапасына толықтай қанағаттанатынын, 12%-ы ішінара, ал 4%-ы қанағаттанбайтындығын көрсетті. Бірінші курс оқытушыларының 55% -ы жұмыс қарқынын бірдей деңгейде ұстады; 22,5%-ы - қашықтықтан оқытуға көшкеннен кейін жұмыс сапасы нашарлайтынын айтты; ал 15%-ы жауап беруге қиналды; Қашықтық жүзінде істейтін қызметкерлердің 7,5%-ы жұмыс орнындағыға қарағанда қашықтықтан жұмыс жасау жақсы деп есептейді.

Қорытындылар: Интеграцияланған білім беру бағдарламасын енгізу Семей медициналық университетінің түлектерінің оқыту сапасын арттырады, ал қашықтықтан оқыту бойынша кері байланыс нәтижелері болашақта интернеттегі оқыту әдістемесін жақсартады.

Түйінді сөздер: оқыту нәтижелеріне негізделген білім, интеграцияланған бағдарлама, қашықтық жүзінде оқыту.

Библиографическая ссылка:

Узбекова С.Е., Маукаева С.Б., Оразалина А.С., Узбеков Д.Е., Жунусов Е.Т. Опыт внедрения интегрированной образовательной программы и оценка эффективности дистанционной формы обучения на 1 курсе // Наука и Здоровье. 2020. 3(Т.22). С. 127-133. doi 10.34689/SH.2020.22.3.016

Uzbekova S.E., Maukayeva S.B., Orzalina A.S., Uzbekov D.E., Zhunusov Ye.T. The experience of introducing of integrated education program and analysis of efficiency of distant form of education on the first course // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 127-133. doi 10.34689/SH.2020.22.3.016

Узбекова С.Е., Маукаева С.Б., Оразалина А.С., Узбеков Д.Е., Жунусов Е.Т. 1-ші курсқа интеграцияланған білім беру бағдарламасын енгізу тәжірибесі мен қашықтық жүзіндегі оқытудың тиімділігін бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 3 (Т.22). Б. 127-133. doi 10.34689/SH.2020.22.3.016

Введение

Медицинское образование в современных условиях проходит реформирование, отходя от традиционной организации учебного процесса. Это отображается в междисциплинарной направленности путем объединения фундаментальных и клинических наук [1]. За последние годы в медицинском образовании произошел сдвиг от традиционных форм обучения к методам, использующим дистанционное обучение [2]. Новая пандемия коронавируса (SAR-CoV2) изменила медицинское образование во всем мире [3]. Медицинские школы адаптировались к онлайн-обучению, трансформировав методы обучения и оценки [4,5,6]. Представляем опыт внедрения интегрированной образовательной программы в НАО «МУС» и переход на дистанционный формат обучения в результате пандемии COVID-19.

Цель исследования: Описать модель интегрированной образовательной программы в НАО «МУС» с переходом на онлайн обучение вследствие пандемии новой коронавирусной инфекции, провести анализ эффективности дистанционного обучения путем онлайн анкетирования студентов и преподавателей.

Материал и методы: Проведен ретроспективный анализ интегрированной образовательной программы 1 курса, а также онлайн анкетирование 275 студентов факультета «Общая медицина» и 120 преподавателей. Анкета для обучающихся содержала вопросы о качестве проведения дистанционного обучения: организация, содержание, обеспеченность учебно-методическими и видеоматериалами, оценивание учебного процесса, сравнение с аудиторными занятиями и предложения. Анкета для преподавателей включала вопросы о положительных и отрицательных сторонах дистанционного обучения.

Результаты исследования

С сентября 2019-2020 учебного года в НАО «Медицинский университет Семей» началось внедрение интегрированной образовательной программы подготовки будущих врачей. Разработанная программа явилась результатом совместного труда

сотрудников медицинского университета Семей и его стратегического партнера из Анкары, «Башкент Университет».

Первым этапом создания интегрированной программы явилась разработка каталога компетенций выпускника по специальности «Общая медицина». Преподаватели клинических кафедр нашего университета и представители практического здравоохранения г.Семей, ознакомившись с моделями компетенций CanMed, 2015 [7], Швейцарским каталогом конечных результатов обучения медицинских школ, 2008 [8], а также Турецкой национальной программой медицинского образования [9], совместно с академическим блоком вуза составили каталог компетенций выпускника медицинского университета Семей. В результате этот каталог был адаптирован для Казахстана в целом и Восточного региона, в частности. Адаптированный каталог компетенций выпускника содержит: список симптомов и состояний (173); список основных заболеваний/клинических проблем (367); перечень основных медицинских процедур (152).

После составления данного каталога преподаватели базовых дисциплин создали темы, необходимые для освоения конечных результатов обучения. Таким образом, была проведена вертикальная интеграция базовых и клинических дисциплин.

Следующим шагом явилось проведение горизонтальной интеграции базовых дисциплин, согласно которой дисциплины были объединены в committee (коммитти). Так, первый год обучения состоял из четырех последовательно следующих друг за другом коммитти: 1. химические, молекулярные и физические основы жизни; 2. клеточный метаболизм; 3. наследственность и ткани; 4. мышечно-скелетная система.

Последовательность и содержание коммитти отражали уровни организации живой материи: от атомов и молекул к клетке, от клетки к ткани, от ткани к органам и системам органов.

В связи с большим количеством студентов первый курс был разделен на три потока, что стало возможным благодаря коридорным дисциплинам: современная

история Казахстана, информационно-коммуникационные технологии в медицине, казахский/русский, иностранный языки, физическая культура, менеджмент научных исследований с

основами биостатистики и валеологии, клинические навыки. В результате была составлена карта образовательной программы первого курса, Curriculum Map (рис.1).

1 полук	Химические, молекулярные и физические основы жизни	Клеточный метаболизм	Наследственность и ткани	Мышечно-скелетная система	Современная история Казахстана	ИКТ
2 полук	ИКТ	Химические, молекулярные и физические основы жизни	Клеточный метаболизм	Наследственность и ткани	Мышечно-скелетная система	Современная история Казахстана
3 полук	Современная история Казахстана	ИКТ	Химические, молекулярные и физические основы жизни	Клеточный метаболизм	Наследственность и ткани	Мышечно-скелетная система
Казахский/Русский язык						
Иностранный язык						
Физическая культура						
Клинические навыки 1						
Менеджмент научных исследований с основами биостатистики и валеологии						

Рисунок 1. Карта образовательной программы 1 курса.

Коммитти №1 «Химические, молекулярные и физические основы жизни» объединял такие дисциплины как органическая химия, молекулярная биология, биохимия, физиология и биофизика и изучал на молекулярном уровне химические, биологические и биофизические процессы, лежащие в основе функционирования живых организмов, в частности, строение биомолекул и роль их химических компонентов в осуществлении физиологических функций, особенности строения биомембраны, ее транспортную функцию. Коммитти состоял из трех модулей, объединяющих темы интегрированных дисциплин: «Буферные системы», «Биоорганика» и «Основы биохимии и электрогенеза».

Следующий коммитти №2 «Клеточный метаболизм» также был разделен на три модуля «Функционирование клеточных компонентов», «Основы молекулярной генетики» и «Метаболизм клетки». Коммитти включал дисциплины: молекулярная биология, физиология, биохимия, гистология и микробиология, а содержание включало структуру, функции клеток и их компонентов, жизненный цикл, методы исследования клеток, молекулярные механизмы и регуляцию процессов метаболизма, причины возникновения и формирования патологических изменений в тканях и органах, вызываемых различными причинами, в том числе микроорганизмами, а также необходимость применения биохимических и микробиологических показателей для понимания этих нарушений.

Коммитти №3 «Наследственность и ткани» включал такие разделы как «Основы генетики», «Генетика и эмбриология» и «Эпителиальные и соединительные ткани», изучающие молекулярные и клеточные основы механизмов наследственности, закономерности эмбрионального развития человека, его критические периоды, новые молекулярно-генетические и профилактические методы выявления аномалий развития, а также принципы тканевого уровня организации живой материи, особенности эпителиальных и соединительных тканей в норме, которые преподавались на молекулярной биологии, медицинской генетике, биохимии, гистологии и эмбриологии.

Последний коммитти №4 «Мышечно-скелетная система» объединял модули: «Мышечная ткань», «Нервная ткань», а также части тела: «Спина», «Грудь», «Живот», «Плечевой пояс», «Верхняя конечность» и «Нижняя конечность». Дисциплинами коммитти были анатомия, гистология, физиология, биохимия и биофизика, изучающие скелетно-мышечную систему во взаимосвязи ее морфологического и функционального компонентов, с учетом ее кровоснабжения и иннервации. Знание макроскопического и микроскопического строения костей, суставов, мышц, их сосудов и нервов позволит понять биомеханизмы возбудимости-сократимости, происходящие в нервно-мышечных соединениях, а также влияние основных биохимических процессов на феномен движения.

Модуль каждого коммитти заканчивался клиническим случаем, где интегрировались базовые и клинические дисциплины, и студенты имели возможность связать полученные базовые знания с клиникой.

Для достижения конечных результатов обучения были разработаны блюпринты (blueprints) высокого,

среднего и низкого уровней для каждой темы, содержащие три основных компонента: конечные результаты, содержание и оценивание (рис.2). К каждой теме прикреплены вопросы, на которые студент должен ответить для оценивания.

Тема	Компетенция	Субкомпетенция	Учебные задачи
<p>Эпителий тіндері. Бір қабатты эпителий / Эпителиальные ткани. Однослойные эпителии / Epithelial tissues. Simple epithelia. (Количество файлов: 7) (Количество SCORM: 0) (Число ссылок: 3)</p>	<p>объясняет микроскопическое строение эпителиальных тканей / эпителий тіндерінің микроскопиялық құрылысын түсіндіреді / differentiates types of epithelia (Количество вопросов: 4) (Количество файлов: 0) (Количество SCORM: 0) (Число ссылок: 0)</p>	<p>объясняет общую структуру эпителиев / эпителийдің жалпы құрылымын түсіндіреді / explains general structure of epithelia (Количество вопросов: 0) (Количество файлов: 0) (Количество SCORM: 0) (Число ссылок: 0)</p>	<p>называет отличительные особенности эпителиальных тканей / эпителий тіндерін ерекшеліктерін атайды / names distinctive features of epithelia (Количество вопросов: 2) (Количество файлов: 0) (Количество SCORM: 0) (Число ссылок: 0)</p>
			<p>классифицирует эпителии согласно морфологической и онтофилогенетической классификации / эпителийдің морфологиялық және онтофилогенетикалық жіктелуін / classifies epithelia according to morphological and ontophylogenetic classification (Количество вопросов: 5) (Количество файлов: 0) (Количество SCORM: 0) (Число ссылок: 0)</p>
	<p>дифференцирует виды однослойных эпителиальных тканей на микроскопическом уровне / бір қабатты эпителий тіндерінің түрлерін микроскопиялық деңгейде ажыратады / differentiates types of simple epithelia at microscopic level (Количество вопросов: 1) (Количество файлов: 0)</p>	<p>объясняет структурно-функциональные особенности однослойных эпителиев / бір қабатты эпителийлердің құрылымдық-қызметтік ерекшеліктерін түсіндіреді / defines basic structures of different types of simple epithelia at microscopic level (Количество вопросов: 0)</p>	<p>называет локализацию однослойных эпителиев / бір қабатты эпителийдің орналасуын атайды / names localization of simple epithelia (Количество вопросов: 7) (Количество файлов: 0) (Количество SCORM: 0) (Число ссылок: 0)</p>

Рисунок 2. Блюпринт.

Электронной платформой для данной образовательной программы послужила турецкая программа KEYPS, куда помещены: расписание занятий на весь академический год, темы занятий, вопросы разного уровня, ссылки на литературу, аудио, видеофайлы и т.д. Вопросы бывают нескольких видов: 1. multiple choice questions (MCQ) – вопросы множественного выбора с одним правильным ответом; 2. multiple source questions (MSQ) – вопросы множественного выбора с несколькими правильными ответами; 3. extended matching questions (EMQ) – вопросы на соответствие; 4. short answer questions (SAQ) – открытые вопросы.

В KEYPS также проводилось формативное и суммативное оценивание студентов. Формативная оценка ставилась по окончании изучения какого-либо раздела или модуля и составляла 30% от итоговой оценки. Суммативное оценивание являлось результатом интегрированного экзамена всех дисциплин изучаемого коммитти и составляло 70% от итоговой оценки. В конце академического периода студенты сдавали годовой экзамен, включавший вопросы к дисциплинам, изучаемым в четырех коммитти. От годового экзамена освобождались студенты, набравшие как минимум 80% суммативной оценки всех коммитти. Для коридорных дисциплин экзамен проводился в конце академического года, а формативное тестирование по окончании изучения разделов.

В связи с пандемией коронавируса медицинский университет Семей, как и все образовательные учреждения Казахстана, с 16 марта перешел на дистанционное обучение студентов, которое осуществлялось на информационных платформах Skype, Zoom, WhatsApp и др. Для этого в НАО «МУС» академическим блоком, координаторами и директорами коммитти была разработана и внедрена академическая политика дистанционного обучения.

Для оценки эффективности дистанционной формы обучения было проведено онлайн анкетирование обучающихся и преподавателей. Анкета для студентов содержала вопросы о качестве проведения дистанционного обучения: организация, содержание, обеспеченность учебно-методическими и видеоматериалами, оценивание учебного процесса, сравнение с аудиторными занятиями и предложения. Анкета для преподавателей включала вопросы о положительных и отрицательных сторонах дистанционного обучения.

Анализ результатов анкетирования 275 студентов 1 курса показал, что 84% студентов полностью удовлетворены качеством организации дистанционного обучения, 12% - частично, 4% - не удовлетворены. 96% респондентов ответили, что занятия и консультации проводились по расписанию, 4% - в другое время. Разбор непонятных вопросов проводился полностью в 92% случаев, формально – в 8%. 80% обучающихся отметили достаточную обеспеченность учебно-

методическим материалом, 20% - частичную. Качеством видеолекций полностью удовлетворены 72% студентов, частично – 28%. Видеолекции, размещенные на официальном канале ВУЗа помогли в освоении материала 84% обучающихся, в 12% - дублировали, 4% - не пользовались ими. В 40% случаев студенты желают видеть лектора на экране, 32% - считают, что лектор должен рисовать, показывать и разъяснять схемы и таблицы, 16% - просят уменьшить текстовую часть, чтобы было больше схем и рисунков, 8% - просят добавить анимации и фрагменты видеороликов, 4% - считают, что видеолекции не нужны, все есть в интернете. 72% респондентов ответили, что формативное оценивание не вызвало проблем, у 20% - вызвали проблемы вопросы, которые изучались самостоятельно, у 8% - вызвали сложности вопросы формативного оценивания. 48% студентов считают, что аудиторские занятия лучше, для 40% - нет никакой разницы, для 12% - онлайн занятия лучше.

Анализ результатов анкетирования 120 преподавателей 1 курса показал, что 55% сохранили рабочий темп на прежнем уровне; 22,5% опрошенных считают, что качество их работы после перехода на дистанционное образование стало хуже; 15% респондентов затрудняются с ответом на данный вопрос; 7,5% сотрудников, работающих удаленно считают, что работать в дистанционном режиме лучше, чем на рабочем месте. Оценивая объем нагрузки в дистанционном режиме, 52,5% респондентов отмечают, что работы стало больше; 40% респондентов ответили, что нагрузка осталась прежней; 7,5% ответили, что работы стало меньше. После окончания режима самоизоляции 72,5% хотели бы вновь ходить на работу, 20% респондентов хотели бы продолжить работать из дома, 7,5% респондентов предложили переход на смешанный режим работы. 25% опрошенных при переходе на дистанционный режим не испытывали сложностей, остальные 75% указывают на разного рода сложности (перебои с интернетом, домашние дела, психологические проблемы, отсутствие необходимой оргтехники, невозможность перевести все рабочие процессы в дистанционный формат). В качестве преимуществ работы в дистанционном режиме опрошенные указали экономию времени на дорогу 42,5%, гибкий график работы - 32,5%, возможность побыть с семьей – 12,5%, экономию денег – 7,5%, возможность выспаться - 5%.

Обсуждение

Медицинское образование долгие годы основывалось на традиционном подходе, ориентированном на преподавателя [10]. В настоящее время постоянно совершенствуются методы подготовки врачей для удовлетворения потребностей пациентов и населения. Одним из методов является внедрение медицинского образования на основе компетенций [11]. Преимущества такого образования сфокусировано на результатах и успеваемости обучающихся. [12]. За последние годы в медицинском образовании внедряются методы, использующие дистанционное обучение [2]. Онлайн-обучение и преподавание включает в себя общение между студентами и преподавателями с использованием онлайн-контента

[13]. Данное обучение обеспечивает доступ к большому разнообразию и большому количеству информации [14]. Однако переход от традиционного к онлайн-обучению происходит с сложностями, требующими времени и обучения новым цифровым технологиям [15]. Цифровая грамотность предполагает способность читать, интерпретировать медиа, воспроизводить данные и изображения, оценивать и применять новые цифровые знания [16]. Пандемия коронавируса изменила подходы в обучении и оценке медицинской школы во всем мире [5,6]. Некоторые канадские, британские и Австралийские школы предприняли аналогичные неотложные шаги [14,15]. Анкетирование позволяет оценить эффективность дистанционного обучения. Отзывы студентов были положительными и это может служить моделью для непрерывного обучения и подготовки в период кризиса. Хотя, почти 50% студентов по-прежнему считали, что аудиторские занятия лучше, чем он-лайн [19].

Выводы

Внедрение интегрированной образовательной программы повысит качество подготовки выпускников медицинского университета Семей, а результаты обратной связи на дистанционное обучение позволит совершенствовать методику онлайн обучения в будущем.

Вклад авторов: Все авторы внесли равноценный вклад при подготовке данного материала.

Конфликт интересов. Авторы статьи не имеют конфликта интересов и не возражают 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:

- Christina M. Gutierrez, Susan M. Cox, John L. Dalrymple. The Revolution in Medical Education *Tex Med*. 2016 Feb 1;112 (2):58-61.
- Shachar M., Neumann Y. Differences between traditional and distance education academic performances: a meta-analytic approach. *The International Review of Research in Open and Distributed Learning* [Internet]. 2003 [cited 12 Aug 2016]; Available from: <http://www.irrodl.org/index.php/irrodl/article/view/153/704>
- Pather N., Blyth P., Chapman J.A., Dayal M.R., Flack N., Fogg Q.A., et al. Forced disruption of anatomy education in Australia and New Zealand: An acute response to the Covid-19 pandemic // *Anat Sci Educ*. 2020 Apr 18. Available from <https://anatomypubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ase.1968>. Accessed April 23, 2020.
- Rose S. Medical student education in the time of COVID-19 // *JAMA*. 2020 Mar 31. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764138>. Accessed April 14, 2020.
- Liang Z.C., Ooi S.B., Wang W. *Pandemics and their impact on medical training: Lessons from Singapore*. *Acad Med*. 2020 Apr 17, Available from

https://journals.lww.com/academicmedicine/Abstract/9000/Pandemics_and_Their_Impact_on_Medical_Training_.97208.aspx. Accessed April 23, 2020.

6. Li L., Xu Q., Yan J. COVID-19: The need for continuous medical education and training // *Lancet Respir Med*. 2020; 8:e23.

7. *The CanMEDS 2005 Physician Competency Framework Better standards. Better physicians. Better care.* The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada 774 Echo Drive Ottawa, Ontario K1S 5N8 Canada.

8. *Swiss Catalogue of Learning Objectives for Undergraduate Medical Training - June 2008 Working Group under a Mandate of the Joint Commission of the Swiss Medical Schools Approved by the Joint Commission of the Swiss Medical Schools (SMIFK/CIMS), 18th June 2008* Web site: <http://www.smifk.ch>

9. TUKMOS: Expedition council in medicine creation of training standards and definition systems. 04.06.2013'den itibaren geçerlidir // TUKMOS, GÖĞÜS HASTALIKLARI ÇEKİRDEK MÜFREDATI, v.2.0

10. Albarak A. *Education in a technological world: communicating current and emerging research and technological efforts [Internet]*. 1st ed. Formatex Research Center; 2011 [cited 16 Aug 2016]. Available from: <http://www.formatex.info/ict/book/147-153.pdf>

11. Kelly J. Caverzagie, Markku T. Nousiainen, Peter C. Ferguson, Olle ten Cate ORCID Icon, Shelley Ross ORCID Icon, Kenneth A. Harris, Jamiu Busari, M. Dylan Bould ORCID Icon, Jacques Bouchard, William F. Iobst, Carol Carraccio, Jason R. Frank. Overarching challenges to the implementation of competency-based medical education // *Medical Teacher* Volume 39, 2017 - Issue 6

12. Richard E. Hawkins, Catherine M. Welcher, Eric S. Holmboe, Lynne M. Kirk, John J. Norcini, Kenneth B.

Simons, Susan E. Skochelak. Implementation of Competency-Based Medical Education: Are We Addressing the Concerns and Challenges? *Med Educ*. 2015 Nov;49(11):1086-102. doi: 10.1111/medu.12831.

13. Howlett D., Vincent T., Gainsborough N., Fairclough J., Taylor N., Vincent R. Integration of a case-based online module into an undergraduate curriculum: what is involved and what is effective? // *e-Learning*. 2009;6(4):372-84.

14. Mooney G., Bligh J. Information technology in medical education: current and future applications // *Postgrad Med J*. 1997;73(865):701-4.

15. Costello E., Corcoran M., Barnett J., Birkmeier M., Cohn R., Ekmekci O., et al. *Information and communication technology to facilitate learning for students in the health professions: current uses, gaps and future directions. Online learning: Official Journal of the Online Learning Consortium*. 2014;18(4):1-18.

16. *Digital and Media Literacy for Today's Learners* [Internet]. US Digital Literacy 2015 [cited 8 Aug 2016]. Available from: <http://digitalliteracy.us/>

17. Patil N.G., Yan Y.Ch. SARS and its effect on medical education in Hong Kong // *Med Educ*. 2003; 37:1127-8.

18. Park S.W., Jang H.W., Choe Y.H., Lee K.S., Ahn Y.C., Chung M.J., et al. Avoiding student infection during a Middle East respiratory syndrome (MERS) outbreak: A single medical school experience // *Korean J Med Educ*. 2016; 28:209-17.

19. Kuldeep Singh, Shival Srivastav, Abhishek Bhardwaj, Abhinav Dixit, Sanjeev Misra. Medical Education During the COVID-19 Pandemic: A Single Institution Experience // *Indian Pediatr*. 2020 May 4;S097475591600174. Online ahead of print.

Контактная информация:

Узбекова Салтанат Есенгалиевна – к.м.н., и.о.доцента, заведующая кафедрой гистологии НАО «Медицинский университет Семей», г.Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г.Семей, ул. Шакарима 54 – 158

E-mail: uzbekova.saltanat@mail.ru

Телефон: 8 776 425 75 85

ЮБИЛЕЙ ДОЦЕНТА КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ И ИММУНОЛОГИИ СМАИЛА ЕРБОЛА МУСЛИМУЛЫ



14 мая 2020 года исполняется 50 лет известному инфекционисту города Семей Ерболу Смаилу. Свой День рождения он встретил на боевом посту – в инфекционном стационаре, где лечатся больные с подтвержденным COVID-19.

Ербол Муслимулы сразу записался работать в инфекционный стационар. До входа в стационар он проводил активную работу по профилактике новой коронавирусной инфекции: читал лекции, проводил тренинги, консультировал больных, участвовал в работе штаба города, мобильных бригад, готовил методические рекомендации, видеофильмы, давал интервью по профилактике COVID-19.

Министр Здравоохранения Республики Казахстан Биртанов Елжан Амантаевич во время посещения г. Семей лично поздравил онлайн Ербол Муслимулы с юбилеем.

Смаил Ербол Муслимулы закончил Семипалатинский медицинский институт в 1994 году и сразу выбрал специальность "Инфекционные болезни". Закончив клиническую ординатуру по инфекционным болезням, он в 1996 году, был принят на должность ассистента кафедры инфекционных болезней Семипалатинской государственной медицинской академии.

С 1997 по 2005 год он работал инфекционистом в консультативной поликлинике медицинского центра СГМА, осуществляя консультации больных во взрослом стационаре центра.

С 2005 по 2007 год Смаил Е.М. проходил обучение в очной аспирантуре на кафедре инфекционных болезней СГМА по специальности "Аллергология и иммунология". В 2009 году защитил кандидатскую диссертацию на тему: "Клинико-иммунологическая характеристика и иммунотерапия бруцеллеза".

В 2011-2012 учебном году он работал на кафедре инфекционных и тропических болезней с курсом ВИЧ-инфекция и инфекционный контроль в КАЗНМУ имени С.Д. Асфендиярова.

Ербол Муслимулы имеет высшую квалификационную категорию врача-инфекциониста, консультирует больных в Университетском Госпитале НАО "МУС", в лечебных организациях города и области. Ербол Смаил является членом комиссии по профилактике вирусных гепатитов в г. Семей.

Он активно занимается научно-исследовательской деятельностью, является членом Евро-Азиатского общества инфекционистов, имеет сертификат гепатолога, постоянно выступает с докладами в стране, в ближнем и дальнем зарубежье. Ербол Муслимулы. принимал участие в работе I съезда гепатологов Казахстана в Астане, ежегодно с 2012 года участвует в работе конгрессов Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, международных форумах, в 2017 году был участником III International Conference Personalized Medicine and Global Health в Австрии. В 2017 году прошел стажировку в клинике Рамбам (Израиль).

Основным направлением научной деятельности Ербола Смаила является иммунотерапия бруцеллеза, а в настоящее время – проблема лечения хронических гемоконтактных гепатитов.

Является автором 65 печатных работ, 5 рационализаторских предложений, 5 патентов на изобретение.

Ербол Смаил – прекрасный педагог, куратор. Он занимает самые высокие места в рейтинге студентов, занимает призовые места в конкурсе "Лучший куратор", имеет совместные публикации с обучающимися. Он постоянно читает лекции врачам разных специальностей, проводит мастер-классы в городах Семей, Усть-Каменогорск, Павлодар, выступает на телевидении и принимает участие в радиозвонках.

На кафедре является ответственным за воспитательную и клиническую работу. В 2019 году награжден нагрудным знаком "Отличник здравоохранения Республики Казахстан".

Ербол Муслимулы пользуется заслуженным авторитетом среди больных, коллег, студентов.

Коллектив кафедры инфекционных болезней и иммунологии от всей души поздравляет Ербол Муслимулы с юбилеем и желает ему крепкого здоровья, творческого роста, исполнения всех желаний! Мы гордимся тобой, Ербол!

Мазмұны

COVID-19-өзекті тақырып

Эрен Э., Килич А.У. 5-11
Ағымдағы COVID - 19 емдеу жолдары

Маукаева С.Б., Токаева А.З., Исабекова Ж.Б., Смаил Е.М., Нуралинова Г.И., Тренина В.А., Каримова С.С., Киебаева А.Ж., Битимиров С.Н., Жунусов Е.Т. 12-16
Қазақстанда және Шығыс Қазақстан облысындағы COVID-19

Маукаева С.Б., Узбекиова С.Е., Оразалина А.С., Узбекиов Д.Е., Жунусов Е.Т., Мусабеков М.Б. 17-21
Қазақстанда COVID-19: эпидемиологиясы мен клиникасы

Хамидуллина З.Г., Алдабекова Г.У., Хасенова А.Ж. 22-25
COVID-19 басталған кезде перинатальды центрлерде қолданылатын санитарлық-эпидемиологиялық шаралардың тиімділігінің мысалы: нақты жағдай

Маукаева С.Б., Токаева А.З., Исабекова Ж.Б., Смаил Е.М., Нуралинова Г.И., Тренина В.А., Киебаева А.Ж., Каримова С.С., Битимиров С.Н., Жунусов Е.Т. 26-31
COVID-19 - бен ауырған науқастың инсульттан өлім жағдайы

Әдебиеттерге шолу

Салпынов Ж.Л., Гаитова К.К., Табаров А.Б., Жолдасов З.К., Новакович Т., Паркер М., Авдеев А.В. 32-41
Жүрекше фибрилляциясы бар пациенттерде жүрек құрылғыларын имплантациялаумен радиожилікті абляцияның клиникалық және экономикалық тиімділігі бағалау. Әдеби шолу

Мадиева М.И., Абильмажинова Г.Д. 42-54
Жүрек қантамыр жүйесі ауруларының дамуындағы инфекциялық агенттердің рөлі. Әдебиеттерге шолу

Исаханова С.А. 55-66
Хирургиялық және травматологиялық тәжірибеде веноздық тромбозмболия. Әдеби шолу

Түлеубаев Б.Е., Кошанова А.А., Сагинова Д.А., Камбарханов Б.К. 67-79
Патофизиологические особенности течения хронического посттравматического остеомиелита и перипротезной инфекции

Біртума зерттеулер

Лукашевич В.А., Пономарев В.В., Тарасевич М.И., Живолупов С.А. 80-88
Инсульттан кейінгі емделушілерде бейімді кинезитерапиядағы функционалдық реципрокты нейробұлшық еттік электростимуляция

Ракишева Ж.В., Лепесова М.М., Рабандияров М.Р. 89-97
Алматы қаласында айы жетіп туылған нерестелер өмірінің бірінші жылындағы ұзаққа созылған неонатальды сарғаудың неврологиялық нәтижелері

Чифтчи Х., Айдын Я.Й. Эркек А., Вурал С., Рамадан Х., Кошкун Ф. 98-104
Шұғыл медицина бөлімшесінде жүрек-өкпе реанимациясымен байланысты асқынуларды бағалау

Бисенова Н.М., Ергалиева А.С. 105-110
Балалар кардиохирургиялық бөліміндегі бактериялардың тұрақтылығы

Мамырханова Г.М., Козыкенов А.А., Абенев А.А., Манарбеков Е.М. 111-118
Дәнекер тінінің дисплазиясы жасөспірімдерде әдеттегі иық шығуының қауіп факторы ретінде

Секеева Т.М. 119-126
"Арудың құны" талдауына негізделген оңалту қызметтерін көрсету тәжірибесін бағалау

Узбекова С.Е., Маукаева С.Б., Оразалина А.С., Узбекиов Д.Е., Жүнісов Е.Т. 127-133
1-ші курсқа интеграцияланған білім беру бағдарламасын енгізу тәжірибесі мен қашықтық жүзіндегі оқытудың тиімділігін бағалау

Мерейтой
Смаил Е.М. - 50-жылдығына арналған 134-134

Table Of Contents

COVID-19 - Topical Subject

Eren E., Kiliç A.U. 5-11
Current Treatment Options for COVID-19

Maukayeva S.B., Tokayeva A.Z., Issabekova Zh.B., Smail E.M., Nuralinova G.I., Trenina V.A., Karimova S.S., Kiebayeva A.Zh., Bitimirov S.N., Zhunussov Ye.T. 12-16
COVID-19 in Kazakhstan and East Kazakhstan Region

Maukayeva S.B., Uzbekova S.E., Orazalina A.S., Uzbekov D.E., Musabekov M.B., Zhunussov Ye.T. 17-21
COVID-19 in Kazakhstan: epidemiology and clinic

Khamidullina Z.G., Aldabekova G.U., Xasenova A.G. 22-25
A case study of epidemiological measures applying in perinatal center during COVID-19 outbreak

Maukayeva S.B., Tokayeva A.Z., Issabekova Zh.B., Smail E.M., Nuralinova G.I., Trenina V.A., Kiebayeva A.Zh., Karimova S.S., Bitimirov S.N., Zhunussov Ye.T. 26-31
Deaths from stroke in patient COVID-19

Reviews

Salpynov Zh.L., Gaitova K.K., Tabarov A.B., Zholdassov Z.K., Novakovic T., Parker M., Avdeyev A.V. 32-41
The assessment of clinical and economic effectiveness of radiofrequency ablation with implanted cardiac devices in patients with atrial fibrillation. Literature review in the Republic of Kazakhstan. Literature review

Madiyeva M.I., Abilmazhinova G.D. 42-54
Modern concepts of the role of infectious agents in the development of cardiovascular diseases. Literature review

Issakhanova S.A. 55-66
Venous thromboembolism in surgical and traumatological practice. Literature review

Tuleubayev B.E., Koshanova A.A., Saginova D.A., Kambarkhanov B.K. 67-79
Pathophysiological characteristics of the chronic post-traumatic osteomyelitis and periprosthetic infection

Original articles

Lukashevich U.A., Ponomarev V.V., Tarasevich M.I., Zhivolupov S.A. 80-88
Functional reciprocal neuromuscular electric stimulation in adaptive kinesitherapy in post-stress patients

Rakishyeva Zh.V., Lepessova M.M., Rabandiyarov M.R. 89-97
Neurological outcomes of prolonged neonatal jaundice in full-term infants in Almaty city

Çiftçi H., Aydın Ya.Yı., Erkek A., Vural S., Ramadan H., Coşkun F. 98-104
Evaluation of complications associated with cardiopulmonary resuscitation in emergency department

Bissenova N.M., Yergaliyeva A.S. 105-110
Antibiotic resistance surveillance in a pediatric cardiac surgery

Mamyrkhanova G.M., Kozykenov A.A., Aбенov A.A., Manarbekov E.M. 111-118
Connective tissue dysplasia as a risk factor for habitual dislocation of the shoulder in adolescents

Sekeeva T.M. 119-126
Assessment of the experience of providing rehabilitation services based on the analysis of the "cost of illness"

Uzbekova S.E., Maukayeva S.B., Orazalina A.S., Uzbekov D.E., Zhunussov Ye.T. 127-133
The experience of introducing of integrated education program and analysis of efficiency of distant form of education on the first course

Anniversary
50th anniversary of E.M. Smail 134-134

НАО «Медицинский университет Семей»
Министерство здравоохранения Республики Казахстан
Редакционно-издательский отдел.
071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.
Подписано в печать 30.06.2020 г.
Формат 60x90/8. Печать цифровая.
Усл. п. л. 17,0.
Тираж 500 экз.