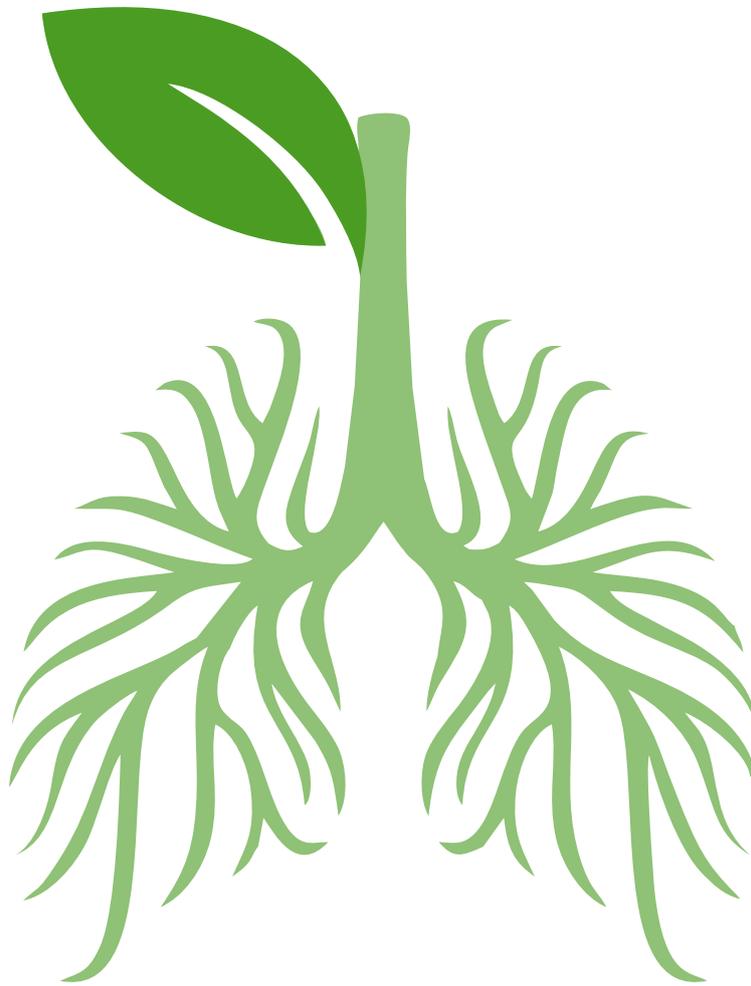




№3 (45) 2024

Ғ Ы Л Ы М И - П Р А К Т И К А Л Ы Қ Ж У Р Н А Л
ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИЯ
Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й Ж У Р Н А Л

ISSN (PRINT) 2227-1937
ISSN (ONLINE) 2663-1504



PHTHISIO PULMONOLOGY
S C I E N T I F I C A N D P R A C T I C A L J O U R N A L

ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 2002 ГОДУ, ВЫХОДИТ 2 РАЗА В ГОД

№3 (45) 2024



НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИИ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОСТАВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА «ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИЯ»

Главный редактор

кандидат медицинских наук **Аденов Малик Молдабекович**

Заместитель главного редактора

доктор медицинских наук, профессор **Ералиева Ляззат Тасбулатовна**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА:

Исмаилов Шахмурат Шаимович – д.м.н., профессор Менеджер ГРП ГФ ННЦФ РК (Республика Казахстан)

Бисмилда Венера Лазаревна – к.б.н. Специалист лаборант микробиолог НРЛ ННЦФ РК (Республика Казахстан)

Ракишева Анар Садуакасовна – д.м.н., профессор, член-корреспондент клинической и фундаментальной медицины РК, профессор кафедры фтизиатрии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА:

ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИЯ

Аманжолова Лайла Кусайыновна – к.м.н. Врач ОХЛВЛТ ННЦФ РК (Казахстан)

Парпиева Наргиза Нусратовна – д.м.н., профессор Директор республиканского научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии, главный фтизиатр Республики, зав кафедры фтизиатрии Ташкентской медицинской академии (Узбекистан)

Цогт Гомбогарам – Внешний консультант (Монголия)

Марьяндышев Андрей Олегович – д.м.н., профессор, член - корреспондент РАМН, Северный государственный медицинский университет (Российская Федерация)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Муминов Талгат Аширович – Академик НАН РК, д.м.н., профессор, КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова (Казахстан)

Аскар Едильбаев – Советник Европейского регионального бюро ВОЗ (ВОЗ)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Нересов Александр Витальевич – д.м.н., профессор КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова (Казахстан)

ХИРУРГИЯ

Баймаханов Жасулан Болатбекович – PhD Заместитель директора ГКБ №7 УОЗ г. Алматы (Казахстан)

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ И МИКРОБИОЛОГИЯ

Рамазанова Бахыт Амануловна – д.м.н., профессор Заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова (Казахстан)

Дуйсенова Амангуль Куандыковна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных и тропических болезней КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова (Казахстан)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Кулмагамбетов Ильяс Райханович – Академик национальной академии наук РК, д.м.н., профессор, директор института клинической фармакологии КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова (Казахстан)

ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

Чингисова Ляйля Турсынбековна – к.м.н. Руководитель НРЛ ННЦФ РК (Казахстан)

Мака Ахалая – Старший советник по ТБ лаборатории, Проект USAID «Поддержание технических и аналитических ресурсов» (STAR) (Таджикистан)

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Локшин Вячеслав Нотанович – Академик НАН РК, д.м.н., профессор, Руководитель Международного центра клинической репродуктологии «PERSONA» (Казахстан)

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Кульжанов Максут Каримович – д.м.н., профессор, Председатель правления ОО «Республиканская Медицинская Палата» (Казахстан)

ПЕДИАТРИЯ

Исаева Раушан Биномовна – д.м.н., профессор, Директор Высшей школы медицины КазНУ имени Аль-Фараби (Казахстан)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Смагул Манар – Руководитель отдела анализа и менеджмента качества ЦСЭЭ МЦ УДП РК

ТЕРАПИЯ

Беркинбаев Салим Фахатович – д.м.н., профессор, Заведующий кафедрой кардиологии КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова (Казахстан)

ОНКОЛОГИЯ

Кайдарова Дилжара Радиковна – д.м.н., Академик Национальной Академии наук Республики Казахстан, Председатель Правления АО «КазНИИОР» (Казахстан)

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Конкаев Айдос Кабибулатович – д.м.н., профессор, Заведующий кафедры анестезиологии и интенсивной терапии №1 НАО «МУА» (Казахстан)

ТЕХНИЧЕСКИЕ РЕДАКТОРЫ:

Кайдаулов Мухтар – руководитель учебного центра ННЦФ РК

Умутбаева Гульмира – врач статистик ННЦФ РК



СОДЕРЖАНИЕ



КЛИНИЧЕСКИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

- Аязбеков А.К., Аязбекова А.Б., Нурхасимова Р.Г., Курманова А.М.**
ДИНАМИКА ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ В РОДОВСПОМОГАТЕЛЬНОМ УЧРЕЖДЕНИИ III УРОВНЯ 5
- Terlikbayeva A.T., Urazbayeva G.G., Ayazbekov A.K., Abuova G.N., Taskynova G.N., Shaimerdenova G.G.**
CLINICAL COURSE OF SEVERE AND CRITICAL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19
AMONG PREGNANT WOMEN..... 12
- Т.А.Кожобекова, А.Т.Анисова, А.К.Алпысбаева, Е.Ермухамет, А.М. Әлі, А. Маратқызы.**
ҚАЗІРГІ АКУШЕРЛІК ІСІНДЕ ҚАЙТАЛАНАТЫН КЕСАР ТІЛІГІ ОТАСЫНЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ 20
- А.М. Макашева, Х.И. Кудабаева, С.Т. Тажбенова, К.Б. Турдалина, М.Б. Курганбекова, А.У. Бекбауова.**
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРАТЕГИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА:
ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР 29
- А.Р. Жумадилова, С.Н. Кулбаева, Л.Д. Жолымбекова, И.С. Саркулова, А. Е.Абдухамит.**
МАҚТА ЕГУ АЙМАҒЫНДА ТҰРАТЫН ӘЙЕЛДЕРДЕГІ ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕГІ АСҚЫНУЛАР 37

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

- Кайранбаева Г.К., Балабекова М.К., Edgaras Stankevicius.**
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ АСЕПТИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ 42

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

- Муратов Есет, Изтлеуов Ерболат, Ирмакбаев Руслан, Алдашева Нэйля, Кожантаева Саркыт,
Жумагельдиева Фарида, Таушанова Майя.** ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ХИМИОТЕРАПИИ НА ОРГАН
ЗРЕНИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 47

ПЕДИАТРИЯ

- Ye. Mukhaliyev, G. Kutykuzhanova, A. Tanirbergenova, A. Katarbayev, G. Akdauletova.** CLINICAL
FEATURES OF COVID-19 INFECTION IN NEWBORNS: A RETROSPECTIVE ANALYSIS 56

РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- А.Т. Мусаев, В.А. Индершиев, С.К. Мейрманов, Н.А. Сафонов, Ж.Б. Рахимбаева, З.И. Ормаханова,
М.Т. Колбаев.** КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОСТКОВИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ
СУБЛИМИРОВАННОГО КОБЫЛЬЕГО МОЛОКА 64

СТОМАТОЛОГИЯ

- М.Б. Тлешев, Б.Ж. Нысанова, Р.И. Кульманбетов, К.Д. Алтынбеков.**
ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ
С НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫМИ ПОКРЫТИЯМИ 69

М.Б. Тлешев, Р.И. Кульманбетов, Б.Ж. Нысанова, К.Д. Алтынбеков. ОСОБЕННОСТИ АНТИКОРОЗИЙНЫХ СВОЙСТВ ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ С НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫМИ ПОКРЫТИЯМИ	76
---	-----------

ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИЯ

Б.С. Шужеев, Г.А. Маскеева, А.Я. Абубакиров, Г.Б. Умутбаева, О.С. Караев, У.Т. Макулбаева. ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ТУБЕРКУЛЁЗА ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	85
---	-----------

В. М. Алматова, Ж. С. Абдрахманова, А.Н. Нурбақыт. КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР	92
--	-----------

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

М. Алимбетова, К. Куракбаев, Ж.Исмаилов, Э. Берикова. ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ГОСУДАРСТВЕННО- ЧАСТНОГО ПАРТНЕРСТВА В МИРЕ И ПО РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН	106
--	------------

Е.С. Аяганов, Е.К. Дюсембеков, Г.Ж. Аханов, А.Н. Нурбакыт, Ж.Б. Садыкова, А.К. Жанисбаев. МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ОПУХОЛЯМИ ХИАЗМАЛЬНО-СЕЛЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ	115
--	------------

Ж. Мугайхан, М.Т. Кожамуратов, Н.С. Тэбриз, К. Скак, Ж.Б. Нуртазина, А.А. Тайшыкова, А.Р. Медеулова. БІЛІМ АЛУШЫЛАРДЫҢ ЖАСАНДЫ ИНТЕЛЛЕКТ АРҚЫЛЫ РЕНТГЕНДІК СУРЕТТЕРМЕН ЖҰМЫС ІСТЕУ ДАҒДЫЛАРЫН ТАЛДАУ.....	127
---	------------

А.Е. Ержанова, Г.М. Аликеева, А.М. Шахиева, А.Э. Игликова. УРОВЕНЬ И СТРУКТУРА БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В БЛИЗЛЕЖАЩЕМ К НЕФТЕПЕРЕРАБАТЫВАЮЩЕМУ ЗАВОДУ РЕГИОНЕ	135
---	------------

А.М. Ауезова, М.А. Баймуратова, А.Р. Рыскулова, Г.А. Алибаева, Б.И. Имашева, Г.П. Рыскулов. ВНЕДРЕНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ И ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ	142
--	------------



Получена: 21.06.2024/ Принята: 19.08.2024/ Опубликовано online: 28.09.2024

УДК 618.6-08:614.21

DOI: [10.26212/2227-1937.2024.66.47.001](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2024.66.47.001)

Аязбеков А.К., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1277-4292>
Аязбекова А.Б., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4292-0908>
Нурхасимова Р.Г., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1485-4572>
Курманова А.М., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1859-3903>

¹ГКП на ПХВ «Областной перинатальный центр №3», г. Туркестан, Казахстан

²Международный Казахско-Турецкий университет имени Х.А. Ясауи, г. Туркестан, Казахстан

³Казахский Национальный университет имени Аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

ДИНАМИКА ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ В РОДОВСПОМОГАТЕЛЬНОМ УЧРЕЖДЕНИИ III УРОВНЯ

Резюме:

Актуальность. Акушерское кровотечение является основной причиной материнской заболеваемости и смертности во всем мире, почти у 14 миллионов женщин ежегодно развивается повышенное кровотечение во время родов или в послеродовой период, и более 80 000 женщин умирают в результате послеродового кровотечения.

Цель исследования: анализ и динамика частоты послеродовых кровотечений, оценка эффективности проводимых мер по борьбе с послеродовыми кровотечениями, совершенствование организации оказания неотложной медицинской помощи.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ послеродовых кровотечений за последние 5 лет (2018–2022 гг.) по материалам ГКП на ПХВ «Областной перинатальный центр №3» Туркестанской области Республики Казахстан.

Результаты. За последние 5 лет частота послеродовых кровотечений снизилась в 3 раза - с 11,3 на 1000 родов (84 случая на 7373 родов) в 2018 году до 3,6 на 1000 родов (38 случаев на 10488 родов) в 2022 году. С 2018 г. по 2022 г. прослеживается отчетливая тенденция снижения абсолютного количества послеродовых кровотечений, так в 2018 году послеродовое кровотечение встречалось с частотой у каждой 87 родильницы, то уже в 2022 году частота возникновения послеродового кровотечения у каждой 276, наглядно демонстрируя эффективность применяемых мероприятий.

Выводы. Проблема послеродовых кровотечений не теряет своей актуальности, при послеродовых кровотечениях необходима адекватная борьба по принципам своевременности, комплексного подхода и индивидуального выбора интенсивной терапии.

Ключевые слова: послеродовое кровотечение, транексамовая кислота, карбетоцин.

А.К. Аязбеков¹⁻², А.Б. Аязбекова², Р.Г. Нурхасимова², А.М. Курманова³

¹ШЖҚ №3 Облыстық перинаталдық орталық МКК, Түркістан, Қазақстан

²Қ.А.Ясауи атындағы халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

³Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

III ДЕНГЕЙЛІ БОСАНДЫРУ МЕКЕМЕСІНДІГІ БОСАНҒАНАН КЕЙІНГІ ҚАН КЕТУЛЕРДІҢ ДИНАМИКАСЫ

Түйін:

Өзектілігі. Акушерлік қан кету дүние жүзі бойынша аналардың аурушандығы мен өлімінің негізгі себептерінің бірі болып табылады, жыл сайын босану барысында немесе босанғанан кейінгі кезеңде дамитын көлемді қан кетулер, 14 миллионға жуық әйелдерде кездеседі, және 80 000 жоғары әйелдер, босанғанан кейінгі қан кету салдарынан қайтыс болады.

Зерттеу мақсаты Босанғанан кейінгі кезеңдегі қан кетуде жүргізілетін күрес тиімділігін бағалап, қан кетулердің жиілігін және динамикасын талдау арқылы, шұғыл көмек көрсетуді ұйымдастыруды жетілдіру.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Қазақстан Республикасы, Түркістан облысының «№3 Облыстық перинаталдық орталық» ШЖҚ МКК-ның соңғы 5 жылдық (2018-2022ж.) материалдарына ретроспективті талдау жүргізілді.

Нәтижелер. Соңғы 5 жылдықта босанғанан кейінгі кезеңдегі қан кетулер 3,0 есе төмендеді, егер 2018 жылы 1000 босануға (7373 босануға 84 жағдай) шаққанда көрсеткіш 11,3 болса, 2022 жылы 1000 босануға (10488 босануға 38 жағдай) шаққанда көрсеткіш 3,6-ны құрады. 2018 жылдан 2022 жылға дейін босанғанан кейінгі қан кетулердің саны төмендеуге айқын тенденциясы байқалады, 2018 жылы босанғанан кейінгі қан кету әр 87-ші босанушыда кездесе, ал 2022 жылы әр 276-шы босанушыда кездесті, аталған жағдай қолданылып жатқан іс-шаралар тиімділігін көрсетеді.

Тұжымым. Босанғанан кейінгі қан кетулер проблемасы өз өзектілігін жоғалтпады, босанғанан кейінгі қан кетудегі көмектің өз уақытылы, комплексті болуы және интенсивті терапияның жеке бас ерекшеліктерін ескере отырып жүргізілуі керек.

Түйінді сөздер: босанғанан кейінгі қан кету, күресу тиімділігі, транексам қышқылы, карбетоцин.

Ayazbekov A.K.¹⁻², Ayazbekova A.B.², Nurkhasimova R.G.², Kurmanova A.M.³
¹ State-owned utility company «Regional Perinatal Center No. 3», Turkestan Kazakhstan
² Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan Kazakhstan
³ Al Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

DYNAMICS OF POSTPARTUM HEMORRHAGE IN A LEVEL III MATERNITY HOSPITAL

Abstract:

Background. Obstetric hemorrhage is a leading cause of maternal morbidity and mortality worldwide, with nearly 14 million women experiencing excessive bleeding during childbirth or the postpartum period each year, and more than 80,000 women dying as a result of postpartum hemorrhage.

Purpose of study. This study aimed to analyze the frequency of postpartum hemorrhage over time, evaluate the effectiveness of interventions to combat it, and improve emergency medical care organization

Materials and methods of study. A retrospective analysis of postpartum hemorrhage cases was conducted at the Regional Perinatal Center No. 3 in the Turkestan region of Kazakhstan from 2018 to 2022.

Results. Over the past five years, the frequency of postpartum hemorrhage has decreased by three times, from 11.3 per 1,000 births in 2018 to 3.6 per 1,000 births in 2022. This decline demonstrates the effectiveness of the implemented measures. Specifically, in 2018, postpartum hemorrhage occurred in approximately every 87 postpartum women, while in 2022, the frequency had decreased to approximately every 276 postpartum women.

Conclusions. Postpartum hemorrhage remains a significant concern. Effective management requires timely intervention, a comprehensive approach, and individualized intensive care.

Keywords: Postpartum Hemorrhage, Tranexamic Acid, Carbetocin.

Актуальность. В настоящее время послеродовые кровотечения (ПК) являются самыми частыми осложнениями в акушерской практике и основной причиной материнской смертности [1]. Почти у 14 миллионов женщин ежегодно развивается повышенное кровотечение во время родов или в послеродовой период, и более 80 000 женщин умирают в результате послеродового кровотечения, при этом средний интервал от начала ПК до смерти составляет около 2–4 часов [2, 3, 4]. По данным учреждений ООН, каждые две минуты от причин, связанных с беременностью и родами, в мире умирает одна женщина [5]. Существует много причин ПК, наиболее важными из которых являются: атония матки (90%), разрывы шейки матки и/или промежности (5%), задержка плацентарного материала (4%), проблемы со свертываемостью крови, выворот матки, разрыв матки [6]. Более 90% этих смертей не должны были произойти и классифицируются Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как предотвратимые [3]. Почти все (99%) смертей приходится на страны с низким и средним уровнем дохода. Акушерские кровотечения также являются важной причиной материнской смертности в странах с высоким уровнем дохода, где на их долю приходится около 13% материнской смертности [7, 8].

Решение проблемы послеродового кровотечения требует многостороннего подхода, сосредоточенного как на профилактике, так и мерах реагирования предотвращения факторов риска и обеспечения немедленного доступа к необходимому лечению, и эффективного трансфера знаний в данном вопросе. Достижения науки, новые методики борьбы, доказавшие эффективность, должны быть внедрены в практическое здравоохранение без замедления, для повышения результативности борьбы с акушерскими осложнениями [9].

В Дорожной карте по борьбе с проблемой послеродового кровотечения на период 2023–2030 гг., разработанной ВОЗ определены приоритетные направления деятельности, которые включают в себя разработку нового и более широкого руководства по ПК, охватывающего вопросы профилактики, выявления и лечения; проведение исследований для внедрения инноваций и расширения доступа к проверенным вмешательствам; создание нового механизма закупок для улучшения поставок соответствующих лекарственных препаратов и средств; проведение информационно-просветительских кампаний и повышение осведомленности; и обучение кадров и совершенствование работы учреждений на страновом уровне [10].

Целью исследования явилось анализ и динамика частоты послеродовых кровотечений, оценка эффективности проводимых мер по борьбе с послеродовыми кровотечениями, совершенствование организации оказания неотложной медицинской помощи.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ послеродовых кровотечений за последние 5 лет (2018–2022 гг.) по материалам ГКП на ПХВ «Областной перинатальный центр №3» Туркестанской области Республики Казахстан.

ГКП на ПХВ «Областной перинатальный центр №3» является самым крупным родовспомогательным учреждением области, оказывающим все виды перинатальной помощи. Перинатальная помощь в области распределена по приказу регионализации с учетом географических и логистических, материально-технических баз, кадрового потенциала медицинских учреждений области. Областной перинатальный центр №3 покрывает зоной курации города Туркестан, Кентау, районы Сузакский, Отрарский и Сауранские районы области. Общее количество населения по состоянию на 01.01.2024г. – 544 238 человек, из них женщин фертильного возраста 123 224, среднегодовое количество беременных по курируемым зонам в целом составляет 7538. Областной перинатальный центр №3 принимает около 20% от всего количества родов области.

В пятилетней динамике годов анализировалось количество принятых родов, количество послеродовых кровотечений, темпы снижения удельного веса ПК, трансфузионная терапия при ПК, медикаментозное сопровождение борьбы (транексамовая кислота, карбетоцин), расходы лекарственных средств.

При анализе учитывались все формы послеродовых кровотечений без исключения согласно принципу 4Т: тонус, травма, тромбин, ткань, данный тип сплошного исследования выбран для определения общих тенденций в борьбе с послеродовыми кровотечениями, для комплексной оценки эффективности проводимых мероприятий.

Результаты. Традиционно южные регионы Казахстана обеспечивают основной демографический прирост населения. Служба родовспоможения Туркестанской области представлена 22 учреждениями, из них 3 перинатальными центрами, оказывающими 3-й уровень перинатальной помощи, и 19 родильными отделениями при многопрофильных клиниках (12 из них 1 уровня, 7 – 2-го уровня оказания перинатальной помощи).

Для обозначения масштабов проблемы с послеродовыми кровотечениями приводятся данные по Туркестанской области за 2022 г.: согласно ежегодным статистическим данным управления здравоохранения Туркестанской области в 2022 году было принято 57581 родов, из них на 1-вом уровне 14038 (24,4%), на 2-ом уровне – 22444 (39%), на 3-м уровне – 21099 (36,6%). На указанное количество родов было зарегистрировано 738 (1,3%) кровотечений. Основная доля кровотечений составила кровопотери до 1000 мл – 466 (63,1%), более 1000 мл – 272 (36,9%); представляющие значительную угрозу и ощутимый вклад 26,9% (54 из 201) в околопотери (near miss).

Таблица 1 – Динамика показателей ГКП на ПХВ «ОПЦ№3» в 2018–2022 гг.

Год	2018г.	2019г.	2020г.	2021г.	2022г.
Всего родов, из них:	7373	7545	9755	11393	10488
- через естественные родовые пути	5537	5857	7946	9269	8457
- через кесарево сечение	1836	1688	1809	2124	2031
% оперативных родов	24,9	22,4	18,5	18,6	19,4
Послеродовые кровотечения, абс	84	66	58	42	38
Послеродовые кровотечения, %	1,1	0,9	0,6	0,4	0,4

Как видно из таблицы 1, за последние 5 лет в ОПЦ №3 количество родов имеет тенденцию стабильного прироста, что связано с трудовой миграцией внутри страны, приобретением г. Туркестан статуса областного центра. Частота абдоминальных родов имеет тенденцию к снижению с 24,9% до 19,4%, что является результатом целенаправленных мероприятий (систематичный ежемесячный анализ частоты и показаний к кесареву сечению (КС), обоснованности проведения абдоминальных родоразрешений, внедрением в практику перинатального центра метода анализа КС по классификации Робсона) для снижения частоты кесаревых сечений.

Среди всех встречающихся в акушерстве неотложных состояний послеродовые кровотечения представляют наибольшую опасность, заключающейся в быстром развитии критической ситуации, что и определяет важность профилактики и снижения рисков.

За последние 5 лет частота послеродовых кровотечений снизилась в 3 раза – с 11,3 на 1000 родов (84 случая на 7373 родов) в 2018 году до 3,6 на 1000 родов (38 случаев на 10488 родов) в 2022 году.

Рекомендации ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) указывают, что у 1% рожениц с массивной кровопотерей вообще отсутствовали какие-либо факторы риска, исходя из этого утверждения потенциальная опасность возникновения ПК существует после любых родов, и единственный способ ее снижения – круглосуточная готовность стационара к борьбе с ПК [11]. В рамках этой идеологии при ГКП на ПХВ «ОПЦ№3» проводятся систематические групповые тренинги, каскадное обучение, симуляции неотложных состояний для отработки навыков раннего распознавания и командной борьбы с неотложной ситуацией.

Таблица 2 – Сравнительный анализ темпов прироста и снижения послеродовых кровотечений

Год	Количество родов	Количество ПК	Темпы прироста / убыли родов	Темп снижения количества ПК
2018г.	7373	84		
2019г.	7545	66	+ 2,3%	- 21,5%
2020г.	9755	58	+ 22,7%	- 18,2%
2021г.	11393	42	+ 14,4%	- 22,3%
2022г.	10488	38	- 8%	- 9,6%

Нужно отметить, что, если в 2018 г. было принято 7373 родов за 2022 г. было принято 10488 родов что на 3115 родов больше чем 5 лет назад, что свидетельствует о нарастающей нагрузке на службу родовспоможения конкретного перинатального центра и области в целом, но при этом достигнута повышение безопасности родильниц в вопросе грозного осложнения родов, как послеродовое кровотечение.

С 2018 г. по 2022 г. прослеживается отчетливая тенденция снижения абсолютного количества ПК, так в 2018 году послеродовое кровотечение встречалось с частотой у каждой 87 родильницы, то уже в 2022 году частота возникновения послеродового кровотечения у каждой 276, четко демонстрируя эффективность применяемых мероприятий по борьбе с данным осложнением в перинатальном центре (таблица 3).

Таблица 3 – Показатель ПК на 1000 в период с 2018 по 2022 год

Наименование	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Показатель ПК на 1000 родов	11,3	8,7	5,9	3,6	3,6
Частота возникновения ПК у каждой родильницы	87	114	168	271	276

При проведении борьбы с ПК важны не только лечебные, но и организационные мероприятия, оптимизация тактики при послеродовых кровотечениях требует продуманных методических подходов. Все мероприятия выполняют по принципу «от простого к сложному», «от менее инвазивных к более радикальным». Помощь, оказываемая женщинам

с акушерскими кровотечениями, максимально эффективна только при соблюдении определенных тактических стандартов. Протокол «Послеродовые кровотечения» является стандартным документом, где предлагаются алгоритмы и инструменты с доказанной эффективностью, приверженность персонала к использованию которого повышают эффективность борьбы и профилактики ПК, но клинично-диагностические протоколы обновляются с периодичностью не реже 3 лет, поэтому клиницистам необходимо на регулярной основе мониторировать последние данные по доказательной медицине на надежных источниках информации по типу Кохрейновской базы данных. На диаграмме 1 представлена динамика снижения послеродовых кровотечений за 5 лет на фоне изменения объемов применения карбетоцина и транексамовой кислоты.

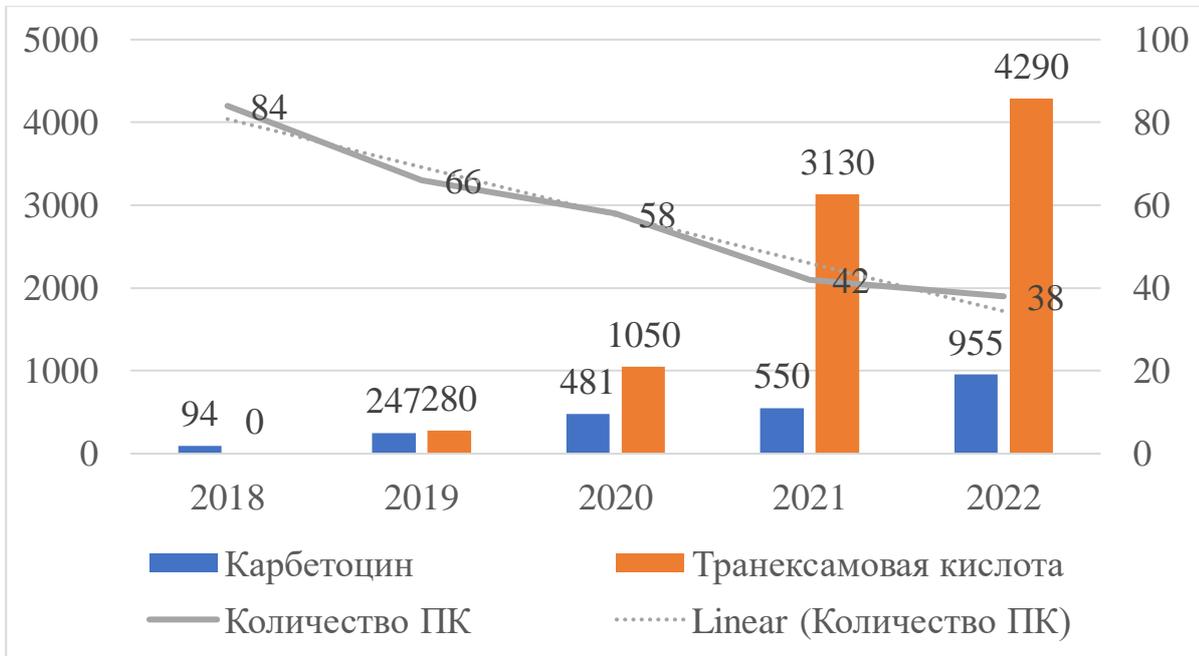


Диаграмма 1 - Медикаментозная поддержка профилактики и борьбы с ПК

В выше указанной диаграмме 1 графически и в цифровом выражении демонстрируется, что внедрение в практику специалистов службы родовспоможения карбетоцина, транексамовой кислоты сопровождается снижением абсолютного количества послеродовых кровотечений, безусловно сокращение количества ПК не является исключительной заслугой лекарственных средств, но медикаментозная составляющая борьбы с ПК является очень важной составляющей.

Группа экспертов, состоящих из 22 международно-признанных профессионалов, выработала стратегии оптимизации раннего выявления и оказания первой акушерской помощи при послеродовом кровотечении во время кесарево сечения: модифицированный международный экспертный консенсус на основе Delphi, при кровопотери в послеродовом периоде 500 мл и более эксперты единогласно рекомендовали о немедленном назначении утеротоников и транексамовой кислоты, обследование для определения этиологии и быстром начале реагирования на конкретные причины [12,13].

Таблица 4 - Трансфузия эритроцитарных компонентов крови с 2018 по 2022 гг.

№		2018г.	2019г.	2020г.	2021г.	2022г.
1	Всего родов	7373	7545	9755	11393	10488
2	Послеродовые кровотечения (абс, %)	84 (1,1%)	66 (0,9%)	58 (0,6%)	42 (0,4%)	38 (0,4%)
3	Эритроцитарная масса (в литрах)	134,2	156,6	143,3	121,3	113,2

Данные, приведенные в таблице 4, свидетельствуют о косвенно положительном эффекте применения транексамовой кислоты, карбетоцина при условии роста количества родов в 2022 году на 3115 по сравнению с 2018 годом, идет снижение объема проводимых трансфузий эритроцитарных компонентов, снижение общего объема влитой эритроцитарной массы на 21 литр, снижения общего количества реципиентов, снижения трансфузионных рисков, что безусловно повышает безопасность пациентов при получении медицинской помощи.

Обсуждение. Антифибринолитические средства широко используются в хирургии для уменьшения кровопотери и необходимости переливания крови. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований антифибринолитических препаратов в плановой хирургии показал, что транексамовая кислота снижает риск переливания крови на треть (ОР 0,62, 95% ДИ: от 0,58 до 0,65) [14,15]. У тех, кому требовалось переливание, транексамовая кислота уменьшала объем переливаемой крови на 1,1 единицы (95% ДИ от 0,64 до 1,59).

Антифибринолитические средства также снижали необходимость повторной операции из-за кровотечения (ОР=0,52; 95% ДИ от 0,40 до 0,69). Доказательств повышенного риска тромботических событий не выявлено [11,16,17,18].

В настоящее время, чтобы снизить объем кровопотери в послеродовом периоде широко применяют активное ведение третьего периода родов, который включает в себя профилактическое введение утеротоников сразу после рождения ребенка, а также активные тракции за пуповину и массаж матки [19,20,21].

Введение окситоцина в третьем периоде родов помогает снизить риск кровопотери на 50%, если кровопотеря свыше 500 мл и на 40%, если кровопотеря свыше 1000 мл [22,23]. При этом также проводились подобные рандомизированные контролируемые исследования, где авторы утверждают, что активные тракции за пуповину и массаж матки не оказывают должного влияния на частоту послеродовых кровотечений [24,25,26].

Наряду с введением окситоцина, в последние годы с целью профилактики кровотечения появились данные о важности применения прогестатических препаратов [27]. Для лечения послеродового кровотечения при продолжающемся кровотечении после введения окситоцина или другого утеротонического препарата при кровотечении, связанном с травмой родовых путей, рекомендуется применять транексамовую кислоту. Также ряд авторов описывают, что на фоне приема транексамовой кислоты наблюдается снижение объема кровопотери после родов и во время кесарева сечения. При этом они предполагают о возможном рутинном применении данного препарата с целью профилактики чрезмерной кровопотери в родах и при кесаревом сечении [6,28]. Такой профилактический подход особенно важно применять в группах риска по развитию кровотечений, например среди женщин с тромбоцитопенией, при миоме матки, низком прикреплении плаценты и т. п. [6,29,30].

Исследование World Maternal Antifibrinolytic Trial (WOMAN) представляет собой крупное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого является количественная оценка влияния раннего введения транексамовой кислоты на смертность, гистерэктомию в период с марта 2010 г. по апрель 2016 г. В исследование было включено 20 060 женщин, которые случайным образом были распределены для приема транексамовой кислоты (n = 10 051) и плацебо (n = 10 009), из которых были включены 10 036 и 9985 соответственно. Смертность от кровотечения была значительно снижена у женщин, принимавших транексамовую кислоту (155 [1,5%] из 10 036 пациентов против 191 [1,9%] из 9 985 в группе плацебо, соотношение рисков [ОР] 0,81, 95% ДИ 0,65-1,00; p=0,045), особенно у женщин, получавших лечение в течение 3 часов после родов (89 [1,2%] в группе транексамовой кислоты против 127 [1,7%] в группе плацебо, ОР 0,69, 95% ДИ 0,52-0,91, p=0,008) [31].

По мнению ряда авторов профилактическое использование транексамовой кислоты, карбетоцина для профилактики кровотечения, снижения объема кровопотери в послеродовом периоде продолжает изучаться и является перспективным направлением в борьбе с ПК [6,18,19,32].

Выводы.

Проблема послеродовых кровотечений остается актуальной в акушерской практике. Для успешного управления послеродовыми кровотечениями необходимы своевременные меры, комплексный подход и индивидуально подобранная интенсивная терапия. Применение транексамовой кислоты и карбетоцина с профилактической целью для уменьшения объема кровопотери и частоты возникновения послеродовых кровотечений рекомендовано многими экспертами. Наше исследование подтверждает их эффективность, что указывает на необходимость включения данных препаратов в арсенал врачей и акушеров для профилактики и контроля послеродовых кровотечений.

Проведение последовательных и своевременных профилактических и лечебных мероприятий позволяет сохранить не только жизнь женщины, но и её репродуктивную и менструальную функции, что подчеркивает важность адекватного подхода к управлению послеродовыми кровотечениями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES:

- 1 Phillips JM, Eppes C, Rodriguez M, Sakamoto S. Traditional uterine tamponade and vacuum-induced uterine tamponade devices in obstetrical hemorrhage management. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023 Feb;5(2S):100739. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100739. Epub 2022 Sep 1. PMID: 36058519.
- 2 Escobar MF, Nassar AH, Theron G, Barnea ER, Nicholson W, Ramasauskaite D, Lloyd I, Chandrharan E, Miller S, Burke T, Ossanan G, Andres Carvajal J, Ramos I, Hincapie MA, Loaiza S, Nasner D; FIGO Safe Motherhood and Newborn Health Committee. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022 Mar;157 Suppl 1(Suppl 1):3-50. doi: 10.1002/ijgo.14116. PMID: 35297039; PMCID: PMC9313855.
- 3 WHO recommendations on the assessment of postpartum blood loss and use of a treatment bundle for postpartum haemorrhage [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023. PMID: 38170808.
- 4 Gallos I, Devall A, Martin J, Middleton L, Beeson L, Galadanci H, Alwy Al-Beity F, Qureshi Z, Hofmeyr GJ, Moran N, Fawcus S, Sheikh L, Gwako G, Osoti A, Aswat A, Mammoliti KM, Sindhu KN, Podeseck M, Horne I, Timms R, Yunas I, Okore J, Singata-Madliki M, Arends E, Wakili AA, Mwampashi A, Nausheen S, Muhammad S, Latthe P, Evans C, Akter S, Forbes G, Lissauer D, Meher S, Weeks A, Shennan A, Ammerdorffer A, Williams E, Roberts T, Widmer M, Oladapo OT, Lorencatto F, Bohren MA, Miller S, Althabe F, Gülmezoglu M, Smith JM, Hemming K, Coomarasamy A. Randomized Trial of Early Detection and Treatment of Postpartum Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2023 Jul 6;389(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa2303966. Epub 2023 May 9. PMID: 37158447.
- 5 World Health Organization. [Electronic resource]: <https://www.who.int/news/item/23-02-2023-a-woman-dies-every-two-minutes-due-to-pregnancy-or-childbirth--un-agencies>
- 6 Felis S. Postpartum Hemorrhage. *AJMCRR* 2023; 2(11): 1-28. <https://ajmccr.com/index.php/pub/article/view/109/107>
- 7 Sobhy S, Arroyo-Manzano D, Murugesu N, et al. Maternal and perinatal mortality and complications associated with caesarean section in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019;393:1973-82. 10.1016/S0140-6736(18)32386-9 - DOI - PubMed DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32386-9
- 8 Akter S, Forbes G, Vazquez Corona M, Miller S, Althabe F, Coomarasamy A, Gallos ID, Oladapo OT, Vogel JP, Lorencatto F, Bohren MA. Perceptions and experiences of the prevention, detection, and management of postpartum haemorrhage: a

- qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Nov 27;11(11):CD013795. doi: 10.1002/14651858.CD013795.pub2. PMID: 38009552; PMCID: PMC10680124. DOI: [10.1002/14651858.CD013795.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013795.pub2)
- 9 Brazil V, McLean D, Lowe B, Kordich L, Cullen D, De Araujo V, Eldridge T, Purdy E. A relational approach to improving interprofessional teamwork in post-partum haemorrhage (PPH). *BMC Health Serv Res.* 2022 Sep 1;22(1):1108. doi: 10.1186/s12913-022-08463-8. PMID: 36050714; PMCID: PMC9438096.
- 10 World Health Organization. A Roadmap to combat postpartum haemorrhage between 2023 and 2030. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081802>
- 11 American College of Obstetricians and Gynecologists District II. Maternal Safety Bundle for Obstetric Hemorrhage. 2015. DOI: [10.1097/AOG.0000000000000869](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000869)
- 12 Pingray V, Williams CR, Al-Beity FMA, Abalos E, Arulkumaran S, Blumenfeld A, Carvalho B, Deneux-Tharaux C, Downe S, Dumont A, Escobar MF, Evans C, Fawcus S, Galadanci HS, Hoang DT, Hofmeyr GJ, Homer C, Lewis AG, Liabsuetrakul T, Lumbiganon P, Main EK, Maua J, Muriithi FG, Nabhan AF, Nunes I, Ortega V, Phan TNQ, Qureshi ZP, Sosa C, Varallo J, Weeks AD, Widmer M, Oladapo OT, Gallos I, Coomarasamy A, Miller S, Althabe F. Strategies for optimising early detection and obstetric first response management of postpartum haemorrhage at caesarean birth: a modified Delphi-based international expert consensus. *BMJ Open.* 2024 May 8;14(5):e079713. doi: 10.1136/bmjopen-2023-079713. PMID: 38719306; PMCID: PMC11086283.
- 13 Zdanowicz JA, Schneider S, Martignoni C, Lamari S, Fuchs A, Daskalakis M, Surbek D. A Retrospective before and after Assessment of Multidisciplinary Management for Postpartum Hemorrhage. *J Clin Med.* 2023 Dec 2;12(23):7471. doi: 10.3390/jcm12237471. PMID: 38068523; PMCID: PMC10707032. DOI: [10.3390/jcm12237471](https://doi.org/10.3390/jcm12237471)
- 14 Franchini M, Mannucci PM. The never ending success story of tranexamic acid in acquired bleeding. *Haematologica.* 2020 May;105(5):1201-1205. doi: 10.3324/haematol.2020.250720. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32336684; PMCID: PMC7193503.
- 15 Hofmeyr GJ. Novel concepts and improvisation for treating postpartum haemorrhage: a narrative review of emerging techniques. *Reprod Health.* 2023 Aug 11;20(1):116. doi: 10.1186/s12978-023-01657-1. PMID: 37568196; PMCID: PMC10422815. DOI: [10.1186/s12978-023-01657-1](https://doi.org/10.1186/s12978-023-01657-1)
- 16 Vogel JP, Outcome of the management of massive postpartum hemorrhage using the algorithm "HEMOSTASIS" Oladapo OT, Dowswell T, Gülmezoglu AM. Updated WHO recommendation on intravenous tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. *Lancet Global Health.* 2018; 6: e18–e19. DOI: [10.1016/S2214-109X\(17\)30428-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30428-X)
- 17 Varatharajan L, Chandharan E, Sutton J, Lowe V, Arulkumaran S. Outcome of the management of massive postpartum hemorrhage using the algorithm "HEMOSTASIS". *Int J Gynaecol Obstet.* 2011 May;113(2):152-4. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.11.021. Epub 2011 Mar 10. PMID: 21396642. DOI: [10.1016/j.ijgo.2010.11.021](https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.021)
- 18 Liu LY, Nathan L, Sheen JJ, Goffman D. Review of Current Insights and Therapeutic Approaches for the Treatment of Refractory Postpartum Hemorrhage. *Int J Womens Health.* 2023 Jun 1;15:905-926. doi: 10.2147/IJWH.S366675. PMID: 37283995; PMCID: PMC10241213. DOI: [10.2147/IJWH.S366675](https://doi.org/10.2147/IJWH.S366675)
- 19 Vogel JP, Oladapo OT, Dowswell T, Gülmezoglu AM. Updated WHO recommendation on intravenous tranexamic acid for the treatment of post-partum haemorrhage. *Lancet Glob Health.* 2018 Jan;6(1):e18-e19. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30428-X. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29100880. DOI: [10.1016/S2214-109X\(17\)30428-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30428-X)
- 20 Alsumadi M, Basha A, AlSumadi A, Obeidat Z, AbuKhalaf B, Suliegan A, Shuwahdi S, AlDeffaie A, AlQaqaa A, Zakaryia A. Tranexamic Acid Use in Obstetric Hemorrhage: Knowledge and Attitude Among Jordanian Obstetricians and Gynecologists. *Cureus.* 2024 Mar 31;16(3):e57360. doi: 10.7759/cureus.57360. PMID: 38694422; PMCID: PMC11061548. DOI: [10.7759/cureus.57360](https://doi.org/10.7759/cureus.57360)
- 21 Shakur H, Beaumont D., Pavord S. et al. Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD012964. DOI: [10.1002/14651858.CD012964](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012964).
- 22 Westhoff G., Cotter A.M., Tolosa J.E. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD001808.
- 23 Deneux-Tharaux C., Sentilhes L., Maillard F. et al. Effect of routine controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour on postpartum haemorrhage: multicentre randomised controlled trial (TRACOR). *BMJ.* 2013;346:f1541
- 24 Gülmezoglu A.M., Lumbiganon P., Landoulsi S. et al. Active management of the third stage of labour with and without controlled cord traction: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;379:1721–1727.
- 25 McDonald S.J., Middleton P., Dowswell T., Morris P.S. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD004074
- 26 Chen M., Chang Q., Duan T. et al. Uterine massage to reduce blood loss after vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013;122:290–295
- 27 Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Apr 18;(4):CD005457. doi: 10.1002/14651858.CD005457.pub4. PMID: 22513931. DOI: [10.1002/14651858.CD005457.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005457.pub4)
- 28 Peitsidis P., Kadir R.A. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12:503–516. DOI: [10.1517/14656566.2011.545818](https://doi.org/10.1517/14656566.2011.545818)
- 29 Gallos I, Williams H, Price M, Pickering K, Merriel A, Tobias A, Lissauer D, Gee H, Tunçalp Ö, Gyte G, Moorthy V, Roberts T, Deeks J, Hofmeyr J, Gülmezoglu M, Coomarasamy A. Uterotonic drugs to prevent postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2019 Feb;23(9):1-356. doi: 10.3310/hta23090. PMID: 30821683; PMCID: PMC6421507. DOI: [10.3310/hta23090](https://doi.org/10.3310/hta23090)
- 30 Parry Smith WR, Papadopoulou A, Thomas E, Tobias A, Price MJ, Meher S, Alfirevic Z, Weeks AD, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Widmer M, Oladapo OT, Vogel JP, Althabe F, Coomarasamy A, Gallos ID. Uterotonic agents for first-line treatment of postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Nov 24;11(11):CD012754. doi: 10.1002/14651858.CD012754.pub2. PMID: 33232518; PMCID: PMC8130992. DOI: [10.1002/14651858.CD012754.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012754.pub2)
- 31 WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017 May 27;389(10084):2105-2116. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4. Epub 2017 Apr 26.

Erratum in: Lancet. 2017 May 27;389(10084):2104. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31220-5. PMID: 28456509; PMCID: PMC5446563. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)30638-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30638-4)
 32 McDonagh F, Carvalho JCA, Abdulla S, Cordovani D, Downey K, Ye XY, Farine D, Morais M, Balki M. Carbetocin vs. oxytocin at elective caesarean delivery: a double-blind, randomised, controlled, non-inferiority trial of low- and high-dose regimens. Anaesthesia. 2022 Aug;77(8):892-900. doi: 10.1111/anae.15714. Epub 2022 Mar 28. Erratum in: Anaesthesia. 2024 Feb;79(2):216-217. doi: 10.1111/anae.16196. PMID: 35343585. DOI: [10.1111/anae.15714](https://doi.org/10.1111/anae.15714)

Вклад авторов: Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

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

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

Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provide.

Сведения об авторах:

№	Ф.И.О.	Должность, место работы	Телефон	Электронная почта
1	Аязбеков Ардак Керимханович	Руководитель ГКП на ПХВ «Областной перинатальный центр №3». PhD, и.о. ассоциированного профессора кафедры «Акушерства и гинекологии» медицинского факультета МКТУ имени Х.А.Ясави	+77022552404	ardak1981@mail.ru
2	Аязбекова Алима Батыровна	Ассистент кафедры «Специальных дисциплин» медицинского факультета МКТУ имени Х.А.Ясави	+77788632204	ardak1981@mail.ru
3	Нурхасимова Раушан Габбасовна	К.м.н, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой «Акушерства и гинекологии» медицинского факультета МКТУ имени Х.А.Ясави	+77016239307	akush.r.g@mail.ru
4	Курманова Алмагуль Медеубаевна	Д.м.н., профессор кафедры «Клинических дисциплин» Школа медицины, Казахский Национальный университет имени Аль-Фараби	+77017616106	alm_kurmanova@mail.ru

Terlikbayeva A.T.¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1777-805X>

Urazbayeva G.G.¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1584-492X>

Ayazbekov A.K.², ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1277-4292>

Abuova G.N.³, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2018>

Taskynova G.N.², ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3169-5610>

Shaimerdenova G.G.³, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5656-0918>

¹Scientific center of obstetrics, gynecology and perinatology, Almaty, Kazakhstan

²Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan

³South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan

CLINICAL COURSE OF SEVERE AND CRITICAL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 AMONG PREGNANT WOMEN

Abstract:

Background. The COVID-19 pandemic, which spread in 2020, is a global problem that humanity has faced. Women during gestation are 3 times more likely to be admitted to the intensive care unit, 2.9 times more likely to need invasive ventilation, 2.4 times more likely to need extracorporeal membrane oxygenation, and 1.7 times more likely to have fatal outcomes than non-pregnant women

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of the birth histories of 92 pregnant women and postpartum women with COVID-19 coronavirus infection at the clinical sites of the Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, perinatal centers in the space of 2020.

Results. All patients with coronavirus infection COVID-19 were young pregnant women from the age of 20 to 42 years, at a gestational age of 12 to 41 weeks, of which at full term (38-41 weeks) - 17 (18.5%), at a period of 30-37 weeks - 45 (48.9%), 21-29 weeks - 25 (27.2%), at 12-17 weeks - 5 (5.4%). One-way analysis of variance (ANOVA) has shown that there are statistically significant differences in the days of hospitalization among the patients, depending on the parity of births ($p < 0.05$). Complications during pregnancy on the part of the fetus were: a threatening state of the fetus was observed among 5 (5.4%), intrauterine fetal death - in 22 (23.9%), premature separation of the normally located placenta (PSNLP) was observed among 3 (3.3%), miscarriage among 2 (2.2%), therapeutic abortion - 1 (1.1%); 28 children (34.2%) were born prematurely, with birth weight from 510g (at 22 weeks) to 3100g (at 37 weeks).

Conclusions. Thus, pregnant women with severe and critically severe forms of COVID-19 were predominantly urban residents, at a gestational age of 30 to 37 weeks, and were multiparous. The risk of complications did not depend on the number of previous births, highlighting the need for special attention to this patient category regardless of their obstetric history.

Keywords: COVID-19, Pregnant Women, Maternal Health, Fetal Development, Antiviral Therapy

Терликбаева А.Т.¹, Уразбаева Г.Г.¹, Аязбеков А.К.², Абуова Г.Н.³,

Таскынова Г.Н.², Шаймерденова Г.Г.³

¹Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан

²Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

³Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан

ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕГІ COVID-19 КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯСЫНЫҢ АУЫР ЖӘНЕ КРИТИКАЛЫҚ КЛИНИКАЛЫҚ АҒЫМЫ

Түйін:

Өзектілігі. 2020 жылы тараған COVID-19 пандемиясы – адамзат бетпе-бет келген жаһандық проблема. Жүкті әйелдер жүкті емес әйелдерге қарағанда реанимация бөліміне түсуі 3 есе, өкпенің жасанды желдетілуіне көрсеткіші 2,9 есе, экстракорпоральды мембранды оксигенацияға көрсеткіші 2,4 есе, өліммен аяқталу ықтималдығы 1,7 есе жоғары болды.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Біз 2020 жылы акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығының клиникалық орындарында, перинаталдық орталықтарда COVID-19 коронавирустық инфекциясы бар 92 жүкті әйел мен босанған науқастың туу тарихына ретроспективті талдау жасадық.

Нәтижелер. COVID-19 коронавирустық инфекциясы бар науқастардың барлығы 20 - дан 42 жасқа дейінгі жүкті әйелдер, жүктілік мерзімі 12 - ден 41 аптаға дейін, оның ішінде толық мерзімде (38-41 апта) -17 (18,5%), 30-37 апта ішінде-45 (48,9%), 21-29 аптада-25 (27,2%), 12-17 апта ішінде-5, (5,4 бір факторлы дисперсиялық талдау (ANOVA)) босану паритетіне байланысты пациенттер арасында ауруханаға жатқызу мерзімдерінде статистикалық маңызды айырмашылықтар бар екенін көрсетті ($P < 0,05$). Ұрықтың жүктілік кезіндегі асқынулары: ұрықтың қауіпті жағдайы 5 (5,4%), ұрықтың құрсақшілік өлімі - 22 (23,9%), қалыпты орналасқан плацентаның мерзімінен бұрын ажырауы 3 (3,3%), түсік - 2 (2,3%) байқалды, медициналық көрсеткіштер бойынша түсік жасау - 1 (1,1%); 28 бала (34,2%) шала туылды, туу салмағы 510 г-нан (22 аптада) 3100 г-ға дейін (37 аптада).

Тұжырымы. Осылайша, COVID-19 коронавирус инфекциясының ауыр және аса ауыр түрімен ауырған жүкті әйелдердің көпшілігі қалалық тұрғындар, жүктілік мерзімі 30-37 апта аралығында болған, көп босанған әйелдер болды. Асқыну қаупі алдыңғы босану санына байланысты емес екені анықталды, бұл акушерлік анамнезіне қарамастан, осы науқас тобына ерекше назар аудару қажеттігін көрсетеді.

Түйінді сөздер: COVID-19, жүкті әйелдер, ана денсаулығы, ұрықтың дамуы, вирусқа қарсы терапия.

Терликбаева А.Т.¹, Уразбаева Г.Г.¹, Аязбеков А.К.², Абуова Г.Н.³,
Таскынова Г.Н.², Шаймерденова Г.Г.³

¹Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии, Алматы, Казахстан

²Международный Казахско-Турецкий университет имени Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан

³Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Казахстан

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ И КРИТИЧЕСКОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 СРЕДИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Резюме:

Актуальность. Пандемия COVID-19, распространившаяся в 2020 году, является глобальной проблемой, с которой столкнулось человечество. Беременные женщины в 3 раза чаще попадают в отделение интенсивной терапии, в 2,9 раза чаще нуждаются в инвазивной вентиляции легких, в 2,4 раза чаще нуждаются в экстракорпоральной мембранной оксигенации и в 1,7 раза чаще имеют смертельный исход по сравнению с небеременными женщинами.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезней 92 беременных женщин с коронавирусной инфекцией COVID-19, находившихся на клинических базах Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии, а также в перинатальных центрах в течение 2020 года.

Результаты. Все пациенты с коронавирусной инфекцией COVID-19 были беременными в возрасте от 20 до 42 лет, на сроке беременности от 12 до 41 недели. Из них 17 (18,5%) были на доношенных сроках (38-41 неделя), 45 (48,9%) — на сроке 30-37 недель, 25 (27,2%) — на сроке 21-29 недель, и 5 (5,4%) — на сроке 12-17 недель. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) показал, что имеются статистически значимые различия в сроках госпитализации среди пациенток в зависимости от паритета родов ($p < 0,05$). Осложнениями во время беременности со стороны плода были: угрожающее состояние плода у 5 (5,4%) женщин, внутриутробная гибель плода у 22 (23,9%) женщин, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) у 3 (3,3%) женщин, выкидыш у 2 (2,3%) женщин, аборт по медицинским показаниям у 1 (1,1%) женщины. 28 детей (34,2%) родились недоношенными, с массой тела при рождении от 510 г (в 22 недели) до 3100 г (в 37 недель) №

Выводы. Таким образом, среди беременных женщин с тяжелой и крайне тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19 преобладали городские жители на сроке беременности от 30 до 37 недель, большинство из которых имели многократные роды. При этом риск осложнений не зависел от количества предыдущих родов, что подчеркивает необходимость особого внимания к данной категории пациенток независимо от их акушерского анамнеза.

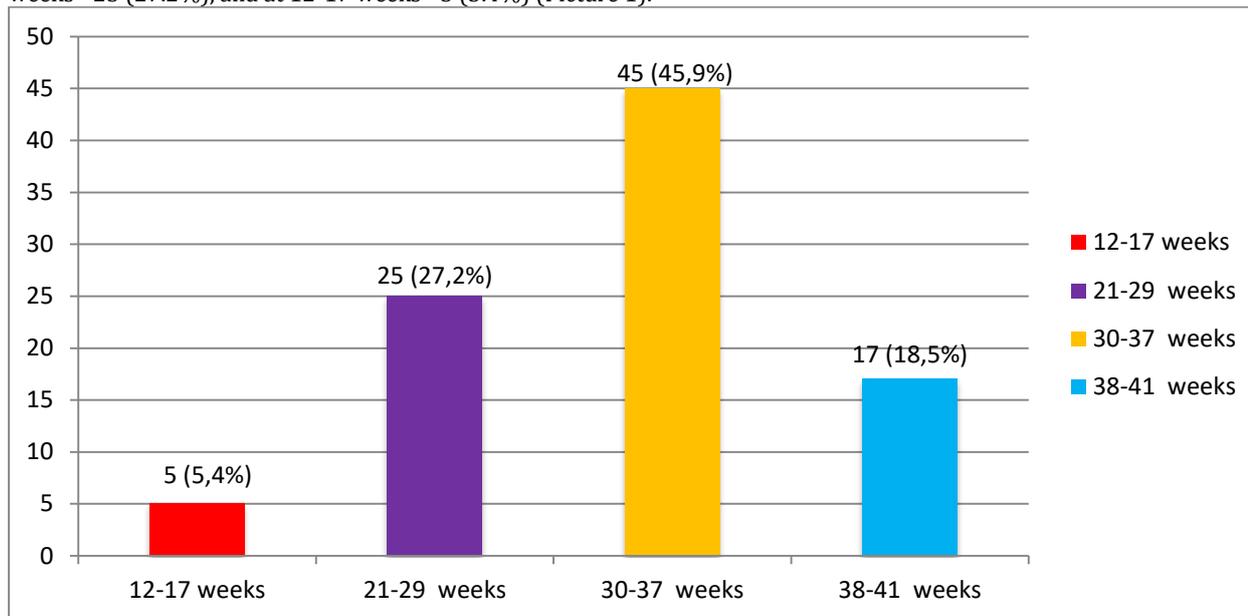
Ключевые слова: COVID-19, беременные женщины, здоровье матери, развитие плода, противовирусная терапия.

Introduction. The COVID-19 pandemic, which spread in 2020, is a global problem that humanity has faced. According to WHO data, as of November 17, 2021, there were 629,959,595 total infections worldwide, of which 6,571,489 people from 186 countries of the world have died [1]. WHO reports that pregnant women infected with the new coronavirus are more likely to experience major complications requiring hospitalization and even artificial lung ventilation. There is still little evidence that COVID-19 affects the course of pregnancy and unborn child's health in its publication dated 03.15.2021 [2,3]. One of the research projects which were held in UK found out that most of the 427 pregnant women examined who were hospitalized with coronavirus infection from March 1 to April 14, 2021 were either in the late second trimester or third trimester [1,2]. A lightning-fast development of a critical condition is possible against the background of a stable course of the disease among pregnant women with coronavirus infection COVID-19 [3]. Women during gestation are 3 times more likely to be admitted to the intensive care unit, 2.9 times more likely to need invasive ventilation, 2.4 times more likely to need extracorporeal membrane oxygenation, and 1.7 times more likely to have fatal outcomes than non-pregnant women [4,5]. Therefore, COVID-19 contributes to more severe illness during pregnancy [5,6]. Confirming this data, analyzing it and obtaining new ones is the task of our research.

Materials and methods of study. We conducted a retrospective analysis of the birth histories of 92 pregnant women and postpartum women with COVID-19 coronavirus infection at the clinical sites of the Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, perinatal centers in Almaty, Shymkent, Aktobe city and in Almaty and Aktobe regions in the space of 2020. Inclusion criteria were cases of coronavirus infection among pregnant women, severe and extremely severe course of COVID-19. Exclusion criteria from the research were pregnancy without COVID-19, mild and moderate severity of the disease among pregnant women. Statistical processing was carried out using the IBM SPSS Statistics 26.0 program by means of the following methods: ANOVA analysis of variance, Kruskal-Wallis test, Spearman and Pearson correlation analysis. Descriptive statistics have also been used.

Results. In the analysis of 92 birth histories of pregnant women with COVID-19 in 2020, the complaints were: cough, respiratory distress, air hunger, fever from 37.5 to 40.0 °C, chest pain, headache, and weakness. At the same time, the main complaints were fever (100%), weakness (83.3%), and cough (66.7%). A positive PCR test was shown in 29.3% (27 patients), code U07.1, the virus was identified in 70.7% (65 patients), code U07.2, the virus was not identified, of which with the established clinical diagnosis "Respiratory diseases, complicating pregnancy, childbirth, and the postpartum period" – 22.8% (21 patients), pneumonia - community-onset, bilateral, polysegmental, total, and without specifying the pathogen – 19.6% (18 patients), with the diagnosis: "Other viral diseases, complicating pregnancy, childbirth, and the postpartum period" – 16.3% (15 patients) of cases, unspecified coronavirus infection – 5.4% (5 patients), and coronavirus infection, the virus was not identified in 10.9% (10 patients). When analyzing the seasonality of coronavirus infection and COVID-19, it is noteworthy that the peak incidence was in July 2020 - 59 cases (64%) out of 92 analyzed, when the number of infected pregnant women increased sharply, which corresponds to the general epidemiological situation in the Republic of Kazakhstan, in this period, the number of cases reached its highest value, amounting to 1962 new cases per day in the country (statistics from 07.09.2020) [7].

All patients with coronavirus infection COVID-19 were young pregnant women of the age of 20 to 42 years, at a gestational age of 12 to 41 weeks, of which at full term (38-41 weeks) - 17 (18.5%), at a period of 30-37 weeks - 45 (45.9%), 21-29 weeks - 25 (27.2%), and at 12-17 weeks - 5 (5.4%) (Picture 1).



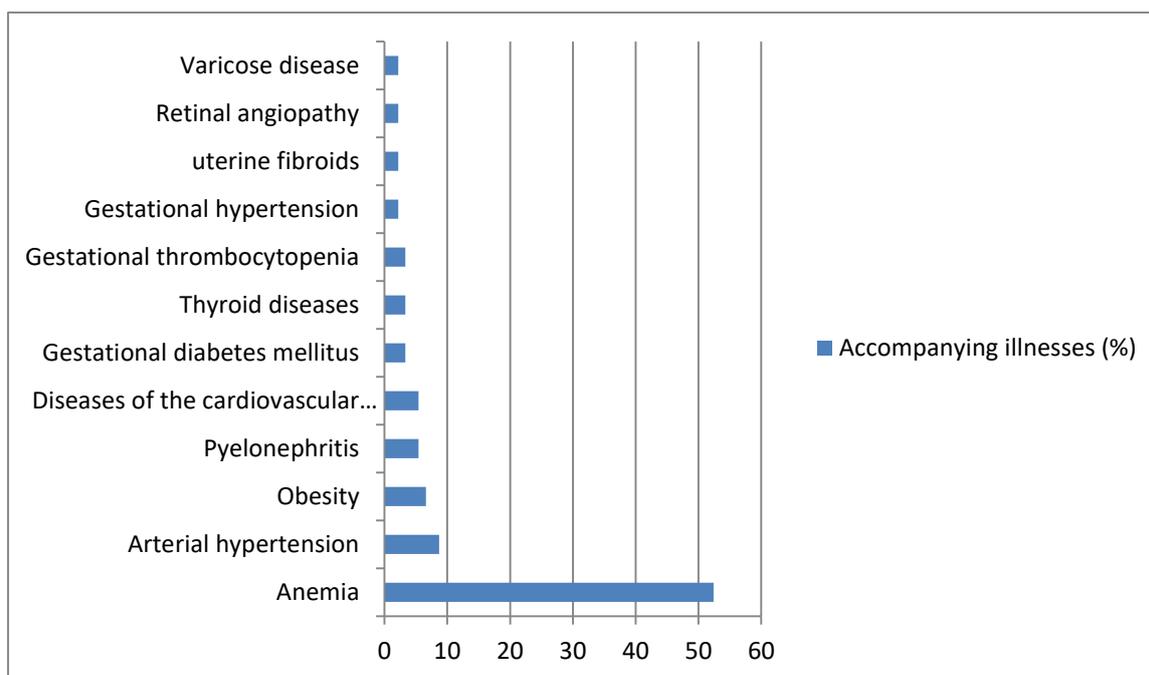
Picture 1 – Allocation of women by gestational age

It should be noted that most of the affected women were in the gestation period of 30-37 weeks, which is apparently associated with an increasing stress on the mother's body, due to a sharp increase in the weight of the intrauterine fetus and an increasing stress on the cardiovascular and respiratory systems of the mother and the needs of the quickly growing fetus in this period of pregnancy.

According to our observations, most of the pregnant women who were affected with COVID-19 were mainly urban residents - 68.5% (63 cases), village residents - 31.5% (29 cases), while the vast majority were residents of Shymkent city - 16 (17.4%), Almaty region - 10 (10.9%), and Aktobe city and region - 9 (9.8%), which has no connection with the number of births, where the leader is the Turkestan region (61,207 thousand births in 2020), but probably it is connected to the population density in the region of residence.

In a retrospective analysis of 92 birth histories of pregnant women who were affected with COVID-19 during pregnancy, 90 (97.8%) were hospitalized, 2 (2.2%) stayed at home, treated on an outpatient basis, remotely, without effect. 2 (2.2%) pregnant women were hospitalized in a planned manner, at 38 and 35 weeks of gestation, respectively, one with long-lasting arterial hypertension, with predominant heart damage without heart failure, and the second - with gestational hypertension - for early delivery; the remaining pregnant women were hospitalized on an emergency basis. On the first day of the disease, 23 (25%) women were hospitalized, on the second day - 11 (12%), on the third or more days - 31 (33.7%), and 27 (29.3%) women - there is no indication on which day of illness the patient was taken to a medical facility. Based on the data obtained, one can observe late hospitalization of pregnant women who, for various reasons, preferred to be treated at home. Bed-days spent - from 1 to 39 days (Me = 7.00; Q1-Q3 = 3.00-11.0), including treatment in the intensive care unit

61 (66.3%) of 92 pregnant women suffered from concomitant pathology, including iron-deficiency anemia (IDA) - 32 (52.4%), of which severe anemia - 5 (15.6%), moderate - 17 (53.2%), mild - 5 (15.6%). 5 pregnant women (5.4%) suffered from concomitant chronic pyelonephritis, 8 pregnant women (8.7%) had chronic arterial hypertension, 2 pregnant women (2.2%) had gestational hypertension, 3 (3.3%) had gestational diabetes mellitus, gestational thrombocytopenia - 3 (3.3%), with thyroid disorders (autoimmune thyroiditis, follicular adenoma, vernacular, microfollicular goiter) - 3 (3.3%), uterine fibroids, retinal angiopathy, variceal disease, chronic tonsillitis, cholelithiasis - 2 (2.2%) (Picture 2).



Picture 2 - Concomitant extragenital disease among pregnant women with COVID-19

It should be noted that when determining the body mass index, BMI was within the normal range (from 18.5 to 24.9) among 19 (20.7%) of 92 pregnant women, against 73 (79.3%) for overweight, while obesity (BMI>30) - 27 (29.3%), the causes of which were probably physical inactivity, which arose against the background of compliance with isolation and strict quarantine measures, along with unbalanced nutrition. The average height of the studied patients was 162 cm, weight - 75.4 kg. Blood pressure at admission was in the range of 80/50 mm Hg up to 230/124 mm Hg. Heart rate (HR) ranged from 66 to 187 beats/min, maximum, respiratory rate (RR) at admission varied from 16 to 44 bpm. Saturation (SpO2) with atmospheric air upon admission was below critical 92 among 47 (51%) pregnant women with COVID-19. All of them were connected to oxygen therapy, up to artificial lung ventilation (ALV), which, according to the literature, confirms the need for mechanical ventilation among pregnant women 3 times more often than among non-pregnant women [3].

As mentioned earlier, all pregnant women with COVID-19 from 20 to 41 years old (Me = 35.0; Q1-Q3 = 38.0-21.0), of which Primigravida - 6 (6.5%), recurrent pregnancy - 86 (93.5%), of which: the second pregnancy - 23 (25%), the third pregnancy - 16 (17.4%); fourth - 21 (22.8%); fifth - 17 (18.5%); sixth or more pregnancies - 9 (9.8%).

Parity of births - 11 (12%) women would be giving birth for the first time, the second - 12 (13%), the third - 25 (27.2%), fourth - 22 (23.9%), fifth - 5 (5.4%), and 17 patients (18.5%) each - there is no data on the history of childbirth (Table 1).

Table 1 - The number of hospitalization days depended on the parity of births of pregnant women with COVID-19

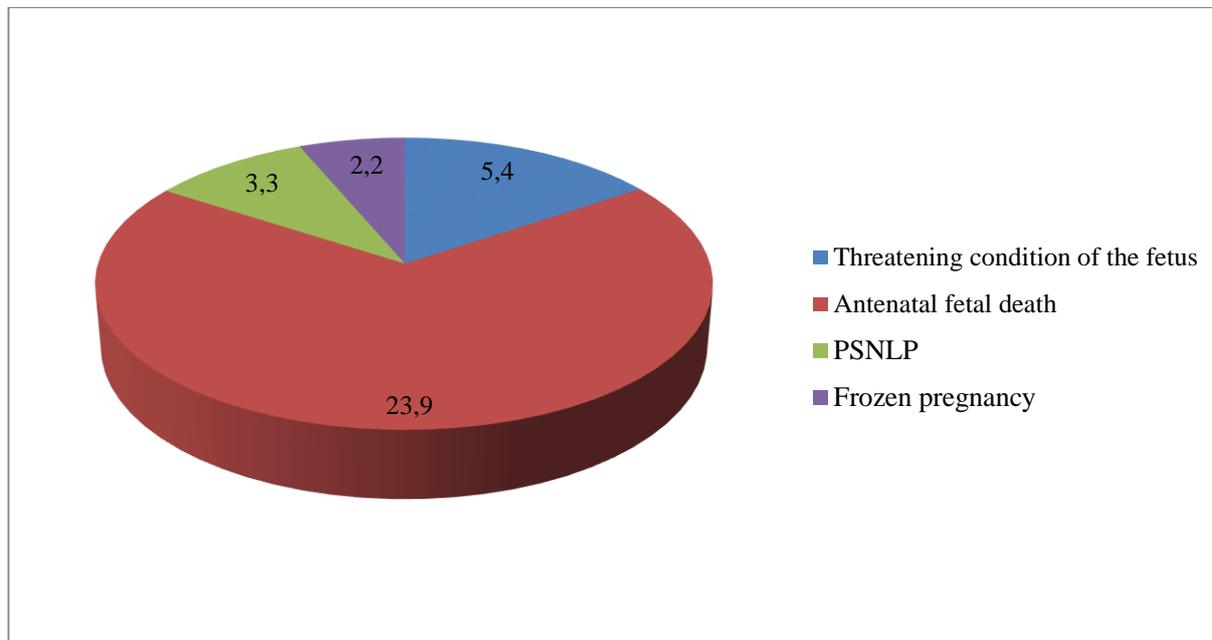
Parity of births	The number of hospitalization days				p
	M±SD	95% CI	min	max	
1	2,8±4,5	1,88-7,55	1	12	0,023*
2	3,1±2,4	1,37-4,83	1	7	
3	4,7±4,0	2,71-6,73	1	12	
4	4,0±4,3	1,50-6,50	1	14	
5	15,2±10,2	1,05-31,55	7	30	
6	6,0		6	6	
7	7,0		7	7	

* Differences in indicators are statistically relevant (p<005)

One-way analysis of variance (ANOVA) has shown that there are statistically relevant differences in the days of hospitalization among the patients, depending on the parity of births (p<0.05).

Complications during pregnancy on the part of the fetus were: a threatening state of the fetus was observed among 5 (5.4%), intrauterine fetal death - in 22 (23.9%), premature separation of the normally located placenta (PSNLP) was observed among

3 (3.3%), miscarriage among 2 (2.2%), therapeutic abortion - 1 (1.1%) (Picture 3.); 28 children (34.2%) were born prematurely, with birth weight from 510 g (at 22 weeks) to 3100 g (at 37 weeks). Using the Kruskal-Wallis test, it was found that there were no statistically relevant differences in fetal complications in the subjects of research depending on the parity of childbirth ($p=0.737$).



Picture 3 - Fetal complications in pregnant women with COVID-19

Caesarean section was performed to 43 (46.7%) pregnant women, which practically does not differ from the rate of operative delivery in the group of pregnant women, non-COVID-19 patients, suffering from severe extragenital pathology and accounting for 47.1% (in 2020, according to the "SCOaG"). At 38-41 weeks of gestation, there were 18 (19.6%) out of 92 patients with COVID-19, of which 4 (4.3%) were delivered by caesarean section. The literature of 2020 presents data on an increase in the frequency of caesarean sections among pregnant women with COVID-19 due to the development of fetal distress syndrome [8].

During the analysis, it was found that the threatening state of the fetus, fetal distress was observed among 6 (6.5%) cases. Low body weight (<2500 g) was observed among children of 29 (31.5%) patients with COVID-19. 22 (24%) pregnancies out of 74 (80.4%) women with a gestational period of up to 37 weeks ended in intrauterine fetal death, a miscarriage in the early stages of 15 and 17 weeks, respectively - 2 (2.2%), therapeutic abortion at 12 weeks for medical reasons - 1 (1.1%). Childbirth before 37 weeks of gestation occurred among 45 women (48.9%). Apgar scores (at the first and fifth minutes) - 7-8 points had gained 14 (15.2%) out of 40 (43.5%) newborns live births.

Blood loss during childbirth in a physiological volume (up to 350 ml) was observed among 17 postpartum women (18.5%), over 350 ml - 29 (31.5%), the maximum volume of blood loss of 3200 ml had a patient with PSNLP, per acute DIC and intrauterine fetal death at 30-31 weeks of gestation.

Clinical and laboratory findings consistent with COVID-19 include lymphopenia, prolonged clotting time, elevated LDH, ALT, AST, D-dimers, neutrophilia, and eosinophilia, high levels of CRP and troponins, including rapid response troponin [8]. According to the recommendation of the clinical protocol "Coronavirus infection (COVID-19) among pregnant women, parturient women, and postpartum women", in the writing of employees of the JSC "Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology", Almaty, took an active part, it is also necessary to diagnose the immunoinflammatory syndrome and cytokine storm study of biomarkers - procalcitonin and interleukin-6, which significantly increase under these circumstances [9].

When examining the results of laboratory data of the described patients with coronavirus infection COVID-19, lymphopenia was observed among 46 (50%), an increased level of D-dimer over 250 ng/mg was among 15 patients (16.3%), ALT was increased among 18 (19.6%), AST among 31 (33.7%), PTI among 11 (12%), creatinine over 90 $\mu\text{mol/L}$ among 15 patients (16.3%), thrombocytopenia among 36 (39.1%), thrombocytosis among 5 (5.4%), hemoglobin below 120 g/L - 64 (69.6%), leukocytosis - 50 patients (54.3%), up to 69 $\times 10^9/\text{L}$, increased ESR - 56 (60.9%), reaching 63 mm/hour, an increase in the number of neutrophils - 14 (15.2%). An increase in the level of fibrinogen was observed among 23 patients (25%). According to the literature data, the blood of pregnant women has an increased tendency to clot, which is associated with the need to quickly stop bleeding after childbirth. A similar effect is caused by the causative agent of coronavirus infection - SARS-CoV2. Consequently, pregnant women have an increased risk of thrombosis, which is one of the main causes of death from COVID-19 [10]. Our data demonstrate laboratory changes typical to COVID-19, including lymphopenia, increased AST, ALT, CRP, D-dimer, neutrophilia that occurred in the studied cases.

The clinical appearance of COVID-19 is like that of ARVI. During pregnancy, the upper respiratory tract, as a rule, hypertrophies due to high levels of estrogen and progesterone, and limited expansion of the lungs makes a pregnant woman susceptible to respiratory infections [11]. That is why a coronavirus infection, proceeding under the cloak of a common ARVI, can lead to such complications as the development of severe pneumonia, progressing in some cases to the development of

acute respiratory distress syndrome, disseminated intravascular coagulopathy, renal failure, secondary bacterial infection, sepsis, and death. In connection with the above, early disclosure of coronavirus infection COVID-19, timely diagnosis, and early treatment can improve pregnancy outcomes and reduce potential obstetric complications, such as miscarriage, growth and developmental delay of the fetus, and preterm birth [3, 12,13,14]. Accordingly, in a retrospective analysis of COVID-19 complications in consonance with the birth histories of 92 patients, acute respiratory distress syndrome (ARDS) developed among 35 patients (38%), severe pneumonia among 42 (45.7%), Multi-Organ System Failure (MOSF) - among 12 (13%) cases, DIC - among 1 (1.1%), acute renal failure - 2 (2.2%), sepsis - 3 (3.3%), thromboembolic of pulmonary artery - 10 (10.9%) cases, and acute cerebrovascular accident (ACC) - 2 (2.2%) cases. According to literature data, pregnancy complications can be caused by direct exposure of the virus to a woman, severe cases of infection are associated with an increase in the level of cytokines, such as interleukins 2, 7, 10, as well as increased synthesis of granulocyte colony stimulating factor, a protein induced by gamma interferon, monocyte chemoattractant protein-1, macrophage inflammatory protein 1-alpha, and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) [13]. In pregnant women, especially in the first and third trimesters, an increase in the activity of cytokines induced by SARS-CoV-2 may lead to a more severe inflammatory process. In addition, the onset of maternal inflammation because of viral infection during pregnancy may affect some aspects of fetal brain development and a wide range of neuronal dysfunctions and behavioral disorders that are recognized later in the postnatal period [15-20].

It should be emphasized that the retrospective analysis of patients' birth history with coronavirus infection COVID-19 includes data in the period of 2020, when the country had not yet developed and approved the clinical protocol "Coronavirus infection among pregnant women, parturient women, and postpartum women" and there was no single approach to the use of drugs for the treatment of COVID-19 among pregnant women.

Antiviral therapy has been received by 33 (35.9%) pregnant women, while oseltamivir was used among 12 (13%), lopinavir in combination with ritonavir has been used among 21 (22.8%). Antihypertensive therapy - 35 (38%), of which methyldopa has been used among 10 (10.9%), loop diuretics - 17 (18.5%), and magnesia therapy - 12 (13%). Anticoagulant therapy has been used among 65 (70.7%) of patients, antiplatelet therapy has been performed among 41 patients (44.6%). 75 (81.5%) patients received antibacterial therapy with broad-spectrum drugs of the group of cephalosporins, carbapenems, macrolides, tricyclic glycopeptides (Vancogen), aminoglycosides, III generation fluoroquinolones, etc. Glucocorticosteroid therapy has been received by 66 (71.7%) pregnant women with COVID-19, dexamethasone - 51 (55.4%), and prednisolone-22 (23.9%) (Table 2).

Table 2 – Treatment of COVID-19 in pregnant women

Conducted therapy		Abs.	%
Antiviral	Lopinavir + ritonavir	12	13
	Oseltamivir	21	22,8
	Methyldopa	10	10,9
	Loop diuretics	17	18,5
	Magnesia therapy	12	13
Anticoagulant therapy		65	70,7
Antiplatelet therapy		41	44,6
Antibacterial therapy		75	81,5
Glucocorticosteroid therapy 73 - 79.3%	Dexamethasone	51	55,4
	Prednisolone	22	23,9

Conclusions. Based on the foregoing, it can be concluded that all young pregnant women who were taking ilium with COVID-19 coronavirus infection, most of whom are urban residents, were pregnant around 30 to 37 weeks, multigravida, and the risk of complications did not depend on the parity of childbirth. Whereas the number of bed-days spent had a direct correlation with the parity of births and increased, judging by the data, from the first birth to the next. All patients were hospitalized in the late stages of the disease, on an emergency basis for 3 or more days, before hospitalization they were on outpatient remote treatment, most of them had concomitant diseases, 79% were overweight, and with the addition of formidable complications were connected to ALV. Pregnancy ended unsuccessfully among a third of patients, in 24% with intrauterine fetal death, 50% of births ended with a caesarean section, on an emergency basis, 34% of children were born prematurely, with low body weight at gestational age. Laboratory data confirms the main indicators consistent with COVID-19, as well as the opinion of our international colleagues that among pregnant women, coronavirus infection leads to a more severe inflammatory process than among non-pregnant women of the same age group, especially if the pregnant woman suffers from overweight and concomitant extragenital pathology.

Despite the lack of reliable evidence of vertical transmission of COVID-19 from mother to child, it is possible that even if the virus does not reach the fetus, then the systemic inflammation that has arisen in response to a viral infection may affect its developmental processes. As the pandemic continues, our goal is early diagnosis, timely hospitalization, and individualized treatment of pregnant women with COVID-19 and the development of new measures for planning, preventing, and managing pregnancy, which is the task of our research in a large multidisciplinary team of specialists, at the forefront of maternal and child health.

REFERENCES

- 1 World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report 22 (11 February 2020). [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf>.
- 2 Our World in Data. [Electronic resource]. – Mode of access: <https://ourworldindata.org/explorers/covid>

- 3 Hong L, Smith N, Keerthy M, Lee-Griffith M, Garcia R, Shaman M, Goyert G. Severe COVID-19 infection in pregnancy requiring intubation without preterm delivery: A case report. *Case Rep Womens Health*. 2020 May 7;27:e00217. doi: 10.1016/j.crwh.2020.e00217. PMID: 32382516; PMCID: PMC7204648. K. Narang, E. A. L. Enninga, M. D. Gunaratne et al., "SARSCoV-2 infection and COVID-19 during pregnancy: a multidisciplinary review," *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 95, no. 8, pp. 1750–1765, 2020. DOI: [10.1016/j.mayocp.2020.05.011](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.011)
- 4 Arora D, Rajmohan KS, Singh S, Nair V, Barui S, Dey M, Kumar A. Correlation between placental histopathology and perinatal outcome in COVID-19. *Tzu Chi Med J*. 2022 Jan 10;34(3):329-336. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_233_21. PMID: 35912058; PMCID: PMC9333102 DOI: [10.4103/tcmj.tcmj_233_21](https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_233_21)
- 5 Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, Nahabedian J, Anderson K, Gilboa SM. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 26;69(25):769-775. doi: 10.15585/mmwr.mm6925a1. PMID: 32584795; PMCID: PMC7316319.
- 6 6. Ganikyzy Shaimerdenova G, Narkenovna Abuova G, Nalibekkyzy Kulbayeva S. "Features of the course of severe and critical COVID-19 in pregnant women: A prospective cross-sectional study," *Int J Reprod BioMed* 2024;22:1–6. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v22i3.16167>
- 7 7. Data of the committee for sanitary and epidemiological control of the city of Shymkent, 2022. Available at: <https://www.gov.kz/memleket/entities/departament-kkbtu-shymkent?lang=ru07/16/2022>.
- 8 8. Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, Zheng C. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Jul;215(1):127-132. doi: 10.2214/AJR.20.23072. Epub 2020 Mar 18. Erratum in: *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Jul;215(1):262. doi: 10.2214/AJR.20.23388.
- Coronavirus infection (COVID-19) in pregnant women, women in labor and postpartum. Clinical protocols of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan dated January 14, 2021. Protocol No. 126. 11/86. https://online.zakon.kz/Document/doc_id=37714626.02.11.2022
- 10 Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol*. 2020 Jun;139:103122. doi: 10.1016/j.jri.2020.103122. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32244166; PMCID: PMC7156163.
- 11 Abuova G, Ayazbekov A, Nurkhasimova R, Shaimardenova G, Kulbaeva S, Nurmagambet S. Asymptomatic forms of COVID-19 in pregnant women: long-term consequences. *Int J Infect Dis*. 2022 Mar;116:S46. doi: [10.1016/j.ijid.2021.12.110](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.110)
- 12 Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S, Sabbour M, Gebriil S, Nasser M, Kamel M, Amir A. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020 Jul;150(1):47-52. DOI: [10.1002/ijgo.13182](https://doi.org/10.1002/ijgo.13182)
- 13 Kumar D, Verma S, Mysorekar IU. COVID-19 and pregnancy: clinical outcomes; mechanisms, and vaccine efficacy. *Transl Res*. 2022 Aug 12;S1931-5244(22)00180-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2022.08.007>.
- 14 Shaimerdenova G G, Abuova G N, Saltanat S, Baimbetova S, Aidana A. Remdesivir Antiviral Therapy in Pregnant Women with COVID-19. *Arch Clin Infect Dis*. 2023;18(1):e132803. <https://doi.org/10.5812/archcid-132803>
- 15 Karakoyun A, Bahadır Yılmaz E, Yüksel A. Relationship between coronavirus anxiety, resilience, and attitudes toward complementary and alternative treatment among patients admitted to the COVID-19 Outpatient Clinic. *J Clin Med Kaz*. 2024; 21(1): 61–66. <https://doi.org/10.23950/jcmk/14272>.
- 16 Ayazbekov A, Nurkhasimova R, Kulbayeva S, Bolat K, Kurmanova AM, Yeskarayeva A, et al. Features of pregnancy, childbirth and postpartum period of young mothers. *Electron J Gen Med*. 2020; 17: em260. <https://doi.org/10.29333/ejgm/8459>
- 17 Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: What obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 222: 415–426. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>.
- 18 Ismail NF, Rahman AE, Kulkarni D et al Incidence and outcome of SARS-CoV-2 reinfection in the pre-Omicron era: A global systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2023; 13: 06051. <https://doi.org/10.7189/jogh.13.06051>.
- 19 Van den Berg P, Schechter-Perkins EM, Jack RS et al Effectiveness of 3 Versus 6 ft of Physical Distancing for Controlling Spread of Coronavirus Disease 2019 Among Primary and Secondary Students and Staff: A Retrospective, Statewide Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021; 73(10): 1871–1878. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2022; 74(6): 1127–1129. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab230>.
- 20 Chen T., Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar 31;368:m1295. doi: 10.1136/bmj.m1295. Erratum for: *BMJ*. 2020 Mar 26;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
- 21

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provide

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов: Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Information about authors:

№	Full name	Position, place of work	Telephone	Email
1	Terlikbayeva Aigul	Deputy Chairman of the Board for Scientific and Strategic Development Scientific center of obstetrics, gynecology and perinatology, Almaty, Kazakhstan	+77018058880	aigultrk@mail.ru
2	Urazbayeva Gulfairuz	Chairman of the Management Board Scientific center of obstetrics, gynecology and perinatology, Almaty, Kazakhstan	+77717728677	gulffa@mail.ru
3	Ayazbekov Ardak	Head of the GKP at the Regional Perinatal Center №3. PhD, Acting Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Medical Faculty of the Kh.A. MKTU.Yasavi	+77022552404	ardak1981_@mail.ru
4	Abuova Gulzhan	Department of Infectious Diseases and Dermatovenereology "South Kazakhstan Medical Academy", Shymkent, Kazakhstan		dr.abuova@gmail.com
5	Taskynova Gulzhaukhar	PhD doctoral student, International Kazakh-Turkish University named after Ahmed Yasawi, Turkestan,	+77011438001	gulzhaukhar.taskynova@ayu.edu.kz
6	Shaimerdenova Gulbanu	Department of Infectious Diseases and Dermatovenereology "South Kazakhstan Medical Academy", Shymkent, Kazakhstan	+77478470680	Gulbanu1008@mail.ru

Получена: 18.07.2024/ Принята: 22.09.2024/ Опубликовано online: 28.09.2024

УДК 618.155.194.8-055.26

DOI: [10.26212/2227-1937.2024.26.13.003](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2024.26.13.003)

Т.А.Кожобекова¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9479-3678>

А.Т.Анисова¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6172-6497>

А.К.Алпысбаева¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0372-0376>

Е.Ермухамет¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0548-4325>

А.М. Әлі¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0834-8532>

А. Маратқызы², ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5492-6584>

¹С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан

²ШЖҚ КМҚК «№4 Қалалық емханасы» Алматы, Қазақстан

ҚАЗІРГІ АКУШЕРЛІК ІСІНДЕ ҚАЙТАЛАНАТЫН КЕСАР ТІЛІГІ ОТАСЫНЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Түйін. Мақаланың өзектілігі: Кесар тілігі — әлемдегі ең көп таралған операция және соңғы он жылдықтарда тұрақты түрде өсу үрдісі байқалды. Бүкіл әлемде, кесар тілігінің жасалу жиілігі, барлық абдоминалды оталардан асып түседі. Кәзіргі акушерлік ісінде кесар тілігі үлкен маңызға ие, өйткені асқынған жүктілік пен босану кезінде ана мен баланың өмірін сақтауға мүмкіндік береді.

Мақалада бақылаудағы әйелдердің жүктілік ағымын, кесар тілігі отасына көрсеткіштердің құрылымы берілді. Бір рет кесар тілігін жасаған жүкті әйел келесі жүктілікте операция жасау ықтималдығы жоғары болғандықтан, қайталанып жасалған отаға сараптама жасалынды. Босану мерзімі, ықтималды қауіптер, нәресте жағдайы атап өтілді.

Зерттеу мақсаты. Кесар тілігінен кейін жатырда бір немесе бірнеше тыртығы бар әйелдердің хирургиялық босану нәтижелеріне талдау жүргізу.

Зерттеу материалдары мен әдістері. 200 босану тарихына ретроспективті талдау жасалды, оған 2022-2024 жылдар аралығында, Алматы қаласы «№4 қалалық емханасында» бақыланып және қызмет көрсету аймағы бойынша перзентхананың үшінші деңгейінде қайталанып кесар тілігі жасалынған әйелдер алынды.

Ақпаратты іздеу: Интернет желісінде, PubMed дерекқорында, Қазақстан, Ресей Федерациясы және шетел әдебиетінің деректері кілт сөздер бойынша жүргізілді.

Нәтижелер мен талқылаулар. Зерттелген жүкті әйелдердің 57,5%-ы бір рет, 32,5%–екі рет, 6% және 4% сәйкесінше үш және төрт рет кесар тілігін жасатқан.

Экстрагениталдық аурулардан жиі кездескені темір тапшылықты анемия болды (52,5%), зәр шығару жүйесінің аурулары (23%), созылмалы артериалды гипертензия (16%), эндокринді аурулар (15%). Гинекологиялық аурулардан: жатыр мойнының патологиясының кездесу жиілігі 19,5%, жатырдың даму аномалиясы 2% жиілікпен кездесті. Алдыңғы жүктілік ағымы 66,5% асқынуден өтіп, келесі жүктілікке қауіп-қатерлі жағдай тудырды. Осы жүктілік те асқынуден өтті – созылмалы аурулардың өршуі, ұрықтың өсуінің кідіруі 5%, қағанақ суының көлемінің өзгеруі 6%-ды құрады. Жүктілік ағымында күрделі асқынуды – преэклампсия 7%, оның ішінде преэклампсияның ауыр дәрежесі 2% орын алды. Әйелдердің 86,5%-на 39 аптада жоспарлы кесар тілігі жасалды, ал 13,5% мезгілден бұрын хирургиялық жолмен босандырылды, 1% босанушылар, анамнезде бір кесар тілігі барлар, табиғи жолмен босандырылды. Мезгілінен бұрын және анамнезінде бір рет кесар тілігі бар босанушыларға қайталап ота жасауға келесі көрсеткіштер себеп болды: 67,1%-да ана мен ұрықтың көрсеткіштерінің жиынтығы болса, ал 32,9% жүктіліктің асқынуден байланысты болды.

Қорытынды. Қайталанып жасалған кесар тілігінің ерекшелігі – ота кезіндегі іш қуысында жабысу процесстері орын алды, соған байланысты нәрестелердің 89% операция басталғаннан кейін 7 минут ішінде, ал 11% 10 минут ішінде шығарып алынды. Жаңа туған нәрестелерден 6,5% әртүрлі деңгейдегі асфиксиямен дүниеге келді, олар бірер тәулік қарқынды терапия бөлімінде бақыланып, аналарымен бірге үйге шығарылды.

Жасалған отанының ұзақтығына мән берсек, анамнезінде 2 рет кесар тілігі жасалғандарда ота 31-55 минут, 3-4 рет кесар тілігі жасалғандарда 80 минутқа созылды.

Үш және одан көп кесар тілігі жасалған босанушыларда акушерлік қан кету ≥ 1000 мл 3 әйелде (1,5%) кездесті, бұл жағдайда консервативтік терапия, гемотрансфузия, хирургиялық гемостаз жүргізіліп, қан кету тоқтатылды.

Біздің ретроспективті клиникалық зерттеуіміз қайталанатын кесар тілігі операциясынан кейінгі жүктілік пен босану кезінде анаға да, жаңа туған нәрестеге де айтарлықтай қауіп төндіретін хирургиялық араласу болып табылады деген қорытынды жасауға мүмкіндік берді.

Түйінді сөздер: жүктілік ағымы, қайталамалы кесар тілігі, жатыр тыртығы, нәресте жағдайы.

Т.А. Кожобекова¹, А.Т.Анисова¹, А.К.Алпысбаева¹, Е. Ермухамет¹,

А.М.Әлі¹, А.Маратқызы²

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан

²КГП на ПХВ «Городская поликлиника №4» г. Алматы, Казахстан

ОСОБЕННОСТИ ПОВТОРНОЙ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЯ В СОВРЕМЕННОМ АКУШЕРСТВЕ

Резюме:

Актуальность: Кесарево сечение – самая распространённая в мире операция и в течение последних десятилетий отмечается неуклонная тенденция к росту, и ее частота превышает все операции на брюшной полости.

В современном акушерстве кесарево сечение имеет большое значение, поскольку позволяет спасти жизнь матери и ребенка при осложненной беременности и родах.

В статье представлено течение беременности, структура показаний к операции кесарево сечение у обследованных женщин.

Проведен анализ повторной операции, сроки родоразрешения, потенциальные опасности и состояние новорожденного.

Цель исследования. Провести анализ исходов оперативного родоразрешения у женщин с одним и более рубцом на матке после операции кесарево сечения.

Материалы и методы исследования. Проведен комплексный клинический и статистический ретроспективный анализ 200 историй родов, куда включены беременные, наблюдавшиеся в поликлинике №4 г. Алматы и рожавшие по району обслуживания в родовспомогательном учреждении третьего уровня в период 2022–2024 годов.

Поиск информации: в сети Интернет, в базе данных PubMed, данные Казахской, Российской Федерации и зарубежной литературы проводились по ключевым словам.

Результаты и обсуждения. Из числа исследованных беременных 57,5% в анамнезе имели кесарево сечение однократно, 32,5% – дважды, а в 6% и 4% случаях подвергались операции кесарево сечение – три и четыре раза соответственно.

Из соматических заболеваний наиболее чаще встречается железодефицитные анемии – 52,5%, на втором месте заболевания мочевыделительной системы – 23%, на третьем месте хроническая артериальная гипертензия – 16% и эндокринные заболевания – 15% случаев.

Из гинекологических заболеваний: частота встречаемости патологии шейки матки составила 19,5% и аномалии развития матки 2%. Предыдущее течение беременности проходило с осложнениями в 66,5%, что создавало опасные условия для последующей беременности.

В 86,5% была проведена повторная операция кесарево сечения в 39 недель, а в 13,5% случаев преждевременные хирургические роды, 1% родильниц, у которых в анамнезе одно кесарево сечение роды закончились через естественные родовые пути.

Показанием к повторной операции кесарево сечения явилась совакупность показаний со стороны матери и плода в 67,1% случаях, а в 32,9% – осложнение беременности.

Заключение. Особенность повторного кесарева сечения состоит в том, что во время операции в брюшной полости обнаружены выраженные спаечные процессы, в связи с чем в 89% случаев новорожденный извлечен в течение 7 минут от начала операции, а в 11% – в течение 10 минут. 6,5% новорожденных родились с асфиксией различной степени тяжести, которые несколько дней находились под наблюдением в отделении интенсивной терапии и в дальнейшем выписывались домой вместе с матерью. Если обратить внимание на продолжительность операции, то она составила 31-55 минут у женщин, перенесших 2 кесарева сечения, и 80 минут у женщин, перенесших 3-4 кесарева сечения.

У родильниц с тремя и более кесарево сечениями акушерские кровотечения ≥ 1000 мл встречались в 3 случаях (1,5%), с целью остановки кровотечения проведены консервативная терапия, гемотрансфузия и хирургический гемостаз, в результате кровотечение остановлено.

Наше ретроспективное клиническое исследование позволило сделать вывод, что повторное кесарево сечение является хирургическим вмешательством со значительным риском как для матери, так и для новорожденного во время беременности и родов.

Ключевые слова: течение беременности, повторное кесарево сечение, рубец на матке, состояние новорожденного.

T.A. Kozhabekova¹, A.T. Anisova¹, A.K. Alpysbayeva¹,
E. Ermukhamet¹, A.M. Ali¹, A. Maratkyzy²

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

²KGP at the RVC "City Polyclinic No. 4", Almaty, Kazakhstan

FEATURES OF REPEATED CESAREAN SECTION OPERATION IN MODERN OBSTETRICS

Abstract:

Background: Cesarean section is the most common surgical procedure worldwide, and its frequency has steadily increased in recent decades, surpassing all other abdominal surgeries. In modern obstetrics, cesarean section is crucial for saving the lives of both mother and child in complicated pregnancies and deliveries. This article presents the course of pregnancy and the indications for cesarean section in the studied women. An analysis was conducted of the reoperation, timing of delivery, potential dangers, and the condition of the newborn.

Purpose of the Study: To analyze the outcomes of surgical delivery in women with one or more uterine scars from previous cesarean sections.

Material and Methods: A comprehensive retrospective clinical and statistical analysis of 200 obstetric histories was conducted. These histories belonged to pregnant women observed at Almaty Clinic No. 4 and who delivered in a third-level obstetric facility between 2022 and 2024. Internet searches were conducted using keywords in the PubMed database to gather information from Kazakhstan, the Russian Federation, and foreign literature.

Results and Discussion: Of the pregnant women studied, 57.5% had a history of one cesarean section, 32.5% had two, and 6% and 4% had three and four cesarean sections, respectively. The most common somatic diseases were iron deficiency anemia (52.5%), followed by urinary system diseases (23%), chronic arterial hypertension (16%), and endocrine diseases (15%).

Gynecological diseases included cervical pathology (19.5%) and uterine anomalies (2%). Previous pregnancies were accompanied by complications in 66.5% of cases, creating risks for subsequent pregnancies.

In 86.5% of cases, repeat cesarean sections were performed at 39 weeks, while 13.5% were premature surgical deliveries. Only 1% of women with a history of one cesarean section delivered vaginally. The indication for repeat cesarean section was a combination of maternal and fetal factors in 67.1% of cases, and pregnancy complications in 32.9%.

Conclusion: A distinctive feature of repeat cesarean section is the presence of pronounced adhesions in the abdominal cavity, leading to the removal of the newborn within 7 minutes in 89% of cases and within 10 minutes in 11%. Asphyxia of varying severity occurred in 6.5% of newborns, requiring intensive care unit observation for several days. The duration of the operation was 31-55 minutes for women with two cesarean sections and 80 minutes for women with three or four. Obstetric bleeding of ≥ 1000 ml occurred in 3 cases (1.5%), requiring conservative therapy, blood transfusion, and surgical hemostasis.

Our retrospective clinical study concludes that repeat cesarean section is a surgical procedure with significant risks for both mother and newborn during pregnancy and childbirth.

Keywords: Pregnancy, Repeat Cesarean Section, Uterus, Scar, Newborn.

Кіріспе. Кесарь тілігі (КТ) – табиғи жолмен босану мүмкін болмаған жағдайда қолданылатын әдіс.

КТ әйелдер мен жаңа туған нәрестелерінің өмірін жүктілік пен босану кезіндегі асқынулардан сақтайтын маңызды акушерлік араласу болып табылады. Көптеген елдерде, кесарь тілігі түрлі себептерге байланысты ғасырдың соңғы жартысында тұрақты түрде өсті [1,2].

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының статистикасына сәйкес, соңғы отыз жыл ішінде кесарь тілігі анағұрлым жиірек пайдаланды – 1990 жылғы 7%-дан 2020 жылы 21%-ға дейін өсті [3,4].

Кесарь тілігі-бұл медициналық көрсеткіштер бойынша қолданылатын, ана мен жаңа туған нәрестенің өлімінің алдын алуға мүмкіндік беретін хирургиялық араласу. Отадан кейін әйелде әр түрлі асқынулар немесе бұғанға дейінгі созылмалы ауруларының өршуі мүмкін. Кесарь тілігі жағдайларының көбеюіне ықпал ететін факторлар күрделі және оларды жою шараларын анықтау қиын, сондықтан бұрын-соңды болмаған өсуі денсаулық сақтаудың маңызды мәселесі болып табылады. Бұл тенденцияны жою үшін дәлелді нұсқаулықтың шұғыл қажеттілігі бар. Кесарь тілігінің жиілігін төмендетуге көмектесетін клиникалық хаттамалар ДДҰ-ның бұрын жарияланған нұсқауларында қарастырылды. Бұл нұсқаулықтың мақсаты- кесарь тілігі жиілігін азайту үшін арнайы жасалған клиникалық араласулар бойынша ғылыми негізделген ұсыныстарды дайындау [5]. Оталанған жатырдың проблемасы қазіргі заманғы акушерлік-гинекологиялық қызметтің өзекті тақырыбы болып табылады. Кесарь тілігі бойынша көрсеткіштердің кеңеюі жатырдағы тыртық диагнозы жиілігінің тұрақты өсуіне әкеледі. Осы диагнозға байланысты асқынулардың спектрі орасан зор және келесі жүктілік кезінде ғана емес, сонымен қатар әйелдің репродуктивті жоспарларын жүзеге асыруынсыз-ақ, эндометриоздың дамуымен, соның ішінде жатыр тыртығының эндометриозымен, созылмалы эндометритпен, тіпті екіншілік бедеулікпен де көрінеді [6].

Оперативті босандыру санының өсуі алғаш босанушы әйелдердің орта жасының өсуі, экстрагениталды және жыныс мүшелерінің аурулары бар, бедеулікке арналған көмекші репродуктивті технология әдістерін қолданушы жүкті әйелдер санының артуы сияқты себептерге байланысты. Бірақ соңғы уақытта оперативті босандыру көрсеткіштерінде жетекші позицияны жатырдағы тыртық алады. Сонымен қатар, екі немесе одан да көп тыртығы бар жүкті әйелдер санының өсуі байқалады. Қазіргі әдебиеттерде екі немесе одан да көп тыртығы бар әйелдерді босандыру тәсілі туралы біртекті пікір жоқ, өйткені тыртық санына және босану әдісіне байланысты ана мен перинаталдық асқынулар жайлы дәлелді зерттеулер жоқ. Тыртығы бар әйелдерге қатысты "алтын ортаны" іздеу жалғасуда, жаңа туған нәресте үшін де, ана үшін де вагиналды босану кезінде асқынулардың пайда болу қаупі жоғары екенін ескере отыра, оперативті жедел босандыру- осы асқынулардан "құтқару операциясы" болып есептеледі [7]. Жатырдағы тыртықтардың негізгі себебі-алдыңғы кесарь тілігі. Мұндай әйелдерде жоспарлы кесарь тілігін жүргізу кезінде де, табиғи жолмен босандыру кезінде де асқынулардың даму қаупі салыстырмалы түрде бірдей. Алайда, жатырда тыртығы бар әйел үшін жатырдың жырталу қаупі, қынаптық босану кезінде оперативті босандыруға қарағанда біршама жоғары екенін атап өткен жөн. Кесарь тілігінен кейін вагиналды босандыру даулы тақырып болып қалуда: дәрігерлер мен босанушы әйелдерге кейінгі жүктілікте босанудың ең тиімді нұсқасын анықтауға көмектесетін сенімді мәліметтер жетіспейді, ал соңғы жылдары көптеген дамыған елдерде вагиналды босану жиілігінің біртіндеп төмендеу үрдісі байқалады [8].

Бүгінгі таңда бір рет кесарь тілігі жасалған әйелдер келесі босану тактикасын өздері таңдай алады. Бұл мәселе көптеген елдерде кесарь тілігі санының пропорционалды емес өсуіне ықпал етуде, дамыған елдерде бұл көрсеткіш 30-50%-ды құрайды. Жатырында тыртығы бар әйелдердің оперативті босандыру кезіндегі асқыну жиілігі 20,5% құрайды [9].

Сондай-ақ, кесарь тілігінен кейін жатырдың дұрыс жазылмауы жағымсыз салдарға әкеледі, соның ішінде жатырдың бұлшықет қабатының жұқаруы, бұл жағдай жиілігі 60%-ды құрайды. Бұл ақау жатырдан тыс тыртықтық жүктілік, плацентаның өсуі, жатырдың жырталуы, дисменорея, жамбас ауруы, бедеулік сияқты акушерлік және гинекологиялық асқынулармен байланысты [10.]

Шетелдік зерттеушілердің ақпараты бойынша, абдоминалды босандыру көрсеткіштерінің құрылымында жатырдағы тыртық 15-38%, гестоз 16%, босану қызметінің әлсіздігі 13,4-42%, ұрықтың күйзелісі 10-19% құрайды. Кесарь тілігі көрсеткіштерінің ұрық жағынан кеңеюі заманауи акушерлікте кесарь тілігі жиілігінің өсуін анықтайтын маңызды аспектілерінің бірі болып табылады [11,12]. Бүгінгі таңда әлемде кесарь тілігі арқылы босандыру жиілігі тұрақты түрде өсуде. Ұлыбританияда оперативті босандыру жиілігі 20%, Канадада 22,5%, АҚШ-та 31,8%, Италияда аймағына байланысты 44-60%, Қытайда 46%-ды құрайды. Ресей Федерациясында бұл көрсеткіш 2020 жылы 30,3%-ға [1,13,14]. Қазақстанда соңғы 10 жыл ішінде, кесарь тілігі жиілігі 5 есе өскен. 2018 жылғы көрсеткіш – 23,5% құрады [15].

Әрбір кейінгі кесарь тілігі сайын плацентаның жатуы және енуі, қан кету, жатырдың экстирпациясы сияқты қауіптер артады, бұл өз кезегінде ана өлімі жағдайларының дамуына әкелуі мүмкін. Кесарь тілігі жүргізілген әйелдердің шамамен 30%-ы болашақта балалы болуды жоспарлайды. Келесі жүктілік пен босанудың барысы жатырдағы тыртықтың жағдайына байланысты [16].

Зерттеу мақсаты. Жатырына операция жасалған жүкті әйелдерде жүктілік ағымының ерекшеліктерін анықтау, біріншілік және қайталанатын кесарь тілігі бойынша көрсеткіштер құрылымын және оның клиникалық негіздемесін бағалау.

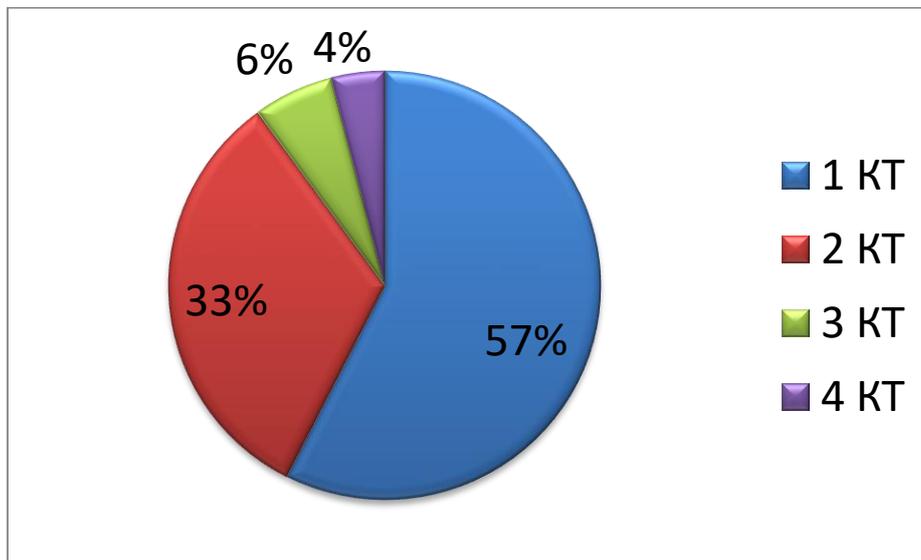
Зерттеу материалдары мен әдістері. 2022-2024 жылдар аралығында, жатырда тыртығы бар және кесарь тілігімен аяқталған 200 босану тарихына ретроспективті, кешенді клиникалық статистикалық талдау жасалынды. Сараптама жасалынған жүкті әйелдер, Алматы қаласы №4 емханасында бақыланып және қызмет көрсету аймағы бойынша перзентхананың үшінші деңгейінде кесарь тілігі жасалынған.

Клиникалық дәлелдерге еңгізілген деректер: жасы, кесарь тілігінің саны, соматикалық аурулар, асқынған акушерлік-гинекологиялық анамнез, кесарь тілігіне көрсеткіштер, жүктілік ағымы, ерекшеліктер, кесарь тілігі арқылы жаңа туған нәрестенің жағдайы.

Ақпаратты іздеу: интернет желісінде, PubMed дерекқорында, осы тақырыпқа байланысты Қазақстан, Ресей Федерациясы және шетел әдебиетінің деректері кілт сөздер бойынша жүргізілді.

Нәтижелер мен талқылаулар. Кесарь тілігі (КТ) арқылы босанған 200 босану тарихына ретроспективті сараптама жасалынды. Жас санаты: 20-30 жасқа дейін – 45 (22,5%), 31-39 жас аралығы 131 (65,5%), 40 жастан жоғары 24 (12,0%) берілген, босанған әйелдердің жасы 20 мен 42 жас аралығында болды. Орта есеппен жастық көрсеткіші 33,4±1,5 жасты құрады.

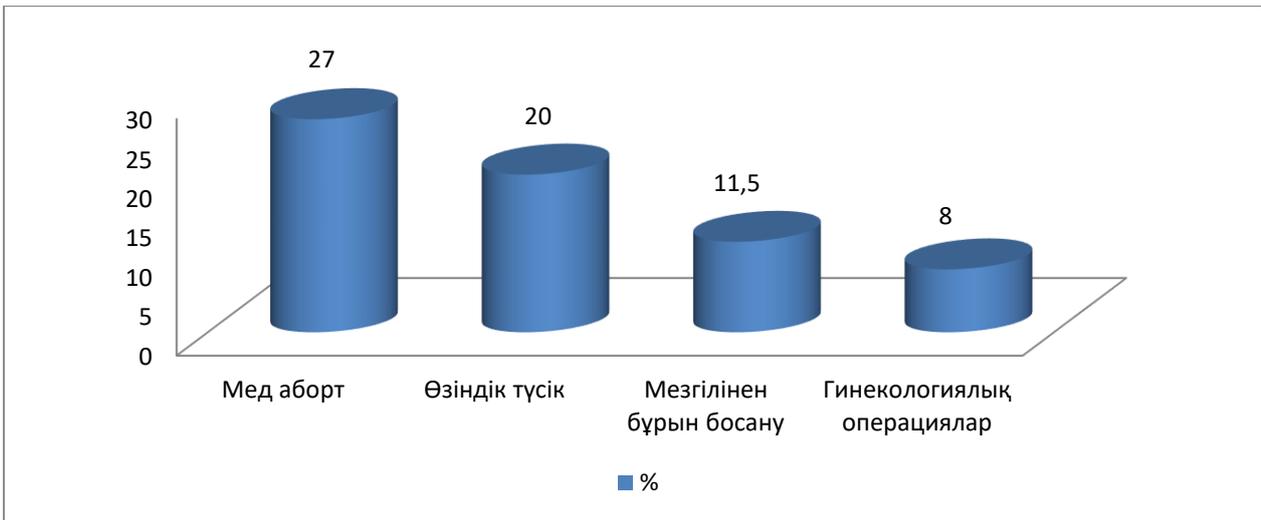
Зерттеу тобында 200 жүкті әйелде кесарь тілігі орын алған: 115 (57,5%) КТ-гі 1 рет жасалған, 65 (32,5%) – 2 рет, 3 рет 12 (6%) және 4 рет – 8 (4%) тиісінше (1 диаграмма).



1 диаграмма – Кесарь тілігінің жиілігі (КТ)

Ретроспективті зерттеу жүргізілген 200 кесарь тілігі арқылы босандырылған жүкті әйелде, ең көп кездескен экстрагениталдық аурулар: темір тапшылық анемия 105 (52,5%), екінші орында – зәр шығару жүйесінің аурулары 46 (23%), үшінші орында: созылмалы артериалды гипертензия 32 (16%), эндокриндық аурулар 30 (15%), ал асқазан ішек жолдарының аурулары 10 (5%), тыныс алу жүйесінің аурулары 16 (8,0%) жүрек қан-тамыр аурулары 9 (4,5%) тиісінше. Гинекологиялық ауруларға тоқтасақ: жатыр мойнының патологиясының кездесу жиілігі 39 (19,5%), жатырдың даму аномалиясы 4 (2%), қос мүйізді 1 (0,5%) және ертоқым тәрізді жатыр 3 (1,5%).

Алдыңғы жүктілікте жатыр ішілік кюретажымен медициналық аборт деңгейі жоғары 54 (27%), демек жоспарланбаған жүктіліктен сақтану жұмысы төмен, бұл әйелдің өзіне және дәрігерге де байланысты мәселе. Өзіндік түсік 40 (20%), оның ішінде үйреншікті түсік 29 (72,5%), мезгілінен бұрын босану 23 (11,5%), гинекологиялық операциялар 16 (8%). Осы көрсеткіштер, келесі жүктілікте асқыну шақыратынына қауып қатер тобыны жатқызуға болады (2 диаграмма).



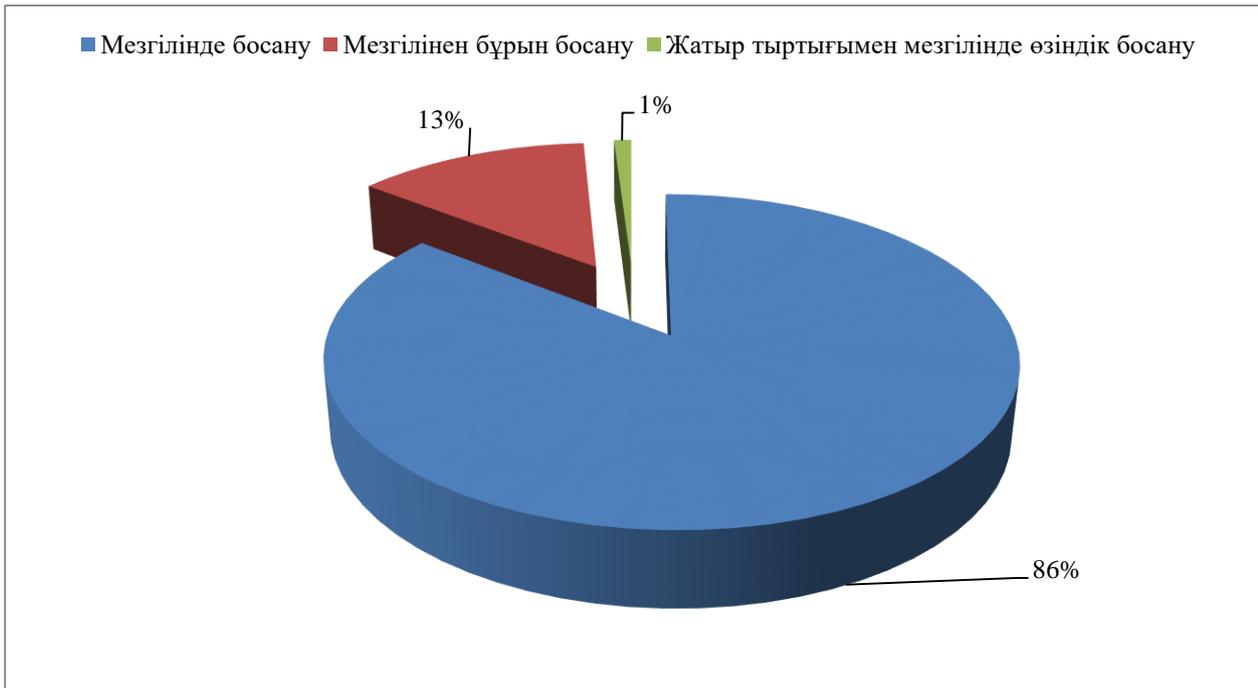
2 диаграмма - Алдыңғы жүктілік ағымы



3 диаграмма - Зерттеуге алынған босанушыларда жүктілік ағымы

3 диаграммада, зерттеуге алынған босанушылар арасындағы жүктілік кезіндегі асқынулар көрсетілген, ең жиі кездескен жүктіліктің үзілу қаупі 44 (22%), созылмалы пиелонефриттің асқынуы 24 (12%). Созылмалы герпесвирусты инфекция (цитомегаловирус) 17 (8,5%) тасымалдаушысы ретінде орын алды, ұрықтың өсуінің кідіруі 10 (5%) талдама жасағанда көбіне қағанақ судын аз немесе көп болуыме бірге кездесті 12 (6%). Жүктілік ағымында келесі асқыну ол презкламписия 14 (7%) , ал оның ішінде презкламписияның ауыр дәрежесі 4(2%) кездесті, токсоплазмоз 2(1%) орын алды.

Қайталанған кесарь тілігімен босандыруда жүктілік мерзімін талдасақ: мезгілінде босану 171 (86,5%), мезгілінен бұрын босану 27 (13,5%) жағдайда кездессе, ал 2 (1%) бір дүркін кесарь тілігі жасалған жүкті әйелдер табиғи жолмен өздері босанды (4 диаграмма).



4 диаграмма - Кесарь тілігі жасалған гестациялық мерзімі

1 кестеде - Жатырда тыртығы бар жүкті әйелдерді кесар тілігі арқылы босандыруға көрсеткіштер

Көрсеткіштер:	Мағынасы (%)
Ана мен ұрықтың көрсеткіштерінің жиынтығы	67,1
Ұрықтың қауіпті жағдайы	5,0
Жатырдағы тыртықтың жінішкеруі УД зерттеу (1.0 мм кем)	3,5
Макросомия	2,5
Босану әрекетінің әлсіздігі	3,5
Жамбаспен жату	3,0
Ауыр дәрежелі преэклампсия	2,0
Қалыпты орналасқан плацентаның мезгілден бұрын ажырауы	1,5
Көп ұрықты жүктілік	2,0
Плацентаның жатуы	3,5
Ұрықтың дамуының кідіруі	5,0
Үлкен жастағы бірінші босанушы+ ЭКҰ	1,0
Қасаға сүйегінің ажырауы	0,4

Зерттелген жүкті әйелдер ішінен бір рет кесар тілігін жасағандар 57,5% кездесті, екі рет 32,5% болса ал үш және төрт рет кесар тілігі арқылы босағандар 7,5% мен 2,5% құрады. Бір рет кесар тілігін жасағандар ішінен 1% табиғи жолмен өздері босанды, бұл жақсы нәтиже деп білуге болады, бірақ көп жағдайда бір рет кесар тілігі жасалған жүктілерде келесі босануда кесар тілігіне көрсеткіштерінің жиынтығы пайда болады және дәрігерлер де жатырдағы кесар тілігінен кейінгі тыртықтың қаншалықты мықты екеніне көз жеткізе алмағандықтан жоспарлы кесар тілігіне бел буады [17]. Қайталанып жасалған отаңың көрсеткіштері 1 кестеде көрсетілген, бұл анамнезде бір дүркін кесар тілігі жасалынғандар босанушылар көрсеткіші-олар ұрықтың қауіпті жағдайы, жатыр тыртығының мардымсыздығы, ірі нәресте, босану әрекетінің әлсіздігі, баланың дұрыс жатпауы, плацентаның мезгілден бұрын ажырауы немесе ұрық жолын жауып жатуы, ауыр преэклампсия, демек жедел немесе жоспарлы кесар тілігіне алынатын көрсеткіштер.

Қайталанып жасалған кесар тілігінің ерекшелігі, ол ота кезіндегі іш қуысында айқын жабысу процесстері байқалды, сонымен байланысты нәресте әдетте операция басталғаннан кейін 7 минут ішінде 178 жағдайда (89%), ал 10 минут ішінде – 22 жағдайда (11%) шығарып алынды. Ұзақтығына мән берсек 31–55 мин – 2 кесар тілігінде, 80 минут анамнезде 3-5рет кесар тілігі жасалған босанушыларда.

Ақушерлік қан кету: 700 мл дейін 187 (93,5%), 700–999 мл – 10 жағдайда (5%) құрады, қан кету кезінде утеротониктер 193 (95,5%) жағдайда пайдаланды, нәтижелі. Ақушерлік қан кету ≥1000 мл 3 жағдайда (1,5%) кездесті, үш және одан көп кесар тілігі жасалған босанушыларда, бұқ кезде консервативтік терапия, гемотрансфузия, компрессионды гемостатикалық тігіс (B-Lynch), жатыр артериясы байланды (O'Leary) көп мөлшердегі қан кету тоқтатылды.

Жаңа туған нәрестелердің жағдайын Апгар шкаласы бойынша анықтау кезінде анықталды, 187 бала (93,5%) жағдайы қанағаттанарлық, 13 (6,5%) әр деңгейдегі асфиксиямен дүниеге келді, олар бірер тәулік қарқынды терапия бөлімінде бақыланып, аналарымен бірге үйге шығарылды. Мерзімі жетіп туылған нәрестенің орта салмағы 3593,0±5,1.

Акушерлік қан кету ≥ 1000 мл 3 жағдайда (1,5%) кездесті, үш және одан көп кесар тілігі жасалған босанушыларда, консервативтік терапия, гемотрансфузия, компрессиондық гемостатикалық тігіс хирургиялық гемостаз (B-Lynch, O'Leary бойынша жатыр артерияларын байлау), гематрансфузия жүргізіліп көп мөлшердегі қан кету тоқтатылды.

Қорытынды

Кесар тілігінің жиілігінің артуы, осы операцияға көрсеткіштердің үнемі кеңеюіне байланысты, олардың арасында жатырдағы тыртық басым, өйткені тыртық бойында жатырдың жыртылуы қаупі бар. Бірінші жасалатын кесар тілігінің көрсеткіштерін мұқият сараптаған дұрыс, өйткені ұрпақты болу жасындағы әйел әлі де жүктілікті жоспарлайтыны мәлім [18,19].

Қайталанатын хирургиялық босану ұрық үшін де, ана үшін де босанудың оңтайлы әдісі емес, ол акушер-гинекологтің жеке тәжірибесін үнемі талдауды қажет етеді.

Біздің ретроспективтік клиникалық зерттеуіміз, қайталанатын кесар тілігі операциясынан кейінгі жүктілік пен босану кезінде анаға да, жаңа туған нәрестеге де айтарлықтай қауып төндіретін негізгі хирургиялық араласу болып табылады деген қорытынды жасауға мүмкіндік берді.

Дегенмен, кесар тілігі ананың денсаулығына кері әсерін тигізетінін ұмытпауымыз керек, соңғы «ҚР денсаулық сақтау министрлігінің 2023 жылда дайындалған Кесар тілігі» атты клиникалық хатамасында, кесар телігін жасауды қатаң медициналық көрсеткіштер бойынша жүргізуді талап етеді [20].

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- Crosby DA, Murphy MM, Segurado R, Byrne F, Mahony R, McAuliffe FM. Cesarean delivery rates using Robson classification system in Ireland: What can we learn? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 May;236:121-126. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.03.011. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30904815.
- Eyi EGY, Mollamahmutoglu L. An analysis of the high cesarean section rates in Turkey by Robson classification. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Aug;34(16):2682-2692. doi: 10.1080/14767058.2019.1670806. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31570019.
- Zeitlin J, Durox M, Macfarlane A, Alexander S, Heller G, Loghi M, Nijhuis J, Sól Ólafsdóttir H, Mierzejewska E, Gissler M, Blondel B; Euro-Peristat Network. Using Robson's Ten-Group Classification System for comparing caesarean section rates in Europe: an analysis of routine data from the Euro-Peristat study. *BJOG.* 2021 Aug;128(9):1444-1453. doi: 10.1111/1471-0528.16634. Epub 2021 Feb 1. Erratum in: *BJOG.* 2022 Dec;129(13):2214. doi: 10.1111/1471-0528.17308. PMID: 33338307; PMCID: PMC8359161.
- Tanos V, Toney ZA. Uterine scar rupture - Prediction, prevention, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019 Aug;59:115-131. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.01.009. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30837118.
- Wingert A, Hartling L, Sebastiani M, Johnson C, Featherstone R, Vandermeer B, Wilson RD. Clinical interventions that influence vaginal birth after cesarean delivery rates: Systematic Review & Meta-Analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 Dec 30;19(1):529. doi: 10.1186/s12884-019-2689-5. PMID: 31888540; PMCID: PMC6937863.
- Tontus HO, Nebioglu S. Improving the Caesarean Decision by Robson Classification: A Population-Based Study by 5,323,500 Livebirth Data. *Ann Glob Health.* 2020 Aug 17;86(1):101. doi: 10.5334/aogh.2615. PMID: 32874932; PMCID: PMC7442169.
- Wang S, Hu Q, Liao H, Wang K, Yu H. Perinatal Outcomes of Pregnancy in Women with Scarred Uteri. *Int J Womens Health.* 2023 Sep 19;15:1453-1465. doi: 10.2147/IJWH.S422187. PMID: 37746587; PMCID: PMC10517689.
- Habak PJ, Kole M. Vaginal Birth After Cesarean Delivery. 2023 Jul 17. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29939621.*
- WHO Recommendations Non-Clinical Interventions to Reduce Unnecessary Caesarean Sections. Geneva: World Health Organization; 2018. PMID: 30398818.
- Risager JK, Ulbjerg N, Glavind J. Cesarean scar thickness in non-pregnant women as a risk factor for uterine rupture. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan;35(2):389-394. doi: 10.1080/14767058.2020.1719065. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31992102.
- Гарифуллова Ю.В., Журавлева В.И. Редкий клинический случай формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения в позднем послеоперационном периоде. *Практическая медицина.* 2020;18(2):74-77. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-74-77.
- Яметова Н.М., Цхай В.Б., Домрачева М.Я. Повторная операция кесарева сечения у женщин с двумя и более рубцами на матке. *Медицинский вестник Юга России.* 2021;12(1):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3- 86-91.
- Николаева Е.И., Сулима А.Н. Особенности родоразрешения беременных с рубцом на матке. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023;43(2):54-60. doi: 10.18699/SSMJ20230205.
- Набиева Д.Ю., Мухитдинова Т.К., Абдурахмонова Д.Б., Саматова С.К. Осложнения после повторных операций кесарево сечения. *Экономика и социум.* 2021; 3-2(82):183-188.
- Исенова С.Ш. Особенности операции кесарево сечения на современном этапе. *Вестник КазНМУ.* 2019;1:13-17.
- Савина Л.В., Ящук А.Г., Масленников А.В., Савин А.М., Шаяхметов А.М. Факторы риска формирования несостоятельности рубца на матке после операции кесарево сечения. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2022;6(120):107-112. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.120.6.050>
- Тончева К.С., Геращенко Э.Ф., Ляшенко А.С., Ляшенко Е.Н. Рубец на матке как показание к оперативному родоразрешению. *Вопросы устойчивого развития общества.* 2021;(10):626-630.
- Енькова Е.В., Атякшин Д.А., Вуколова В.А., Рыжиков Ю.С. Прогнозирование несостоятельности рубца на матке путем оценки популяции тучных клеток. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(2):86-95.
- Магухин В.И., Рухляда Н.Н., Тайц А.Н., Новицкая Н.Ю. «Источенный рубец на матке после кесарева сечения: Оценка факторов риска». *Акушерство и гинекология.* 2021;2: 77-83. DOI: DOI: 10.18565/aig.2021.2.77-83
- Клинический протокол № 180 МЗ РК. 2023 (Казахстан) «Кесарево сечение».

REFERENCES:

- 1 Crosby DA, Murphy MM, Segurado R, Byrne F, Mahony R, Robson M, McAuliffe FM. Cesarean delivery rates using Robson classification system in Ireland: What can we learn? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 May;236:121-126. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.03.011. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30904815.
- 2 Eyi EGY, Mollamahmutoglu L. An analysis of the high cesarean section rates in Turkey by Robson classification. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Aug;34(16):2682-2692. doi: 10.1080/14767058.2019.1670806. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31570019.
- 3 Zeitlin J, Durox M, Macfarlane A, Alexander S, Heller G, Loghi M, Nijhuis J, Sól Ólafsdóttir H, Mierzejewska E, Gissler M, Blondel B; Euro-Peristat Network. Using Robson's Ten-Group Classification System for comparing caesarean section rates in Europe: an analysis of routine data from the Euro-Peristat study. *BJOG.* 2021 Aug;128(9):1444-1453. doi: 10.1111/1471-0528.16634. Epub 2021 Feb 1. Erratum in: *BJOG.* 2022 Dec;129(13):2214. doi: 10.1111/1471-0528.17308. PMID: 33338307; PMCID: PMC8359161.
- 4 Tanos V, Toney ZA. Uterine scar rupture - Prediction, prevention, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019 Aug;59:115-131. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.01.009. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30837118.
- 5 Wingert A, Hartling L, Sebastiani M, Johnson C, Featherstone R, Vandermeer B, Wilson RD. Clinical interventions that influence vaginal birth after cesarean delivery rates: Systematic Review & Meta-Analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 Dec 30;19(1):529. doi: 10.1186/s12884-019-2689-5. PMID: 31888540; PMCID: PMC6937863.
- 6 Tontus HO, Nebioglu S. Improving the Cesarean Decision by Robson Classification: A Population-Based Study by 5,323,500 Livebirth Data. *Ann Glob Health.* 2020 Aug 17;86(1):101. doi: 10.5334/aogh.2615. PMID: 32874932; PMCID: PMC7442169.
- 7 Wang S, Hu Q, Liao H, Wang K, Yu H. Perinatal Outcomes of Pregnancy in Women with Scarred Uteri. *Int J Womens Health.* 2023 Sep 19;15:1453-1465. doi: 10.2147/IJWH.S422187. PMID: 37746587; PMCID: PMC10517689.
- 8 Habak PJ, Kole M. Vaginal Birth After Cesarean Delivery. 2023 Jul 17. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29939621.*
- 9 WHO Recommendations Non-Clinical Interventions to Reduce Unnecessary Caesarean Sections. Geneva: World Health Organization; 2018. PMID: 30398818.
- 10 Risager JK, Uldbjerg N, Glavind J. Cesarean scar thickness in non-pregnant women as a risk factor for uterine rupture. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan;35(2):389-394. doi: 10.1080/14767058.2020.1719065. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31992102.
- 11 Garifullova YU.V., ZHuravleva V.I. Redkij klinicheskij sluchaj formirovaniya nesostoyatel'nogo rubca na matke posle kesareva secheniya v pozdnem posleoperacionnom periode. *Prakticheskaya medicina.* 2020;18(2):74-77. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-74-77.
- 12 YAmetova N.M., Ckhaj V.B., Domracheva M.YA. Povtornaya operaciya kesareva secheniya u zhenshchin s dvumya i bolee rubcami na matke. *Medicinskij vestnik YUga Rossii.* 2021;12(1):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3- 86-91.
- 13 Nikolaeva E.I., Sulima A.N. Osobennosti rodorazresheniya beremennyh s rubcom na matke. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal.* 2023;43(2):54-60. doi: 10.18699/SSMJ20230205.
- 14 Nabieva D.YU. Muhitdinova T.K. Abdurahmonova D.B. Samatova S.K. Oslozhneniya posle povtornyh operacij kesarevo secheniya. *Ekonomika i socium.* 2021; 3-2(82):183-188.
- 15 Isenova S.SH. Osobennosti operacii kesarevo secheniya na sovremennoy etape. *Vestnik KazNMU.* 2019;1:13-17.
- 16 Savina L.V., YAshchuk A.G., Maslennikov A.V., Savin A.M., SHayahmetov A.M. Faktory riska formirovaniya nesostoyatel'nosti rubca na matke posle operacii kesarevo secheniya. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal.* 2022;6(120):107-112. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.120.6.050>
- 17 Toncheva K.S., Gerashchenko E.F., Lyashenko A.S., Lyashenko E.N. Rubec na matke kak pokazanie k operativnomu rodorazresheniyu. *Voprosy ustojchivogo razvitiya obshchestva.* 2021;(10):626-630.
- 18 En'kova E.V., Atyakshin D.A., Vukolova V.A., Ryzhikov YU.S. Prognozirovaniye nesostoyatel'nosti rubca na matke putem ocenki populjatsii tuchnyh kletok. *Nauchnye rezul'taty biomedical'skikh issledovanij.* 2019;5(2):86-95.
- 19 Matuhin V.I., Ruhlyada N.N., Tajc A.N., Novickaya N.YU. «Istonchennyj rubec na matke posle kesareva secheniya: Ocenka faktorov riska». *Akusherstvo i ginekologiya.* 2021;2: 77-83. DOI: DOI: 10.18565/aig.2021.2.77-83.
- 20 *Klinicheskij protokol № 180 MZ RK. 2023 (Kazahstan) «Kesarevo sechenie».*

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәреже қатысты.

Мүдделер қақтығысы - мәлімделген жоқ. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Қаржыландыру – жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

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

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

№	ФИО	Должность, место работы	Телефон	Эл.почта
1	Кожабекова Тамара Аудановна	К.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом	87771605948	t.kozhabekova@mail.ru

		клинической генетики, НАО “Казахский Национальный медицинский университет им С.Д.Асфендиярова”		
2	Анисова Ағлен Темірболатқызы	Резидент 3-года обучения. Кафедра акушерства и гинекологии с курсом клинической генетики, НАО “Казахский Национальный медицинский университет им С.Д.Асфендиярова”	87017017105	
3	Алпысбаева Аружан Кайратовна	Резидент 1-года обучения. Кафедра акушерства и гинекологии с курсом клинической генетики, НАО “Казахский Национальный медицинский университет им С.Д.Асфендиярова”	87475333717	aruzhanalpybayeva98@gmail.com
4	Ермухамет Елира	Резидент 3-года обучения. Кафедра акушерства и гинекологии с курсом клинической генетики, НАО “Казахский Национальный медицинский университет им С.Д.Асфендиярова”	87075577521	elmira.eric@mail.ru
5	Әлі Арай Мәжитқызы	Резидент 1-года обучения. Кафедра акушерства и гинекологии с курсом клинической генетики, НАО “Казахский Национальный медицинский университет им С.Д.Асфендиярова”	87478259903	aray.ali.1999@mail.ru
6	Айбаршын Маратқызы	Заведующая женской консультации ГП на ПХВ №4	87471657989	a.kulymbaeva@mail.ru

Получена: 29.08.2024 Принята: 23.09.2024 Опубликовано online: 28.09.2024

УДК 616.379-008.64:618.3-084

DOI: [10.26212/2227-1937.2024.85.69.004](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2024.85.69.004)

А.М. Макашева, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8776-3550>
Л.С. Ермуханова, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7703-9649>
Х.И. Кудабая, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5508-916X/print>
С.Т. Тажбенова, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4073-0070>
К.Б. Турдалина, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1665-2578>
М.Б. Курганбекова, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0165-9312>
А.У. Бекбауова, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3795-1024>

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

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРАТЕГИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Резюме.

Введение. Гестационный сахарный диабет (ГСД) является одним из наиболее распространенных осложнений беременности, затрагивая миллионы женщин по всему миру. Проблема ГСД приобрела глобальный масштаб из-за растущей распространенности ожирения и избыточного веса, которые способствуют увеличению заболеваемости диабетом среди женщин репродуктивного возраста. Различия в диагностических подходах и критериях в разных регионах мира затрудняют оценку истинной распространенности ГСД, что подчеркивает необходимость стандартизации диагностических методов и широкого внедрения профилактических мер.

Цель. Провести анализ данных о распространенности, диагностических подходах и профилактике гестационного сахарного диабета, опираясь на актуальную научную литературу.

Материалы и методы исследования. Для проведения анализа использовались обзоры, оригинальные статьи и метаанализы, опубликованные на английском языке за последние 10 лет. Литературный поиск осуществлялся в период с июля по сентябрь 2024 года с использованием баз данных Web of Science, PubMed и Scopus. Для поиска применялись термины MeSH, такие как «гестационный диабет», «распространенность», «диагностика» и «профилактика».

Результаты. Согласно данным Международной Федерации Диабета (IDF), наибольшие показатели заболеваемости наблюдаются в странах Южной Азии и Ближнего Востока, где уровень распространенности превышает 23%. В Европе и Северной Америке, распространенность варьируется от 10,6% до 23,2%, в то время как страны с низким уровнем дохода, такие как некоторые африканские регионы, демонстрируют более низкие показатели, в пределах 2,1-10,6%. Эти различия могут быть связаны с уровнем медицинской помощи, доступностью диагностики и различными подходами к скринингу на гестационный сахарный диабет. Внедрение новых диагностических критериев, таких как критерии Международной ассоциации по диабету и беременности (IADPSG), способствует увеличению числа выявляемых случаев гестационного сахарного диабета.

Выводы. Распространенность гестационного сахарного диабета продолжает расти по всему миру, особенно в развивающихся странах. Для борьбы с этой тенденцией необходимо внедрение универсальных программ скрининга и профилактики, основанных на стандартизированных диагностических критериях. Повышение осведомленности среди медицинских работников и женщин о рисках гестационного сахарного диабета, а также междисциплинарный подход к лечению могут значительно улучшить исходы для матерей и детей.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, распространенность, диагностика, профилактика.

А.М. Макашева, Л.С. Ермуханова, Х.И. Кудабая, С.Т. Тажбенова,
К.Б. Турдалина, М.Б. Курганбекова, А.У. Бекбауова

«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе қ., Қазақстан

ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА ТАРАЛУЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ АЛДЫН АЛУ СТРАТЕГИЯЛАРЫ: ӘДЕБИ ШОЛУ

Түйін. Гестационный сахарный диабет – жүктілік кезіндегі ең кең таралған асқынулардың бірі, әлем бойынша миллиондаған әйелдерге әсер етеді. Гестационный сахарный диабет мәселесі семіздік пен артық салмақтың өсуіне байланысты жаһандық деңгейге жетті, бұл әйелдердің репродуктивті жаста қант диабетімен ауыруының артуына ықпал етеді. Әлемнің әртүрлі өңірлеріндегі диагностикалық тәсілдер мен критерийлердегі айырмашылықтар гестационного сахарного диабета таралуын бағалауды қиындатады, сондықтан диагностикалық әдістерді стандарттау және алдын алу шараларын кеңінен енгізу қажеттілігін атап өтеді.

Мақсаты. Гестационного сахарного диабета таралуы, диагностикалық тәсілдері және алдын алу шаралары туралы деректерді қазіргі ғылыми әдебиеттерге сүйене отырып талдау.

Материал мен әдістер. Талдау ағылшын тілінде соңғы 10 жылда жарияланған шолуларды, түпнұсқа мақалаларды және мета-талдауларды пайдалану арқылы жүргізілді. Әдебиеттерді іздеу 2024 жылдың шілде-қыркүйек айларында Web of Science, PubMed және Scopus дерекқорларын пайдалану арқылы жүзеге асырылды. Іздеу үшін «гестационный сахарный диабет», «таралуы», «диагностика» және «алдын алу» MeSH терминдері қолданылды.

Нәтижелер. Халықаралық Диабет Федерациясының (IDF) мәліметтері бойынша, ең жоғары көрсеткіштер Оңтүстік Азия мен Таяу Шығыс елдерінде байқалады, мұнда таралу деңгейі 23%-дан асады. Еуропа мен Солтүстік Америкада таралуы 10,6%-дан 23,2%-ға дейін өзгереді, ал табысы төмен елдерде, мысалы, кейбір Африка аймақтарында, көрсеткіштер 2,1%-дан 10,6%-ға дейін төменірек. Бұл айырмашылықтар медициналық көмектің деңгейіне,

диагностиканың қолжетімділігіне және гестациялық ант диабетін скринингтің әртүрлі тәсілдеріне байланысты болуы мүмкін. Халықаралық қант диабеті және жүктілік бойынша зерттеу қауымдастығының (IADPSG) жаңа диагностикалық критерийлерін енгізу гестациялық қант диабетінің анықталған жағдайларының санының өсуіне әкелді.

Қорытынды. Гестациялық қант диабетінің таралуы әлем бойынша, әсіресе дамушы елдерде, өсуде. Бұл үрдіспен күресу үшін стандартталған диагностикалық критерийлерге негізделген әмбебап скринингтік және алдын алу бағдарламаларын енгізу қажет. Медициналық қызметкерлер мен әйелдер арасында гестациялық қант диабетінің қаупі туралы хабардарлықты арттыру, сондай-ақ ауруды емдеуге пәнаралық тәсіл, аналар мен балалар үшін нәтижелерді айтарлықтай жақсарты алады.

Түйінді сөздер: гестациялық қант диабеті, таралуы, диагностика, алдын алу.

**A.M. Makasheva, L.S. Yermukhanova, Kh.I. Kudabayeva, S.T. Tazhbenova,
K.B. Turdalina, M.B. Kurganbekova, A.U. Bekbauova**
Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan

THE PREVALENCE AND STRATEGIES FOR THE PREVENTION OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: A LITERATURE REVIEW

Resume. Gestational diabetes mellitus is one of the most common pregnancy complications, affecting millions of women worldwide. The issue of gestational diabetes mellitus has become a global concern due to the growing prevalence of obesity and overweight, which contribute to the increasing incidence of diabetes among women of reproductive age. Differences in diagnostic approaches and criteria across regions complicate the assessment of the true prevalence of gestational diabetes mellitus, highlighting the need for standardized diagnostic methods and broader implementation of preventive measures.

Purpose of study. To analyze data on the prevalence, diagnostic approaches, and prevention of gestational diabetes mellitus, based on current scientific literature.

Materials and methods of study. The analysis was conducted using reviews, original articles, and meta-analyses published in English over the past 10 years. The literature search was carried out from July to September 2024 using the Web of Science, PubMed, and Scopus databases. MeSH terms such as "gestational diabetes," "prevalence," "diagnosis," and "prevention" were used for the search.

Results. According to International Diabetes Federation (IDF) data, the highest incidence rates are observed in South Asia and the Middle East, where prevalence exceeds 23%. In Europe and North America, the prevalence ranges from 10.6% to 23.2%, while low-income countries, such as some African regions, show lower rates, between 2.1% and 10.6%. These differences may be related to the level of healthcare, availability of diagnostics, and various approaches to gestational diabetes mellitus screening. The implementation of new diagnostic criteria, such as the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) guidelines, has led to an increase in the number of diagnosed cases of gestational diabetes.

Conclusion. The prevalence of gestational diabetes mellitus continues to rise globally, especially in developing countries. To combat this trend, the introduction of universal screening and prevention programs based on standardized diagnostic criteria is necessary. Increasing awareness among healthcare professionals and women about the risks of gestational diabetes mellitus, as well as an interdisciplinary approach to treatment, can significantly improve outcomes for both mothers and children.

Keywords: Gestational Diabetes Mellitus, Prevalence, Diagnosis, Prevention.

Актуальность. Нарастающая проблема избыточного веса и ожирения по всему миру существенно способствует увеличению заболеваемости диабетом, включая гестационный сахарный диабет (ГСД), среди женщин репродуктивного возраста [1]. По данным Международной федерации по борьбе с диабетом, гипергликемия во время беременности встречается у 16,7% женщин, при этом более 80% случаев приходится на ГСД [2]. Распространенность ГСД варьируется в зависимости от региона и диагностических подходов, что усложняет проведение точных сравнений. В различных частях мира диапазон распространенности ГСД колеблется от 2% до 26% [3]. Регионы с наиболее высокой распространенностью включают Ближний Восток, Северную Африку, Юго-Восточную Азию и Западную часть Тихого океана, где медианные значения достигают более 10%. В Европе и Северной Америке показатели ниже, однако они продолжают расти на фоне внедрения новых диагностических критериев, таких как критерии Международной ассоциации по диабету и беременности (IADPSG), которые способствуют выявлению большего числа случаев [4].

Материалы и методы. Исследование представляет собой анализ текущих данных, представленных в литературе по вопросам распространенности, диагностики и профилактики гестационного сахарного диабета. Для проведения анализа использовались обзоры, оригинальные статьи и метаанализы, опубликованные на английском языке за последние 10 лет. Литературный поиск осуществлялся в период с июля по сентябрь 2024 года с использованием баз данных Web of Science, PubMed и Scopus. Для поиска применялись термины MeSH, такие как «гестационный диабет», «распространенность», «диагностика» и «профилактика». Для создания рисунков была использована программа Flourish.

Современные тенденции распространенности. Согласно данным IDF (Рисунок 1), наибольшие показатели заболеваемости наблюдаются в странах Южной Азии и Ближнего Востока, где уровень распространенности превышает 23%. В Европе и Северной Америке, распространенность варьируется от 10,6% до 23,2%, в то время как страны с низким уровнем дохода, такие как некоторые африканские регионы, демонстрируют более низкие показатели, в пределах 2,1-10,6% [2]. Эти различия могут быть связаны с уровнем медицинской помощи, доступностью диагностики и различными подходами к скринингу на ГСД [2,5].

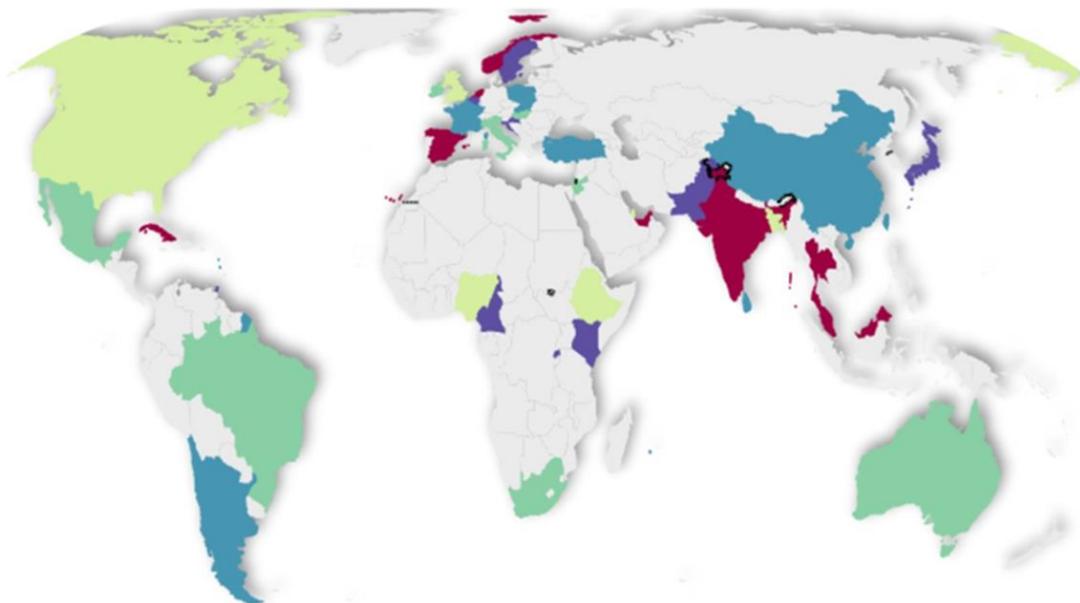
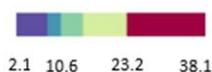


Рисунок 1 - Распространенность гестационного сахарного диабета в мире по данным Международной Федерации Диабета (IDF), 2021.

Методологические различия, такие как подходы к скринингу и диагностике, оказывают значительное влияние на показатели распространенности. Например, в Китае, после внедрения IADPSG, распространенность ГСД возросла с 10,6% до 14,8% [6]. Различия в диагностических критериях создают трудности при интерпретации данных, однако общий тренд показывает, что с внедрением современных методов диагностики распространенность ГСД растет. Например, в Турции при переходе от старых критериев Карпенгера и Коустана к критериям IADPSG распространенность ГСД возросла с 4,8% до 22,3% [7]. Подобные изменения наблюдались и в Испании, где переход на новые критерии увеличил выявленные случаи с 10,6% до 35,5% [4].

Различия в уровнях распространенности также связаны с региональными особенностями и социально-экономическими факторами. В странах с высоким уровнем экономического развития, таких как США и страны Европы, распространенность ГСД сравнительно ниже, однако она продолжает расти на фоне увеличения числа беременностей у женщин старшего возраста и увеличения ожирения [4,8]. В странах с низким и средним уровнем дохода, таких как Уганда, Пакистан и Индия распространенность ГСД также возрастает, что связано с недостаточным уровнем медицинского обслуживания и отсутствием единых стандартов скрининга [9-11]. Например, в Уганде использование селективного скрининга могло бы пропустить до 57% случаев ГСД [9].

Кроме того, исследования показывают, что различные подходы к диагностике приводят к значительным различиям в выявлении ГСД даже внутри одной страны. В Южной Африке применение универсального скрининга по критериям IADPSG выявило 25,8% случаев ГСД. Однако, если бы использовался селективный скрининг на основе факторов риска, распространенность составила бы всего 15,2% по тем же критериям и 3,6% по критериям NICE (Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи). Исследование также показало, что наличие хотя бы одного фактора риска имеет низкую чувствительность (58,7%) и специфичность (58,6%) в выявлении ГСД. Это подтверждает необходимость универсального скрининга, поскольку использование только факторов риска приводит к пропуску значительной доли случаев заболевания [12]. Похожая ситуация наблюдается и в других странах, таких как Пакистан и Нигерия, где различия в диагностических критериях и подходах к скринингу приводят к колебаниям в оценках распространенности [10,13].

Общая картина свидетельствует о том, что распространенность ГСД значительно варьируется не только по регионам, но и внутри стран. Например, в Китае и Бразилии выявлены значительные региональные различия: в более экономически развитых регионах, таких как восточный Китай и южные регионы Бразилии, распространенность ГСД выше, чем в менее развитых регионах [6,14]. Это связано с урбанизацией, изменениями в диетах и образе жизни, а также с более широким доступом к медицинским услугам и диагностическим тестам [15].

Подходы к управлению гестационного сахарного диабета. Рост распространенности ГСД по всему миру имеет серьёзные последствия для общественного здравоохранения. ГСД повышает риски развития осложнений как для матери, так и для ребенка, включая макросомию, необходимость проведения кесарева сечения, а также долгосрочные последствия, такие как развитие диабета 2 типа и ожирения у детей [8,16]. Без эффективных профилактических и диагностических мер, глобальная эпидемия ГСД может продолжать набирать обороты. Это требует внедрения универсальных программ скрининга и профилактики на международном уровне. Одним из ключевых шагов в этом направлении является принятие единых диагностических критериев, таких как

рекомендации IADPSG, которые обеспечивают более точную оценку распространенности ГСД и позволят сравнивать данные между разными регионами и странами [17]. Это особенно важно для стран с низким и средним уровнем дохода, где уровень медицинского обслуживания остается на недостаточном уровне, а множество случаев ГСД остаются невыявленными из-за отсутствия адекватных скрининговых программ [1,18,19].

Кроме того, первичная профилактика, основанная на изменениях образа жизни, таких как контроль за питанием, регулярная физическая активность и управление весом, может существенно снизить риски развития ГСД [15,20]. Исследования показывают, что женщины, которые получают соответствующие рекомендации по образу жизни на этапе планирования беременности или в ранние сроки, имеют значительно меньший риск развития ГСД [21]. Внедрение таких программ на уровне системы здравоохранения может значительно уменьшить не только распространенность ГСД, но и сопутствующие осложнения у женщин и их детей.

Важным аспектом борьбы с распространенностью гестационного сахарного диабета является междисциплинарный подход, который включает в себя участие различных специалистов, таких как эндокринологи, акушеры-гинекологи, диетологи и специалисты по физической активности [22]. Эффективное взаимодействие между этими специалистами позволяет обеспечить комплексную поддержку женщин, страдающих ГСД, начиная с момента диагностики и вплоть до послеродового наблюдения [23]. Такой подход играет важную роль не только в контроле состояния во время беременности, но и в профилактике долгосрочных последствий, таких как развитие диабета 2 типа у матери и ожирения у ребенка [16].

Ключевым элементом эффективного управления ГСД является также долгосрочное наблюдение за женщинами после родов. Женщины, перенесшие ГСД, остаются в группе высокого риска по развитию диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний в последующие годы [6]. Исследования показывают, что у таких женщин вероятность развития диабета 2 типа увеличивается в несколько раз по сравнению с женщинами, у которых не было ГСД во время беременности [24]. В этой связи, регулярный послеродовой мониторинг уровня глюкозы в крови и другие медицинские обследования являются крайне важными. Такие меры позволяют выявить метаболические нарушения на ранних стадиях и предотвратить их дальнейшее прогрессирование [23]. Кроме того, долгосрочные программы, направленные на обучение женщин принципам здорового образа жизни, а также мониторинг их состояния после беременности, оказывают существенное влияние на снижение распространенности ГСД и связанных с ним осложнений [25,26]. Например, в некоторых странах уже внедрены программы, которые фокусируются на послеродовом контроле женщин, перенесших ГСД, что позволяет выявлять и предотвращать возможные метаболические нарушения на ранних стадиях [27].

Важным фактором в борьбе с ГСД является необходимость повышения осведомленности среди женщин и медицинских работников о рисках и последствиях этого состояния. В ряде стран наблюдается недостаточный уровень осведомленности среди беременных женщин относительно потенциальных последствий ГСД, что может приводить к недостаточному соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни и медицинскому наблюдению [28]. Расширение образовательных программ для женщин с диагнозом ГСД может существенно улучшить исходы беременности и снизить риски осложнений, что подтверждается успешным запуском в мае 2011 года программы однодневного ухода за пациентами с гестационным диабетом в Первой больнице Пекинского университета, направленной на обучение основам заболевания, контролю веса, лечебной диетотерапии, физическим упражнениям и методам самоконтроля уровня глюкозы в крови; эта модель впоследствии была внедрена по всей стране в рамках проектов Всемирного фонда борьбы с диабетом и поддержана многими больницами [24].

Также можно отметить важность технологических решений для мониторинга состояния женщин с ГСД. Современные технологии, такие как цифровые платформы и мобильные приложения для мониторинга уровня сахара, могут сыграть ключевую роль в улучшении ухода за беременными женщинами с ГСД [29]. Эти технологии не только позволяют женщинам регулярно контролировать свои показатели, но и способствуют тесному взаимодействию с медицинскими работниками, что делает лечение более персонализированным и адаптированным к индивидуальным потребностям [30]. Такие приложения могут включать функции для отслеживания диеты, физической активности, а также автоматические напоминания о необходимости проведения тестов и приема лекарств. Внедрение этих инновационных решений может помочь снизить заболеваемость и улучшить исходы для матерей и детей.

Еще один аспект — это необходимость разработки и внедрения национальных стратегий по борьбе с ГСД. В странах с высоким уровнем распространенности ГСД, таких как Китай и Индия, уже ведутся активные усилия по разработке программ, направленных на улучшение доступа к скринингу и лечению ГСД на уровне первичной медицинской помощи [31,32]. Эти программы включают более ранний скрининг, обучение медицинских работников, предоставление рекомендаций по образу жизни и ведению беременности. Внедрение таких национальных стратегий, направленных на улучшение профилактики и лечения ГСД, включают стандартизацию скрининговых протоколов, обучение медицинских работников и создание инфраструктуры для своевременной диагностики и лечения [33]. Например, такие инициативы, как бесплатный скрининг и регулярные обследования для беременных женщин, внедренные в некоторых странах, уже продемонстрировали улучшение выявляемости ГСД, особенно в социально-экономически уязвимых группах [5,25].

В конечном итоге, успешная борьба с глобальной эпидемией ГСД требует подхода, который сочетает в себе профилактику, раннее выявление, правильное управление и долгосрочное наблюдение. Объединение усилий на уровне отдельных стран и глобального сообщества, внедрение современных технологий, повышение уровня осведомленности и стандартизация методов диагностики могут существенно снизить распространенность ГСД, улучшить исходы беременности и минимизировать долгосрочные риски для здоровья матерей и их детей.

Заключение. Глобальная эпидемия гестационного сахарного диабета требует объединенных усилий на уровне стран и международного сообщества. Внедрение стандартизированных методов диагностики, развитие программ первичной профилактики и повышение уровня осведомленности о рисках ГСД среди женщин и медицинских работников имеют решающее значение для снижения распространенности заболевания и улучшения исходов беременности. Междисциплинарный подход, включающий участие специалистов различного профиля, а также

использование современных технологий мониторинга, может значительно улучшить качество управления ГСД и снизить долгосрочные риски для здоровья матерей и их детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Feb;103(2):176-85. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.003. Epub 2013 Dec 1. PMID: 24300020.
- 2 International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn.* Brussels, Belgium: 2021. [Internet]. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- 3 Lee KW, Ching SM, Ramachandran V, Yee A, Hoo FK, Chia YC, Wan Sulaiman WA, Suppiah S, Mohamed MH, Veettil SK. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 Dec 14;18(1):494. doi: 10.1186/s12884-018-2131-4. PMID: 30547769; PMCID: PMC6295048.
- 4 Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep.* 2016 Jan;16(1):7. doi: 10.1007/s11892-015-0699-x. PMID: 26742932; PMCID: PMC6675405.
- 5 Kanguru L, Bezawada N, Hussein J, Bell J. The burden of diabetes mellitus during pregnancy in low- and middle-income countries: a systematic review. *Glob Health Action.* 2014 Jul 1;7:23987. doi: 10.3402/gha.v7.23987. PMID: 24990684; PMCID: PMC4079934.
- 6 Juan J, Yang H. Prevalence, Prevention, and Lifestyle Intervention of Gestational Diabetes Mellitus in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Dec 18;17(24):9517. doi: 10.3390/ijerph17249517. PMID: 33353136; PMCID: PMC7766930.
- 7 Akgöl E, Abuşoğlu S, Gün FD, Ünlü A. Prevalence of gestational diabetes mellitus according to the different criterias. *Turk J Obstet Gynecol.* 2017 Mar;14(1):18-22. doi: 10.4274/tjod.38802. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28913130; PMCID: PMC5558313.
- 8 Farrar D. Hyperglycemia in pregnancy: prevalence, impact, and management challenges. *Int J Womens Health.* 2016 Sep 20;8:519-527. doi: 10.2147/IJWH.S102117. PMID: 27703397; PMCID: PMC5036767.
- 9 Abindu V, Hope D, Aleni M, Andru M, Ayiasi RM, Afayo V, Oyet C, Kiconco R. Missed Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus Due to Selective Screening: Evidence from a Cross-Sectional Study in the West Nile Sub-Region, Uganda. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024 Mar 13;17:1309-1319. doi: 10.2147/DMSO.S447855. PMID: 38505540; PMCID: PMC10949170.
- 10 Adnan M, Aasim M. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Pakistan: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024 Feb 3;24(1):108. doi: 10.1186/s12884-024-06290-9. PMID: 38310244; PMCID: PMC10837918.
- 11 Gopalakrishnan V, Singh R, Pradeep Y, Kapoor D, Rani AK, Pradhan S, Bhatia E, Yadav SB. Evaluation of the prevalence of gestational diabetes mellitus in North Indians using the International Association of Diabetes and Pregnancy Study groups (IADPSG) criteria. *J Postgrad Med.* 2015 Jul-Sep;61(3):155-8. doi: 10.4103/0022-3859.159306. PMID: 26119433; PMCID: PMC4943402.
- 12 Adam S, Rheeder P. Screening for gestational diabetes mellitus in a South African population: Prevalence, comparison of diagnostic criteria and the role of risk factors. *S Afr Med J.* 2017 May 24;107(6):523-527. doi: 10.7196/SAMJ.2017.v107i6.12043. PMID: 28604326.
- 13 Azeez TA, Abo-Briggs T, Adeyanju AS. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and determinants of gestational diabetes mellitus in Nigeria. *Indian J Endocrinol Metab.* 2021 May-Jun;25(3):182-190. doi: 10.4103/ijem.ijem_301_21. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34760670; PMCID: PMC8547393.
- 14 Iser BPM, Stein C, Alves LF, Carvalho MLS, Espinoza SAR, Schmidt MI. A portrait of gestational diabetes mellitus in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *Arch Endocrinol Metab.* 2023 Oct 18;67(6):e220521. doi: 10.20945/2359-4292-2022-0521. PMID: 37856706.
- 15 Mijatovic-Vukas J, Capling L, Cheng S, Stamatakis E, Louie J, Cheung NW, Markovic T, Ross G, Senior A, Brand-Miller JC, Flood VM. Associations of Diet and Physical Activity with Risk for Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018 May 30;10(6):698. doi: 10.3390/nu10060698. PMID: 29849003; PMCID: PMC6024719.
- 16 Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020 May 13;369:m1361. doi: 10.1136/bmj.m1361. PMID: 32404325; PMCID: PMC7218708.
- 17 Aubry EM, Raio L, Oelhafen S. Effect of the IADPSG screening strategy for gestational diabetes on perinatal outcomes in Switzerland. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 May;175:108830. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108830. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33895193.
- 18 Eriksen CB, Minja DT, Christensen DL, Bygbjerg IC, Damm P, Schmiegelow C, Grunnet LG, Hjort L. Do WHO criteria for gestational diabetes fit a rural population in Tanzania? - A follow-up study assessing mother and child health six years after a pregnancy diagnosed with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024 May;211:111657. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111657. Epub 2024 Apr 6. PMID: 38583780.
- 19 Ukke GG, Boyle JA, Reja A, Lee WK, Chen M, Ko MSM, Alycia C, Kwon J, Lim S. Lifestyle Interventions to Prevent Type 2 Diabetes in Women with a History of Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis through the Lens of Health Equity. *Nutrients.* 2023 Nov 3;15(21):4666. doi: 10.3390/nu15214666. PMID: 37960319; PMCID: PMC10649749.
- 20 Wu S, Jin J, Hu KL, Wu Y, Zhang D. Prevention of Gestational Diabetes Mellitus and Gestational Weight Gain Restriction in Overweight/Obese Pregnant Women: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022 Jun 9;14(12):2383. doi: 10.3390/nu14122383. PMID: 35745114; PMCID: PMC9231262.
- 21 Dean SV, Lassi ZS, Imam AM, Bhutta ZA. Preconception care: nutritional risks and interventions. *Reprod Health.* 2014 Sep 26;11 Suppl 3(Suppl 3):S3. doi: 10.1186/1742-4755-11-S3-S3. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25415364; PMCID: PMC4196560.
- 22 Nasso J, McCloskey C, Nordquist S, Franzese C, Queenan RA. The Gestational Diabetes Group Program. *J Perinat Educ.* 2018;27(2):86-97. doi: 10.1891/1058-1243.27.2.86. PMID: 30863006; PMCID: PMC6388679.
- 23 Huang S, Magny-Normilus C, McMahon E, Whittemore R. Systematic Review of Lifestyle Interventions for Gestational Diabetes Mellitus in Pregnancy and the Postpartum Period. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2022 Mar;51(2):115-125. doi: 10.1016/j.jogn.2021.10.007. Epub 2021 Nov 27. PMID: 34843670; PMCID: PMC9165696.

- 24 Juan, Juan1; Yang, Hui-Xia1,*; Su, Ri-Na1; Kapur, Anil2. Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus in China: Perspective, Progress and Prospects. *Maternal-Fetal Medicine*. July 2019;1(1):31-37. DOI: 10.1097/FM9.000000000000008
- 25 Hanson E, Ringmets I, Kirss A, Laan M, Rull K. Screening of Gestational Diabetes and Its Risk Factors: Pregnancy Outcome of Women with Gestational Diabetes Risk Factors According to Glycose Tolerance Test Results. *J Clin Med*. 2022 Aug 23;11(17):4953. doi: 10.3390/jcm11174953. PMID: 36078883; PMCID: PMC9456276.
- 26 Peaceman AM, Clifton RG, Phelan S, Gallagher D, Evans M, Redman LM, Knowler WC, Joshipura K, Haire-Joshu D, Yanovski SZ, Couch KA, Drews KL, Franks PW, Klein S, Martin CK, Pi-Sunyer X, Thom EA, Van Horn L, Wing RR, Cahill AG; LIFE-Moms Research Group. Lifestyle Interventions Limit Gestational Weight Gain in Women with Overweight or Obesity: LIFE-Moms Prospective Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2018 Sep;26(9):1396-1404. doi: 10.1002/oby.22250. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30230252; PMCID: PMC6148360.
- 27 Diabetes Prevention Program. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; [Internet]: <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/research-areas/diabetes/diabetes-prevention-program-dpp>
- 28 Karavasileiadou S, Almegwely W, Alanazi A, Alyami H, Chatzimichailidou S. Self-management and self-efficacy of women with gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Glob Health Action*. 2022 Dec 31;15(1):2087298. doi: 10.1080/16549716.2022.2087298. PMID: 35867537; PMCID: PMC9310944.
- 29 Feng Y, Shi C, Zhang C, Yin C, Zhou L. Effect of the smartphone application on caesarean section in women with overweight and obesity: a randomized controlled trial in China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 Oct 23;23(1):746. doi: 10.1186/s12884-023-06004-7. PMID: 37872503; PMCID: PMC10594860.
- 30 Wei HX, Yang YL, Luo TY, Chen WQ. Effectiveness of mobile health interventions for pregnant women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2023 Dec;43(2):2245906. doi: 10.1080/01443615.2023.2245906. PMID: 37605977.
- 31 Sharma B, Lahariya C, Majella MG, Upadhyay A, Yadav S, Raina A, Khan T, Aggarwal N. Burden, Differentials and Causes of Stillbirths in India: A Systematic Review and Meta Analysis. *Indian J Pediatr*. 2023 Dec;90(Suppl 1):54-62. doi: 10.1007/s12098-023-04749-9. Epub 2023 Aug 9. PMID: 37556034.
- 32 Birk N, Oakley LL, Mallinson PAC, R D, Babu GR, Nyirenda M, Kinra S. Statistical analysis plan and protocol updates for Gestational diabetes in Uganda and India: Design and Evaluation of Educational Films for Improving Screening and Self-management (GUIDES) trial. *Trials*. 2023 Aug 12;24(1):520. doi: 10.1186/s13063-023-07508-5. Erratum in: *Trials*. 2024 Mar 13;25(1):186. doi: 10.1186/s13063-024-07959-4. PMID: 37568171; PMCID: PMC10422739.
- 33 Werner EF, Pettker CM, Zuckerman L, Reel M, Funai EF, Henderson J, Thung SF. Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the international association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):529-35. doi: 10.2337/dc11-1643. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22266735; PMCID: PMC3322683.

REFERENCES

- 1 Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Feb;103(2):176-85. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.003. Epub 2013 Dec 1. PMID: 24300020.
- 2 International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn*. Brussels, Belgium: 2021. [Internet]. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- 3 Lee KW, Ching SM, Ramachandran V, Yee A, Hoo FK, Chia YC, Wan Sulaiman WA, Suppiah S, Mohamed MH, Veetil SK. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Dec 14;18(1):494. doi: 10.1186/s12884-018-2131-4. PMID: 30547769; PMCID: PMC6295048.
- 4 Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep*. 2016 Jan;16(1):7. doi: 10.1007/s11892-015-0699-x. PMID: 26742932; PMCID: PMC6675405.
- 5 Kanguru L, Bezawada N, Hussein J, Bell J. The burden of diabetes mellitus during pregnancy in low- and middle-income countries: a systematic review. *Glob Health Action*. 2014 Jul 1;7:23987. doi: 10.3402/gha.v7.23987. PMID: 24990684; PMCID: PMC4079934.
- 6 Juan J, Yang H. Prevalence, Prevention, and Lifestyle Intervention of Gestational Diabetes Mellitus in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 18;17(24):9517. doi: 10.3390/ijerph17249517. PMID: 33353136; PMCID: PMC7766930.
- 7 Akgöl E, Abuşoğlu S, Gün FD, Ünlü A. Prevalence of gestational diabetes mellitus according to the different criterias. *Turk J Obstet Gynecol*. 2017 Mar;14(1):18-22. doi: 10.4274/tjod.38802. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28913130; PMCID: PMC5558313.
- 8 Farrar D. Hyperglycemia in pregnancy: prevalence, impact, and management challenges. *Int J Womens Health*. 2016 Sep 20;8:519-527. doi: 10.2147/IJWH.S102117. PMID: 27703397; PMCID: PMC5036767.
- 9 Abindu V, Hope D, Aleni M, Andru M, Ayiasi RM, Afayo V, Oyet C, Kiconco R. Missed Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus Due to Selective Screening: Evidence from a Cross-Sectional Study in the West Nile Sub-Region, Uganda. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024 Mar 13;17:1309-1319. doi: 10.2147/DMSO.S447855. PMID: 38505540; PMCID: PMC10949170.
- 10 Adnan M, Aasim M. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Pakistan: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024 Feb 3;24(1):108. doi: 10.1186/s12884-024-06290-9. PMID: 38310244; PMCID: PMC10837918.
- 11 Gopalakrishnan V, Singh R, Pradeep Y, Kapoor D, Rani AK, Pradhan S, Bhatia E, Yadav SB. Evaluation of the prevalence of gestational diabetes mellitus in North Indians using the International Association of Diabetes and Pregnancy Study groups (IADPSG) criteria. *J Postgrad Med*. 2015 Jul-Sep;61(3):155-8. doi: 10.4103/0022-3859.159306. PMID: 26119433; PMCID: PMC4943402.
- 12 Adam S, Rheeder P. Screening for gestational diabetes mellitus in a South African population: Prevalence, comparison of diagnostic criteria and the role of risk factors. *S Afr Med J*. 2017 May 24;107(6):523-527. doi: 10.7196/SAMJ.2017.v107i6.12043. PMID: 28604326.
- 13 Azeez TA, Abo-Briggs T, Adeyanju AS. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and determinants of gestational diabetes mellitus in Nigeria. *Indian J Endocrinol Metab*. 2021 May-Jun;25(3):182-190. doi: 10.4103/ijem.ijem_301_21. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34760670; PMCID: PMC8547393.

- 14 Iser BPM, Stein C, Alves LF, Carvalho MLS, Espinoza SAR, Schmidt MI. A portrait of gestational diabetes mellitus in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *Arch Endocrinol Metab.* 2023 Oct 18;67(6):e220521. doi: 10.20945/2359-4292-2022-0521. PMID: 37856706.
- 15 Mijatovic-Vukas J, Capling L, Cheng S, Stamatakis E, Louie J, Cheung NW, Markovic T, Ross G, Senior A, Brand-Miller JC, Flood VM. Associations of Diet and Physical Activity with Risk for Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018 May 30;10(6):698. doi: 10.3390/nu10060698. PMID: 29849003; PMCID: PMC6024719.
- 16 Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020 May 13;369:m1361. doi: 10.1136/bmj.m1361. PMID: 32404325; PMCID: PMC7218708.
- 17 Aubry EM, Raio L, Oelhafen S. Effect of the IADPSG screening strategy for gestational diabetes on perinatal outcomes in Switzerland. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 May;175:108830. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108830. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33895193.
- 18 Eriksen CB, Minja DT, Christensen DL, Bygbjerg IC, Damm P, Schmiegelow C, Grunnet LG, Hjort L. Do WHO criteria for gestational diabetes fit a rural population in Tanzania? - A follow-up study assessing mother and child health six years after a pregnancy diagnosed with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024 May;211:111657. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111657. Epub 2024 Apr 6. PMID: 38583780.
- 19 Ukke GG, Boyle JA, Reja A, Lee WK, Chen M, Ko MSM, Alycia C, Kwon J, Lim S. Lifestyle Interventions to Prevent Type 2 Diabetes in Women with a History of Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis through the Lens of Health Equity. *Nutrients.* 2023 Nov 3;15(21):4666. doi: 10.3390/nu15214666. PMID: 37960319; PMCID: PMC10649749.
- 20 Wu S, Jin J, Hu KL, Wu Y, Zhang D. Prevention of Gestational Diabetes Mellitus and Gestational Weight Gain Restriction in Overweight/Obese Pregnant Women: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022 Jun 9;14(12):2383. doi: 10.3390/nu14122383. PMID: 35745114; PMCID: PMC9231262.
- 21 Dean SV, Lassi ZS, Imam AM, Bhutta ZA. Preconception care: nutritional risks and interventions. *Reprod Health.* 2014 Sep 26;11 Suppl 3(Suppl 3):S3. doi: 10.1186/1742-4755-11-S3-S3. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25415364; PMCID: PMC4196560.
- 22 Nasso J, McCloskey C, Nordquist S, Franzese C, Queenan RA. The Gestational Diabetes Group Program. *J Perinat Educ.* 2018;27(2):86-97. doi: 10.1891/1058-1243.27.2.86. PMID: 30863006; PMCID: PMC6388679.
- 23 Huang S, Magny-Normilus C, McMahon E, Whittemore R. Systematic Review of Lifestyle Interventions for Gestational Diabetes Mellitus in Pregnancy and the Postpartum Period. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2022 Mar;51(2):115-125. doi: 10.1016/j.jogn.2021.10.007. Epub 2021 Nov 27. PMID: 34843670; PMCID: PMC9165696.
- 24 Juan, Juan1; Yang, Hui-Xia1,*; Su, Ri-Na1; Kapur, Anil2. Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus in China: Perspective, Progress and Prospects. *Maternal-Fetal Medicine.* July 2019;1(1):31-37. DOI: 10.1097/FM9.0000000000000008
- 25 Hanson E, Ringmets I, Kirss A, Laan M, Rull K. Screening of Gestational Diabetes and Its Risk Factors: Pregnancy Outcome of Women with Gestational Diabetes Risk Factors According to Glycose Tolerance Test Results. *J Clin Med.* 2022 Aug 23;11(17):4953. doi: 10.3390/jcm11174953. PMID: 36078883; PMCID: PMC9456276.
- 26 Peaceman AM, Clifton RG, Phelan S, Gallagher D, Evans M, Redman LM, Knowler WC, Joshipura K, Haire-Joshu D, Yanovski SZ, Couch KA, Drews KL, Franks PW, Klein S, Martin CK, Pi-Sunyer X, Thom EA, Van Horn L, Wing RR, Cahill AG; LIFE-Moms Research Group. Lifestyle Interventions Limit Gestational Weight Gain in Women with Overweight or Obesity: LIFE-Moms Prospective Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2018 Sep;26(9):1396-1404. doi: 10.1002/oby.22250. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30230252; PMCID: PMC6148360.
- 27 Diabetes Prevention Program. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; [Internet]: <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/research-areas/diabetes/diabetes-prevention-program-dpp>
- 28 Karavasileiadou S, Almegwely W, Alanazi A, Alyami H, Chatzimichailidou S. Self-management and self-efficacy of women with gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Glob Health Action.* 2022 Dec 31;15(1):2087298. doi: 10.1080/16549716.2022.2087298. PMID: 35867537; PMCID: PMC9310944.
- 29 Feng Y, Shi C, Zhang C, Yin C, Zhou L. Effect of the smartphone application on caesarean section in women with overweight and obesity: a randomized controlled trial in China. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023 Oct 23;23(1):746. doi: 10.1186/s12884-023-06004-7. PMID: 37872503; PMCID: PMC10594860.
- 30 Wei HX, Yang YL, Luo TY, Chen WQ. Effectiveness of mobile health interventions for pregnant women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2023 Dec;43(2):2245906. doi: 10.1080/01443615.2023.2245906. PMID: 37605977.
- 31 Sharma B, Lahariya C, Majella MG, Upadhyay A, Yadav S, Raina A, Khan T, Aggarwal N. Burden, Differentials and Causes of Stillbirths in India: A Systematic Review and Meta Analysis. *Indian J Pediatr.* 2023 Dec;90(Suppl 1):54-62. doi: 10.1007/s12098-023-04749-9. Epub 2023 Aug 9. PMID: 37556034.
- 32 Birk N, Oakley LL, Mallinson PAC, R D, Babu GR, Nyirenda M, Kinra S. Statistical analysis plan and protocol updates for Gestational diabetes in Uganda and India: Design and Evaluation of Educational Films for Improving Screening and Self-management (GUIDES) trial. *Trials.* 2023 Aug 12;24(1):520. doi: 10.1186/s13063-023-07508-5. Erratum in: *Trials.* 2024 Mar 13;25(1):186. doi: 10.1186/s13063-024-07959-4. PMID: 37568171; PMCID: PMC10422739.
- 33 Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, Reel M, Funai EF, Henderson J, Thung SF. Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the international association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? *Diabetes Care.* 2012 Mar;35(3):529-35. doi: 10.2337/dc11-1643. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22266735; PMCID: PMC3322683.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование. Данное исследование проводилось в рамках проекта, финансируемого НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова»

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру. Бұл зерттеу "Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті" КЕАҚ қаржыландыратын жоба шеңберінде жүргізілді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding. This study was conducted as part of a project funded by the NCJSC «Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University»

Сведения об авторах:

№	ФИО	Должность/место работы	Телефон	Эл.почта
1	Макашева Алия Маратовна	Докторант по специальности «Общественное здравоохранение», ст.преподаватель кафедры «Общественное здоровье и здравоохранение» НАО «ЗКМУ им.М.Оспанова»	87019204420	a.makasheva@zkmu.kz
2	Ермуханова Людмила Сергеевна	Кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, руководитель кафедры «Общественное здоровье и здравоохранение» НАО «ЗКМУ им.М.Оспанова»	87022330465	aleka_2807@mail.ru
3	Кудабаета Хатима Ильясовна	Кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1 НАО «ЗКМУ им.М.Оспанова»	87776186451	hatima_aktobe@mail.ru
4	Тажбетова Сауле Тажединовна	PhD, доцент кафедры «Общественное здоровье и здравоохранение» НАО «ЗКМУ им.М.Оспанова»	87027895289	t.saule.t@mail.ru
5	Турдалина Кунзира Букейхановна	Старший преподаватель кафедры «Общественное здоровье и здравоохранение» НАО «ЗКМУ им.М.Оспанова»	87075101775	Turdalina92@mail.ru
6	Курганбекова Меруерт Бахбергеновна	Старший преподаватель кафедры «Общественное здоровье и здравоохранение» НАО «ЗКМУ им.М.Оспанова»	87022406499	macosya@inbox.ru
7	Бекбауова Аймира Уповна	Старший преподаватель кафедры «Общественное здоровье и здравоохранение» НАО «ЗКМУ им.М.Оспанова»	87016681709	85_aimira_85@mail.ru

Алынды: 17.05.2024 Қабылданды: 23.09.2024 Онлайн жарияланды: 28.09.2024

DOI: [10.26212/2227-1937.2024.14.11.005](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2024.14.11.005)

УДК: 618.3-06

А.Р. Жумадилова¹, ORCID: 0000-0002-4348-715X

С.Н. Кулбаева¹, ORCID: 000-0002-4348-715X

Л.Д. Жолымбекова¹, ORCID: 000-0003-1425-9286.

И.С. Саркулова², ORCID: 0000-0003-0388-7164

А. Е. Абдухамит³, ORCID: 0009-0000-6620-2797

¹«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент, Қазақстан Республикасы;

²«Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті» мекемесі, Шымкент, Қазақстан Республикасы;

³ №14 Емдеу орталығы Шымкент, Қазақстан Республикасы;

МАҚТА ЕГУ АЙМАҒЫНДА ТҰРАТЫН ӘЙЕЛДЕРДЕГІ ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕГІ АСҚЫНУЛАР

Түйін: Қазіргі уақытта адам ағзасына әсер ететін күшті факторлардың бірі пестицидтер – қоршаған ортаға әдейі енгізілген химиялық заттардың ерекше тобы, олар белгілі бір жағдайларда денсаулықтың бұзылу қаупін арттырады. Қазақстан Республикасы қолайсыз экологиялық жағдайы бар өңір болып табылады, онда патогендік факторлардың бірі ксенобиотиктер, оның ішінде халық денсаулығына қолайсыз әсер ететін пестицидтер болып табылады.

Зерттеудің мақсаты – мақта егетін аймақта тұратын жүкті әйелдердегі кездесетін асқынулар жиілігін анықтау.

Материалдар мен әдістері: Қарау және салыстыру үшін жүкті әйелдерден екі бақылау тобын таңдадық. Бірінші бақылау тобына 19 бен 40 жас аралығындағы босанатын 80 әйел кірді. Олар мақта аймағында тұратын 212 жүкті әйелдің арасынан таңдалды.

Екінші бақылау топқа 19 бен 41 жас аралығындағы 86 босанушы әйелдер кірді. Бұл жүкті әйелдер 225 жүкті әйелдің арасынан таңдалды.

Нәтижелері: I бақылау тобында жүктілікке байланысты асқынулар 64 (80%) болса, 16 (20%) жүктілік асқынусыз өтті. Зерттеуімізде келесі асқынулар байқалды: Жалпы токсикоз – 32 (50%), оның ішінде ерте токсикоз – 20 (52,6%) және кеш токсикоз – 12 (47, 40%); кольпит – 6 (9, 34%), түсік тастау қаупі – 4 (6,25%), гестациялық гипертензия – 4 (6,25%), іш қату – 3 (4,7%), дамымаған жүктілік – 3 (4,7%), амниотикалық сұйықтықтың ерте кетуі – 3 (4,7%), гестациялық пиелонефрит – 3 (4,7%), протеинурия – 2 (3,12%), ісіну – 2 (3,12%), преэклампсия – 2 (3,12%). Нәрестелердің өлі туулыуы байқалмады.

II бақылау тобында 86 әйелдің 35- (40,3%) -ында жүктілікке байланысты асқынулар, 51-інде (59,7%) асқынусыз жүктілік болған. Келесі асқынулар байқалды: токсикоз – 15 (42,85%), оның ішінде ерте токсикоз – 10 (66,66%) және кеш токсикоз 5 (33,34%), түсік тастау – 7 (20%), кольпит – 6 (17,15%), гестациялық гипертензия – 1 (2,86%), ісіну – 4 (11,43%), протеинурия – 2 (5,71%). Нәрестелердің өлі туулыуы байқалмады.

Қорытынды: Пестицидтер қоймалары мен агроөнеркәсіптік ұшу-қону жолақтарының жанында тұратын жүкті әйелдер, босану санына қарамастан, қауіп тобына қосылуы керек. Сонымен қатар, егер тексеру кезінде әйелде клиникалық көріністерді күтпестен хлорорганикалық пестицидтер табылса, алдын-алу шаралары мен емделу жүргізуі керек.

Түйінді сөздер: мақта, пестицид, патология, босану, жүктілікке байланысты асқынулар.

А.Р. Жумадилова¹, С.Н. Кулбаева¹, Л.Д. Жолымбекова¹, И.С. Саркулова², А. Е. Абдухамит³

¹АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент, Республика Казахстан;

²Учреждение «Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясауи», Шымкент, Республика Казахстан;

³Лечебный центр №14 Шымкент, Республика Казахстан;

ОСЛОЖНЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В ХЛОПКООСЕЮЩЕЙ ЗОНЕ

Резюме:

Актуальность: одним из сильных факторов, влияющих на организм человека в настоящее время, являются пестициды – особая группа химических веществ, намеренно вводимых в окружающую среду, которые при определенных условиях увеличивают риск нарушений здоровья. Республика Казахстан является регионом с неблагоприятными экологическими условиями, где одним из патогенных факторов являются ксенобиотики, в том числе пестициды, оказывающие неблагоприятное воздействие на здоровье населения.

Цель исследования - определить частоту осложнений, возникающих у беременных женщин, живущих в зоне посева хлопка.

Материалы и методы: мы выбрали две контрольные группы беременных женщин для просмотра и сравнения. В первую контрольную группу вошли 80 рожениц в возрасте от 19 до 40 лет. Они были выбраны из 212 беременных женщин, живущих в хлопковой зоне.

Во вторую контрольную группу вошли 86 рожениц в возрасте от 19 до 41 года. Эти беременные женщины были выбраны из 225 беременных женщин.

Результаты: В I контрольной группе осложнения беременности возникли в 64 (80%) случаях, при этом 16 (20%) беременностей протекали неосложненно. В нашем исследовании наблюдались следующие осложнения: общий

токсикоз - 32 (50%), в том числе ранний токсикоз - 20 (52,60%) и поздний токсикоз - 12 (47,40%); кольпит - 6 (9,34%), риск невынашивания беременности - 4 (6,25%), гестационная гипертензия - 4 (6,25%), запор - 3 (4,7%), неразвивающаяся беременность - 3 (4,7%), ранние излития околоплодных вод - 3 (4,7%), гестационный пиелонефрит - 3 (4,7%), протеинурия - 2 (3,12%), отеки - 2 (3,12%), гестоз - 2 (3,12%). Мертворождений не было.

Во II контрольной группе у 35 (40,3%) из 86 женщин были осложнения, связанные с беременностью, у 51 (59,7%) - неосложненная беременность. Наблюдались следующие осложнения: токсикоз - 15 (42,85%), в том числе ранний токсикоз - 10 (66,66%) и поздний токсикоз - 5 (33,34%), аборт - 7 (20%), кольпит - 6 (17,15%), гестационная гипертензия - 1 (2,86%), отеки - 4 (11,43%), протеинурия - 2 (5,71%). Мертворождений не было.

Вывод: беременные женщины, живущие рядом со складами пестицидов и агропромышленными взлетно-посадочными полосами, должны быть включены в группу риска независимо от количества родов. Кроме того, если во время обследования у женщины обнаруживаются хлороорганические пестициды, не дожидаясь клинических проявлений, необходимо провести профилактические мероприятия и лечение.

Ключевые слова: хлопок, пестицид, патология, роды, осложнения, связанные с беременностью.

A.R. Zhumadilova¹, S.N. Kulbayeva¹, L.D. Zholyzbekova¹, I.S. Sarkulova², A. E. Abdukhani³

¹“South Kazakhstan Medical Academy” JSC, Shymkent, the Republic of Kazakhstan

²Institution “Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University,
Shymkent, the Republic of Kazakhstan

³Shymkent, the Republic of Kazakhstan Treatment Center №14

COMPLICATIONS DURING PREGNANCY IN WOMEN LIVING IN A COTTON-GROWING AREA

Resume: currently, one of the strongest factors affecting the human body is pesticides – a special group of chemicals deliberately introduced into the environment, which under certain conditions increase the risk of health disorders. The Republic of Kazakhstan is a region with an unfavorable environmental situation, where one of the pathogenic factors is xenobiotics, including pesticides that have an adverse effect on public health.

The purpose of the study is to determine the frequency of complications that occur in pregnant women living in the cotton – sowing region.

Materials and methods: we selected two control groups from pregnant women for review and comparison. The first control group included 80 women in labor between the ages of 19 and 40. They were selected from 212 pregnant women living in the cotton area.

The second control group included 86 women in labor between the ages of 19 and 41. These pregnant women were selected from 225 pregnant women.

Results: In control group I, pregnancy-related complications were 64 (80%), while 16 (20%) pregnancies went without complications. In our study, the following complications were observed: total toxicosis – 32 (50%), including early toxicosis – 20 (52.60%) and late toxicosis – 12 (47, 40%); colpitis – 6(9, 340%), risk of miscarriage – 4(6.25%), gestational hypertension – 4 (6.25%), constipation -3(4.7%), underdeveloped pregnancy – 3 (4.7%), amniotic fluid early withdrawal – 3 (4.7%), gestational pyelonephritis – 3 (4.7%), proteinuria – 2 (3.12%), edema – 2 (3.12%), preeclampsia – 2 (3.12%). Stillbirth of babies was not observed.

In control group II, 35 (40.3%) of 86 women had pregnancy-related complications and 51 (59.7%) had pregnancy without complications. The following complications were observed: toxicosis – 15 (42.85%), including early toxicosis – 10 (66.66%) and late toxicosis – 5 (33.34%), miscarriage – 7 (20%), colpitis – 6 (17.15%), gestational hypertension – 1 (2.86%), edema – 4 (11.43%), proteinuria-2 (5.71%). Stillbirth of babies was not observed.

Conclusion: pregnant women living near pesticide warehouses and agro-industrial runways should be included in the risk group, regardless of the number of births. In addition, if, during the examination, organochlorine pesticides were found in a woman without waiting for clinical manifestations, preventive measures and treatment should be carried out.

Key words: Cotton, Pesticide, Pathology, Childbirth, Pregnancy Complications.

Кіріспе: Қазіргі уақытта адам ағзасына әсер ететін күшті факторлардың бірі пестицидтер – қоршаған ортаға әдейі енгізілген химиялық заттардың ерекше тобы, олар белгілі бір жағдайларда денсаулықтың бұзылу қаупін арттырады [1]. Қазақстан Республикасы қолайсыз экологиялық жағдайы бар өңір болып табылады, онда патогендік факторлардың бірі ксенобиотиктер, оның ішінде халық денсаулығына қолайсыз әсер ететін пестицидтер болып табылады. Соңғы жылдары адам ағзасының микрофлорасының құрылымына көп көңіл бөлінуде. Бұл қоғамның урбанизациялануы және экологиялық проблемалардың күшеюі жағдайында антибиотиктер дәуірінде және макроорганизмнің иммундық жағдайына әсер ететін басқа факторлардың әсерінен организмнің бар биоценоздарында елеулі өзгерістер орын алуына байланысты [2]. Соңғы он жылдықтарда ауыл шаруашылығын дамыту шеңберінде өнеркәсіп республиканың оңтүстігінде мақта-тоқыма кластері құрылды[3]. Мақта өндірісінің зиянды факторлары, соның ішінде пестицидтер әйелдің денесінің әртүрлі мүшелері мен жүйелеріне теріс әсер ететіні белгілі [4]. Жүкті әйел мен құрсақшілік ұрық біртұтас нейрогуморальды кешен болғандықтан, ана ағзасының барлық қолайсыз факторлары оның биохимиялық және гуморальдық тепе-теңдігінің бұзылуын тудырады, бұл симпатоадренальды жүйенің шамадан тыс белсендірілуіне әкеледі, нәтижесінде құрсақшілік баланың азап шегуіне және перинаталдық нәтижелердің нашарлауына әкеледі [5]. Көптеген ғылыми зерттеулерге қарамастан, мақта өндірісінің зиянды факторларының ана ағзасына ғана емес, сонымен бірге жас ұрпаққа да әсер ету проблемасының барлық нақты ауқымы әлі белгісіз. Соңғы жылдары созылмалы аурулармен ауыратын әйелдер санының өсуі байқалады, олардың 70%-ы жүкті әйелдер, олардың 86%-ы жүктілік кезінде өткір ауруларды (анемия, пиелонефрит, бронхит, зоб және т.б.) бастан кешіреді; жүктілік кезеңінде ана өлімінің 17-20%-ы экстрагенитальды патологиямен байланысты болады [5]. Асқынулар құрылымында бірінші орынды темір тапшылығы анемиясы (ТТА) алады. Дүниежүзілік денсаулық ұйымы мәліметтері бойынша, дамымаған елдерде бұл көрсеткіш 21-ден 80%-

ге дейін кездеседі. Барлық асқынулардың ішінен босанған әйелдердің 41%-да геморрой, пиелонефрит – 12,2%, бауыр мен өт қабының созылмалы аурулары 3%-де анықталады [5, 6]. Жүктілік, босану мәселелеріне арналған көптеген ғылыми еңбектерге қарамастан, әдебиеттерде қоршаған орта хлороорганикалық пестицидтердің (ХОП) қалдық мөлшерімен ластанған мақта егетін аймақта тұратын әйелдерде жүктілік кезіндегі асқынулардың жиілігін, сипатын, босануды және босану санына байланысты зерттеу жұмыстары өте аз [7, 8]. Мақта егу аймағында өсірілген көкөністердің 11 сынамасының ішінен ХОП (ГХЦГ және дде) бұрынғы улы химикат қоймасының жанында орналасқан бақшалардан алынған 10 сынамада анықталды, іздердің концентрациясы сәбізде 0,047 мг/кг-ға жетті. Таза аймақтан алынған барлық сынамаларда ХОП анықталған жоқ. Мақта егетін аймақтарда өсірілген картоптың 9 сынамасынан 8 жағдайда пестицидтер анықталды [8]. Бұл мәселені зерттеу жүктілік пен босану кезіндегі асқынулардың алдын алу жолдарын әзірлеу үшін қажет.

Зерттеудің мақсаты – мақта егетін аймақта тұратын жүкті әйелдердегі кездесетін асқынулар жиілігін анықтау.

Материалдар мен әдістері: Қарау және салыстыру үшін жүкті әйелдерден екі бақылау тобын таңдадық. Бірінші бақылау тобына 19 бен 40 жас аралығындағы босанатын 80 әйел кірді. Бұл жүкті әйелдер мақта егетін жерлерде, улы химикаттарды сақтайтын бұрынғы қоймалардың жанында, агроаэродромдарда және құлмақ қалдықтарымен ластанған, сондай-ақ тамақтану жағдайлары, өмір салты, этникалық шығу тегі, мамандықтары мен саны бірдей туылған және тұрақты тұратын. туғандар. Олар мақта аймағында тұратын 212 жүкті әйелдің арасынан таңдалды.

Екінші топқа 19 бен 41 жас аралығындағы 86 босанушы әйелдер кірді. Бұл жүкті әйелдер дәнді-бұршақты дақылдар өсірумен және мал шаруашылығымен айналысатын экологиялық таза аймақтарда туып, тұрақты тұрады. Олар 225 жүкті әйелдің арасынан таңдалды.

Көкөністерде (сәбіз, қияр, қырыққабат, қызанақ, шалғам) ХОП құрамына 17 сынама жүргізілді, оның ішінде мақта егетін аймақтарда өсірілген көкөністерде 11 сынама; картопта 13 сынама алынды, оның 9-ы мақта егетін аймақтарда өсірілді. Талдаулар газ хроматографында газ-сұйық әдіспен жүргізілді.

Нәтижелері: I топтағы босану саны бойынша 80 зерттелген жүкті әйелдердің 25-і алғаш босанушы болды, екінші босану 18-де, үшінші – 13-да, төртінші – 10-те, бесінші-8-де, алты немесе одан да көп-6 әйелде болды. Примогендердің II тобында 16 бірінші босану, екінші босану – 25, үшінші – 17, төртінші – 13, бесінші – 8, алты немесе одан да көп босанған – 7 әйел болды.

I бақылау тобында жүктілікке байланысты асқынулар 64 (80%) болса, 16 (20%) жүктілік асқынусыз өтті. Зерттеуімізде келесі асқынулар байқалды: Жалпы токсикоз – 32 (50%), оның ішінде ерте токсикоз – 20 (52,6%) және кеш токсикоз – 12 (47, 40%); кольпит – 6(9, 34%), түсік тастау қаупі – 4(6,25%), гестациялық гипертензия – 4 (6,25%), іш қату – 3(4,7%), дамымаған жүктілік – 3 (4,7%), амниотикалық сұйықтықтың ерте кетуі – 3 (4,7%), гестациялық пиелонефрит – 3 (4,7%), протеинурия – 2 (3,12%), ісіну – 2 (3,12%), преэклампсия – 2 (3,12%). I бақылау тобындағы 64 әйелдердегі асқынуларды 100% деп есептегенде, әйелдердегі жүктілікке байланысты асқынулардан жалпы токсикоз – 32 (50%) құраса, қалған асқынулар 32 (50%) құрады. Зерттеуімізде нәрестелердің өлі туулыуы байқалмады.

II бақылау тобында 86 әйелдің 35-(40,30%)-ында жүктілікке байланысты асқынулар, 51-інде (59,70%) асқынусыз жүктілік болған. Келесі асқынулар байқалды: токсикоз – 15 (42,85%), оның ішінде ерте токсикоз – 10 (66,66%) және кеш токсикоз 5 (33,34%), түсік тастау – 7 (20%), кольпит – 6 (17,15%), гестациялық гипертензия – 1 (2,86%), ісіну – 4 (11,43%), протеинурия – 2 (5,71%). II бақылау тобындағы 35 әйелдердегі асқынуларды 100% деп есептегенде, әйелдердегі жүктілікке байланысты асқынулардан жалпы токсикоз 15 (42,85%) құраса, қалған асқынулар 20 (57,15%) құрады. Нәрестелердің өлі туулыуы байқалмады.

I топтағы жалпы 80 жүкті әйелдердегі ілеспе аурулардың ішінде бірінші орынды 37- (46,25%) әйелде анықталған темір тапшылықты анемия (ТТА) алады, оның ішінде I дәрежелі анемия – анықталған анемиялардың ішінен 20-де (54%), II дәрежелі анемия-11-де (29,73%), III дәрежелі анемия -жүкті әйелдердің 6 -да (16,27%). Анықтау жиілігі бойынша пиелонефрит екінші орынға ие болды, бұл 17 жағдайды (21,25%) құрады. Үшінші орында бауыр аурулары – 11 (13,75%). Жүктілік кезінде ЖРВИ 42 жүкті әйелден өтті, бұл 52,5 % құрады. 6 (7,5%) жүкті әйелдерде зоб анықталды.

II бақылау тобында жалпы 86 әйелдердегі ілеспе аурулардың ішінде ілеспе аурулардан 12 (13,95%) анықталды. Оның ішінде темір тапшылықты анемия 6 (50%), пиелонефрит – 3 (25%), зоб – 2 (16,7%), ЖРВИ – 1 (8,3%).

Осылайша, мақта егетін аймақтарда, бұрынғы улы химикаттар қоймалары мен агроаэропланттардың жанында тұратын жүкті әйелдерде жүктілікке байланысты асқынулар бақылау тобындағы ұқсас көрсеткіштерден 2-3 есе көп. Қатар жүретін аурулармен бірдей көрініс.

Осылайша, мақта егетін аймақтарда, бұрынғы улы химикаттар қоймалары мен агроаэропланттардың жанында тұратын жүкті әйелдерде жүктілікке байланысты асқынулар бақылаудағы 80%-тін құрайды, яғни бақылаудағы ұқсас көрсеткіштерден 2 есе артық екенін көрсетті. Мұның себебі Хлороорганикалық пестицидтермен ластанған көкөністерді, бұршақ дақылдарын және бақша дақылдарын жеу болуы мүмкін.

Талқылау: Репродуктивті денсаулықты қорғау мәселесі қазіргі акушериядағы өзекті мәселелерінің бірі болып табылады. Еліміздің оңтүстігінде шұғырланған осы саладағы жұмыс жасайтындардың едәуір бөлігін әйел тұрғындары құрайды. Көптеген жылдар бойы мақта өндірісінде хлороорганикалық пестицидтер кеңінен қолданылып келеді. Хлороорганикалық пестицидтердің адам денсаулығына әсері мәселесі біздің республикамызда өзекті болып табылады, онда ауыл шаруашылығында хлороорганикалық пестицидтерді қолдануға тыйым салынғанына қарамастан, биоортада әлі де кездеседі [9,10]. Олардың адам ағзасына енуінің себебі, бұрын хлороорганикалық пестицидтермен ластанған мақта дақылдары өсірілген алқаптарда тұрғындар кейіннен ауыл тұрғындары тұтынатын азық-түлік үшін көкөністер, жемістер, бақша дақылдары, бұршақ дақылдары және басқа да дақылдарды өсіре бастады [4]. Сондықтан біз мақта өндіретін аймақтағы жүкті әйелдердегі асқынуларды зерттеуді жөн көрдік. Зерттеуімізде мақта егетін аймақтарда, бұрынғы улы химикаттар қоймаларының, қоршаған орта ХОП қалдықтарымен ластанған, тамақтану жағдайлары, өмір салты, этникалық тегі бірдей агроаэропланттардың жанында туып-өскен және тұрақты тұратын әйелдерді зерттеген болсақ, дәнді-бұршақты дақылдарды өсірумен

және мал шаруашылығымен айналысатын экологиялық таза аймақтарда тұратын әйелдер II топты құрады. Зерттеуімізде көріп тұрғанымыздай I топтағы жүкті әйелдерде II топтағы әйелдерге қарағанда жүктілік кезінде асқынулар жиі кездескен.

Зерттеудің мақсаттары мен міндеттеріне мақта егетін жерде тұратын жүкті әйелдердегі асқынулардың жиілігін, сипатын анықтау, осы асқынулардың құрылымын анықтау кірді. Біз зерттеуімізде тек қана мақта егу аймағында тұратын әйелдердегі жүктілік кезіндегі болатын асқынуларға ғана зерттеу жүргіздік. Кейбір әдебиеттерде өлі туудың негізгі себебі, баланың туа біткен ақаулары, шала туылу, және басқа да ауыр асқынуларға алып келуі мүмкін делінген [9, 10].

Бұрынғы улы химикаттар қоймаларының, агроаэропланттардың жанында тұратын барлық жүкті әйелдерді, босану санына қарамастан, қауіп тобына жатқызу керек. Жүкті әйелдер әртүрлі антропогендік химиялық заттардың әсеріне көбірек ұшырайды, өйткені оларда ауа алмасудың күшеюі, ферментативті жүйелердің дезинтоксикация қабілеті мен белсенділігінің төмендеуі, антропогендік химиялық заттардың метаболизм жылдамдығының төмендеуі және соның салдарынан олардың уытты әсеріне сезімталдықтың жоғарылауы байқалады [10]. Бүгінгі таңда өте аз концентрациясында токсикалық заттар болып табылатын пестицидтер тұрақты органикалық ластаушылар тобына кіреді. Өзінің жасушалар кеңістігінде орын алу қасиетімен адам ағзасына анағұрлым қауіп туғызатын, иммунды және репродуктивті жүйелер ауруларын, балаларда тума ақаулар, онкологиялық аурулармен жүретін көптеген патологиялық жағдай-лармен үдерістердің себептері болып табылады. Жоғарыда айтылғандарға сүйене отырып, осы жерлерде тұратын халықты зерттеу қазіргі заманғы медицина ғылымының, оның ішінде акушерия және педиатрия саласындағы, пестицидтердің адам денсаулығына әсеріне байланысты патологиялардың алдын алу және емдеу әдістерін әзірлеу қажеттілігі тұрғысынан өзекті мәселе болып табылады.

Қорытынды: Осылайша, мақта егетін аймақтарда, бұрынғы улы химикаттар қоймалары мен агроаэропланттардың жанында тұратын жүкті әйелдерде жүктілікке байланысты асқынулар бақылау тобындағы ұқсас көрсеткіштерден 2-3 есе көп. Ілеспелі ауруларының сипадыда осындай, мұның себебі – хлорорганикалық пестицидтермен ластанған көкөністерді, бұршақ дақылдарын және бақша дақылдарын тұтыну болып табылады. Пестицидтер қоймалары мен агроөнеркәсіптік ұшу-қону жолақтарының жанында тұратын жүкті әйелдер, босану санына қарамастан, қауіп тобына қосылуы керек. Сонымен қатар, егер тексеру кезінде әйелде клиникалық көріністерді күтпестен хлорорганикалық пестицидтер табылса, алдын-алу шаралары мен емделу жүргізу керек.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Тойчуева, А. У., Сакибаев, К. Ш., Пайзилдаев, Т. Р., Жилова, Л. В., & Тойчуев, Р. М. Грудное молоко как биологический маркер для определения загрязнения окружающей среды хлорорганическими пестицидами в условиях юга Кыргызстана. Химическая безопасность. 2021; 5(1):215-236. DOI: <https://doi.org/10.25514/CHS.2021.1.19014>
- 2 Зайдуллаева М.О. Вредное влияние пестицидов на здоровье человека. Экономика и социум. 2018;6(49):427-430. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrednoe-vliyanie-pestitsidov-na-zdorovie-cheloveka>
- 3 Мырзапаязова С. Б., Полотов И. Ж., Сапаров К. К. Исследование содержания хлорорганических пестицидов в растительных продуктах. Вестник Ошского государственного университета. 2019;2:13-16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrednoe-vliyanie-pestitsidov-na-zdorovie-cheloveka>
- 4 Жук С.И., Шляхтина А.А. Роль пробиотиков в профилактике гинекологической и акушерской патологии. Репродуктивная медицина. 2017;2(31):5-9. <https://repromed.kz/index.php/journal/issue/view/18/23>
- 5 Бапаева Г.Б., Жумадилова А.Р., Жусупбекова С.А. Особенности становления репродуктивной системы у девочек-подростков, проживающих в зоне воздействия пестицидов. Современная медицина: актуальные вопросы. 2015;2(38):6-12. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-stanovleniya-reproduktivnoy-sistemy-u-devochek-podrostkov-prozhivayuschih-v-zone-vozdeystviya-pestitsidov>
- 6 Жук С.И., Щуревская О.Д. Современное прогнозирование массы тела плода. Репродуктивная медицина. 2017;1(30):6-9. <https://repromed.kz/index.php/journal/issue/view/17/22>
- 7 Жумадилова А. Р., Сагиндикова А. А. Частота и структура гинекологической заболеваемости у девочек-подростков, проживающих в хлопкосеющем регионе Республики Казахстан. Астана медициналық журналы. 2020;106(4): 153-156. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-i-struktura-ginekologicheskoy-zabolevaemosti-u-devochek-podrostkov-prozhivayuschih-v-hlopkoseyuschem-regione-respubliki>
- 8 Дьякова Н. А. Особенности накопления хлорорганических пестицидов в лекарственном растительном сырье Воронежской области. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 53. (1): 115-129. DOI 10.34014/2227-1848-2024-1-115-129
- 9 Toichuev R.M., Zhilova L.V., Paizildaev T.R., Khametova M.S., Rakhmatillaev A., Sakibaev K.S., Madykova Z.A., Toichueva A.U., Schlumpf M., Weber R., Lichtensteiger W. Organochlorine pesticides in the placenta in Kyrgyzstan and the effect on pregnancy, childbirth, and newborn health. Environmental Science and Pollution Research. 2018;32(25):31885 – 31894. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0962-6>
- 10 Гомес-Ройг, Паскаль, Р., Кауана, М.Дж., Гарсия-Альгар, О., Себастьяни, Г., Андреу-Фернандес, В., и Венто, М. Воздействие окружающей среды во время беременности: влияние на пренатальное развитие и раннюю жизнь: всесторонний обзор. Диагностика и терапия плода. 2021; 48 (4): 245-257. <https://doi.org/10.1159/000514884>

REFERENCES

- 1 Toichueva, A. U., Sakibaev, K. SH., Pajzildaev, T. R., Zhilova, L. V., & Toichuev, R. M. Grudnoe moloko kak biologicheskij marker dlya opredeleniya zagryazneniya okruzhayushchej sredy hlororganicheskimi pesticidami v usloviyah yuga Кыргызстана. Himicheskaya bezopasnost'. 2021; 5(1):215-236. DOI: <https://doi.org/10.25514/CHS.2021.1.19014>
- 2 Zajdullaeva M.O. Vrednoe vliyanie pesticidov na zdorov'e cheloveka. Ekonomika i socium. 2018;6(49):427-430. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrednoe-vliyanie-pestitsidov-na-zdorovie-cheloveka>

- 3 Myrzapayazova S. B., Polotov I. ZH., Saparov K. K. Issledovanie sodержaniya hlororganicheskikh pesticidov v rastitel'nyh produktah. Vestnik Oshskogo gosudarstvennogo universiteta. 2019;2:13-16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrednoe-vliyanie-pestitsidov-na-zdorovie-cheloveka>
- 4 ZHuk S.I., SHlyahtina A.A. Rol' probiotikov v profilaktike ginekologicheskoy i akusherskoj patologii . Reproductivnaya medicina. 2017;2(31):5-9. <https://repromed.kz/index.php/journal/issue/view/18/23>
- 5 Bapaeva G.B., ZHumadilova A.R., ZHusupbekova S.A. Osobennosti stanovleniya reproductivnoj sistemy u devochek-podrostkov, prozhivayushchih v zone vozdeystviya pesticidov .Sovremennaya medicina: aktual'nye voprosy. 2015;2(38):6-12. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-stanovleniya-reproductivnoy-sistemy-u-devochek-podrostkov-prozhivayuschih-v-zone-vozdeystviya-pestitsidov>
- 6 ZHuk S.I., SHChurevskaya O.D. Sovremennoe prognozirovanie massy tela ploda.Reproductivnaya medicina. 2017;1(30):6-9. <https://repromed.kz/index.php/journal/issue/view/17/22>
- 7 ZHumadilova A. R., Sagindikova A. A. CHastota i struktura ginekologicheskoy zaboлеваemosti u devochek-podrostkov, prozhivayushchih v hlopkoseyushchem regione Respubliki Kazahstan .Astana medicinalyқ zhurnaly. 2020;106(4): 153-156. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-i-struktura-ginekologicheskoy-zaboлеваemosti-u-devochek-podrostkov-prozhivayuschih-v-hlopkoseyushchem-regione-respubliki> .
- 8 D'yakova N. A. Osobennosti nakopleniya hlororganicheskikh pesticidov v lekarstvennom rastitel'nom syr'e Voronezhskoj oblasti .Ul'yanovskij mediko-biologicheskij zhurnal. 2024; 53. (1): 115-129.DOI 10.34014/2227-1848-2024-1-115-129
- 9 Toichuev R.M., Zhilova L.V., Paizildaev T.R., Khametova M.S., Rakhmatillaev A., Sakibaev K.S., Madykova Z.A., Toichueva A.U., Schlumpf M., Weber R., Lichtensteiger W. Organochlorine pesticides in the placenta in Kyrgyzstan and the effect on pregnancy, childbirth, and newborn health . Environmental Science and Pollution Research. 2018;32(25):31885 – 31894. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0962-6>
- 10 Gomes-Rojg, Paskal', R., Kauana, M.Dzh., Garsiya-Al'gar, O., Sebast'yani, G., Andreu-Fernandes, V., i Vento, M. Vozdeystvie okruzhayushchej sredy vo vremya beremennosti: vliyanie na prenatal'noe razvitie i rannyyu zhizn': vsestoronnij obzor. Diagnostika i terapiya ploda . 2021; 48 (4): 245-257. <https://doi.org/10.1159/000514884>

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding – no funding was provided.

Авторлар туралы мәліметтер:

№	ФИО (полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл.почта
1.	Жумадилова Акмарал Рахматуллаевна	Клиникаға кіріспе кафедрасының меңгерушісі, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы АҚ, Шымкент, Қазақстан,	+77014452282	akmaral-ar@mail.ru
2.	Құлбаева Салтанат Налибековна	Акушерлік және гинекология кафедрасының меңгерушісі, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы АҚ, Шымкент, Қазақстан,	+77015717933	saltanat_phd@mail.ru
3.	Жолымбекова Ляйля Даулетбековна	Акушерлік және гинекология кафедрасының оқытушысы, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы АҚ, Шымкент, Қазақстан,	87078410803	Doktorleila01@mail.ru,
4.	Саркулова Ирода Сабиржановна	Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университетінің Акушерлік- гинекология кафедрасының оқытушысы	+77054979731	iroda_8822@mail.ru
5.	Абдухамит Ерболкызы	Шымкент қаласы №14 Емдеу орталығының дәрігері	+7 700 296 5071	A.abdukhamit@mail.ru



Получена: 01.07.2024/ Принята: 30.08.2024/ Опубликовано online: 28.09.2024

УДК 616-021.4:616.94-07:615.777.9

DOI: [10.26212/2227-1937.2024.74.64.006](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2024.74.64.006)

Кайранбаева Г.К.^{1*}, Балабекова М.К.¹, Edgaras Stankevicius²

¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

²Литовский университет наук о здоровье, Каунас, Литва

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ АСЕПТИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ

Резюме:

Введение. Как известно, воспалительный процесс, как защитный механизм организма, жизненно важен для здоровья. Но в действительности при заболеваниях, чаще всего, наблюдаем снижение одного или нескольких звеньев иммунной защиты, что может приводить к развитию хронических процессов, а в особо тяжелых случаях и к гибели организма.

Цель исследования. Работа выполнена с целью исследования влияния полиоксидония на активность Т-рег в условиях асептического воспаления.

Материалы и методы исследования. В настоящей работе исследована активность (CD4⁺, CD4⁺FoxP3+CTLA-4⁺ (Т-регуляторные клетки)) с помощью проточной цитофлуориметрии. Исследование проводили на 3 группах животных, в эксперимент взяты 42 беспородных крыс-самцов массой 180-220±20г, содержащихся в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе. Асептическое воспаление вызывали путем подкожного введения в межлопаточную область 0,3 мл скипидара на вазелиновом масле, предварительно выстригая шерсть, и подкожно вводили 0,5 мл воздуха.

Результаты и выводы. Было установлено, что полиоксидоний модулирует иммунный ответ, снижая содержание активированных CD4⁺ Th-клеток, и индуцирует пролиферацию Т регуляторных клеток. Полиоксидоний стимулирует повышение доли CD4⁺FoxP3+CTLA-4⁺ через 7 суток течения воспаления, постепенно возвращая к исходному уровню к концу второй недели исследования.

Ключевые слова: CD4⁺, Treg, асептическое воспаление, патогенетическая коррекция, крысы.

Қайранбаева Г.Қ.^{1*}, Балабекова М.Қ.¹, Edgaras Stankevicius²

¹С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

²Литва денсаулық ғылымдары университеті, Каунас, Литва

АСЕПТИКАЛЫҚ ҚАБЫНУЫНДА ИММУНДЫҚ ЖАУАПТЫҢ ПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ МОДУЛЯЦИЯСЫ

Түйін:

Кіріспе. Өздеріңіз білетіндей, қабыну процесі дененің қорғаныс механизмі ретінде денсаулық үшін өте маңызды. Бірақ шын мәнінде, аурулар кезінде біз иммундық қорғаныстың бір немесе бірнеше бөлігінің төмендеуін байқаймыз, бұл созылмалы процестердің дамуына, әсіресе ауыр жағдайларда дененің өліміне әкелуі мүмкін.

Зерттеудің мақсаты. Асептикалық қабыну жағдайында полиоксидонийдің Т-рег белсенділігіне әсерін зерттеу мақсатында атқарылған жұмыс.

Зерттеудің материалдары мен әдістері. Бұл жұмыста ағындық цитометрия көмегімен (CD4⁺, CD4⁺FoxP3+CTLA-4⁺ (Т-реттеу жасушалары)) белсенділік зерттелді. Зерттеу жануарлардың 3 тобында жүргізілді, тәжірибеге салмағы 180-220±20 г, қалыпты рационда стандартты виварий жағдайында ұсталған 42 аталық егеуқұйрықтар алынды. Асептикалық қабынуды тері астына 0,3 мл скипидармен вазелин майымен, жүнін қырқып алғаннан кейін, жауырын аралық аймағына енгізіп, тері астына 0,5 мл ауа енгізген.

Нәтижелер мен қорытындылар. Полиоксидоний белсендірілген CD4⁺ Th жасушаларының құрамын азайту арқылы иммундық жауапты модуляциялайтыны және Т реттеуші жасушаларының пролиферациясын индукциялайтыны анықталды. Полиоксидоний 7 күндік қабынудан кейін CD4⁺FoxP3+CTLA-4⁺ үлесінің жоғарылауын ынталандырады, зерттеудің екінші аптасының соңына қарай біртіндеп бастапқы деңгейге оралады.

Түйінді сөздер: CD4⁺, Treg, асептикалық қабыну, патогенетикалық коррекция, егеуқұйрықтар.

Kairanbayeva G.K.^{1*}, Balabekova M.K.¹, Edgaras Stankevicius²

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

²Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

PATHOGENETIC MODULATION OF IMMUNE RESPONSE IN ASEPTIC INFLAMMATION

Abstract:

Introduction. As we know, the inflammatory process, as a defence mechanism of the organism, is vital for health. But in reality, in diseases, most often we observe a decrease in one or more links of immune defence, which can lead to the development of chronic processes, and in particularly severe cases, to the death of the organism.

Purpose of the study. The aim of the work was to investigate the effect of polyoxidonium on T-reg activity under aseptic inflammation conditions.

Materials and methods. In the present work, the activity of (CD4+, CD4+FoxP3+CTLA-4+ (T-regulatory cells)) was studied using flow cytometry. The study was conducted on 3 groups of animals. The experiment involved 42 outbred male rats weighing 180-220±20g, kept under standard vivarium conditions on a normal diet. Aseptic inflammation was induced by subcutaneous injection of 0.3 ml of turpentine in vaseline oil into the interscapular region, after cutting off the hair, and subcutaneous injection of 0.5 ml of air.

Results and conclusions. It was found that polyoxidonium modulates the immune response, reducing the content of activated CD4+ Th cells, and induces proliferation of T regulatory cells. Polyoxidonium stimulates an increase in the proportion of CD4+FoxP3+CTLA-4+ after 7 days of inflammation, gradually returning to the initial level by the end of the second week of the study.

Key words: CD4+, Treg, Aseptic Inflammation, Pathogenetic Correction, Rats.

Введение:

Иммунная система способна как эффективно устранять внутренние и внешние опасности, так и предотвращать обострение иммуноопосредованной патологии тканей. Эти биологические свойства, устойчивость к различным заболеваниям и толерантность к болезням, соответственно, дополняют друг друга и требуют контролируемого баланса между провоспалительными и регуляторными иммунными реакциями [1].

Клетки Foxp3+ T_{REG} находятся в центре пристального внимания из-за их признанной роли в предотвращении аутоиммунитета, облегчении восстановления тканей после травм и организации толерантности к безвредным неаутоантигенам [2]. Эти клетки возникают как в тимусе, так и на периферии в результате воздействия антигенов. Анализ литературных источников позволяет предположить, что индуцированные регуляторные T клетки могут составлять до 30% от общего числа Treg клеток на периферии и играть важную роль в регуляции аутоиммунитета [3]. Foxp3+ регуляторные T (Treg) клетки составляют популяцию CD4+ T клеток, которая играет ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза и толерантности [4].

Подмножества CD4+ Treg клеток имеют механизмы для контроля как транскрипции генов, так и трансляции мРНК. Foxp3+ Treg клетки интегрируют различные воспалительные сигналы из микросреды ткани, активируя специализированные пути для адаптации своих подавляющих функций на месте. Различные клеточные процессы способствуют Treg клеткам своевременно и контекстуально реагировать на воспалительные сигналы в лимфоидных и нелимфоидных тканях для скоординированной модуляции иммунного ответа [5]. В связи с вышеизложенным, актуальным является поиск способов патогенетической коррекции с помощью соединений синтетического происхождения.

Цель исследования:

Исследовать влияние полиоксидония на активность T-reg в условиях асептического воспаления.

Методы исследования:

Работа выполнена в рамках грантового финансирования исследований молодых ученых по проекту «Жас ғалым» НТП «Механизмы нарушения регуляции воспаления под влиянием химических экотоксикантов и новые способы их патогенетической коррекции», 2022-2024 гг., ИРН AP14972665, Комитет науки Министерства образования и науки Республики Казахстан.

Исследование проводили на 3 группах животных, в эксперимент взяты 42 беспородных крыс-самцов массой 180-220±20г., содержащихся в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе [6]. Первая группа представляла собой интактных животных, не подвергавшихся никакому воздействию (контрольные животные, К). Второй группе (АВ) моделировали асептическое воспаление путем подкожного введения в межлопаточную область 0,3 мл скипидара на вазелиновом масле. Перед этим у крыс в межлопаточной области выстригали шерсть и подкожно вводили 0,5 мл воздуха [7]. Третью группу после моделирования асептического воспаления лечили полиоксидонием (АВ+ПО). Препарат вводили в дозе 0,016 мг на 100 г массы животного.

Эксперименты одобрены этическим комитетом Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова (протокол №1 (137) от 31.01.2023 г.). Животных выводили из эксперимента под анестезией Золетил-Ксилазином [8]. Исследования проводили через 7, 14 суток от начала моделирования воспаления (в каждой серии было не менее 6 крыс), производя забор селезенки. В каждой группе проводили оценку количества основных популяций T-лимфоцитов (CD4+ (Th), CD4+CD25+ (активированные T-клетки), CD4+FoxP3+CTLA-4+ (T-регуляторные клетки)) в селезенке в динамике наблюдения через 7 и 14 суток после инъекции скипидара.

Определение маркеров проводили с помощью проточной иммуноцитофлуориметрии согласно [9] на базе лаборатории «Life Science» ИПиФМ им. Б.А. Атчабарова.

Статистический анализ. Все эксперименты проводили не менее чем в 6-кратной повторности. Используя прикладную программу Excell, высчитывали среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD). Графики и таблицы содержат информацию в виде средних арифметических величин (M)±стандартное отклонение (SD). Достоверность различия средних значений между двумя опытами рассчитывали с помощью программы TTEST. Для сравнения более чем двух групп проводили однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с последующим Tukey тестом. Различия считали несущественными, если вероятность нуль-гипотезы не превышала 5% (p<0,05). GraphPad Prism 4 использовался для создания и проектирования графики данных.

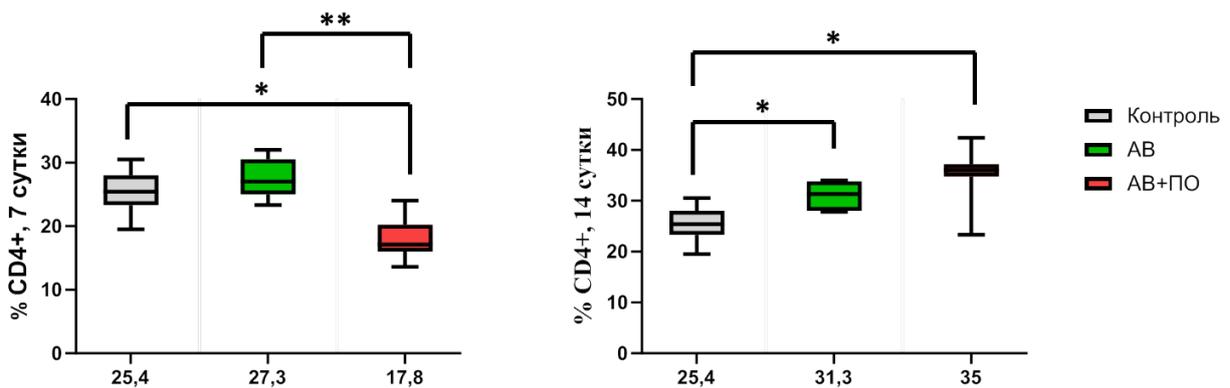
Результаты и обсуждение:

В ходе исследования было выявлено, что в динамике изменений клеточности селезенки статистически значимых различий между группами не обнаружено (данные не приведены). Так, проведенный однофакторный

дисперсионный анализ не выявил статистически значимых различий между контрольной группой животных и экспериментальными группами животных с асептическим воспалением.

Полиоксидоний – это физиологически активное соединение из нового класса гетероциклических алифатических полиамидов. Полиоксидоний представляет собой сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазина и (N-карбокси)-1,4-этиленпиперазина бромидом с молекулярной массой 60–100 кДа. Полиоксидоний в основном связывается с моноцитами и нейтрофилами в периферической крови человека. Несмотря на то, что с лимфоцитами полиоксидоний связывается с меньшей афинностью, показана его способность индуцировать пролиферацию Т-клеток *in vitro* в высоких концентрациях [10]. На данный момент, полиоксидоний используется в качестве иммунного адъюванта и, как иммуномодулятор для лечения острых и хронических бактериальных, вирусных или грибковых инфекционных заболеваний. Полученные нами данные могут говорить о позитивном влиянии полиоксидония на течение асептического воспаления, что может способствовать более успешной элиминации патогенов.

Анализ Т-клеточных популяций показал, что под влиянием полиоксидония асептическое воспаление сопровождалось снижением содержания активированных CD4⁺ Th-клеток, экспрессирующих рецептор к IL-2, CD25, через 7 суток на 34,8% не достигая значений группы АВ (p<0,05) (рис.1). Через 14 суток значения группы АВ+ПО, также как и АВ статистически значимо превышали контрольный уровень.



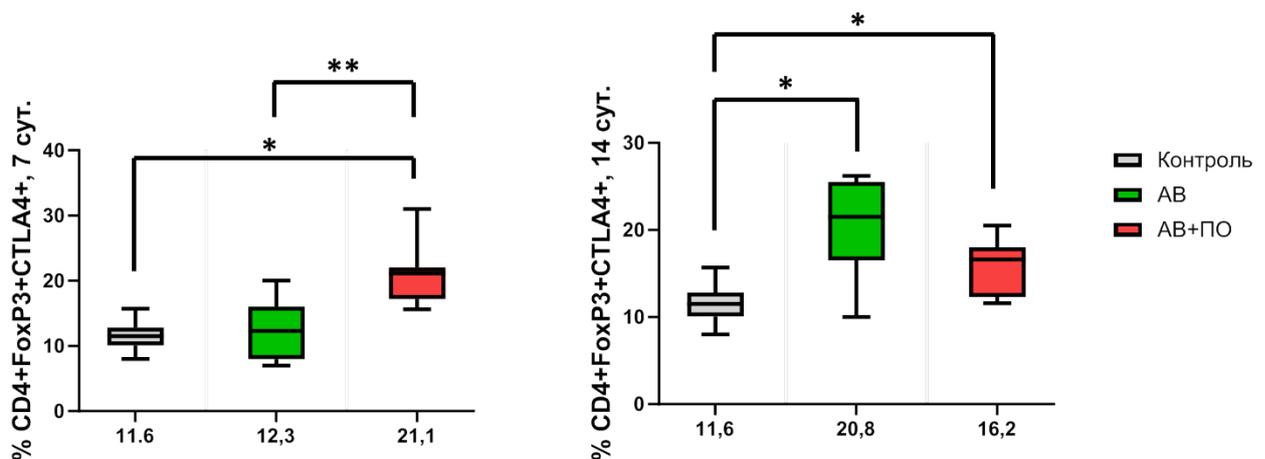
Показаны результаты исследований CD4⁺ для групп К – контроль; АВ – асептическое воспаление; АВ+ПО – асептическое воспаление+полиоксидоний через 7 и 14 суток.

Примечание: показаны средние значения (М) и стандартные отклонения (СО). Значения статистически значимы при p<0,05: * - к контролю, ** - к АВ.

Рисунок 1 - Доля CD4⁺ - спленцитов экспериментальных животных после воздействия скипидара и лечения полиоксидонием в динамике наблюдения

CD4⁺ Т-клетки имеют ключевое значение для иммунной системы. После захвата антигена макрофаги фагоцитируют вторгшийся патоген, обрабатывают информацию об антигене и передают её CD4⁺ Т-клеткам. В этом важном процессе иммунизации CD4⁺ Т-клетки играют роль "помощников и глаз" иммунной системы [11]. Между тем, «переход» CD4⁺ в Т регуляторные клетки обеспечивает поддержание иммунного гомеостаза для благоприятного исхода асептического воспаления.

Классический воспалительный процесс в группе АВ сопровождался повышением содержания CD4⁺FoxP3⁺CTLA-4⁺-клеток к 14 суткам исследования, на 79,3% статистически значимо превысив контрольный уровень (p=0,05) (рис.2).



Показаны результаты исследований CD4⁺FoxP3⁺CTLA-4⁺ для групп К – контроль; АВ – асептическое воспаление; АВ+ПО – асептическое воспаление+полиоксидоний через 7 и 14 суток.

Примечание: показаны средние значения (M) и стандартные отклонения (CO). Значения статистически значимы при $p \leq 0,05$: * - к контролю, ** - к АВ.

Рисунок 2 - Доля CD4⁺FoxP3⁺CTLA-4⁺ - спленоцитов экспериментальных животных после воздействия скипидара и лечения полиоксидонием в динамике наблюдения

Лечение полиоксидонием привело к повышению доли CD4⁺FoxP3⁺CTLA-4⁺ через 7 суток в 2 и более раза статистически значимо превысив значения АВ и контроля соответственно, тогда как к 14 суткам исследования наблюдалась тенденция снижения по сравнению с предыдущим сроком исследования.

Выводы:

1. Установлено, что полиоксидоний модулирует иммунный ответ, снижая содержание активированных CD4⁺ Th-клеток, и индуцирует пролиферацию Т регуляторных клеток.
2. Полиоксидоний стимулирует повышение доли CD4⁺FoxP3⁺CTLA-4⁺ через 7 суток течения воспаления, постепенно возвращая к исходному уровню к концу второй недели исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Alvarez F, Liu Z, Bay A, Piccirillo CA. Deciphering the developmental trajectory of tissue-resident Foxp3+ regulatory T cells. *Front Immunol.* 2024 Mar 28;15:1331846. doi: 10.3389/fimmu.2024.1331846. PMID: 38605970; PMCID: PMC11007185.
- 2 Alvarez F, Liu Z, Bay A, Piccirillo CA. Deciphering the developmental trajectory of tissue-resident Foxp3+ regulatory T cells. *Front Immunol.* 2024 Mar 28;15:1331846. doi: 10.3389/fimmu.2024.1331846. PMID: 38605970; PMCID: PMC11007185.
- 3 Povoleri GAM, Nova-Lamperti E, Scottà C, et al. Human retinoic acid-regulated CD161+ regulatory T cells support wound repair in intestinal mucosa. *Nat Immunol.* 2018;19(12):1403-1414. doi:10.1038/s41590-018-0230-z
- 4 Yadav M, Louvet C, Davini D, Gardner JM, Martinez-Llordella M, Bailey-Bucktrout S, Anthony BA, Sverdrup FM, Head R, Kuster DJ, Ruminski P, Weiss D, Von Schack D, Bluestone JA. Neuropilin-1 distinguishes natural and inducible regulatory T cells among regulatory T cell subsets in vivo. *J Exp Med.* 2012 Sep 24;209(10):1713-22, S1-19. doi: 10.1084/jem.20120822. Epub 2012 Sep 10. PMID: 22966003; PMCID: PMC3457729.
- 5 Piccirillo CA. Transcriptional and translational control of Foxp3+ regulatory T cell functional adaptation to inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2020 Dec;67:27-35. doi: 10.1016/j.coi.2020.07.006. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32818885.
- 6 Қайранбаева Г.К., Балабекова М.К., Балапанова А.Х., Edgaras Stankevicius, Ю В.К. Экспериментальная оценка селезеночных иммуноцитов при воспалении, вызванном на фоне воздействия кадмия и свинца // Журнал «Фтизиопульмонология» №1, 2024.с.146-149.
- 7 Roma Kalra, Shashi P. Singh, Juan C. Pena-Philippides, Raymond J. Langley, Seddigheh Razani-Boroujerdi, and Mohan L. Sopori. Immunosuppressive and Anti-Inflammatory Effects of Nicotine Administered by Patch in an Animal Model. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004 May; 11(3): 563–568. doi: 10.1128/CDLI.11.3.563-568.2004
- 8 Sutunkove, M.P.; Ryabova, Y.V.; Minigalieva, I.A.; Bushueva, T.V.; Sakhautdinova, R.R.; Bereza, I.A.; Shaikhova, D.R.; Amromina, A.M.; Chemezov, A.I.; Shelomencev, I.G.; et al. Features of the response to subchronic low-dose exposure to copper oxide nanoparticles in rats. *Sci. Rep.* 2023, 13, 11890. DOI: 10.1038/s41598-023-38976-z.
- 9 Yu, V.K.; Sycheva, Y.S.; Kairanbayeva, G.K.; Dembitsky, V.M.; Balabekova, M.K.; Tokusheva, A.N.; Seilkhanov, T.M.; Zharkynbek, T.Y.; Balapanova, A.K.; Tassibekov, K.S. Naphthaleneoxypropargyl Containing Piperazine as a Regulator of Effector Immune Cell Populations upon an Aseptic Inflammation. *Molecules* 2023, 28, 7023. <https://doi.org/10.3390/molecules28207023>.
- 10 Alexia C., Cren M., Louis-Pence P., et al. Polyoxidonium® Activates Cytotoxic Lymphocyte Responses Through Dendritic Cell Maturation: Clinical Effects in Breast Cancer // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2693.
- 11 Zhou X, Xing J, Tang X, Sheng X, Chi H, Zhan W. Interleukin-2 (IL-2) Interacts With IL-2 Receptor Beta (IL-2Rβ): Its Potential to Enhance the Proliferation of CD4+ T Lymphocytes in Flounder (*Paralichthys olivaceus*). *Front Immunol.* 2020 Sep 9;11:531785. doi: 10.3389/fimmu.2020.531785. PMID: 33013923; PMCID: PMC7509493.

REFERENCES

- 1 Alvarez F, Liu Z, Bay A, Piccirillo CA. Deciphering the developmental trajectory of tissue-resident Foxp3+ regulatory T cells. *Front Immunol.* 2024 Mar 28;15:1331846. doi: 10.3389/fimmu.2024.1331846. PMID: 38605970; PMCID: PMC11007185.
- 2 Alvarez F, Liu Z, Bay A, Piccirillo CA. Deciphering the developmental trajectory of tissue-resident Foxp3+ regulatory T cells. *Front Immunol.* 2024 Mar 28;15:1331846. doi: 10.3389/fimmu.2024.1331846. PMID: 38605970; PMCID: PMC11007185.
- 3 Povoleri GAM, Nova-Lamperti E, Scottà C, et al. Human retinoic acid-regulated CD161+ regulatory T cells support wound repair in intestinal mucosa. *Nat Immunol.* 2018;19(12):1403-1414. doi:10.1038/s41590-018-0230-z
- 4 Yadav M, Louvet C, Davini D, Gardner JM, Martinez-Llordella M, Bailey-Bucktrout S, Anthony BA, Sverdrup FM, Head R, Kuster DJ, Ruminski P, Weiss D, Von Schack D, Bluestone JA. Neuropilin-1 distinguishes natural and inducible regulatory T cells among regulatory T cell subsets in vivo. *J Exp Med.* 2012 Sep 24;209(10):1713-22, S1-19. doi: 10.1084/jem.20120822. Epub 2012 Sep 10. PMID: 22966003; PMCID: PMC3457729.
- 5 Piccirillo CA. Transcriptional and translational control of Foxp3+ regulatory T cell functional adaptation to inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2020 Dec;67:27-35. doi: 10.1016/j.coi.2020.07.006. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32818885.
- 6 Қайранбаева Г.К., Балабекова М.К., Балапанова А.Х., Edgaras Stankevicius, YU V.K. Экспериментальная оценка селезеночных иммуноцитов при воспалении, вызванном на фоне воздействия кадмия и свинца // Журнал «Фтизиопульмонология» №1, 2024.с.146-149.

- 7 Roma Kalra, Shashi P. Singh, Juan C. Pena-Philippides, Raymond J. Langley, Seddigheh Razani-Boroujerdi, and Mohan L. Sopori. Immunosuppressive and Anti-Inflammatory Effects of Nicotine Administered by Patch in an Animal Model. Clin Diagn Lab Immunol. 2004 May; 11(3): 563–568. doi: 10.1128/CDLI.11.3.563-568.2004
- 8 Sutunkova, M.P.; Ryabova, Y.V.; Minigalieva, I.A.; Bushueva, T.V.; Sakhautdinova, R.R.; Bereza, I.A.; Shaikhova, D.R.; Amromina, A.M.; Chemezov, A.I.; Shelomencev, I.G.; et al. Features of the response to subchronic low-dose exposure to copper oxide nanoparticles in rats. Sci. Rep. 2023, 13, 11890. DOI: 10.1038/s41598-023-38976-z.
- 9 Yu, V.K.; Sycheva, Y.S.; Kairanbayeva, G.K.; Dembitsky, V.M.; Balabekova, M.K.; Tokusheva, A.N.; Seilkhanov, T.M.; Zharkynbek, T.Y.; Balapanova, A.K.; Tassibekov, K.S. Naphthaleneoxypropargyl Containing Piperazine as a Regulator of Effector Immune Cell Populations upon an Aseptic Inflammation. Molecules 2023, 28, 7023. <https://doi.org/10.3390/molecules28207023>.
- 10 Alexia C., Cren M., Louis-Pence P., et al. Polyoxidonium® Activates Cytotoxic Lymphocyte Responses Through Dendritic Cell Maturation: Clinical Effects in Breast Cancer // Front. Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 2693.
- 11 Zhou X, Xing J, Tang X, Sheng X, Chi H, Zhan W. Interleukin-2 (IL-2) Interacts With IL-2 Receptor Beta (IL-2R β): Its Potential to Enhance the Proliferation of CD4+ T Lymphocytes in Flounder (*Paralichthys olivaceus*). Front Immunol. 2020 Sep 9;11:531785. doi: 10.3389/fimmu.2020.531785. PMID: 33013923; PMCID: PMC7509493.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

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

Финансирование – научная работа выполнена в рамках грантового финансирования исследований молодых ученых по проекту «Жас ғалым», НТП на тему «Механизмы нарушения регуляции воспаления под влиянием химических экотоксикантов и новые способы их патогенетической коррекции», 2022-2024 гг., ИРН AP14972665, Комитет науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Қаржыландыру - «Жас Ғалым» жобасы бойынша жас ғалымдардың зерттеулерін гранттық қаржыландыру аясында ғылыми жұмыстар жүргізілді, «Химиялық экотоксиканттардың әсерінен қабынудың реттелуінің бұзылу механизмдері және оларды патогенетикалық түзетудің жаңа жолдары» атты ҒТЖ, 2022-2024 жж., ИРН AP14972665, Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым комитеті.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

Funding - The scientific work was carried out within the framework of grant financing of researches of young scientists under the project «Zhas galym», STP on the theme «Mechanisms of impaired inflammation regulation under the influence of chemical ecotoxicants and new ways of their pathogenetic treatment», 2022-2024 y., IRN AP14972665, Committee of Science of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan.

Сведения об авторах:

№	ФИО (полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл.почта
1	Кайранбаева Гульгуль Кайранбаевна	Лектор кафедры патологической физиологии Казахского Национального Медицинского Университета имени С.Д. Асфендиярова	87786090306	kairanbayeva.g@kaznmu.kz
2	Балабекова Марина Казыбаевна	Заведующий кафедрой патологической физиологии Казахского Национального Медицинского Университета имени С.Д. Асфендиярова	87074402502	balabekova.m@kaznmu.kz
3	Edgaras Stankevicius	Директор Института физиологии и фармакологии Литовского университета наук о здоровье	+37068748989	edgaras.stankevicius@ismuni.lt

Получена: 11.07.2024 Принята: 02.09.2024 Опубликовано online: 28.09.2024

DOI: [10.26212/2227-1937.2024.95.86.007](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2024.95.86.007)

УДК: 617.7:615.849.1

**Муратов Есет¹, Изтлеуов Ерболат¹, Ирмакбаев Руслан¹, Алдашева Нэйля², Кожантаева Саркыт¹,
Жумагельдиева Фарида³, Таушанова Майя¹**

¹«НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актөбе, Республика Казахстан,

²«Казахский научно-исследовательский институт глазных болезней», Алматы, Республика Казахстан

³«Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ХИМИОТЕРАПИИ НА ОРГАН ЗРЕНИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Резюме: Химиотерапия при лечении злокачественных новообразований может вызывать токсические эффекты на орган зрения, такие как ретинопатия, кератопатия и конъюнктивит. На основе анализа публикаций из баз данных PubMed, MEDLINE, Scopus и Web of Science, подчеркивается необходимость регулярного офтальмологического мониторинга и разработки методов профилактики и лечения глазных осложнений. Также выявлены перспективы для дальнейших исследований по улучшению стратегий управления этими побочными эффектами.

Цель: Изучение токсических эффектов химиотерапии на орган зрения у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Методы: Для исследования был проведен комплексный поиск в базах данных PubMed, MEDLINE, Scopus и Web of Science с использованием ключевых слов, связанных с химиотерапией, токсическими эффектами на зрение и злокачественными новообразованиями. Это позволило охватить широкий спектр публикаций и обеспечить достоверность результатов.

Результаты: Химиотерапевтические препараты, такие как цисплатин и паклитаксел, могут вызывать глазные осложнения, включая ретинопатию, кератит и дисфункцию слезных желез, ухудшая качество жизни пациентов с раком. Препараты, как метотрексат и 5-фторурацил, вызывают апоптоз клеток сетчатки, что снижает остроту зрения. Целевая терапия (ингибиторы EGFR и FGFR) также приводит к осложнениям, подчеркивая необходимость офтальмологического наблюдения.

Ключевые слова: химиотерапия, зрение, токсические эффекты, новообразования, осложнения.

**Муратов Есет¹, Изтлеуов Ерболат¹, Ирмакбаев Руслан¹, Алдашева Нэйля², Кожантаева Саркыт¹,
Жумагельдиева Фарида³, Майя Таушанова¹**

¹«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

²«Көз аурулары Қазақ-Ғылыми зерттеу институты» Алматы, Қазақстан Республикасы

³ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

ҚАТЕРЛІ ІСІКТЕРДЕГІ ЕМДЕУДЕГІ ХИМИОТЕРАПИЯНЫҢ КӨРУ МҮШЕСІНЕ УЫТТЫ ӘСЕРІ: ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Түйін.

Қатерлі ісіктерді емдеудегі Химиотерапия ретинопатия, кератопатия және конъюнктивит сияқты көру мүшесіне улы әсер етуі мүмкін. PubMed, MEDLINE, Scopus және Web of Science дерекқорларындағы жарияланымдарды талдау негізінде көз асқынуларының алдын алу және емдеу әдістерін үнемі офтальмологиялық бақылау және әзірлеу қажеттілігі атап өтіледі. Сондай-ақ, осы жанама әсерлерді басқару стратегияларын жақсарту бойынша қосымша зерттеулердің болашағы анықталды.

Зерттеу мақсаты: Қатерлі ісікке шалдыққан науқастардың көру мүшесіне химиотерапиялық емнің уытты әсерлерін зерттеу.

Зерттеу әдістері: Зерттеу барысында PubMed, MEDLINE, Scopus және Web of Science электронды деректерде кешенді іздеу жүргізілді. Іздеу жұмыстарын нақтылау үшін химиотерапияның көзру мүшесінің уыттылығына, қатерлі ісікке және арнайы химиотерапевтік агенттерге қатысты кілт сөздер пайдаланылды. Бұл әдіс зерттеу тақырыбына қатысты ғылыми жарияланымдар мен шолулардың кең ауқымын қамтуға мүмкіндік берді, және зерттеу нәтижелерінің сенімділігін қамтамасыз етті.

Нәтижелер: Цисплатин және паклитаксел сияқты химиотерапиялық препараттар ретинопатия, кератит және көз жасы безінің дисфункциясы сияқты әртүрлі көз асқынуларын тудыруы мүмкін, бұл қатерлі ісікке шалдыққан науқастардың өмір сүру сапасын айтарлықтай төмендетеді. Метотрексат және 5-фторурацил сияқты препараттардың көз құрылымдарына тікелей цитотоксикалық әсері торлы қабық жасушаларында апоптозға әкеліп, токсикалық зақымдануды тудырады және қатерлі ісікке шалдыққан науқастарда көру өткірлігін төмендетеді. Қатерлі ісіктерді емдеу кезінде қолданылатын EGFR және FGFR тежегіштері де ретинопатия мен кератопатия сияқты көз ауруларына алып келу мүмкіндігі жоғары, сол себепті бұл терапияны пайдалану кезінде офтальмологиялық бақылаудың қажеттілігін көрсетеді.

Түйінді сөздер: химиотерапия, көру, уытты әсерлер, неоплазмалар, асқынулар.

Muratov Yesset¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9542-5962>
Yerbolat Iztileuov¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5303-8593>
Irmekbayev Ruslan¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1138-3884>
Aldasheva Neilya², ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2096-9738>
Kozhantaeva Sarkyt¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0184-2440>
Zhumageldiyeva Farida³, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9942-0763>
Maiya Taushanova¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0165-9312>

¹«West Kazakhstan Marat Ospanov medical university», Aktobe, Republic of Kazakhstan.

²«Kazakh Scientific Research Institute of Eye Diseases», Almaty, Republic of Kazakhstan.

³«Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty, Republic of Kazakhstan.

TOXIC EFFECTS OF CHEMOTHERAPY ON THE ORGAN OF VISION IN MALIGNANT NEOPLASMS: LITERATURE REVIEW

Resume: Chemotherapy for the treatment of malignant neoplasms can induce toxic effects on the visual system, including retinopathy, keratopathy, and conjunctivitis. A review of publications from the PubMed, MEDLINE, Scopus, and Web of Science databases underscores the necessity of regular ophthalmological monitoring and the development of methods for the prevention and treatment of ocular complications. Additionally, future research directions for improving strategies to manage these adverse effects have been outlined.

Objective: To investigate the toxic effects of chemotherapy on the visual system in patients with malignant neoplasms.

Methods: We performed a comprehensive search of electronic databases, including PubMed, MEDLINE, Scopus, and Web of Science. Keywords related to chemotherapy, ocular toxicity, malignant neoplasms, and specific chemotherapeutic agents were used. This approach allowed us to capture a wide range of scientific publications and reviews relevant to the research topic, ensuring the robustness of our findings.

Results: Chemotherapeutic agents such as cisplatin and paclitaxel are associated with various ocular complications, including retinopathy, keratitis, and lacrimal gland dysfunction, significantly impacting the quality of life in cancer patients. The cytotoxic effects of drugs like methotrexate and 5-fluorouracil on ocular structures can induce retinal cell apoptosis, leading to toxic damage and reduced visual acuity. Targeted therapies, such as EGFR and FGFR inhibitors, used in cancer treatment, are also linked to ocular complications, including retinopathy and keratopathy, underscoring the necessity of regular ophthalmic monitoring during their administration.

Keywords: Chemotherapy, Vision, Toxic Effects, Neoplasms, Complications.

Введение

Химиотерапия является основным методом лечения злокачественных новообразований, включающим применение цитотоксических препаратов или таргетных агентов с целью уничтожения раковых клеток или препятствия их размножению и распространению в организме [1].

Выбор химиотерапевтических препаратов и схем зависит от различных факторов, таких как тип и стадию рака, общее состояние здоровья пациента и цели лечения [2]. Химиотерапевтические препараты оказывают свое противоопухолевое действие посредством различных механизмов, включая ингибирование синтеза ДНК, вмешательство в митоз, индукцию апоптоза или нарушение основных клеточных путей [3]. Традиционные цитотоксические агенты, такие как алкилирующие агенты (циклофосфамид), антиметаболиты (метотрексат) и ингибиторы микротрубочек (паклитаксел), остаются неотъемлемыми компонентами многих схем химиотерапии [4].

В последние годы появление таргетной терапии произвело революцию в лечении рака, позволив более точно воздействовать на определенные молекулярные пути или генетические аномалии, способствующие росту опухолей [5]. Примеры включают ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб, эрлотиниб), моноклональные антитела (трастузумаб, ритуксимаб) и ингибиторы иммунных контрольных точек (пембролизумаб, ниволумаб) [6].

Несмотря на свою эффективность в борьбе с раком, химиотерапия связана с рядом побочных эффектов, как системных, так и органоспецифичных. Общие системные токсические эффекты препаратов включают миелосупрессию, желудочно-кишечные расстройства и повышенную восприимчивость к инфекциям. Органоспецифические поражения включают кардиотоксичность, нефротоксичность, нейротоксичность и токсические эффекты препаратов на орган зрения [7].

Раннее выявление и лечение побочных эффектов со стороны зрительных органов может предотвратить осложнения, угрожающие зрению [7–9]. Таким образом, подчеркивая важность мониторинга органа зрения во время лечения пациентов со злокачественными новообразованиями, можно сохранить зрительную функцию пациентов и повысить качество жизни.

В целом, химиотерапия остается фундаментальным компонентом мультимодальной терапии рака, однако его потенциальная токсичность подчеркивает важность тщательного отбора и мониторинга пациентов.

Цель исследования: Изучение токсических эффектов химиотерапии на орган зрения у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Методы исследования

Для выполнения исследования был проведен комплексный поиск в электронных базах данных, включая PubMed, MEDLINE, Scopus и Web of Science. Для уточнения поиска использовались ключевые слова, связанные с химиотерапией, токсическими эффектами на орган зрения, злокачественными новообразованиями, а также конкретными химиотерапевтическими агентами. Этот подход позволил охватить широкий спектр научных публикаций и обзоров, связанных с темой исследования, и обеспечил достоверность исследовательских результатов.

Механизмы цитотоксического действия на орган зрения, вызванного химиотерапией.

Препараты химиотерапии могут вызывать прямое и косвенное цитотоксическое действие на орган зрения. Прямое цитотоксическое действие на ткани глаза химиопрепаратов понимают повреждение непосредственно структур глаза. Химиотерапевтические препараты могут проникать в ткани глаза через системный кровоток или местное введение, что приводит к повреждению клеток и дисфункции. *Ge Wang et al.* утверждают, что антиметаболиты, такие как метотрексат, индуцируют апоптоз в клетках сетчатки, способствуя развитию ретинопатии [10]. Аналогичным образом, *Ferah Okkay et al.* установили, что алкилирующие агенты (цисплатин) вызывают повреждение ДНК и окислительный стресс в тканях глаза, что приводит к воспалению и повреждению тканей [11]. Эти прямые цитотоксические эффекты клинически проявляются в виде различных глазных осложнений, такие как: конъюнктивит, кератит, увеит, токсическое повреждение сетчатки и зрительного нерва.

Косвенные цитотоксические эффекты химиопрепаратов на орган зрения обусловлены через системную токсичность. Химиотерапевтические препараты, воздействуя на раковые клетки, могут вызывать системное воспаление и окислительный стресс в организме. Например, исследования показали, что системное введение химиотерапевтических агентов, таких как 5-фторурацил (5-ФУ), может привести к повышению уровня провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) в организме [12]. Системное воспаление способствует нарушению поверхности глаза, что клинически может проявляться в виде синдрома сухого глаза или конъюнктивита. По данным *Uchino M et al.* [13], системное воспаление, вызванное химиотерапией, разрушает эпителий роговицы и нарушает стабильность слезной пленки, что приводит к дискомфорту в глазах. Кроме того, системная токсичность химиотерапевтических препаратов может нарушать микроциркуляцию глаза и целостность стенки сосудов, что потенциально приводит к ишемии и окислительному повреждению тканей глаза. *Canino F. et al.* [14], утверждают, что сосудистая дисфункция может способствовать развитию ретинопатии и оптической нейропатии, что еще больше усугубляет ухудшение зрения у онкологических пациентов. Понимание прямых и косвенных эффектов химиотерапии на орган зрения имеет важное значение для комплексного лечения глазных патологий.

Химиотерапевтические препараты и их токсические действие на орган зрения

Многие химиотерапевтические препараты вызывают токсическое действие на орган зрения, проявления которого варьируются от легкого раздражения до серьезного нарушения зрения. Среди этих препаратов некоторые классы особенно известны своими побочными эффектами на глаза:

Препараты на основе платины.

Препараты на основе платины, включая цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин, широко используются в различных методах лечения рака из-за их мощного цитотоксического действия.

Цисплатин. Цисплатин – первый тяжелый металл, который используется для лечения рака с 1971 года. Он используется при лечении злокачественных новообразований яичника, яичка, головы и шеи, желудочно-кишечного тракта, молочной железы и легких. Токсическое действие на орган зрения клинически проявлялись в виде односторонней или двусторонней ретробульбарной нейропатии, неврита зрительного нерва, цветной и центральной слепоты, транзиторной гомонимной гемианопсии, ретинопатии, офтальмоплегии и вторичной глаукомы со значительным снижением остроты зрения [15].

Langevin S. u et al. [15] описали клинический случай мужчины, 56 лет, с метастатической мелкоклеточной карциномой, развившей потерю зрения до 0,5 после терапии цисплатином. Оптическая когерентная томография выявила серозную ретинопатию с атрофией сетчатки и субретинальным фиброзом. Прекращение цисплатина привело к атрофии наружного эллипсоидного слоя. Обнаружены гипоаутофлуоресцентные области в макуле, снижение ответа колбочек и замедление волны b на электроретинограмме. Серозная ретинопатия разрешилась после отмены цисплатина; злокачественное новообразование успешно лечилось этопозидом без рецидива серозной жидкости или дальнейшей потери зрения.

Самый тяжелый случай был обнаружен в исследованиях *Qiong-Lan Tang et al.* [16] и *Zhang C. et al.* [17], где у двух пациентов с онкологическим диагнозом, получавших цисплатин, произошла потеря зрения на одном глазу из-за осложнений, таких как окклюзия центральной артерии сетчатки.

Карбоплатин. Карбоплатин является одним из широко используемых препаратов химиотерапии при лечении онкологических патологий, который похож на цисплатин, однако он лучше переносится. В литературе описываются разные токсические действия данного лекарства на орган зрения, такие как: размытости зрения, изменение цветового зрения, метаморфопсии [18–20].

Таксан содержащие препараты

Такие препараты, как паклитаксел и доцетаксел, известны своей эффективностью при лечении рака молочной железы, легких и яичников. Однако они могут вызвать дисфункцию слезных желез, что приводит к таким осложнениям как кератит, синдром сухого глаза и до потери зрительных функций. По данным *Fortes B.H. et al.* [21] из 1918 пациентов у 22 (1,1%) наблюдались глазные побочные эффекты, где средний возраст на момент проявления побочного эффекта составил 62 года (Медиана (Me) 66 лет, диапазон 23–82 года). Среди офтальмологических жалоб наиболее частым побочным эффектом была дисфункция мейбомиевых желез, что составила 23% (5), затем кистозный макулярный отек 18% (4) и канальцевая обструкция - 18% (4), диплопия - 9% (2) и единичные случаи алопеции ресниц и блефариты. Побочные эффекты на веки и ресницы, а также со стороны носослезного канала наблюдались чаще при лечении доцетакселом, чем при лечении паклитакселом. Последующее наблюдение было доступно у 10 (45%) пациентов, его средняя продолжительность составила 5 месяцев (Me 4, диапазон 0–12 месяцев). Из этих пациентов офтальмологические побочные эффекты разрешились или контролировались без прекращения терапии у 8 (80%) пациентов. Отмена приема таксана потребовалась у одного пациента с канальцевой обструкцией, связанной с доцетакселом, и у одного пациента с кистозным макулярным отеком, вызванным приемом паклитаксела.

В клиническом случае *Qi Let et al.* [22] у 72-летней женщины с раком молочной железы, развился серозный отек макулы через 2 месяца после приема паклитаксел. При этом отмечалось снижение остроты зрения от 1,0 до 0,4. В аналогичном клиническом случае у 74-летней женщины с раком молочной железы с метастазом в легких, обнаружен кистозный отек макулы, который разрешился после применения дорзоламида 2% [23]. Аналогичные изменения сетчатки у пациентов с раком молочной железы на фоне применения препаратов таксана были обнаружены в исследовании *Kanakis M. et al.* [24] и *Abhishek D. et al.* [25].

Mahmut K. et al. исследовав 202 пациента, установили, что у пациентов с разными онкологическими заболеваниями, получавших препараты таксана, частота встречаемости кистозного макулярного отека составила 0,5% [26].

В продольном проспективном исследовании *Nadine et al.* [27], где изучалась толщина сетчатки и роговицы у 12 пациентов с раком молочной железы, получавших препараты на основе таксанов, было обнаружено увеличение толщины сетчатки. Также авторы рекомендуют обследовать сетчатку с помощью ОКТ, так как у некоторых пациентов без глазных симптомов могут увеличиваться толщина сетчатки на фоне данного препарата.

Кроме токсических эффектов препаратов таксана на сетчатку, также были зафиксированы клинические случаи у 72-летней женщины, у которой ранее был диагностирован рак молочной железы с метастазами в печени. На правой роговице были обнаружены периферическая неоваскуляризация, рубцевание стромы и признаки дефицита лимбальных стволовых клеток. Слева отмечалась центральная нейротрофическая язва с истончением до 50% и конъюнктивализацией на 360 градусов. После прекращения приема паклитаксел с заменой на доксорубицин дальнейшего прогрессирования дефицита лимбальных стволовых клеток не наблюдалось, и была достигнута стабилизация поверхности глаза [28].

Антиметаболиты

Антиметаболиты, включая метотрексат и 5-фторурацил (5-ФУ), представляют собой надежные инструменты в лечении злокачественных опухолей. Метотрексат, антагонист фолиевой кислоты, и 5-ФУ, аналог пиримидина, оказывают свое цитотоксическое действие, нарушая синтез нуклеотидов, тем самым препятствуя репликации ДНК и пролиферации клеток [29].

Хотя эти антиметаболиты в первую очередь нацелены на быстро делящиеся раковые клетки, их системное введение может непреднамеренно повлиять на здоровые ткани, включая поверхность глаза [30].

В проспективном исследовании *Namju K. et al.* [31] было выявлено, что пациенты, получавшие химиотерапию препаратом S-1 (состоящим из 5-хлор-2,4-дигидроксипиридина и 5-фторурацила) в связи с раком желудка, испытывали глазные осложнения в виде обструкции протоков слезной железы. Из общего числа включенных в исследование 145 пациентов у 53 (37%) было выявлено подобное осложнение. Результаты данного исследования подчеркивают важность регулярных офтальмологических обследований и своевременного вмешательства для лечения обструкции протоков слезной железы у пациентов, получающих терапию S-1. В свою очередь, обструкция протоков слезной железы может привести к сухости глазной поверхности, что увеличивает риск развития ксероза роговицы до перфорации.

В своей работе *Karamitsos A. et al.* [32] исследовали изменения глазной поверхности и слезооттока у женщин, проходящих адъювантную химиотерапию (5-фторурацилом, эпирубицином, циклофосфаном) при раке молочной железы. Авторы обнаружили, что после трех циклов химиотерапии из 61 женщины у 39,34% наблюдалась значительная гиперемия конъюнктивы, у 41,0% - аномалии края века, у 4,92% - блефарит, у 6,56% - мадароз, у 3,28% - точечная эпителиальная кератопатия, а у 4,92% отмечался отек слизистой нижней слезной точки. Средние показатели времени разрыва слезной пленки оказались ниже после третьего химиотерапевтического цикла ($p=0,001$), но средние значения теста Ширмера I были выше после третьего химиотерапевтического цикла ($p=0,001$).

Препараты таргетной терапии

Препараты таргетной терапии представляют собой инновационный класс лекарственных средств, разработанный для лечения опухолевых заболеваний. Они направлены на специфические молекулярные мишени в раковых клетках или их окружении, такие как рецепторы ростовых факторов или сигнальные пути, играющие ключевую роль в развитии онкологии [5,33,34]. Однако, как и другие виды химиотерапии, препараты таргетной терапии могут вызывать токсические эффекты на органы и ткани, включая глаза. Некоторые из наиболее распространенных токсических эффектов, связанных с таргетной терапией на глаза, включают: кератопатия, конъюнктивит, ретинопатия [35].

В исследовании *Eunhae S. et al.* [36] получавшего ингибиторы EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) или FGFR (рецепторы фибробластического фактора роста), 1161 (16,9%) прошел офтальмологическое обследование, в результате которого у 1145 человек были выявлены глазные осложнения. Проблемы со зрением, связанные с лечением, включали ретинопатию и изъязвление роговицы у части пациентов. Примечательно, что ингибиторы EGFR и FGFR были связаны с поражениями эпителия роговицы, при этом вандетаниб, осимертиниб, АВТ-414, ASP-5878 и FPA-144 вызывали отчетливые изменения глаз. Появление симптомов варьировалось у разных агентов, причем самый длинный интервал наблюдался у вандетаниба. Острота зрения умеренно ухудшалась после химиотерапии, с различной скоростью эпителиальных изменений в зависимости от разных ингибиторов. Важно отметить, что прекращение лечения в большинстве случаев приводило к обратимым поражениям роговицы, хотя профилактическое применение стероидов не предотвращало вихревую кератопатию, связанную с АВТ-414, у пациентов с глиобластомой.

В исследовании, проведенном *Rita M. et al.* [37], пациенты с рефрактерной множественной миеломой, получавшие инфузии беламафа, прошли тщательное офтальмологическое обследование, включая оптическую когерентную томографию переднего сегмента и конфокальную микроскопию *in vivo*. У пяти пациентов, которые ранее не имели проблем с глазами, были обнаружены изменения роговицы в среднем через 28 дней после первой инфузии беламафа. Эти изменения включали микрокистоподобные эпителиальные изменения, обнаруженные центрально у одного пациента и периферически у трех. Аналогичные исследования, проведенные другими авторами, подтверждают, что препараты таргетной терапии в большинстве случаев могут вызывать повреждения роговицы и конъюнктивы [38-43].

Обсуждение: В данной статье подчеркивается важность изучения токсических эффектов химиотерапии на зрительную систему у пациентов с онкологическими заболеваниями. Хотя химиотерапия является ключевым методом лечения рака, она может также вызывать серьезные осложнения для глаз, такие как ретинопатия, кератопатия и конъюнктивит. Глубокое понимание этих эффектов позволяет медицинским специалистам эффективно управлять побочными явлениями и принимать своевременные профилактические или терапевтические меры. Этот подход критически важен не только для сохранения зрительной функции, но и для улучшения качества жизни в процессе всего курса лечения рака. Дальнейшие исследования в этой области могут способствовать разработке более безопасных и эффективных стратегий химиотерапии, направленных на снижение негативного влияния на здоровье глаз.

Заключение. В заключение, данная статья подчеркивает важность изучения токсических эффектов химиотерапии на орган зрения у пациентов со злокачественными новообразованиями. Хотя химиотерапия является важным методом лечения злокачественных новообразований, она также может вызывать серьезные осложнения на орган зрения, включая ретинопатию, кератопатию, конъюнктивит и другие. Понимание этих токсических эффектов позволяет врачам более эффективно управлять нежелательными реакциями и своевременно предпринимать меры по их предотвращению или лечению. Для пациентов это означает не только сохранение зрения, но и повышение качества жизни в процессе лечения онкозаболеваний. Дальнейшие исследования в этой области могут способствовать разработке более безопасных и эффективных методов химиотерапии с учетом минимизации негативного воздействия на зрительную функцию. Лечение токсических эффектов на орган зрения, вызванных антиметаболитами, требует мультидисциплинарного подхода при тесном сотрудничестве онкологов и офтальмологов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Weingart SN, Zhang L, Sweeney M, Hassett M. Chemotherapy medication errors. *Lancet Oncol.* 2018 Apr;19(4):e191-e199. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30094-9. PMID: 29611527.
- 2 Knezevic CE, Clarke W. Cancer Chemotherapy: The Case for Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit.* 2020 Feb;42(1):6-19. doi: 10.1097/FTD.0000000000000701. PMID: 31568180.
- 3 Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015 Jun;93:52-79. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.03.018. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25813885.
- 4 Li B, Shao H, Gao L, Li H, Sheng H, Zhu L. Nano-drug co-delivery system of natural active ingredients and chemotherapy drugs for cancer treatment: a review. *Drug Deliv.* 2022 Dec;29(1):2130-2161. doi: 10.1080/10717544.2022.2094498. Erratum in: *Drug Deliv.* 2022 Dec;29(1):3051. doi: 10.1080/10717544.2022.2127213. PMID: 35815678; PMCID: PMC9275501.
- 5 Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol.* 2018 Sep 5;834:188-196. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.07.034. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30031797.
- 6 Walcher L, Kistenmacher AK, Suo H, Kitte R, Dluczek S, Strauß A, Blaudszun AR, Yevsa T, Fricke S, Kossatz-Boehlert U. Cancer Stem Cells-Origins and Biomarkers: Perspectives for Targeted Personalized Therapies. *Front Immunol.* 2020 Aug 7;11:1280. doi: 10.3389/fimmu.2020.01280. PMID: 32849491; PMCID: PMC7426526.
- 7 Zraik IM, Heß-Busch Y. Management von Nebenwirkungen der Chemotherapie und deren Langzeitfolgen [Management of chemotherapy side effects and their long-term sequelae]. *Urologe A.* 2021 Jul;60(7):862-871. German. doi: 10.1007/s00120-021-01569-7. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34185118.
- 8 Di Nardo P, Lisanti C, Garutti M, Buriolla S, Alberti M, Mazzeo R, Puglisi F. Chemotherapy in patients with early breast cancer: clinical overview and management of long-term side effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2022 Nov;21(11):1341-1355. doi: 10.1080/14740338.2022.2151584. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36469577.
- 9 Hauner K, Maisch P, Retz M. Nebenwirkungen der Chemotherapie [Side effects of chemotherapy]. *Urologe A.* 2017 Apr;56(4):472-479. German. doi: 10.1007/s00120-017-0338-z. PMID: 28251254.
- 10 Wang G, Peng X. A Review of Clinical Applications and Side Effects of Methotrexate in Ophthalmology. *J Ophthalmol.* 2020 Aug 11;2020:1537689. doi: 10.1155/2020/1537689. PMID: 32850138; PMCID: PMC7439192.
- 11 Ferah Okkay I, Okkay U, Bayram C, Cicek B, Sezen S, Aydin IC, Mendil AS, Hacimuftuoglu A. Bromelain protects against cisplatin-induced ocular toxicity through mitigating oxidative stress and inflammation. *Drug Chem Toxicol.* 2023 Jan;46(1):69-76. doi: 10.1080/01480545.2021.2011308. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34894956.
- 12 Ahlmann M, Hempel G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Oct;78(4):661-71. doi: 10.1007/s00280-016-3152-1. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27646791.
- 13 Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Yokoi N, Komuro A, Sonomura Y, Kato H, Kinoshita S, Schaumberg DA, Tsubota K. Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol.* 2014 Feb;157(2):294-300. doi: 10.1016/j.ajo.2013.10.014. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24184225.
- 14 Canino F, Omarini C, Cerma K, Moscetti L, Tornincasa A, Trudu L, Dominici M, Piacentini F. Ocular Toxicity in Breast Cancer Management: Manual for The Oncologist. *Clin Breast Cancer.* 2022 Jun;22(4):289-299. doi: 10.1016/j.clbc.2022.02.002. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35246390.
- 15 Langevin S, Chang JS, Chang S. SEROUS RETINOPATHY ASSOCIATED WITH CISPLATIN TREATMENT. *Retin Cases Brief Rep.* 2019 Summer;13(3):211-214. doi: 10.1097/ICB.0000000000000573. PMID: 28333855.
- 16 Tang QL, Liu J, Zuo L, Chi C, Dong HY, Jiang XX, Jiang XF. Bilateral blindness with secondary retinitis pigmentosa following postoperative docetaxel and platinum combination chemotherapy in primary small-cell carcinoma of the endometrium: An unusual case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol.* 2017 Apr;6(4):477-482. doi: 10.3892/mco.2017.1174. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28413652; PMCID: PMC5374963.

17. Zhang C, Xu C, Gao X, Yao Q. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. *Theranostics*. 2022 Feb 7;12(5):2115-2132. doi: 10.7150/thno.69424. PMID: 35265202; PMCID: PMC8899578.
18. Teh BL, Duggan R, Leslie T. Bilateral subfoveal serous detachment following Cisplatin chemotherapy. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Sep;31(5):NP19-NP22. doi: 10.1177/1120672120921373. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32340483.
19. Khadka S, Byanju R, Poon S. Chemotherapy-Induced Central Retinal Artery Occlusion in Gestational Trophoblastic Neoplasia: Case Report. *Int Med Case Rep J*. 2020 Sep 15;13:431-435. doi: 10.2147/IMCRJ.S266456. PMID: 32982483; PMCID: PMC7501951.
20. Rokohl AC, Wagner B, Heindl LM. Chemotherapy-Induced Toxic Orbitopathy with Combined Ischemic Optic Neuropathy and Central Artery Occlusion. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):1619. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.03.035. PMID: 34688432.
21. Fortes BH, Liou H, Dalvin LA. Ophthalmic adverse effects of taxanes: The Mayo Clinic experience. *Eur J Ophthalmol*. 2022 Jan;32(1):602-611. doi: 10.1177/1120672120969045. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33148049.
22. Qi L, Luo Q, Zhang Y, Jia F, Zhao Y, Wang F. Advances in Toxicological Research of the Anticancer Drug Cisplatin. *Chem Res Toxicol*. 2019 Aug 19;32(8):1469-1486. doi: 10.1021/acs.chemrestox.9b00204. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31353895.
23. Yamane H, Itagaki T, Kajitani K, Koura Y, Kawabuchi Y, Ohara M. Cystoid Macular Edema following Treatment with Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel and Atezolizumab for Metastatic Breast Cancer. *Case Rep Oncol*. 2023 Oct 16;16(1):1121-1128. doi: 10.1159/000533999. PMID: 37900858; PMCID: PMC10601834.
24. Otsubo M, Kinouchi R, Kamiya T, Yoshida A. Regression of taxane-related cystoid macular edema after topical dorzolamide treatment: two case reports. *J Med Case Rep*. 2021 Jul 21;15(1):355. doi: 10.1186/s13256-021-02954-8. PMID: 34284818; PMCID: PMC8293476.
25. Dwivedi R, Tirumal S. Possible Efficacy of Topical Dorzolamide in the Treatment of Paclitaxel-Related Cystoid Macular Edema. *Retin Cases Brief Rep*. 2018 Winter;12(1):75-79. doi: 10.1097/ICB.0000000000000433. PMID: 27749791.
26. Kanakis M, Georgalas I, Makatsoris T, Pharmakakis N. Taxane Induced Cystoid Macular Edema: Case Report and Integrated Pathogenic Theory. *Curr Drug Saf*. 2019;14(1):43-47. doi: 10.2174/1574886313666180828163016. PMID: 30156164.
27. Das A, Ranjan R, Shah PK, Narendran V. Paclitaxel- and/or cyclophosphamide-induced severe ischaemic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Nov;48(8):1113-1115. doi: 10.1111/ceo.13854. Epub 2020 Sep 13. PMID: 32892426.
28. Kaya M, Atas F, Gulsum Guc Z, Oztop I, Durak I, Saatci AO. A cross-sectional optical coherence tomography study in patients on taxane-based therapy and a case report with the literature review. *Cutan Ocul Toxicol*. 2020 Sep;39(3):287-293. doi: 10.1080/15569527.2020.1790592. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32619362.
29. Stache N, Bohn S, Sperlich K, George C, Winter K, Schaub F, Do HV, Röhlig M, Reichert KM, Allgeier S, Stachs O, Stachs A, Sterenczak KA. Taxane-Induced Neuropathy and Its Ocular Effects-A Longitudinal Follow-up Study in Breast Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 25;15(9):2444. doi: 10.3390/cancers15092444. PMID: 37173911; PMCID: PMC10177451.
30. Sekhon A, Wang JYF, Tan JCH, Holland SP, Yeung SN. Limbal stem cell deficiency secondary to systemic paclitaxel (Taxol) for breast cancer: a case report. *BMC Ophthalmol*. 2020 Oct 7;20(1):400. doi: 10.1186/s12886-020-01672-x. PMID: 33028255; PMCID: PMC7542760.
31. Mohammed AM, Osman SK, Saleh KI, Samy AM. In Vitro Release of 5-Fluorouracil and Methotrexate from Different Thermosensitive Chitosan Hydrogel Systems. *AAPS PharmSciTech*. 2020 May 13;21(4):131. doi: 10.1208/s12249-020-01672-6. PMID: 32405869; PMCID: PMC7220897.
32. Raina AJ, Gilbar PJ, Grewal GD, Holcombe DJ. Optic neuritis induced by 5-fluorouracil chemotherapy: Case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2020 Mar;26(2):511-516. doi: 10.1177/1078155219886640. Epub 2019 Nov 17. PMID: 31735134.
33. Kim N, Kim JW, Baek JH, Kim JS, Choung HK, Kim TY, Lee KH, Bang YJ, Khwarg SI, Ahn SH, Park DJ, Kim HH, Chung JY, Ahn S, Lee KW. S-1-Induced Lacrimal Drainage Obstruction and Its Association with Ingredients/Metabolites of S-1 in Tears and Plasma: A Prospective Multi-institutional Study. *Cancer Res Treat*. 2018 Jan;50(1):30-39. doi: 10.4143/crt.2016.569. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28253565; PMCID: PMC5784617.
34. Karamitsos A, Kokkas V, Goulas A, Paraskevopoulos P, Gougoulias K, Karampatakis V, Boboridis K. Ocular surface and tear film abnormalities in women under adjuvant chemotherapy for breast cancer with the 5-Fluorouracil, Epirubicin and Cyclophosphamide (FEC) regimen. *Hippokratia*. 2013 Apr;17(2):120-5. PMID: 24376315; PMCID: PMC3743614.
35. Kijanka M, Dorresteijn B, Oliveira S, van Bergen en Henegouwen PM. Nanobody-based cancer therapy of solid tumors. *Nanomedicine (Lond)*. 2015 Jan;10(1):161-74. doi: 10.2217/nnm.14.178. PMID: 25597775.
36. Shariati M, Meric-Bernstam F. Targeting AKT for cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019 Nov;28(11):977-988. doi: 10.1080/13543784.2019.1676726. Epub 2019 Oct 12. PMID: 31594388; PMCID: PMC6901085.
37. Vitiello L, Lixi F, Coco G, Giannaccare G. Ocular Surface Side Effects of Novel Anticancer Drugs. *Cancers (Basel)*. 2024 Jan 13;16(2):344. doi: 10.3390/cancers16020344. PMID: 38254833; PMCID: PMC10814578.
38. Shin, E., Lim, D.H., Han, J. et al. Markedly increased ocular side effect causing severe vision deterioration after chemotherapy using new or investigational epidermal or fibroblast growth factor receptor inhibitors. *BMC Ophthalmol* 20, 19 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1285-9>
39. Mencucci R, Cennamo M, Alonzo L, Senni C, Vagge A, Ferro Desideri L, Scordia V, Giannaccare G. Corneal Findings Associated to Belantamab-Mafodotin (Belamaf) Use in a Series of Patients Examined Longitudinally by Means of Advanced Corneal Imaging. *J Clin Med*. 2022 May 19;11(10):2884. doi: 10.3390/jcm11102884. PMID: 35629012; PMCID: PMC9147189.
40. Marquant K, Quinquenel A, Arndt C, Denoyer A. Corneal in vivo confocal microscopy to detect belantamab mafodotin-induced ocular toxicity early and adjust the dose accordingly: a case report. *J Hematol Oncol*. 2021 Oct 3;14(1):159. doi: 10.1186/s13045-021-01172-5. PMID: 34602074; PMCID: PMC8489063.
41. Ghalibafan S, Osei KA, Hoffman JE, Sabater AL. Ocular surface changes associated with belantamab mafodotin treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023 Nov;261(11):3201-3204. doi: 10.1007/s00417-023-06094-1. Epub 2023 May 22. PMID: 37212873.
42. Lonial S, Nooka AK, Thulasi P, Badros AZ, Jeng BH, Callander NS, Potter HA, Sborov D, Zaugg BE, Popat R, Degli Esposti S, Byrne J, Opalinska J, Baron J, Piontek T, Gupta I, Dana R, Farooq AV, Colby K, Jakubowiak A. Management of belantamab

mafodotin-associated corneal events in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood Cancer J.* 2021 May 26;11(5):103. doi: 10.1038/s41408-021-00494-4. PMID: 34039952; PMCID: PMC8155129.

43 Farooq AV, Degli Esposti S, Popat R, Thulasi P, Lonial S, Nooka AK, Jakubowiak A, Sborov D, Zaugg BE, Badros AZ, Jeng BH, Callander NS, Opalinska J, Baron J, Piontek T, Byrne J, Gupta I, Colby K. Corneal Epithelial Findings in Patients with Multiple Myeloma Treated with Antibody-Drug Conjugate Belantamab Mafodotin in the Pivotal, Randomized, DREAMM-2 Study. *Ophthalmol Ther.* 2020 Dec;9(4):889-911. doi: 10.1007/s40123-020-00280-8. Epub 2020 Jul 25. Erratum in: *Ophthalmol Ther.* 2020 Dec;9(4):913-915. doi: 10.1007/s40123-020-00289-z. PMID: 32712806; PMCID: PMC7708586.

REFERENCES

- 1 Weingart SN, Zhang L, Sweeney M, Hassett M. Chemotherapy medication errors. *Lancet Oncol.* 2018 Apr;19(4):e191-e199. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30094-9. PMID: 29611527.
- 2 Knezevic CE, Clarke W. Cancer Chemotherapy: The Case for Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit.* 2020 Feb;42(1):6-19. doi: 10.1097/FTD.0000000000000701. PMID: 31568180.
- 3 Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015 Jun;93:52-79. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.03.018. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25813885.
- 4 Li B, Shao H, Gao L, Li H, Sheng H, Zhu L. Nano-drug co-delivery system of natural active ingredients and chemotherapy drugs for cancer treatment: a review. *Drug Deliv.* 2022 Dec;29(1):2130-2161. doi: 10.1080/10717544.2022.2094498. Erratum in: *Drug Deliv.* 2022 Dec;29(1):3051. doi: 10.1080/10717544.2022.2127213. PMID: 35815678; PMCID: PMC9275501.
- 5 Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol.* 2018 Sep 5;834:188-196. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.07.034. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30031797.
- 6 Walcher L, Kistenmacher AK, Suo H, Kitte R, Dluczek S, Strauß A, Blaudszun AR, Yevsa T, Fricke S, Kossatz-Boehlert U. Cancer Stem Cells-Origins and Biomarkers: Perspectives for Targeted Personalized Therapies. *Front Immunol.* 2020 Aug 7;11:1280. doi: 10.3389/fimmu.2020.01280. PMID: 32849491; PMCID: PMC7426526.
- 7 Zraik IM, Heß-Busch Y. Management von Nebenwirkungen der Chemotherapie und deren Langzeitfolgen [Management of chemotherapy side effects and their long-term sequelae]. *Urologe A.* 2021 Jul;60(7):862-871. German. doi: 10.1007/s00120-021-01569-7. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34185118.
- 8 Di Nardo P, Lisanti C, Garutti M, Buriolla S, Alberti M, Mazzeo R, Puglisi F. Chemotherapy in patients with early breast cancer: clinical overview and management of long-term side effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2022 Nov;21(11):1341-1355. doi: 10.1080/14740338.2022.2151584. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36469577.
- 9 Hauner K, Maisch P, Retz M. Nebenwirkungen der Chemotherapie [Side effects of chemotherapy]. *Urologe A.* 2017 Apr;56(4):472-479. German. doi: 10.1007/s00120-017-0338-z. PMID: 28251254.
- 10 Wang G, Peng X. A Review of Clinical Applications and Side Effects of Methotrexate in Ophthalmology. *J Ophthalmol.* 2020 Aug 11;2020:1537689. doi: 10.1155/2020/1537689. PMID: 32850138; PMCID: PMC7439192.
- 11 Ferah Okkay I, Okkay U, Bayram C, Cicek B, Sezen S, Aydin IC, Mendil AS, Hacimuftuoglu A. Bromelain protects against cisplatin-induced ocular toxicity through mitigating oxidative stress and inflammation. *Drug Chem Toxicol.* 2023 Jan;46(1):69-76. doi: 10.1080/01480545.2021.2011308. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34894956.
- 12 Ahlmann M, Hempel G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Oct;78(4):661-71. doi: 10.1007/s00280-016-3152-1. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27646791.
- 13 Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Yokoi N, Komuro A, Sonomura Y, Kato H, Kinoshita S, Schaumberg DA, Tsubota K. Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol.* 2014 Feb;157(2):294-300. doi: 10.1016/j.ajo.2013.10.014. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24184225.
- 14 Canino F, Omarini C, Cerma K, Moscetti L, Tornincasa A, Trudu L, Dominici M, Piacentini F. Ocular Toxicity in Breast Cancer Management: Manual for The Oncologist. *Clin Breast Cancer.* 2022 Jun;22(4):289-299. doi: 10.1016/j.clbc.2022.02.002. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35246390.
- 15 Langevin S, Chang JS, Chang S. SEROUS RETINOPATHY ASSOCIATED WITH CISPLATIN TREATMENT. *Retin Cases Brief Rep.* 2019 Summer;13(3):211-214. doi: 10.1097/ICB.0000000000000573. PMID: 28333855.
- 16 Tang QL, Liu J, Zuo L, Chi C, Dong HY, Jiang XX, Jiang XF. Bilateral blindness with secondary retinitis pigmentosa following postoperative docetaxel and platinum combination chemotherapy in primary small-cell carcinoma of the endometrium: An unusual case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol.* 2017 Apr;6(4):477-482. doi: 10.3892/mco.2017.1174. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28413652; PMCID: PMC5374963.
17. Zhang C, Xu C, Gao X, Yao Q. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. *Theranostics.* 2022 Feb 7;12(5):2115-2132. doi: 10.7150/thno.69424. PMID: 35265202; PMCID: PMC8899578.
- 18 Teh BL, Duggan R, Leslie T. Bilateral subfoveal serous detachment following Cisplatin chemotherapy. *Eur J Ophthalmol.* 2021 Sep;31(5):NP19-NP22. doi: 10.1177/1120672120921373. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32340483.
- 19 Khadka S, Byanju R, Poon S. Chemotherapy-Induced Central Retinal Artery Occlusion in Gestational Trophoblastic Neoplasia: Case Report. *Int Med Case Rep J.* 2020 Sep 15;13:431-435. doi: 10.2147/IMCRJ.S266456. PMID: 32982483; PMCID: PMC7501951.
- 20 Rokohl AC, Wagner B, Heindl LM. Chemotherapy-Induced Toxic Orbitopathy with Combined Ischemic Optic Neuropathy and Central Artery Occlusion. *Ophthalmology.* 2021 Nov;128(11):1619. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.03.035. PMID: 34688432.
- 21 Fortes BH, Liou H, Dalvin LA. Ophthalmic adverse effects of taxanes: The Mayo Clinic experience. *Eur J Ophthalmol.* 2022 Jan;32(1):602-611. doi: 10.1177/1120672120969045. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33148049.
- 22 Qi L, Luo Q, Zhang Y, Jia F, Zhao Y, Wang F. Advances in Toxicological Research of the Anticancer Drug Cisplatin. *Chem Res Toxicol.* 2019 Aug 19;32(8):1469-1486. doi: 10.1021/acs.chemrestox.9b00204. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31353895.

- 23 Yamane H, Itagaki T, Kajitani K, Koura Y, Kawabuchi Y, Ohara M. Cystoid Macular Edema following Treatment with Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel and Atezolizumab for Metastatic Breast Cancer. *Case Rep Oncol.* 2023 Oct 16;16(1):1121-1128. doi: 10.1159/000533999. PMID: 37900858; PMCID: PMC10601834.
- 24 Otsubo M, Kinouchi R, Kamiya T, Yoshida A. Regression of taxane-related cystoid macular edema after topical dorzolamide treatment: two case reports. *J Med Case Rep.* 2021 Jul 21;15(1):355. doi: 10.1186/s13256-021-02954-8. PMID: 34284818; PMCID: PMC8293476.
- 25 Dwivedi R, Tiroumal S. Possible Efficacy of Topical Dorzolamide in the Treatment of Paclitaxel-Related Cystoid Macular Edema. *Retin Cases Brief Rep.* 2018 Winter;12(1):75-79. doi: 10.1097/ICB.0000000000000433. PMID: 27749791.
- 26 Kanakis M, Georgalas I, Makatsoris T, Pharmakakis N. Taxane Induced Cystoid Macular Edema: Case Report and Integrated Pathogenic Theory. *Curr Drug Saf.* 2019;14(1):43-47. doi: 10.2174/1574886313666180828163016. PMID: 30156164.
- 27 Das A, Ranjan R, Shah PK, Narendran V. Paclitaxel- and/or cyclophosphamide-induced severe ischaemic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol.* 2020 Nov;48(8):1113-1115. doi: 10.1111/ceo.13854. Epub 2020 Sep 13. PMID: 32892426.
- 28 Kaya M, Atas F, Gulsum Guc Z, Oztop I, Durak I, Saatci AO. A cross-sectional optical coherence tomography study in patients on taxane-based therapy and a case report with the literature review. *Cutan Ocul Toxicol.* 2020 Sep;39(3):287-293. doi: 10.1080/15569527.2020.1790592. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32619362.
- 29 Stache N, Bohn S, Sperlich K, George C, Winter K, Schaub F, Do HV, Röhlig M, Reichert KM, Allgeier S, Stachs O, Stachs A, Sterenczak KA. Taxane-Induced Neuropathy and Its Ocular Effects-A Longitudinal Follow-up Study in Breast Cancer Patients. *Cancers (Basel).* 2023 Apr 25;15(9):2444. doi: 10.3390/cancers15092444. PMID: 37173911; PMCID: PMC10177451.
- 30 Sekhon A, Wang JYF, Tan JCH, Holland SP, Yeung SN. Limbal stem cell deficiency secondary to systemic paclitaxel (Taxol) for breast cancer: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2020 Oct 7;20(1):400. doi: 10.1186/s12886-020-01672-x. PMID: 33028255; PMCID: PMC7542760.
- 31 Mohammed AM, Osman SK, Saleh KI, Samy AM. In Vitro Release of 5-Fluorouracil and Methotrexate from Different Thermosensitive Chitosan Hydrogel Systems. *AAPS PharmSciTech.* 2020 May 13;21(4):131. doi: 10.1208/s12249-020-01672-6. PMID: 32405869; PMCID: PMC7220897.
- 32 Raina AJ, Gilbar PJ, Grewal GD, Holcombe DJ. Optic neuritis induced by 5-fluorouracil chemotherapy: Case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2020 Mar;26(2):511-516. doi: 10.1177/1078155219886640. Epub 2019 Nov 17. PMID: 31735134.
- 33 Kim N, Kim JW, Baek JH, Kim JS, Choung HK, Kim TY, Lee KH, Bang YJ, Khwarg SI, Ahn SH, Park DJ, Kim HH, Chung JY, Ahn S, Lee KW. S-1-Induced Lacrimal Drainage Obstruction and Its Association with Ingredients/Metabolites of S-1 in Tears and Plasma: A Prospective Multi-institutional Study. *Cancer Res Treat.* 2018 Jan;50(1):30-39. doi: 10.4143/crt.2016.569. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28253565; PMCID: PMC5784617.
- 34 Karamitsos A, Kokkas V, Goulas A, Paraskevopoulos P, Gougoulas K, Karampatakis V, Boboridis K. Ocular surface and tear film abnormalities in women under adjuvant chemotherapy for breast cancer with the 5-Fluorouracil, Epirubicin and Cyclophosphamide (FEC) regimen. *Hippokratia.* 2013 Apr;17(2):120-5. PMID: 24376315; PMCID: PMC3743614.
- 35 Kijanka M, Dorresteyn B, Oliveira S, van Bergen en Henegouwen PM. Nanobody-based cancer therapy of solid tumors. *Nanomedicine (Lond).* 2015 Jan;10(1):161-74. doi: 10.2217/nnm.14.178. PMID: 25597775.
- 36 Shariati M, Meric-Bernstam F. Targeting AKT for cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019 Nov;28(11):977-988. doi: 10.1080/13543784.2019.1676726. Epub 2019 Oct 12. PMID: 31594388; PMCID: PMC6901085.
- 37 Vitiello L, Lixi F, Coco G, Giannaccare G. Ocular Surface Side Effects of Novel Anticancer Drugs. *Cancers (Basel).* 2024 Jan 13;16(2):344. doi: 10.3390/cancers16020344. PMID: 38254833; PMCID: PMC10814578.
- 38 Shin, E., Lim, D.H., Han, J. et al. Markedly increased ocular side effect causing severe vision deterioration after chemotherapy using new or investigational epidermal or fibroblast growth factor receptor inhibitors. *BMC Ophthalmol* 20, 19 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1285-9>
- 39 Mencucci R, Cennamo M, Alonzo L, Senni C, Vagge A, Ferro Desideri L, Scordia V, Giannaccare G. Corneal Findings Associated to Belantamab-Mafodotin (Belamaf) Use in a Series of Patients Examined Longitudinally by Means of Advanced Corneal Imaging. *J Clin Med.* 2022 May 19;11(10):2884. doi: 10.3390/jcm11102884. PMID: 35629012; PMCID: PMC9147189.
- 40 Marquant K, Quinquenel A, Arndt C, Denoyer A. Corneal in vivo confocal microscopy to detect belantamab mafodotin-induced ocular toxicity early and adjust the dose accordingly: a case report. *J Hematol Oncol.* 2021 Oct 3;14(1):159. doi: 10.1186/s13045-021-01172-5. PMID: 34602074; PMCID: PMC8489063.
- 41 Ghalibafan S, Osei KA, Hoffman JE, Sabater AL. Ocular surface changes associated with belantamab mafodotin treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2023 Nov;261(11):3201-3204. doi: 10.1007/s00417-023-06094-1. Epub 2023 May 22. PMID: 37212873.
- 42 Lonial S, Nooka AK, Thulasi P, Badros AZ, Jeng BH, Callander NS, Potter HA, Sborov D, Zaugg BE, Popat R, Degli Esposti S, Byrne J, Opalinska J, Baron J, Piontek T, Gupta I, Dana R, Farooq AV, Colby K, Jakubowiak A. Management of belantamab mafodotin-associated corneal events in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood Cancer J.* 2021 May 26;11(5):103. doi: 10.1038/s41408-021-00494-4. PMID: 34039952; PMCID: PMC8155129.
- 43 Farooq AV, Degli Esposti S, Popat R, Thulasi P, Lonial S, Nooka AK, Jakubowiak A, Sborov D, Zaugg BE, Badros AZ, Jeng BH, Callander NS, Opalinska J, Baron J, Piontek T, Byrne J, Gupta I, Colby K. Corneal Epithelial Findings in Patients with Multiple Myeloma Treated with Antibody-Drug Conjugate Belantamab Mafodotin in the Pivotal, Randomized, DREAMM-2 Study. *Ophthalmol Ther.* 2020 Dec;9(4):889-911. doi: 10.1007/s40123-020-00280-8. Epub 2020 Jul 25. Erratum in: *Ophthalmol Ther.* 2020 Dec;9(4):913-915. doi: 10.1007/s40123-020-00289-z. PMID: 32712806; PMCID: PMC7708586.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

№	ФИО	Должность, место работы	Телефон	Эл. почта
1	Муратов Есет Талгатович	Преподаватель кафедры офтальмологии в НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Казахстан	+77057670044	Yesssset@gmail.com
2	Изтлеуов Ерболат Маратович	Руководитель кафедры радиология в НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Казахстан	+77756988866	ermar80@mail.ru
3	Ирмекбаев Руслан Маратович	Преподаватель кафедры офтальмологии в НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Казахстан	+77762927416	ruslan_xdrive@mail.ru
4	Алдашева Нэйля Ахметовна	Генеральный директор Казахского научно-исследовательского института глазных болезней, офтальмохирург, доктор медицинских наук, врач высшей категории.	+77058022803	Aldasheva_n72@mail.ru
5	Кожантаева Саркыт Кожабергеновна	Руководитель кафедры оториноларингологии, офтальмологии в НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Казахстан	+77013035864	sarkit20@mail.ru
6	Жумагельдиева Фариди Еркуловна	Доцент кафедры офтальмологии КазНМУ им С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан	+77053135987	farida_xan@mail.ru
7	Таушанова Майя Карибаевна	Старший преподаватель кафедры «Общественное здоровье и здравоохранение» в НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Казахстан	+77475170280	maiona_93@mail.ru

Received: 26.06.2024 Accepted: 23.09.2024 Published online: 28.09.2024

DOI: [10.26212/2227-1937.2024.55.81.008](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2024.55.81.008)

UDC: 616.24

Ye. Mukhaliyev¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0996-1428>
G. Kuttykuzhanova¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1876-2217>
A. Tanirbergenova¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6002-4029>
A. Katarbayev¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8623-7441>
G. Akdauletova², ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8388-0879>

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

²Pediatric Infectious Diseases Hospital, Almaty, Kazakhstan

CLINICAL FEATURES OF COVID-19 INFECTION IN NEWBORNS: A RETROSPECTIVE ANALYSIS

Resume:

Background. The COVID-19 pandemic has significantly impacted all age groups, including newborns. During the fifth surge, the prevalence of the Omicron variant among infants increased dramatically. While SARS-CoV-2 is generally milder in children than adults, newborns are vulnerable due to their immature immune systems. Clinical manifestations in newborns can range from asymptomatic to severe cases with respiratory distress or multi-organ dysfunction.

Purpose of study. Description of clinical manifestations, course and outcomes of coronavirus infection in newborns.

Materials and methods of study. A retrospective analysis was conducted on 110 newborns with COVID-19 admitted to the Children's Clinical Infectious Diseases Hospital of Almaty between 2021 and early 2022. The study used electronic medical records as the source of research data. Demographic data such as age and sex were collected, along with epidemiological data including international or domestic travel within two weeks prior to the onset of the disease, known exposure to a person with positive SARS-CoV-2 infection, and a history of pregnancy.

Results. The infants' mean age was 17 days, with 44 boys (40%) and 66 girls (60%). Four newborns were admitted to the hospital at less than seven days of life. When analyzing the severity of the cases, the following proportions of newborns were observed: (3/110, 2.7%) were asymptomatic, (44/110, 40%) had mild symptoms, (57/110, 51.8%) were moderately severe, (4/110, 3.6%) severe, and (2/110, 1.8%) had very severe illness. The majority (68.4%) were hospitalized within three days of symptom onset. Fever was common, and all infants underwent chest CTs. Despite some severe cases, 99% had favorable outcomes, with only one fatality.

Conclusion. This study indicates that most COVID-19 infections in newborns were contracted from household contacts. Clinical symptoms in infants included fever, catarrhal symptoms, and signs of intoxication, with some showing normal temperatures. Laboratory findings varied, with common changes including monocytosis and neutrophilia. Respiratory complications, such as bronchitis and pneumonia, were prevalent. Comorbidities, particularly congenital disorders, increased the risk of severe outcomes and mortality. Most newborns recovered within 1-2 weeks, though viral carriage persisted in many.

Keywords: COVID-19, Newborns, Infants, SARS-CoV-2, Retrospective Study, Pediatrics.

Мухалиев Е.Е.¹, Құттықожанова Ф.Ф.¹, Таңірбергенова А.Ж.¹, Қатарбаев А.Қ.¹, Ақдаулетова Г.М.²

¹С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы қаласы, Қазақстан

²Қалалық клиникалық балалар жұқпалы аурулары ауруханасы, Алматы қаласы, Қазақстан

ЖАҢА ТУҒАН НӘРЕСТЕЛЕРДЕГІ COVID-19 ИНФЕКЦИЯСЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ: РЕТРОСПЕКТИВТІ ТАЛДАУ

Түйін

Кіріспе. COVID-19 пандемиясы барлық жас топтарына, оның ішінде жаңа туған нәрестелерге де айтарлықтай әсер етті. Бесінші толқын кезінде нәрестелер арасында Омикрон нұсқасының таралуы едәуір артты. SARS-CoV-2 әдетте балаларда ересектерге қарағанда жеңіл өтсе де, жаңа туған нәрестелердің иммундық жүйесінің жетілмегендігі оларды осал етеді. Жаңа туған нәрестелердегі клиникалық көріністер симптомсыз жағдайлардан бастап тыныс алу бұзылыстары немесе көп ағзаның жетіспеушілігі сияқты ауыр жағдайларға дейін өзгеруі мүмкін.

Зерттеудің мақсаты – жаңа туған нәрестелердегі коронавирус инфекциясының клиникалық көріністерін, ағымын және нәтижелерін сипаттау.

Материалдар мен тәсілдер. Алматы қаласының Балалар клиникалық жұқпалы аурулар ауруханасына 2021 жылдан 2022 жылдың басына дейін COVID-19 жұқтырған 110 жаңа туған нәрестеге ретроспективті талдау жүргізілді. Зерттеудің дереккөздері ретінде электронды медициналық карталар қолданылды. Жас және жыныс сияқты демографиялық деректер, сондай-ақ ауру басталғанға дейінгі екі апта ішінде халықаралық немесе ішкі сапарлар, COVID-19 инфекциясы оң нәтиже көрсеткен адаммен белгілі байланыстар және жүктілік тарихын қамтитын эпидемиологиялық деректер жиналды.

Нәтижелер. Нәрестелердің орташа жасы 17 күнді құрады, оның ішінде 44 ұл бала (40%) және 66 қыз бала (60%). Төрт жаңа туған нәресте өмірінің алғашқы жеті күнінде ауруханаға түскен. Аурудың ауырлығын талдау кезінде

келесі пропорциялар байқалды: (3/110, 2,7%) симптомсыз, (44/110, 40%) жеңіл симптомдары бар, (57/110, 51,8%) орташа ауыр, (4/110, 3,6%) ауыр және (2/110, 1,8%) өте ауыр жағдайлар. Көпшілігі (68,4%) симптомдар пайда болғаннан кейін үш күн ішінде ауруханаға жатқызылды. Қызба кең таралған және барлық нәрестелерге кеуде қуысының компьютерлік томографиясы жасалды. Бірнеше ауыр жағдайларға қарамастан, 99% оң нәтижеге қол жеткізді, тек бір жағдайда өлім болды.

Қорытынды. Бұл зерттеу жаңа туған нәрестелердегі COVID-19 жағдайларының көпшілігі тұрмыстық байланыстардан жұқтырылғанын көрсетеді. Нәрестелердегі клиникалық симптомдарға қызба, катаральды құбылыстар және интоксикация белгілері кірді, кейбір жағдайларда дене температурасы қалыпты болды. Зертханалық нәтижелер әртүрлі болды, бірақ моноцитоз және нейтрофилия жиі кездесетін. Бронхит және пневмония сияқты тыныс алу асқынулары кең таралған. Ілеспе аурулар, әсіресе туа біткен патологиялар, ауыр жағдайлар мен өлім қаупін арттырды. Көптеген жаңа туған нәрестелер 1-2 апта ішінде сауығып кетті, бірақ көпшілігінде вирус тасымалдаушысы сақталды.

Түйінді сөздер. COVID-19, жаңа туған нәрестелер, сәби, SARS-CoV-2, ретроспективті зерттеу, педиатрия.

Мухалиев Е.Е.¹, Куттыкужанова Г.Г.¹, Танирбергенова А.Ж.¹, Катарбаев А.К.¹, Акдаулетова Г.М.²

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

²Детская городская клиническая инфекционная больница, г. Алматы, Казахстан.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У НОВОРОЖДЕННЫХ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

Резюме

Введение. Пандемия COVID-19 существенно повлияла на все возрастные группы, включая новорожденных. Во время пятой волны распространение варианта Омикрон среди младенцев значительно возросло. Однако, SARS-CoV-2 в целом протекает в легкой форме у детей, чем у взрослых, новорожденные уязвимы из-за незрелой иммунной системы. Клинические проявления у новорожденных могут варьироваться от бессимптомных случаев до тяжелых состояний с респираторным дистрессом или мультиорганной дисфункцией.

Цель исследования. Описание клинических проявлений, течения и исходов коронавирусной инфекции у новорожденных.

Материалы и методы исследования. Был проведен ретроспективный анализ 110 новорожденных с COVID-19, поступивших в Детскую клиническую инфекционную больницу Алматы в период с 2021 по начало 2022 года. В качестве источника данных для исследования использовались электронные медицинские карты. Собирались демографические данные, такие как возраст и пол, а также эпидемиологическая информация, включающая международные или внутренние поездки за две недели до начала заболевания, известные контакты с лицом с положительным тестом на SARS-CoV-2 и анамнез беременности.

Результаты. Средний возраст младенцев составил 17 дней, из них 44 мальчика (40%) и 66 девочек (60%). Четверо новорожденных поступили в больницу в возрасте менее семи дней. При анализе тяжести случаев были отмечены следующие пропорции: (3/110, 2,7%) бессимптомные, (44/110, 40%) с легкими симптомами, (57/110, 51,8%) средней тяжести, (4/110, 3,6%) тяжелые и (2/110, 1,8%) с очень тяжелым течением. Большинство (68,4%) были госпитализированы в течение трех дней после появления симптомов. Лихорадка была распространена, и всем младенцам проводили компьютерную томографию грудной клетки. Несмотря на несколько тяжелых случаев, 99% имели благоприятный исход, и только один случай закончился летальным исходом.

Заключение. Данное исследование показывает, что большинство случаев COVID-19 у новорожденных были связаны с бытовыми контактами. Клинические симптомы у младенцев включали лихорадку, катаральные явления и признаки интоксикации, у некоторых температура оставалась нормальной. Лабораторные данные варьировались, но часто встречались моноцитоз и нейтрофилия. Респираторные осложнения, такие как бронхит и пневмония, были распространены. Сопутствующие заболевания, особенно врожденные патологии, увеличивали риск тяжелого течения и смертности. Большинство новорожденных выздоравливали в течение 1-2 недель, однако вирусная носительница сохранялась у многих.

Ключевые слова. COVID-19, новорожденные, младенцы, SARS-CoV-2, ретроспективное исследование, педиатрия.

Introduction. The World Health Organization (WHO) verified on January 12, 2020, that a new SARS-CoV-2 was responsible for a respiratory disease outbreak among a group of individuals in Wuhan City, Hubei Province, China, initially reported to the WHO on December 31, 2019. The outbreak of COVID-19 in Kazakhstan was part of the global pandemic caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The presence of the virus in Kazakhstan was officially confirmed on March 13, 2020, in the city of Almaty [1]. At the beginning of the pandemic, the virus significantly affected adults, while children who contracted the virus mostly presented with mild symptoms or were asymptomatic. During the fifth wave of the COVID-19 pandemic, there was a notable increase in the incidence of the Omicron variant in infants, leading to severe conditions and even fatal cases. While SARS-CoV-2 generally causes milder symptoms in children than in adults, newborns are particularly at risk due to their immature immune systems [2]. Newborns and older children can be infected by contact with patients with coronavirus infection, although a vertical mechanism of infection is not excluded. There is still no clear information on the transmission of the virus from mother to fetus and breastfeeding. In newborns, the symptoms of COVID-19 can vary from asymptomatic to mild symptoms such as a slight fever, tiredness, and difficulty feeding. In more severe cases, infants may experience respiratory distress or multi-organ failure. We conducted a retrospective cohort study of 110 cases of newborns infected with the coronavirus from 2021 to the first quarter of 2022, covering three consecutive waves of the virus: the Alpha, Delta, and Omicron variants. All patients were admitted to the Children's Clinical Infectious Diseases Hospital in Almaty. Due to the absence of established guidelines, our standard practice involved a COVID-19 screening protocol at the pediatric emergency department, in which any infants presenting symptoms of respiratory

infection, or having a history of exposure to confirmed cases, had to be tested for COVID-19. All patients who tested positive for COVID-19 were hospitalized in order to monitor and observe the disease dynamics. Only three patients tested positive later after admission, with an initial diagnosis of hyperbilirubinemia. The clinical outcomes in our study group varied widely, from asymptomatic to mild symptoms, and up to more severe complications, including bronchiolitis, pneumonia, multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), and myocarditis. Cases of SARS-CoV-2 infection were diagnosed by initial rapid testing at the emergency department prior to admission and then confirmed by polymerase chain reaction (PCR) after admission. Asymptomatic courses of infection have also been described in neonates, as evidenced by normal computed tomography (CT) scan images of the lungs [3,4]. In a study of 1,000 cases, 15.8% of individuals were found to be asymptomatic [5]. However, there is a paucity of data describing the effects of the virus on children in the first 28 days after birth [3-7].

Studies in this regard show that the majority of newborns from mothers infected with SARS-CoV-2 were delivered by cesarean section, with a rate of 83.17% versus 40.59% in the control group ($p < 0.05$) [8]. Infection in and from children mostly occurs in families. A limited number of observations suggest that newborns may be more susceptible to infection or severe disease than older children [9]. However, these observations cannot be evidence-based because the data were mostly from case histories and series, without population-based studies. The majority of studies present significant limitations, including a lack of clear case definitions, variability in follow-up periods, the inclusion of children without confirmed SARS-CoV-2 infections, the reliance on self-reported or parent-reported symptoms without clinical manifestations, the evaluation of symptoms, nonresponse, and other biases, and the absence of controls.

The most common symptoms in patients with COVID-19 infection in the neonatal period are respiratory symptoms, fatigue, and fever [10]. Commonly reported symptoms were fever (> 37.3 °C) in 12 out of 20 cases (60%) and cough in 13 (65%) [10,11]. It was observed that neonatal COVID-19 infection rarely leads to mortality [12]. To date, there has been no fatal case in any neonate due to COVID-19. One case resulted in death due to the prematurity of the child. Most children have a favorable prognosis, with mild cases recovering within one to two weeks after onset [13]. Studies to date indicate that the course of the disease in children is relatively mild, with severe complications being exceedingly rare [14]. However, they do occur, and children may be admitted to the intensive care unit. Although the severity of COVID-19 is less in the younger age group compared to adults, studies have shown that infants are vulnerable to the disease [15]. Risk factors for the development of severe forms of new coronavirus infection include newborn and early age; the presence of congenital malformations and concomitant diseases, primarily accompanied by immunodeficiency states of various etiologies (cancer and autoimmune diseases, diabetes mellitus) [16]. A review of German specialized portals, such as Kinderärzte-im-Netz, has revealed that SARS-CoV-2 in children can manifest in a severe form with multi-organ damage, including the CNS. Moreover, a study conducted by Falahi et al. on maternal COVID-19 infection and fetuses suggests that the sex of the fetus affects pregnancy complications as well as fetal morbidity and mortality differently (sexual dimorphism) [17]. Compared to female fetuses, males are at higher risk of COVID-19 infection and various pregnancy complications, including gestational diabetes, and cardiovascular, and metabolic diseases [17,18]. Studies have shown that seroconversion was observed approximately one week after the onset of symptoms [18]. Children with COVID-19 rarely had significant lymphopenia [19].

Purpose of study. Description of clinical manifestations, course and outcomes of coronavirus infection in newborns

Materials and methods of study. A retrospective analysis was conducted on 110 case histories of newborns with SARS-CoV-2 infection, covering the period from 2021 to the first three months of 2022. The study took place at the Children's Clinical Infectious Diseases Hospital of Almaty, which comprises the main hospital and three branches located at different sites in the city. The hospital provides care for 2.2 million people, including approximately 1 million pediatric patients. Patients were included in the study if they had a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infection based on positive RT-PCR test results from nasopharyngeal swabs in a certified molecular diagnostic laboratory. Severe illness was defined as a condition with complications necessitating intensive care at any point during hospitalization, including the need for high-flow oxygen and mechanical ventilation. Moderate cases were defined as those requiring oxygen supplementation, while mild illness referred to cases that did not require oxygenation.

The study used electronic medical records as the source of research data. Demographic data such as age and sex were collected, along with epidemiological data including international or domestic travel within two weeks prior to the onset of the disease, known exposure to a person with positive SARS-CoV-2 infection, and a history of pregnancy. Due to the retrospective design of the study, written informed consent was not obtained.

Results. All newborns admitted tested positive for COVID-19 through PCR testing, while not all initial rapid tests in the emergency department were able to detect the SARS-CoV-2 infection. The newborns made up 1.98% of the total cases of children with COVID-19 (patients up to 18 years old). Four newborns were in the early neonatal period, while the remaining were in the late neonatal period. The youngest infant was admitted at the age of four days. The mean age of the neonates was 17 days. On gender analysis, there were 44 boys (40%) and 66 girls (60%). Most children (67%) were born via natural delivery. Four newborns were admitted to the hospital at less than seven days of life. When analyzing the severity of the cases, the following proportions of newborns were observed: (3/110, 2.7%) were asymptomatic, (44/110, 40%) had mild symptoms, (57/110, 51.8%) were moderately severe, (4/110, 3.6%) severe, and (2/110, 1.8%) had very severe illness. The study found that the majority of newborns with coronavirus infection were born to mothers during their first or second pregnancies (65%). 32% of the women experienced various pregnancy-related issues, including coronavirus infection (SARS-CoV-2), acute respiratory viral infection of unknown origin, pregnancy-induced hypertension, risk of spontaneous abortion, and anemia. Seven of the pregnant women had twins. 33% of the women delivered via cesarean section, and 7.3% of the newborns were born prematurely. Upon admission, 51.8% of the children had a moderately severe coronavirus infection, 40% had a mild form, and only 5.4% had a severe or very severe form of the disease. The asymptomatic form was present in three patients, who were admitted due to a pronounced degree of jaundice and a positive PCR result was obtained when tested for coronavirus infection. The majority of children (68.4%) were admitted to the hospital within the first three days of developing symptoms, and 10.9% were admitted within five days. Some children were admitted a week or more after the onset of symptoms. Five children could not be diagnosed at the time of admission due to false negative results of rapid testing. The remaining children were admitted a week or more after the onset of symptoms. Five children could not be

diagnosed at the time of onset due to the false negative results of rapid testing. 81.9% of newborns became ill after contact with patients infected with the novel coronavirus. Among these newborns, 49.1% had contact with the mother, 17.3% with close relatives, 5.5% with patients showing symptoms of the common cold but not tested for novel coronavirus, and 13.6% had an unknown source of infection.

The clinical manifestations of the disease are presented in Table 1.

Table 1 - The clinical manifestations of the disease

Nº	Symptom	Absolute values of the disease. n=110	Relative values n=110
1.	Pharyngeal hyperemia (pharyngitis)	108	98,2
2.	Weakness and reduced appetite	85	68,2
3.	Fever	77	70
4.	Rhinitis	47	42,7
5.	Cough	43	39,1
6.	Refusal to breastfeed	20	18,2
7.	Sweating	6	5,5
8.	Diarrhea	5	4,6
9.	Vomiting	3	2,7
10.	Exanthema	2	1,8
11.	Stomatitis	2	1,8
12.	Scleritis	1	0,9

Most patients referred to ER due to fever. Out of 110 newborns, 70% (77) had a fever, with 29.1% (32) having a subfebrile temperature, 37.3% (41) having a febrile temperature, and 3.6% (4) experiencing hyperthermia. The mean temperature is 37.9 with standard deviation of 0.6. The fever lasted for 1 day in 30% (33) of cases, up to 2 days in 24.5% (27) of cases, up to 3 days in 9.1% (10) of cases, up to 5 days in 1.8% (2) of cases, and up to a week in the remaining 4.6% of cases. Upon admission, most patients had normal saturation levels, with a median of 94%. Patients with saturation level below than 90% presented to ER in severe and very severe disease complicated by various degree of respiratory failure and pneumonia. It is important to note that all enrolled patients underwent chest computed tomography (CT) because of the nature of the illness. 51.8% of newborns during initial examination had rales ranging from wheezing to crepitation or coarse crackles at the most complicated phase of the disease.

The newborns had a few accompanying pathologies, as shown in Table 2.

Table 2 - Accompanying diseases in newborns

Nº	Accompanying disease	Absolute values of the disease. n=110	Relative values n=110
1.	Perinatal encephalopathy	50	45,5
2.	Anemia	23	20,9
3.	Congenital heart defect	21	19,0
4.	Thymomegaly	20	18,2
5.	Prolonged conjugation jaundice	15	13,6
6.	Choroid plexus cyst	7	6,4
7.	Anemia of prematurity	4	3,6
8.	Omphalitis	1	0,9
9.	Pylorospasm	1	0,9
10.	Urinary tract infection	1	0,9
11.	Atopic dermatitis	1	0,9
12.	Short neck syndrome	1	0,9
13.	Purulent conjunctivitis	1	0,9

COVID-19 in newborns was complicated in 59.2% of cases, as presented in Table 3.

Table 3 - Complications of COVID-19 in newborns

Nº	Pathologies	Absolute values of the disease. n=110	Relative values n=110
1.	Viral pneumonia: CT-1 CT-2 CT-3,4	7 4 2 1	6,4
2.	Bacterial pneumonia	17	15,5
3.	Bronchitis	28	25,5
4.	Obstructive bronchitis	5	4,5
5.	Secondary cardiomyopathy	5	4,5

6.	Acute cardiovascular insufficiency	3	2,7
7.	Myocarditis	1	0,9
8.	Infectious toxic shock	1	0,9
9.	Disseminated intravascular coagulation (DIC)	1	0,9
10.	Coma	1	0,9
11.	Dehydration	1	0,9

The course of the disease resulted in a favorable outcome for 99% (109) of the newborns, with only one fatal case. During the hospital stay, three infants experienced tachycardia exceeding 210 beats per minute. One of them was transferred to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) due to lack of response to treatment and the development of respiratory and cardiac failure. Important to note that these patients had increased aspartate aminotransferase (AST), creatine phosphokinase (CPK), and troponin levels. Most children recovered clinically within the first 7-10 days of illness.

Table 4 - Laboratory tests

№	Measure	Absolute values of the disease. n=110	Relative values n=110
Complete blood count test			
1.	Monocytosis	34	30,9
2.	Neutrophilia	29	26,4
3.	Anemia	23	20,9
4.	Elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR)	22	20,0
5.	Thrombocytosis	17	15,5
6.	Thrombocytopenia	12	10,9
7.	Lymphocytosis	8	7,3
8.	Leukopenia	4	3,6
9.	Leukocytosis	4	3,6
Biochemical blood test			
1.	Hyperbilirubinemia	79	71,8
2.	Decreased levels of urea and creatinine	24	21,8
3.	Hypoproteinemia	13	11,8
4.	Elevated C-reactive protein (CRP) levels	11	10,0
5.	Hypoglycemia	8	7,3
6.	Hyperglycemia	5	4,5
7.	Cytolysis	3	2,7
Urinalysis			
1.	Leukocyturia	6	5,5
2.	Microhematuria	2	1,8
3.	Ketonuria	1	0,9

Coagulation tests were performed on 82 patients. The most common changes observed were an increase in thrombin time (52.4%) and prolonged activated partial thromboplastin time (APTT) in 43.9% of cases. Less frequently, there was a decrease in fibrinolytic activity (13.4%), and rarely a decrease in prothrombin index (in 3 infants) and an elevated international normalized ratio (in 2 infants).

PCR became negative within 10 days from the onset of the disease in 30% of newborns. The laboratory and instrumental investigations and therapy in children remains standard, as recommended by the WHO and the "Coronavirus Infection COVID-19 in Children" health protocol of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan dated October 16, 2020, Protocol No. 117, which includes pathogenetic and symptomatic therapy. Additionally, all children received Interferon alpha-2b in the form of suppositories.

Discussion. In our study due to the absence of established guidelines, all infants displaying symptoms of respiratory infection, or with a history of exposure to confirmed COVID-19 cases, were admitted to the Children's Clinical Infectious Diseases Hospital in Almaty. According to our observations, newborns accounted for about 2.0% of all COVID-19 cases among children admitted to the hospital. Even though the risk factors for infection are not well understood we suggest that it could be related to their limited contact at this period due to a cultural tradition, when parents would not let people see their baby for the first 40 days. Infants were more often infected by mothers with COVID-19 and less frequently by other relatives as it is the established risk factor [20]. It is difficult to assert that any of them were infected in utero, as only four children were admitted in their first week of life and markers of inflammation as well as PCR or serologic tests were not taken from mothers. Although most studies have revealed that intrauterine infection is very low, in cases of all newborns born to COVID-19 positive mothers, it is recommended to take antibody and cytokine tests two hours after delivery, as these markers usually take time to change [20,21,22]. All other infants were older than four days. According to our observation the clinical symptoms of COVID-19 in newborns, fever, catarrhal manifestations of the upper respiratory tract such as pharyngeal hyperemia, rhinitis, and cough were most seen. Along with the catarrhal syndrome, symptoms of intoxication frequently occurred with weakness, decreased appetite, and fever (70% of cases). Many other researchers report similar clinical manifestations of COVID-19 in newborns [20,21]. However, it is important to note that a third of the patients experienced COVID-19 with normal body temperature, which is crucial to remember for the diagnosis of this disease. In most newborns, the duration of fever did not exceed 2-3 days. Evaluation of neonates with suspected COVID-19 infection is always challenging, as they display non-specific symptoms, and it is unclear whether pediatricians should conduct a full sepsis

workup during the hospital stay. Based on our data, and neonatal sepsis guidelines updated 2024, we suggest performing a full sepsis workup in neonates with COVID-19 who present with fever and are either non-well-appearing or under 21 days of age. In cases of sepsis suspicion according guideline patients received antibiotic treatment regimen (first, second and third line). However, we do not claim that our conclusion is definitive, as the study requires observation with a larger number of patients. Our data showed that in most newborns, the duration of fever did not exceed 2-3 days. A small percentage of cases exhibited dyspeptic symptoms, whereas in the literature review, dyspeptic manifestations accounted for 50%, with isolated cases of exanthema, stomatitis, and scleritis [22]. Regarding laboratory tests 27.3% of newborns in their CBC showed no pathological changes. Among the rest, the most common changes were the presence of monocytosis, neutrophilia, anemia, and elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR). Commonly neutrophilia was observed in patients with complicated COVID-19 progression. Changes in peripheral blood depended on the severity of the condition, as seen in our observations. Unlike in adult patients, lymphopenia was not characteristic in our patients, with leukopenia occurring in small number of cases. Changes in the biochemical blood analysis were primarily represented by hyperbilirubinemia (71.8%), which is not related to COVID-19 (physiological and prolonged jaundice), significantly less frequent were hypoproteinemia (21.8%), reduced levels of creatinine and urea (11.8%), and elevated levels of C-reactive protein, with other changes being episodic. According to coagulation profiles, despite the prevalence of mild forms of the disease, more than half of the patients showed a tendency towards hypocoagulation.

Most children recovered within the first 1-2 weeks of the illness, like other reports. Overall, the duration of viral carriage in most newborns (70%) was quite prolonged, more than 10 days, which is quite typical and indicative of immaturity of immune protection.

All six children who had severe and critical forms of the disease also experienced viral pneumonia, viral-bacterial pneumonia, hepatitis, and broncho-obstructive syndrome. Of the five children, two were preterm, all had unfavorable premorbid conditions: congenital heart defects (1), anemia (3), hypoxic-ischemic encephalopathy (3), cephalohematoma (1).

The course of the disease in more than half of the patients was complicated, primarily by respiratory organ involvement. Bronchitis was the most common complication, occurring in 25% of patients, followed by predominantly bacterial pneumonia (15.5%), and only 6.4% had viral pneumonia. Viral pneumonia in more than half of the patients was of mild severity. However, as other researchers have suggested, early age children are particularly susceptible to severity with COVID-19. The child who died had a complicated premorbid background including a congenital heart defect and a developmental defect of the chest, and the course of infection was complicated by pneumonia caused by *Pseudomonas aerogenosa*, and prematurity which are the most associated risk factors related to adversity [23,24]. Thus, we suggested that the primary cause of death was not a SARS-CoV-2 itself. According to researchers, comorbidities play a crucial role in the cause of mortality among infants [25]. We observed that preterm newborns and term neonates with COVID-19, congenital disorders and complication of intra-natal care had an increased risk for for PICU admission and invasive ventilation, when compared with newborns without COVID-19.

Ultimately, the analysis of medical histories of newborns who had contracted COVID-19 revealed that although the disease tends to be milder in newborns the critical cases being less frequent, the newborns can still be vulnerable and experience complications, which can lead to severe disease progression, and an unfavorable premorbid background. Complications, primarily respiratory in nature, were observed in more than half of the cases, with bronchitis and bacterial pneumonia being the most common. The presence of an unfavorable premorbid background significantly influenced the severity and outcomes of the disease, specifically with preexisting serious risk factors such as congenital heart defects, bacterial complications. Laboratory findings showed variations in complete blood counts and biochemical analyses, with common changes including monocytosis, neutrophilia, and hyperbilirubinemia. The extended duration of viral carriage and the observed coagulation profile suggested a tendency towards prolonged disease course and hypo coagulation in this age group. This study emphasizes the importance of close monitoring and management of COVID-19 in newborns, especially those with underlying health conditions. Despite the mild nature of the disease in most cases, the potential for severe complications necessitates vigilance in the clinical care of newborns with COVID-19.

Conclusion.

Most cases of infections in infants were infections contracted from mothers with COVID-19. Clinical symptoms of COVID-19 in newborns included fever, catarrhal manifestations (pharyngeal hyperemia, rhinitis, cough), and symptoms of intoxication (weakness, decreased appetite, fever). Notably, a third of the patients had normal body temperatures. The fever duration was generally short (2-3 days), and symptoms of dyspepsia were rare compared to the literature. The laboratory tests showed the absence of pathological changes in the CBC of 27.3% of the newborns. The most common changes were monocytosis, neutrophilia, anemia, and elevated ESR. Hypoproteinemia, decreased creatinine and urea values, and raised CRP were uncommon. Coagulation profiles suggested a tendency for hypocoagulation in over half the children. Most children recovered between 1-2 weeks, but the viral carriage was extended in 70% of newborns. These complications were respiratory primarily, made up of bronchitis and bacterial pneumonia.

Only one patient, a child with congenital heart disease and developmental chest defect, developed complications of *Pseudomonas aerogenosa* pneumonia and prematurity, and that was the sole fatality. This suggests that comorbidities also play a significant role in the mortality among infants suffering from COVID-19. Preterm newborns and those with congenital disorders or complications of intra-natal care had higher risks for PICU admission and invasive ventilation compared to those without COVID-19. Further studies with larger patient numbers are necessary to validate these findings and provide more definitive conclusions.

REFERENCES

1 Battakova, Z., Imasheva, B., Slazhneva, T., Imashev, M., Belousov, V., Pignatelli, M., Tursynkhan, A., Askarov, A., Abdrakhmanova, S., Adayeva, A., Akimbayeva, A., & Suleimanova, N. (2023). Public Health Response Measures for COVID-19 in Kazakhstan. *Disaster medicine and public health preparedness*, 17, e524. <https://doi.org/10.1017/dmp.2023.181>

- 2 Spoulou, V., Noni, M., Koukou, D. *et al.* Clinical characteristics of COVID-19 in neonates and young infants. *Eur J Pediatr* **180**, 3041–3045 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04042-x>
- 3 Alnuqaydan, A. M., Almutary, A. G., Sukamarn, A., Yang, B. T. W., Lee, X. T., Lim, W. X., Ng, Y. M., Ibrahim, R., Darmarajan, T., Nanjappan, S., Chellian, J., Candasamy, M., Madheswaran, T., Sharma, A., Dureja, H., Prasher, P., Verma, N., Kumar, D., Palaniveloo, K., Bisht, D., Chellappan, D. K. (2021). Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Virus-Pathophysiological Axis and the Current Treatment Strategies. *AAPS PharmSciTech*, 22(5), 173. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02062-2>
- 4 Karabay, M., Çınar, N., Karakaya Suzan, Ö., Yalınzoğlu Çaka, S., & Karabay, O. (2022). Clinical characteristics of confirmed COVID-19 in newborns: a systematic review. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 35(22), 4386–4397. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1849124>
- 5 Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y. Y., Qu, J., Zhang, W., Wang, Y., Bao, S., Li, Y., Wu, C., Liu, H., Liu, D., Shao, J., Peng, X., Yang, Y., Liu, Z., Xiang, Y., Zhang, F., Silva, R. M., ... Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team (2020). SARS-CoV-2 Infection in Children. *The New England journal of medicine*, 382(17), 1663–1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
- 6 Xia, W., Shao, J., Guo, Y., Peng, X., Li, Z., & Hu, D. (2020). Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatric pulmonology*, 55(5), 1169–1174. <https://doi.org/10.1002/ppul.24718>
- 7 Tamayo-Múnera, C., Insignares Vizcaino, Z. M., Torres Millán, A. L., Niño-Serna, L., Giraldo Alzate, C., Vanegas Diaz, C. A., Herrera Salazar, H. D., Gómez Tovar, S. L., Caicedo Baez, M. C., & López-Barón, E. (2023). Apnea or cyanosis as COVID-19 initial presentation in newborns. *Journal of infection in developing countries*, 17(10), 1401–1406. <https://doi.org/10.3855/jidc.17846>
- 8 Cao, Q., Chen, Y. C., Chen, C. L., & Chiu, C. H. (2020). SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 119(3), 670–673. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.02.009>
- 9 Ufuk Cakir, Merve Akin Demirel, Saliha Kanik Yuksek, Ali Ulas Tugcu, Nihan Tufan, Cuneyt Tayman, Case Report of Severe COVID-19 Pneumonia in a Term Newborn, *Journal of Tropical Pediatrics*, Volume 67, Issue 4, August 2021, fmab023, <https://doi.org/10.1093/tropej/fmab023>
- 10 Jiehao, C., Jin, X., Daojiong, L., Zhi, Y., Lei, X., Zhenghai, Q., Yuehua, Z., Hua, Z., Ran, J., Pengcheng, L., Xiangshi, W., Yanling, G., Aimei, X., He, T., Hailing, C., Chuning, W., Jingjing, L., Jianshe, W., & Mei, Z. (2020). A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(6), 1547–1551. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198>
- 11 Qiu, H., Wu, J., Hong, L., Luo, Y., Song, Q., & Chen, D. (2020). Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(6), 689–696. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5)
- 12 Shah, M. D., & Saugstad, O. D. (2020). Newborns at risk of COVID-19. *Journal of perinatal medicine*, 48(5), 423–425. <https://doi.org/10.1515/jipm-2020-0170>
- 13 Eastin, C., & Eastin, T. (2020). Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China: Dong Y, Mo X, Hu Y, *et al.* *Pediatrics*. 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702. *The Journal of Emergency Medicine*, 58(4), 712–713. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.04.006>
- 14 Wei, M., Yuan, J., Liu, Y., Fu, T., Yu, X., & Zhang, Z. J. (2020). Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA*, 323(13), 1313–1314. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2131>
- 15 Wróblewska-Seniuk, K.; Basiukajć, A.; Wojciechowska, D.; Telge, M.; Miechowicz, I.; Mazela, J. Clinical Characteristics of Newborns Born to Mothers with COVID-19. *J. Clin. Med.* 2021, *10*, 4383. <https://doi.org/10.3390/jcm10194383>
- 16 Tsaouri, S., Makis, A., Kosmeri, C., & Siomou, E. (2021). Risk Factors for Severity in Children with Coronavirus Disease 2019: A Comprehensive Literature Review. *Pediatric clinics of North America*, 68(1), 321–338. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2020.07.014>
- 17 Falahi, S., Abdoli, A., & Kenarkoohi, A. (2023). Maternal COVID-19 infection and the fetus: Immunological and neurological perspectives. *New microbes and new infections*, 53, 101135. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2023.101135>
- 18 Martin, M. A., Keith, M., Pace, R. M., Williams, J. E., Ley, S. H., Barbosa-Leiker, C., Caffé, B., Smith, C. B., Kunkle, A., Lackey, K. A., Navarrete, A. D., Pace, C. D. W., Gogel, A. C., Eisenberg, D. T. A., Fehrenkamp, B. D., McGuire, M. A., McGuire, M. K., Meehan, C. L., & Brindle, E. (2022). SARS-CoV-2 specific antibody trajectories in mothers and infants over two months following maternal infection. *Frontiers in immunology*, 13, 1015002. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1015002>
- 19 Argun, M., İnan, D. B., Hörmet Öz, H. T., Duyar, M. O., Başargan, G., Elmalı, F., & Çelik, İ. (2022). Lymphocyte Subsets in Mild COVID-19 Pediatric Patients. *Turkish archives of pediatrics*, 57(2), 210–215. <https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatr.2022.21245>
- 20 Cimolai N. (2024). COVID-19 among infants: key clinical features and remaining controversies. *Clinical and experimental pediatrics*, 67(1), 1–16. <https://doi.org/10.3345/cep.2023.00794>
- 21 Panahi, L., Amiri, M., & Pouy, S. (2020). Clinical Characteristics of COVID-19 Infection in Newborns and Pediatrics: A Systematic Review. *Archives of Academic Emergency Medicine*, 8(1), e50. <https://doi.org/10.22037/aaem.v8i1.634>
- 22 Sobolewska-Pilarczyk, M., Pokorska-Śpiewak, M., Stachowiak, A. *et al.* COVID-19 infections in infants. *Sci Rep* 12, 7765 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11068-0>
- 23 Alfonso Galderisi, Gianluca Lista, Francesco Cavigioli, Daniele Trevisanuto, Clinical features of neonatal COVID-19, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, Volume 28, Issue 2, 2023, 101430, ISSN 1744-165X, <https://doi.org/10.1016/j.siny.2023.101430>.
- 24 Hobbs, C. V., Woodworth, K., Young, C. C., Jackson, A. M., Newhams, M. M., Dapul, H., Maamari, M., Hall, M. W., Maddux, A. B., Singh, A. R., Schuster, J. E., Rowan, C. M., Fitzgerald, J. C., Irby, K., Kong, M., Mack, E. H., Staat, M. A., Cvijanovich, N. Z., Bembea, M. M., Coates, B. M., ... for the Overcoming COVID-19 Investigators (2022). Frequency, Characteristics and Complications of COVID-19 in Hospitalized Infants. *The Pediatric infectious disease journal*, 41(3), e81–e86. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003435>

25 Piché-Renaud, P. P., Panetta, L., Farrar, D. S., Moore-Hepburn, C., Drouin, O., Papenburg, J., Salvadori, M. I., Laffin, M., Kakkar, F., Morris, S. K., & Canadian Paediatric Surveillance Program COVID-19 Study Team (2022). Clinical manifestations and disease severity of SARS-CoV-2 infection among infants in Canada. *PloS one*, 17(8), e0272648. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272648>

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов: Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Information about authors:

№	Full name	Position, place of work	Phone	E-mail
1	Yerdan Mukhaliyev	MD, MPH, Assistant professor at Pediatric Infectious Diseases, Asfendiyarov Kazakh National Medical University	87773179192	erdandoctor@gmail.com
2	Galiya Kuttykuzhanova	MD, DMS, Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan.	87775604328	kuttykuzhanova.g@kaznmu.kz
3	Ainur Tanirbergenova	MD, Associate professor, Department of Pediatric Infectious Diseases, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan.	87775975845	tanirbergenova.ai@kaznmu.kz
4	Adyl Katarbayev	MD, professor and head of Pediatric Infectious Diseases Department at Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan.	87776810919	katarbaev.a@kaznmu.kz
5	Gulsayran Akdauletova	MD, pediatric anesthesiologist and intensive care doctor, Department of Intensive Care, Pediatric Infectious Diseases Hospital, Almaty, Kazakhstan.	87762162828	gulsajranakdauletova@gmail.com



ОҢАЛТУ ЖӘНЕ ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУ МЕДИЦИНАСЫ РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА REHABILITATION AND RESTORATIVE MEDICINE

Получена: 12.09.2024/ Принята: 19.09.2024/ Опубликовано online: 28.09.2024

УДК: 616-084:615.35

DOI: 10.26212/2227-1937.2024.60.33.009

А.Т. Мусаев¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-6255>

В.А. Индершиев¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6463-5273>

С.К. Мейрманов², ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1199-1263>

Н.А. Сафонов³, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4880-0933>

Ж.Б. Рахимбаева⁴, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5282-1319>

З.И. Ормаханова⁵, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4565-6298>

М.Т. Колбаев¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0109-0653>

¹Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

²Азиатско-Тихоокеанский Университет Рицумейкан, Беппу, Япония

³Общественный фонд «Корпоративная Социальная Ответственность и Устойчивое Развитие Казахстан»

⁴Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан

⁵НАО "Центр сердца Шымкент", Шымкент, Казахстан

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОСТКОВИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ СУБЛИМИРОВАННОГО КОБЫЛЬЕГО МОЛОКА

Резюме. Одним из способов улучшения качества жизни пациентов, находящихся в периоде реабилитации после острых вирусных инфекций, в том числе COVID-19, может служить назначение натуральных продуктов питания с антиоксидантным, мембраностабилизирующим и другими полезными свойствами.

Цель исследования. Определить влияние сублимированного кобыльего молока на показатели качества жизни постковидных пациентов в реабилитационном периоде.

Материалы и методы исследования. В данной работе представлено назначение сублимированного кобыльего молока (Saumal) постковидным пациентам в реабилитационном периоде. Выборка включала в себя 60 респондентов, равномерно разделенных на основную и контрольную группу. Только основная группа получала кобылье молоко в качестве компонента восстановительной терапии.

Результаты. Уровень качества жизни пациентов основной группы значительно возрос (физический компонент качества жизни: 95% ДИ (-7,34; -1,56); $p = 0,004$; психологический компонент качества жизни: 95% ДИ (-7,02; -1,91); $p = 0,001$) по сравнению с контрольной группой (физический компонент качества жизни: 95% ДИ (-0,14; 0,09); $p = 0,647$; психологический компонент качества жизни: 95% ДИ (-0,33; 0,03); $p = 0,091$).

Вывод. Использование данного продукта питания является эффективным решением в реабилитационной терапии постинфекционных пациентов.

Ключевые слова: качество жизни, реабилитация, постковидный синдром, кобылье молоко

А.Т. Мусаев¹, В.А. Индершиев¹, С.К. Мейрманов², Н.А. Сафонов³,

Ж.Б. Рахимбаева⁴, З.И. Ормаханова⁵, М.Т. Колбаев¹

¹ С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы, Қазақстан

² Рицумейкан Азия-Тынық Мұхиты Университеті, Беппу, Жапония

³ «Корпоративтік әлеуметтік жауапкершілік және Қазақстанның тұрақты дамуы» қоғамдық қорыны

⁴ Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

⁵ «Шымкент жүрек орталығы», Шымкент, Қазақстан

МҰЗДАТЫЛҒАН КЕПТІРІЛГЕН БИЕ СҮТІН ҚОЛДАНҒАННАН KEЙІН КОВИДТЕН KEЙІНГІ НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІР САПАСЫ

Түйін. Жедел вирустық инфекциялардан, соның ішінде COVID-19-дан кейінгі оңалту кезеңіндегі пациенттердің өмір сүру сапасын жақсартудың бір жолы антиоксидантты, мембрананы тұрақтандыратын және басқа да пайдалы қасиеттері бар табиғи тағамдарды тағайындау болуы мүмкін.

Зерттеудің мақсаты. Оңалту кезеңіндегі постковидті пациенттердің өмір сапасының көрсеткіштеріне мұздатылған кептірілген бие сүтінің әсерін анықтау.

Материалдар мен әдістері. Бұл жұмыста оңалту кезеңінде постковидті пациенттерге мұздатылған кептірілген бие сүтін (Saumal) тағайындау ұсынылған. Іріктемеге негізгі және бақылау тобына біркелкі бөлінген 60 респондент кірді. Тек негізгі топ қалпына келтіру терапиясының құрамдас бөлігі ретінде бие сүтін алды.

Нәтижелері. Негізгі топтағы пациенттердің өмір сүру сапасының деңгейі бақылау тобымен салыстырғанда айтарлықтай өсті (өмір сапасының физикалық компоненті: 95% СМ (-7,34; -1,56); $p = 0,004$; өмір сапасының психологиялық компоненті: 95% СМ (-7,02; -1,91); $p = 0,001$) (өмір сапасының физикалық компоненті: 95% СМ (-0,14; 0,09); $p = 0,647$; өмір сапасының психологиялық компоненті: 95% СМ (-0,33; 0,03); $p = 0,091$).

Қорытынды. Зерттеу нәтижелері бұл өнімді қолдану инфекциядан кейінгі науқастарды оңалту терапиясында тиімді шешім болып табылады деген қорытынды жасауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: өмір сапасы, оңалту, ковидтен кейінгі синдром, бие сүті

A. Musayev¹, V. Indershiyev¹, S. Meirmanov², N. Safonov³, Z. Rakhimbayeva⁴, Z. Ormakhanova⁵, M. Kolbayev¹

¹ *Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan*

² *Ritsumeikan Asia Pacific University, Beppu, Japan*

³ *Public Foundation "Corporate Social Responsibility and Sustainable Development Kazakhstan"*

⁴ *Akhmet Yassawi University, Eurasian Research Institute, Turkistan, Kazakhstan*

⁵ *Heart center Shymkent, Shymkent, Kazakhstan*

POST-COVID PATIENTS' QUALITY OF LIFE AFTER THE SUPPLEMENTATION OF FREEZE-DRIED MARE'S MILK

Abstract. The natural food supplementary prescription in rehabilitation therapy is one of the ways to improve the quality of life of patients in the post-acute-viral-infection period, including COVID-19, if it has antioxidant, membrane-stabilizing and other beneficial properties.

Purpose. To determine the effect of freeze-dried mare's milk on quality-of-life indicators of post-acute COVID-19 patients during the rehabilitation period.

Materials and methods. This paper presents the results of such a therapy with freeze-dried mare's milk (Saumal) to post-acute COVID-19 patients. The sample consisted of 60 respondents evenly divided into main and control group. Only the main group received mare's milk as a supplement.

Results. The quality-of-life level of patients in the main group increased significantly (physical health: 95% CI (-7.34; -1.56); $p = 0.004$; mental health: 95% CI (-7.02; -1.91); $p = 0.001$) compared to the control group (physical health: 95% CI (-0.14; 0.09); $p = 0.647$; mental health: 95% CI (-0.33; 0.03); $p = 0.091$).

Conclusion. The results of the study appear to suggest this product can be the big part of a solution in the rehabilitation therapy of patients in postinfection period.

Keywords: Quality of Life, Rehabilitation, Post-Acute COVID-19 Syndrome, Mare's Milk

Введение. В последнее время в здравоохранении Казахстана наблюдается устойчивый рост интереса к разработке методов, позволяющих увеличить качество жизни населения, в том числе пациентов в постинфекционном периоде, с целью повышения конкурентоспособности медицины Казахстана [1].

Одним из подобных методов является обеспечение населения специализированными пищевыми добавками, включая пребиотики и пробиотики. Особенно это важно для пациентов, которые находятся в постинфекционном периоде. Эффективная стратегия питания и назначение продуктов, обладающих полезными свойствами, для данных пациентов могут оказаться существенными для увеличения показателей качества жизни. Опосредованные диетой изменения микробиома кишечника могут улучшить иммунные свойства, как самого кишечника, так и человеческого организма в целом [2-4].

Кобылье молоко может быть полезным для восстановления нарушенного состава микробиоты кишечника благодаря своим пребиотическим и иммуномодулирующим эффектам. Антимикробная и противовирусная активность кобыльего молока связана с высоким содержанием лизоцимов, иммуноглобулинов, лактопероксидазы и лактоферрина. Кроме того, оно содержит биологически активные вещества, важные для микробиома кишечника, и по биохимическому составу близко к материнскому молоку [5].

Цель исследования. Определить влияние сублимированного кобыльего молока на показатели качества жизни постковидных пациентов в реабилитационном периоде.

Задачами исследования являлись:

- Анкетирование пациентов по опроснику SF-36;
- Расчет количества баллов по физическому и психологическому компоненту качества жизни;
- Сравнение результатов между обеими группами респондентов;
- Определение статистической значимости между показателями качества жизни до и после назначения молока;
- Проверка непосредственного влияния кобыльего молока как фактора, влияющего на показатели качества жизни.

Материалы и методы. Объектом исследования выступили пациенты реабилитационных центров г. Алматы, перенесшие COVID-19 в сроке от 6 до 9 месяцев. Наличие перенесенного заболевания было достоверно установлено методом ПЦР / наличием ковидных антител IgM или IgG / диагнозом коронавирусной пневмонии по компьютерной томографии органов грудной клетки по данным выписки из стационара или амбулаторной карты.

Общее число респондентов, принявших участие в исследовании составило 60 человек. Выборка была поделена на основную и контрольную группу равномерно, по 30 пациентов в каждой группе. Они были сформированы из пациентов, перенесших COVID-19, находившиеся на реабилитации. Клиническими базами, на которых проводился данный этап, были Алматинский городской дом ветеранов и медицинский центр «MAKSAT MED».

Статья выполнена в рамках научно-исследовательского проекта «Состояние клеточного иммунитета и микробиома кишечника у больных COVID-19 при применении Саумал». ИРН проекта: 0122РКИ0051. Получено разрешение локального этического комитета КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова: №1533.

Дизайн исследования представлял собой рандомизированное контролируемое исследование. Основная группа получала сублимированное кобылье молоко (Saumal) в качестве компонента реабилитационной терапии. Данное молоко назначалось в дозе 30 граммов сухого порошка на 200 мл кипяченной воды, 2 раза в день, за 30 минут до еды, в течение 28 дней. Подобный план назначения был эффективно использован у пациентов с перенесенным гепатитом С [6]. На контрольную группу воздействие со стороны экспериментатора не оказывалось.

Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36. Данный инструмент рекомендован ВОЗ как один из наилучших инструментов определения качества жизни [7]. Пациенты обеих групп заполняли данный опросник до и после полученной терапии.

36 пунктов опросника сгруппированы в 8 шкал. Они группируются в 2 показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья» (таблица 1). Более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни.

Таблица 1 – Распределение вопросов опросника SF-36 по шкалам и общим показателям

Общий показатель	Номер вопроса	Шкала
Физический компонент здоровья	3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к	Физическое функционирование (Physical Functioning - PF)
	4а, 4б, 4в, 4г	Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP)
	7, 8	Интенсивность боли (Bodily pain - BP)
	1, 11а, 11б, 11в, 11г	Общее состояние здоровья (General Health - GH)
Психологический компонент здоровья	9а, 9д, 9ж, 9и	Жизненная активность (Vitality - VT)
	6, 10	Социальное функционирование (Social Functioning - SF)
	5а, 5б, 5в	Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE)
	9б, 9в, 9г, 9е, 9з	Психическое здоровье (Mental Health - MH)

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы IBM SPSS 23.0 (Чикаго, Иллинойс, США). Все полученные показатели были подвергнуты проверке подчинения закону о нормальном распределении. В итоге переменные подчинялись данному закону, соответственно, для определения статистической значимости между значениями до и после приема сублимированного кобыльего молока был использован парный t-критерий Стьюдента. Для определения зависимости между фактором назначения натурального продукта питания и такими переменными, как показатели качества жизни, использовался односторонний дисперсионный анализ.

Результаты. Показатели качества жизни постковидных пациентов после применения Саумал статистически значимо повысились как по физическому, так и по психологическому компоненту здоровья. В контрольной группе показатели качества жизни как по физическому, так и по психологическому компоненту здоровья статистически значимо не изменились (таблица 2).

Таблица 2 – Средний показатель качества жизни у пациентов основной и контрольной группы

	Компоненты качества жизни							
	Физический				Психологический			
	До	После	95% ДИ (t-student)	p (t-student)	До	После	95% ДИ (t-student)	p (t-student)
Основная группа	43,515	47,965	-7,34; -1,56	0,004	45,06	49,524	-7,02; -1,91	0,001
Контрольная группа	50,451	50,797	-0,14; 0,09	0,647	47,46	49,393	-0,33; 0,03	0,091

Несмотря на то, что средний балл по физическому компоненту в контрольной группе выше, чем у основной, уровень статистической значимости и доверительный интервал обеих групп позволяет сделать вывод, что сублимированное кобылье молоко способно положительно оказать влияние на данный показатель качества жизни постковидных пациентов.

По психологическому компоненту средний балл после применения Саумал практически равен у обеих групп. Тем не менее, высокий уровень статистической значимости и соответствующий ему доверительный интервал в основной группе показывают, что данный натуральный продукт питания способен оказывать позитивный итог и на психологический коэффициент качества жизни у респондентов.

Проверено влияние непосредственного назначения натурального продукта питания на показатели качества жизни постковидных пациентов путем однофакторного дисперсионного анализа (таблица 3).

Таблица 3 – Определение зависимости между назначенным сублимированным кобыльим молоком и показателями микробиоты кишечника на уровне филума

Компоненты качества жизни	p (One-way ANOVA)
Физический	0,014
Психологический	0,146

Анализ показал, что зависимость кобыльего молока на показатели качества жизни по физическому компоненту является статистически значимой. Относительно психологического компонента статистической значимости не наблюдалось.

Обсуждение. Многие ученые занимались исследованием влияния данного продукта на здоровье пациентов в постинфекционном периоде. Однако, расчет баллов по опроснику SF-36 проведен не был. Вместо этого, исследователи руководствовались другими показателями.

Например, несколько исследований показали, что назначение кобыльего молока в качестве пищевой добавки способствует восстановлению кишечной микробиоты после интранатальной и постнатальной антибиотикотерапии в постинфекционном периоде благодаря пре/пробиотическому и иммуномодулирующему эффектам, а также снижению нагрузки генов антибиотикорезистентности [8, 9].

Казахстанские ученые выяснили, что назначение кобыльего молока положительно влияет на разнообразие микробиоты кишечника и иммунный статус пациентов во время лечения антибиотиками и на протяжении

последующей фазы восстановления после двусторонней бронхопневмонии, по сравнению с воздействием антибиотиков в отсутствие какого-либо другого лечения [10].

Исследователи из Кыргызстана установили, что прием кобыльего молока в качестве компонента реабилитационной терапии у пациентов, страдающих хроническим гепатитом В, позволил нормализовать функциональную активность пищеварительного тракта, снизить невротические и астенические проявления, а также уменьшить токсические проявления печеночной недостаточности [11].

Заключение. В Республике Казахстан имеется большое количество полезных пробиотиков и пребиотиков, находящихся в натуральных продуктах питания. Одним из таковых является сублимированное кобылье молоко, которое показало свою эффективность относительно таких показателей, как физический и психологический компонент качества жизни постковидных пациентов.

Использование натуральных продуктов питания, богатых полезными свойствами в реабилитационном периоде после перенесенных острых респираторных инфекций, в т. ч. COVID-19, способствует улучшению качества жизни данных пациентов. Для дальнейшего прояснения ситуации необходимо расширять проведенные исследования и включать изучение других переменных, в частности, микробиоты кишечника, иммунного статуса и антифосфолипидных антител среди как здоровой группы, так и пациентов в постинфекционном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Кенжебаева И.Б. Экспертиза качества медицинской помощи. Медицинский журнал западного Казахстана. 2011;1(29):13-15.
- 2 Anand S, Mande SS. Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. *Front Microbiol.* 2018;9:2147.
- 3 Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med.* 2014;20(2):159-166. doi:10.1038/nm.3444.
- 4 Индершиев В.А., Ералиева Л.Т., Мусаев А.Т., и др. COVID-19, микробиом кишечника и натуральные продукты питания (обзор). Научно-практический журнал «Фтизиопульмонология». 2023;2:15-21. doi:10.26212/2227-1937.2023.12.56.002.
- 5 Musaev A, Sadykova S, Anambayeva A, Saizhanova M, Balkanay G, Kolbaev M. Mare's Milk: Composition, Properties, and Application in Medicine. *Arch Razi Inst.* 2021;76(4):1125-1135.
- 6 Мусаев А.Т., Ахметова Г.Д., Балканай Г.Б., и др. Применение кобыльего молока в качестве профилактики хронических вирусных гепатитов. Патент на полезную модель № 5677 от 21.08.2020.
- 7 Hernández JD, Spir MA, Payares K, Posada AM, Salinas FA, Garcia HI, Lugo-Agudelo LH. Assessment by proxy of the SF-36 and WHO-DAS 2.0: A systematic review. *J Rehabil Med.* 2023;55:jrm4493. URL: <https://doi.org/10.2340/jrm.v55.4493>.
- 8 Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell.* 2018;174(6):1406-1423.e16.
- 9 Pärnänen K, Karkman A, Hultman J. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistome and mobile genetic elements. *Nat Commun.* 2018;9(1):3891.
- 10 Kushugulova A, Löber U, Akpanova S, Rysbekov K, Kozhakhmetov S, Khassenbekova Z, Essex M, Nurgozhina A, Nurgazyev M, Babenko D, Markó L, Forslund SK. Dynamic Changes in Microbiome Composition Following Mare's Milk Intake for Prevention of Collateral Antibiotic Effect. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:622735.
- 11 Султанмуратов М.Т., Матисаков А.К., Сманова Д.К., Качкынбаев К.А. Качество жизни больных хроническим гепатитом В при реабилитации кобыльим молоком в сочетании с климатотерапией. Наука вчера, сегодня, завтра. 2016;11(33):25-32.

REFERENCES

- 1 Kenjebaev I.B. Ekspertiza kachestva meditsinskoy pomoshchi. *Meditsinskiy zhurnal zapadnogo Kazakhstana.* 2011;1(29):13-15.
- 2 Anand S, Mande SS. Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. *Front Microbiol.* 2018;9:2147.
- 3 Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med.* 2014;20(2):159-166. doi:10.1038/nm.3444.
- 4 Indershiyev V.A., Yerallyeva L.T., Mussayev A.T., et al. COVID-19, mikrobiom kishhechnika i natural'nye produkty pitaniya (obzor). *Nauchnoprakticheskiy zhurnal "Fiziopul'monologiya".* 2023;2:15-21. doi:10.26212/2227-1937.2023.12.56.002.
- 5 Musaev A, Sadykova S, Anambayeva A, Saizhanova M, Balkanay G, Kolbaev M. Mare's Milk: Composition, Properties, and Application in Medicine. *Arch Razi Inst.* 2021;76(4):1125-1135.
- 6 Mussayev A.T., Akhmetova G.D., Balkanay G.B., et al. Primenenie kobylyego moloka v kachestve profilaktiki khronicheskikh virusnykh gepatitov. Patent na poleznuyu model' № 5677 ot 21.08.2020.
- 7 Hernández JD, Spir MA, Payares K, Posada AM, Salinas FA, Garcia HI, Lugo-Agudelo LH. Assessment by proxy of the SF-36 and WHO-DAS 2.0: A systematic review. *J Rehabil Med.* 2023;55:jrm4493. URL: <https://doi.org/10.2340/jrm.v55.4493>.
- 8 Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell.* 2018;174(6):1406-1423.e16.
- 9 Pärnänen K, Karkman A, Hultman J. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistome and mobile genetic elements. *Nat Commun.* 2018;9(1):3891.
- 10 Kushugulova A, Löber U, Akpanova S, Rysbekov K, Kozhakhmetov S, Khassenbekova Z, Essex M, Nurgozhina A, Nurgazyev M, Babenko D, Markó L, Forslund SK. Dynamic Changes in Microbiome Composition Following Mare's Milk Intake for Prevention of Collateral Antibiotic Effect. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:622735.
- 11 Sultanmuradov M.T., Matisakov A.K., Smanova D.K., Kachkynbaev K.A. Kachestvo zhizni bol'nykh khronicheskim gepatitom V pri reabilitatsii kobylym molokom v sochetanii s klimatoterapiyey. *Nauka vchera, segodnya, zavtra.* 2016;11(33):25-32.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – Обеспечивалось КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова в рамках научно-исследовательского проекта «Состояние клеточного иммунитета и микробиома кишечника у больных COVID-19 при применении Саумал». ИРН проекта: 0122РКИ0051

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру - С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ "Саумал қолданған кезде COVID-19 пациенттеріндегі жасушалық иммунитеттің және ішек микробиомасының жай-күйі" ғылыми-зерттеу жобасы қаржыландыру қамтамасыз етті. Жобасының ЖТН: 0122РКИ0051

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding was provided by Asfendiyarov KazNMU within the framework of the research project "State of cellular immunity and intestinal microbiome in COVID-19 patients when using Saumal". Project IRN: 0122РКИ0051

Информация об авторах:

№	ФИО (полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл.почта
1	Мусаев Абдугани Таджибаевич	Профессор кафедры скорой и неотложной медицинской помощи, НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова»	+77772509406	musaev.dr@mail.ru
2	Индершиев Вильдан Арсланович	PhD докторант по специальности «Медицина», НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова»	+77075832221	indershiyev96@mail.ru
3	Мейрманов Серик Касымханович	MD, PhD, ассоциированный профессор, декан Азиатско-Тихоокеанского Университета, г.Беппу, Япония	+77021112354 +819082219662	serikmed@gmail.com
4	Сафонов Николай Андреевич	Специалист паллиативной помощи ассоциации паллиативной помощи детскому населению, Общественный фонд «Корпоративная Социальная Ответственность и Устойчивое Развитие Казахстан»	+77773429275	safonovnikolay5101@gmail.com
5	<u>Рахимбаева Жанна Бекжановна</u>	Ассистент кафедры детских болезней Международного казахско-турецкого университета имени Ходжи Ахмеда Ясави	+77759620781	dr.zhanna.80@mail.ru
6	Ормаханова Зауре Икрамовна	Врач-кардиолог, НАО «Центр сердца Шымкент»	+77017974103	kaplan-85@mail.ru
7	Колбаев Мейирбек Толегенович	Ассистент кафедры общей врачебной практики №2 НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова»	+77774572710	kolbaev1987-1313@mail.ru



Получена: 31.08.2024 Принята: 18.09.2024 Опубликовано online: 28.09.2024
DOI: [10.26212/2227-1937.2024.26.89.010](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2024.26.89.010)
УДК 616.314-089.843

М.Б. Тлешев, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2262-6376>

Б.Ж. Нысанова, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0332-5076>

Р.И. Кульманбетов, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3093-8824>

К.Д. Алтынбеков, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3419-3813>

Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ С НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫМИ ПОКРЫТИЯМИ

Резюме:

Введение: Исследование посвящается изучению свойств модифицированных покрытий титановых имплантатов. Титановые пластины используются в медицине благодаря их биосовместимости и прочности. Однако они подвержены коррозии и бактериальной колонизации, что может вызывать инфекции и сокращать срок службы имплантатов. Для улучшения этих свойств применяются наноструктурированные покрытия. Допирование таких покрытий серебряными наночастицами (Ag) может повысить их бактерицидные свойства. Ожидается, что такие покрытия улучшат функциональные характеристики имплантатов, делая их более безопасными и долговечными.

Цель исследования: изучить антибактериальные свойства титановых имплантатов с наноструктурированными поверхностями и допированные частицами серебра.

Материалы и методы исследования: антибактериальные свойства покрытий оценивались методом дискодиффузии на питательном агаре Мюллера-Хинтона на штаммах *S. sobrinus*, *S. mutans* и *S. aureus*

Результаты и обсуждение: Результаты показали, что все исследуемые образцы не показали зон задержки роста бактерий для штаммов *S. sobrinus*, *S. mutans* и *S. aureus*. Это указывает на резистентность бактерий к данным покрытиям, и необходимость дальнейших исследований для улучшения антибактериальных свойств имплантатов.

Заключение: Представленные покрытия не обеспечивают достаточной антибактериальной активности против тестируемых штаммов бактерий. Для улучшения антибактериальных свойств необходимо проводить дальнейшие исследования по оптимизации концентрации и распределения серебра в покрытии.

Ключевые слова: слои; покрытие; титан; модификация поверхности; резистентность.

М.Б. Тлешев, Б.Ж. Нысанова, Р.И. Кульманбетов, К.Д. Алтынбеков

С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» Алматы, Қазақстан

НАНОҚҰРЫЛЫМДЫ ЖАБЫНДАРЫ БАР ТИТАН ИМПЛАНТТАРЫНЫҢ БАКТЕРИЯҒА ҚАРСЫ ҚАСИЕТТЕРІНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Түйін: зерттеу титан имплантаттарының модификацияланған жабындарының қасиеттеріне арналған. Титан пластиналары биоүйлесімділігі мен беріктігі үшін медицинада қолданылады. Дегенмен, олар коррозияға және бактериялық колонизацияға ұшырайды, бұл инфекцияларды тудыруы және импланттардың қызмет ету мерзімін қысқартуы мүмкін. Бұл қасиеттерді жақсарту үшін наноқұрылымды жабындар қолданылады. Мұндай жабындарды күміс нанобөлшектерін (Ag) енгізіп олардың бактерицидтік қасиеттерін арттыруы мүмкін. Мұндай жабындар импланттардың функционалдық өнімділігін жақсартады, оларды қауіпсіз және берік етеді деп күтілуде.

Зерттеудің мақсаты: наноқұрылымды беттері бар және күміс бөлшектері қосылған титан имплантаттарының бактерияға қарсы қасиеттерін зерттеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері: бактерияға қарсы қасиеттері *S. sobrinus*, *S. mutans* және *S. aureus* штамдарындағы Мюллер-Хинтон қоректік агарында дискодиффузия әдісімен бағаланды

Нәтижелер мен талқылау: нәтижелер барлық зерттелген үлгілерде *S. sobrinus*, *S. mutans* және *S. aureus* штамдары үшін бактериялардың өсуінің тежелу аймақтары жоқ екенін көрсетті. Бұл бактериялардың берілген жабындарға төзімділігін және импланттардың Бактерияға қарсы қасиеттерін жақсарту үшін қосымша зерттеулер жүргізу қажеттілігін көрсетеді.

Қорытынды: ұсынылған жабындар сыналған бактерия штамдарына қарсы жеткілікті Бактерияға қарсы белсенділікті қамтамасыз етпейді. Бактерияға қарсы қасиеттерін жақсарту үшін жабындағы күмістің концентрациясы мен таралуын оңтайландыру бойынша қосымша зерттеулер жүргізу қажет.

Түйінді сөздер: қабаттар; жабу; титан; беттік модификация; қарсылық.

M.B. Tleshev, R.I. Kulmanbetov, B.J. Nysanova, K.D. Altynbekov
S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

FEATURES OF ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF TITANIUM IMPLANTS WITH NANOSTRUCTURED COATINGS

Resume: The study is devoted to the study of the properties of modified coatings of titanium implants. Titanium plates are used in medicine due to their biocompatibility and strength. However, they are susceptible to corrosion and bacterial colonization, which can cause infections and shorten the life of implants. Nanostructured coatings are used to improve these properties. Doping of such coatings with silver nanoparticles (Ag) can enhance their bactericidal properties. It is expected that such coatings will improve the functional characteristics of implants, making them safer and more durable.

Objective of the study. To study the antibacterial properties of titanium implants with nanostructured surfaces and doped with silver particles.

Materials and methods of research: antibacterial properties of coatings were evaluated by discodiffusion on Muller-Hinton nutrient agar on *S. sobrinus*, *S. mutans* and *S. aureus* strains

Results and discussion: The results showed that all the studied samples did not show bacterial growth retardation zones for *S. sobrinus*, *S. mutans* and *S. aureus* strains. This indicates the resistance of bacteria to these coatings, and the need for further research to improve the antibacterial properties of implants.

Conclusion: The coatings presented do not provide sufficient antibacterial activity against the tested bacterial strains. To improve the antibacterial properties, further studies should be carried out to optimize the concentration and distribution of silver in the coating.

Keywords: layers; coating; titanium; surface modification; resistance.

Введение:

Титановые пластины широко используются в медицинской практике благодаря их высокой биосовместимости и прочности. Однако коррозия и бактериальная колонизация остаются значительными проблемами, которые могут приводить к инфекциям и сокращению срока службы имплантатов [1-2]. Для преодоления этих проблем применяются покрытия из диоксида титана (TiO_2), известного своими антикоррозийными и биосовместимыми свойствами. Допирование таких покрытий серебряными наночастицами (Ag) может существенно улучшить их бактерицидные свойства. Ожидается, что такие покрытия улучшат функциональные характеристики имплантатов, делая их более безопасными и долговечными [3-5].

Серебро издавна известно своими антибактериальными свойствами, которые обусловлены его способностью разрушать клетки микроорганизмов. Серебряные ионы (Ag^+), высвобождаемые из серебра, играют ключевую роль в этом процессе. Эти ионы взаимодействуют с клеточными стенками и мембранами бактерий, нарушая их целостность и приводя к утечке клеточного содержимого, что вызывает гибель бактерий. Кроме того, серебряные ионы могут связываться с ДНК и РНК микроорганизмов, что нарушает их репликацию и синтез белков [6-7]. Серебро также взаимодействует с ферментами, необходимыми для жизнедеятельности бактерий, что приводит к их инактивации. Серебряные наночастицы, благодаря своему большому удельному отношению поверхности к объему, обеспечивают эффективное высвобождение ионов серебра, что усиливает их антибактериальные свойства. Эти наночастицы могут проникать в биопленки, разрушая структуру микробных сообществ и предотвращая их формирование [8-9].

Streptococcus sobrinus и **Streptococcus mutans** являются основными возбудителями кариеса зубов. Оба микроорганизма относятся к группе мутационных стрептококков и обладают высокой способностью ферментировать углеводы, образуя кислоты, которые разрушают зубную эмаль. Эти бактерии обитают преимущественно в полости рта, колонизируя зубные поверхности и зубной налет, особенно в труднодоступных местах, таких как межзубные промежутки и фиссуры на жевательных поверхностях зубов. Образование биопленок позволяет им защититься от внешних воздействий и усилить свои патогенные свойства [10-12].

Staphylococcus aureus – это условно-патогенная бактерия, способная вызывать широкий спектр инфекций у человека. Она обладает способностью образовывать устойчивые к антибиотикам штаммы, такие как MRSA. *S. aureus* часто обнаруживается на поверхности кожи и слизистых оболочках носа, являясь частью нормальной микрофлоры, но при повреждении кожи или иммунных нарушениях может вызывать гнойные инфекции, инфекции раны и даже серьезные заболевания, такие как эндокардит, пневмония и сепсис. Бактерия также способна колонизировать искусственные имплантаты и медицинские устройства, что может приводить к тяжелым инфекционным осложнениям [13-14].

Взаимодействие этих бактерий с окружающей средой и организмом человека обусловлено их уникальными свойствами. *S. sobrinus* и *S. mutans* активно участвуют в процессах, ведущих к образованию кариеса, в то время как *S. aureus* может вызывать как местные, так и системные инфекции. Понимание их ролей в патогенезе различных заболеваний и мест обитания позволяет разрабатывать более эффективные методы профилактики и лечения, а также улучшать качество медицинских имплантатов и устройств, предотвращая их колонизацию патогенными бактериями [15].

История дентальных имплантов уходит корнями в древние времена, когда люди пытались заменять утраченные зубы различными материалами. В древнем Египте и цивилизациях Южной Америки находили черепа с вживленными в челюсти ракушками и металлами. Современная эра дентальных имплантов началась в середине 20 века благодаря шведскому ортопеду Пер-Ингвару Бранемарку, который в 1952 году случайно открыл способность титана интегрироваться с костью (остеоинтеграция). Этот прорыв позволил разработать первые надежные и долговечные импланты [16].

Электрохимические методы модификации титановых имплантатов:

Электрохимические методы модификации поверхностей дентальных имплантов играют ключевую роль в улучшении их биосовместимости, антикоррозийных свойств и способности к остеоинтеграции. Одним из наиболее распространенных методов является анодирование, при котором на поверхности импланта создается оксидный слой путем применения электрического тока в электролитическом растворе. Этот метод позволяет точно контролировать толщину оксидного слоя, которая может варьироваться от нескольких нанометров до десятков микрометров. Оксидный слой улучшает биосовместимость, снижая риск отторжения, и защищает титановую основу от коррозии, увеличивая долговечность импланта. Кроме того, анодирование создает микро- и нанопоры на поверхности, что способствует адгезии костных клеток и улучшает остеоинтеграцию [17].

Другим важным методом является электроосаждение, используемое для нанесения различных биосовместимых и функциональных покрытий на поверхность имплантов. Этот метод включает осаждение материала из электролитического раствора на поверхность импланта под действием электрического тока. Электроосаждение позволяет контролировать состав и толщину покрытия, обеспечивая его равномерность. Покрытия на основе гидроксиапатита и других биосовместимых материалов способствуют адгезии и пролиферации клеток, что улучшает остеоинтеграцию. Этот метод также позволяет наносить покрытия из серебряных наночастиц и биополимеров, что может значительно улучшить антибактериальные свойства имплантов [18].

Плазменно-электролитическое оксидирование (ПЭО), также известное как микродуговое оксидирование, представляет собой еще один эффективный электрохимический метод. В процессе ПЭО поверхность титана подвергается высоковольтному электрическому разряду в электролитическом растворе, что создает прочные и пористые оксидные покрытия. Эти покрытия улучшают механическую фиксацию и биосовместимость имплантов благодаря своей пористой структуре, которая способствует адгезии и росту костных клеток. Оксидные слои, полученные методом ПЭО, обладают высокой коррозионной стойкостью, что увеличивает срок службы импланта. Кроме того, покрытия, полученные этим методом, могут быть дополнительно модифицированы введением антибактериальных агентов, таких как серебро, для предотвращения инфекций [19-21].

Материалы и методы

В ходе исследования использовали три вида титановых имплантов различных покрытий (рис 1):

В ходе исследования использовали три вида титановых имплантов различных покрытий (рис 1):

Титановые имплантаты со стандартными покрытиями

Титановые имплантаты с покрытиями диоксида титана толщиной 500 нм.

Титановые имплантаты с покрытиями диоксида титана толщиной 500 нм и допированные частицами серебра.

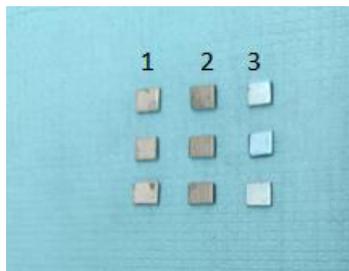


Рисунок 1 - Титановые импланты с различными покрытиями.

Методика проведения антибактериальных испытаний

Антибактериальные свойства покрытий оценивались методом дискодиффузии на питательном агаре Мюллера-Хинтона. Питательный агар готовился и разливался в чашки Петри слоем толщиной 4.0 ± 0.5 мм. Чистая суточная культура микроорганизмов разводилась до плотности 0.5 по стандарту МакФарланда и равномерно распределялась по поверхности агара стерильными ватными тампонами. На поверхность агара наносились диски с образцами покрытий. Чашки Петри инкубировались при 35°C в течение 18-24 часов. После инкубации измерялись диаметры зон задержки роста микроорганизмов с точностью до 1 мм.

Антибактериальные свойства покрытий оценивались методом дискодиффузии на питательном агаре Мюллера-Хинтона. Суточные культуры бактерий *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus mutans* и *Staphylococcus aureus*. (рис 2):

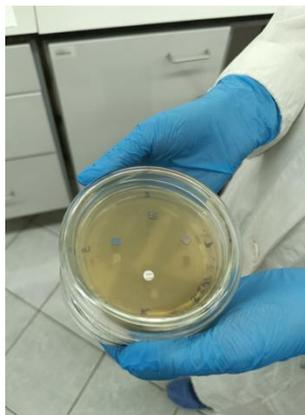


Рисунок 2 - Титановые импланты в питательной среде

Результаты

Результаты показали, что все исследуемые образцы не показали зон задержки роста бактерий для штаммов *S. Sobrinus* (рис 3), *S. Mutans* (рис 4) и *S. Aureus* (рисунок 5). Это указывает на резистентность бактерий к данным покрытиям, и необходимость дальнейших исследований для улучшения антибактериальных свойств имплантатов (таблица 1).

Таблица 1 - Диаметр зоны подавления бактерий

№	Штамм	Диаметр зоны подавления титана с серебром, мм	Оценка
1	<i>S. sobrinus</i>	Нет	R
2	<i>S. mutans</i>	Нет	R
3	<i>S. aureus</i>	Нет	R

R – резистентный

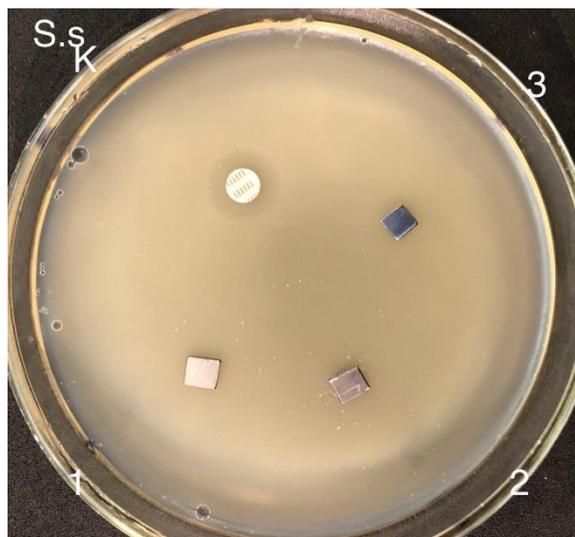


Рисунок 3 - *S. sobrinus*, где 1, 2, 3 – титан с серебром, К – диск с антибиотиком

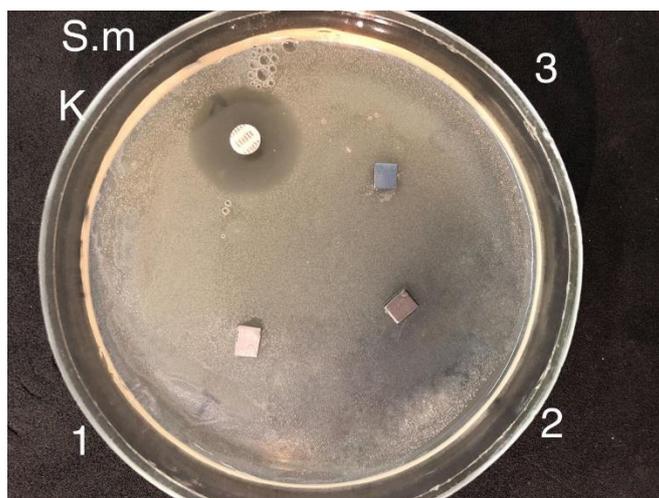


Рисунок 4 - *S. mutans*, где 1, 2, 3 - титан с серебром, К - диск с антибиотиком

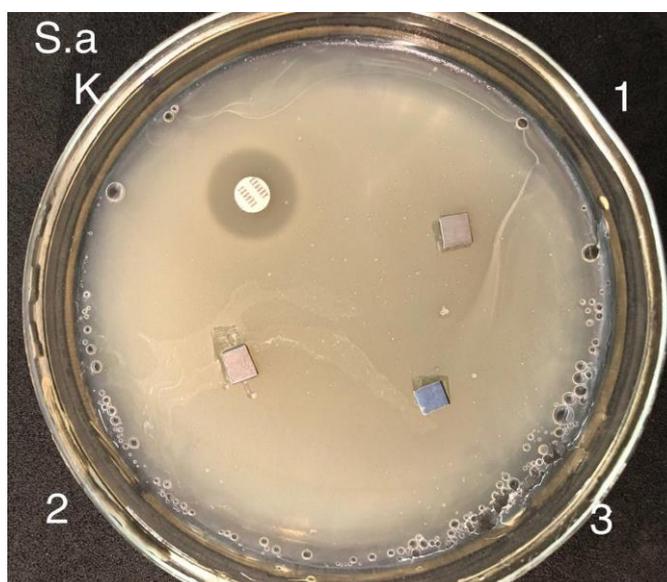


Рисунок 5 - *S. aureus*, где 1, 2, 3 - титан с серебром, К - диск с антибиотиком

Заключение:

Представленные покрытия не обеспечивают достаточной антибактериальной активности против тестируемых штаммов бактерий. Для улучшения антибактериальных свойств необходимо проводить дальнейшие исследования по оптимизации концентрации и распределения серебра в покрытии. Тестирование против других бактериальных штаммов также может дать более полное представление о спектре действия покрытий и помочь выявить наиболее эффективные.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования было установлено, что представленные наноструктурированные покрытия на основе титана не обеспечивают достаточной антибактериальной активности против тестируемых штаммов бактерий. Это может быть связано с недостаточной концентрацией серебра в покрытии или его неравномерным распределением, что ограничивает эффективность антибактериального действия. Данный результат подчеркивает необходимость дальнейшей оптимизации состава и структуры покрытий для повышения их антибактериальных свойств. Кроме того, расширение спектра тестируемых бактериальных штаммов позволит более полно оценить потенциальную эффективность разработанных покрытий и определить оптимальные параметры для их практического применения в медицине.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ziental D, Czarczynska-Goslinska B, Mlynarczyk DT, Glowacka-Sobotta A, Stanisz B, Goslinski T, Sobotta L. Titanium Dioxide Nanoparticles: Prospects and Applications in Medicine. *Nanomaterials* (Basel). 2020 Feb 23;10(2):387. doi: 10.3390/nano10020387. PMID: 32102185; PMCID: PMC7075317.
- 2 Younis AB, Haddad Y, Kosaristanova L, Smerkova K. Titanium dioxide nanoparticles: Recent progress in antimicrobial applications. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2023 May-Jun;15(3):e1860. doi: 10.1002/wnan.1860. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36205103.

- 3 Korshed P, Li L, Liu Z, Mironov A, Wang T. Antibacterial mechanisms of a novel type picosecond laser-generated silver-titanium nanoparticles and their toxicity to human cells. *Int J Nanomedicine*. 2017 Dec 20;13:89-101. doi: 10.2147/IJN.S140222. PMID: 29317818; PMCID: PMC5743189.
- 4 Cox A, Venkatachalam P, Sahi S, Sharma N. Silver and titanium dioxide nanoparticle toxicity in plants: A review of current research. *Plant Physiol Biochem*. 2016 Oct;107:147-163. doi: 10.1016/j.plaphy.2016.05.022. Epub 2016 May 18. PMID: 27288991.
- 5 Huang LZ, Elbourne A, Shaw ZL, Cheeseman S, Goff A, Orrell-Trigg R, Chapman J, Murdoch BJ, Crawford RJ, Friedmann D, Bryant SJ, Truong VK, Caruso RA. Dual-action silver functionalized nanostructured titanium against drug resistant bacterial and fungal species. *J Colloid Interface Sci*. 2022 Dec 15;628(Pt B):1049-1060. doi: 10.1016/j.jcis.2022.08.052. Epub 2022 Aug 18. PMID: 36049281.
- 6 Yin IX, Zhang J, Zhao IS, Mei ML, Li Q, Chu CH. The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry. *Int J Nanomedicine*. 2020 Apr 17;15:2555-2562. doi: 10.2147/IJN.S246764. PMID: 32368040; PMCID: PMC7174845.
- 7 Zhao L, Wang H, Huo K, Cui L, Zhang W, Ni H, Zhang Y, Wu Z, Chu PK. Antibacterial nano-structured titania coating incorporated with silver nanoparticles. *Biomaterials*. 2011 Aug;32(24):5706-16. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.04.040. Epub 2011 May 12. PMID: 21565401.
- 8 Cheng H, Li Y, Huo K, Gao B, Xiong W. Long-lasting in vivo and in vitro antibacterial ability of nanostructured titania coating incorporated with silver nanoparticles. *J Biomed Mater Res A*. 2014 Oct;102(10):3488-99. doi: 10.1002/jbm.a.35019. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24178451.
- 9 Liao C, Li Y, Tjong SC. Bactericidal and Cytotoxic Properties of Silver Nanoparticles. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 21;20(2):449. doi: 10.3390/ijms20020449. PMID: 30669621; PMCID: PMC6359645.
- 10 Korona-Głowniak I, Skawinska-Bednarczyk A, Wrobel R, Pietrak J, Tkacz-Ciebia I, Maslanko-Switala M, Krawczyk D, Bakiera A, Borek A, Malm A, Mielnik-Błaszczak M. *Streptococcus sobrinus* as a Predominant Oral Bacteria Related to the Occurrence of Dental Caries in Polish Children at 12 Years Old. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov 15;19(22):15005. doi: 10.3390/ijerph192215005. PMID: 36429724; PMCID: PMC9690266.
- 11 Lemos JA, Palmer SR, Zeng L, Wen ZT, Kajfasz JK, Freires IA, Abranches J, Brady LJ. The Biology of *Streptococcus mutans*. *Microbiol Spectr*. 2019 Jan;7(1):10.1128/microbiolspec.GPP3-0051-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0051-2018. PMID: 30657107; PMCID: PMC6615571.
- 12 Krzysciak W, Jurczak A, Kościelniak D, Bystrowska B, Skalniak A. The virulence of *Streptococcus mutans* and the ability to form biofilms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Apr;33(4):499-515. doi: 10.1007/s10096-013-1993-7. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24154653; PMCID: PMC3953549.
- 13 Ahmad-Mansour N, Loubet P, Pouget C, Dunyach-Remy C, Sotto A, Lavigne JP, Molle V. *Staphylococcus aureus* Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments. *Toxins (Basel)*. 2021 Sep 23;13(10):677. doi: 10.3390/toxins13100677. PMID: 34678970; PMCID: PMC8540901.
- 14 Lister JL, Horswill AR. *Staphylococcus aureus* biofilms: recent developments in biofilm dispersal. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014 Dec 23;4:178. doi: 10.3389/fcimb.2014.00178. PMID: 25566513; PMCID: PMC4275032.
- 15 Alam MK, Zheng L, Liu R, Papagerakis S, Papagerakis P, Geyer CR. Synthetic antigen-binding fragments (Fabs) against *S. mutans* and *S. sobrinus* inhibit caries formation. *Sci Rep*. 2018 Jul 5;8(1):10173. doi: 10.1038/s41598-018-28240-0. Erratum in: *Sci Rep*. 2020 Sep 9;10(1):15040. doi: 10.1038/s41598-020-71086-8. PMID: 29976956; PMCID: PMC6033933.
- 16 Zarb G, Lekholm U, Albrektsson T. In memoriam: Per-Ingvar Brånemark. *Int J Prosthodont*. 2015 Jan-Feb;28(1):8. PMID: 25710974.
- 17 Chen H, Feng R, Xia T, Wen Z, Li Q, Qiu X, Huang B, Li Y. Progress in Surface Modification of Titanium Implants by Hydrogel Coatings. *Gels*. 2023 May 18;9(5):423. doi: 10.3390/gels9050423. PMID: 37233014; PMCID: PMC10217943.
- 18 Wu S, Xu J, Zou L, Luo S, Yao R, Zheng B, Liang G, Wu D, Li Y. Long-lasting renewable antibacterial porous polymeric coatings enable titanium biomaterials to prevent and treat peri-implant infection. *Nat Commun*. 2021 Jun 3;12(1):3303. doi: 10.1038/s41467-021-23069-0. PMID: 34083518; PMCID: PMC8175680.
- 19 Sikdar S, Menezes PV, Maccione R, Jacob T, Menezes PL. Plasma Electrolytic Oxidation (PEO) Process-Processing, Properties, and Applications. *Nanomaterials (Basel)*. 2021 May 22;11(6):1375. doi: 10.3390/nano11061375. PMID: 34067483; PMCID: PMC8224744.
- 20 Muraev AA, Murzabekov AI, Ivanov SY, Tarasov YV, Orlov EA, Dolgalev AA. Plasma Electrolytic Oxidation for Dental Implant Surface Treatment. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2023;15(3):18-24. doi: 10.17691/stm2023.15.3.02. Epub 2023 May 28. PMID: 38435475; PMCID: PMC10904360.
- 21 Rizwan M, Alias R, Zaidi UZ, Mahmoodian R, Hamdi M. Surface modification of valve metals using plasma electrolytic oxidation for antibacterial applications: A review. *J Biomed Mater Res A*. 2018 Feb;106(2):590-605. doi: 10.1002/jbm.a.36259. Epub 2017 Oct 30. PMID: 28975693.

REFERENCES

- 1 Ziental D, Czarczynska-Goslinska B, Mlynarczyk DT, Glowacka-Sobotta A, Stanisz B, Goslinski T, Sobotta L. Titanium Dioxide Nanoparticles: Prospects and Applications in Medicine. *Nanomaterials (Basel)*. 2020 Feb 23;10(2):387. doi: 10.3390/nano10020387. PMID: 32102185; PMCID: PMC7075317.
- 2 Younis AB, Haddad Y, Kosaristanova L, Smerkova K. Titanium dioxide nanoparticles: Recent progress in antimicrobial applications. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2023 May-Jun;15(3):e1860. doi: 10.1002/wnan.1860. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36205103.
- 3 Korshed P, Li L, Liu Z, Mironov A, Wang T. Antibacterial mechanisms of a novel type picosecond laser-generated silver-titanium nanoparticles and their toxicity to human cells. *Int J Nanomedicine*. 2017 Dec 20;13:89-101. doi: 10.2147/IJN.S140222. PMID: 29317818; PMCID: PMC5743189.

- 4 Cox A, Venkatachalam P, Sahi S, Sharma N. Silver and titanium dioxide nanoparticle toxicity in plants: A review of current research. *Plant Physiol Biochem.* 2016 Oct;107:147-163. doi: 10.1016/j.plaphy.2016.05.022. Epub 2016 May 18. PMID: 27288991.
- 5 Huang LZ, Elbourne A, Shaw ZL, Cheeseman S, Goff A, Orrell-Trigg R, Chapman J, Murdoch BJ, Crawford RJ, Friedmann D, Bryant SJ, Truong VK, Caruso RA. Dual-action silver functionalized nanostructured titanium against drug resistant bacterial and fungal species. *J Colloid Interface Sci.* 2022 Dec 15;628(Pt B):1049-1060. doi: 10.1016/j.jcis.2022.08.052. Epub 2022 Aug 18. PMID: 36049281.
- 6 Yin IX, Zhang J, Zhao IS, Mei ML, Li Q, Chu CH. The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry. *Int J Nanomedicine.* 2020 Apr 17;15:2555-2562. doi: 10.2147/IJN.S246764. PMID: 32368040; PMCID: PMC7174845.
- 7 Zhao L, Wang H, Huo K, Cui L, Zhang W, Ni H, Zhang Y, Wu Z, Chu PK. Antibacterial nano-structured titania coating incorporated with silver nanoparticles. *Biomaterials.* 2011 Aug;32(24):5706-16. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.04.040. Epub 2011 May 12. PMID: 21565401.
- 8 Cheng H, Li Y, Huo K, Gao B, Xiong W. Long-lasting in vivo and in vitro antibacterial ability of nanostructured titania coating incorporated with silver nanoparticles. *J Biomed Mater Res A.* 2014 Oct;102(10):3488-99. doi: 10.1002/jbm.a.35019. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24178451.
- 9 Liao C, Li Y, Tjong SC. Bactericidal and Cytotoxic Properties of Silver Nanoparticles. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 21;20(2):449. doi: 10.3390/ijms20020449. PMID: 30669621; PMCID: PMC6359645.
- 10 Korona-Glowniak I, Skawinska-Bednarczyk A, Wrobel R, Pietrak J, Tkacz-Ciebia I, Maslanko-Switlala M, Krawczyk D, Bakiera A, Borek A, Malm A, Mielnik-Blaszczak M. *Streptococcus sobrinus* as a Predominant Oral Bacteria Related to the Occurrence of Dental Caries in Polish Children at 12 Years Old. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Nov 15;19(22):15005. doi: 10.3390/ijerph192215005. PMID: 36429724; PMCID: PMC9690266.
- 11 Lemos JA, Palmer SR, Zeng L, Wen ZT, Kajfasz JK, Freires IA, Abranches J, Brady LJ. The Biology of *Streptococcus mutans*. *Microbiol Spectr.* 2019 Jan;7(1):10.1128/microbiolspec.GPP3-0051-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0051-2018. PMID: 30657107; PMCID: PMC6615571.
- 12 Krzyściak W, Jurczak A, Kościelniak D, Bystrowska B, Skalniak A. The virulence of *Streptococcus mutans* and the ability to form biofilms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Apr;33(4):499-515. doi: 10.1007/s10096-013-1993-7. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24154653; PMCID: PMC3953549.
- 13 Ahmad-Mansour N, Loubet P, Pouget C, Dunyach-Remy C, Sotto A, Lavigne JP, Molle V. *Staphylococcus aureus* Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments. *Toxins (Basel).* 2021 Sep 23;13(10):677. doi: 10.3390/toxins13100677. PMID: 34678970; PMCID: PMC8540901.
- 14 Lister JL, Horswill AR. *Staphylococcus aureus* biofilms: recent developments in biofilm dispersal. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014 Dec 23;4:178. doi: 10.3389/fcimb.2014.00178. PMID: 25566513; PMCID: PMC4275032.
- 15 Alam MK, Zheng L, Liu R, Papagerakis S, Papagerakis P, Geyer CR. Synthetic antigen-binding fragments (Fabs) against *S. mutans* and *S. sobrinus* inhibit caries formation. *Sci Rep.* 2018 Jul 5;8(1):10173. doi: 10.1038/s41598-018-28240-0. Erratum in: *Sci Rep.* 2020 Sep 9;10(1):15040. doi: 10.1038/s41598-020-71086-8. PMID: 29976956; PMCID: PMC6033933.
- 16 Zarb G, Lekholm U, Albrektsson T. In memoriam: Per-Ingvar Brånemark. *Int J Prosthodont.* 2015 Jan-Feb;28(1):8. PMID: 25710974.
- 17 Chen H, Feng R, Xia T, Wen Z, Li Q, Qiu X, Huang B, Li Y. Progress in Surface Modification of Titanium Implants by Hydrogel Coatings. *Gels.* 2023 May 18;9(5):423. doi: 10.3390/gels9050423. PMID: 37233014; PMCID: PMC10217943.
- 18 Wu S, Xu J, Zou L, Luo S, Yao R, Zheng B, Liang G, Wu D, Li Y. Long-lasting renewable antibacterial porous polymeric coatings enable titanium biomaterials to prevent and treat peri-implant infection. *Nat Commun.* 2021 Jun 3;12(1):3303. doi: 10.1038/s41467-021-23069-0. PMID: 34083518; PMCID: PMC8175680.
- 19 Sikdar S, Menezes PV, Maccione R, Jacob T, Menezes PL. Plasma Electrolytic Oxidation (PEO) Process-Processing, Properties, and Applications. *Nanomaterials (Basel).* 2021 May 22;11(6):1375. doi: 10.3390/nano11061375. PMID: 34067483; PMCID: PMC8224744.
- 20 Muraev AA, Murzabekov AI, Ivanov SY, Tarasov YV, Orlov EA, Dolgalev AA. Plasma Electrolytic Oxidation for Dental Implant Surface Treatment. *Sovrem Tekhnologii Med.* 2023;15(3):18-24. doi: 10.17691/stm2023.15.3.02. Epub 2023 May 28. PMID: 38435475; PMCID: PMC10904360.
- 21 Rizwan M, Alias R, Zaidi UZ, Mahmoodian R, Hamdi M. Surface modification of valve metals using plasma electrolytic oxidation for antibacterial applications: A review. *J Biomed Mater Res A.* 2018 Feb;106(2):590-605. doi: 10.1002/jbm.a.36259. Epub 2017 Oct 30. PMID: 28975693.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. Исследование выполнено в рамках PhD диссертации докторанта М.Б. Тлешева из личных средств.

Авторлардың қосқан үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең қатысты.

Мүдделер қақтығысы– жарияланбаған.

Бұл материал бұрын жарияланбаған, басқа басылымдарда жариялау үшін және басқа баспалардың қарауында емес. Зерттеу докторант М. Б. Тлешевтің жеке қаражатынан PhD диссертациясы бойынша жүргізілді.

The contribution of the authors. All the authors took an equal part in writing this article.

No conflict of interest has been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. The research was carried out within the framework of the PhD thesis of doctoral student M.B. Tleshev from personal funds.

Сведения об авторах

№	Ф.И.О.	Должность/место работы	Телефон	Эл.почта
1	Тлешев Мади Бериккулы	Докторант PhD, ассистент кафедры ортопедической стоматологии КазНМУ г.Алматы, Казахстан	87073366501	tleshev.m@kaznmu.kz
2	Нысанова Бахыт Жакеновна	Профессор кафедры ортопедической стоматологии, к.м.н., профессор, КазНМУ г.Алматы, Казахстан	87017770139	nysanova.b@kaznmu.kz
3	Кульманбетов Руслан Исатаевич	Зав.кафедры ортодонтии, к.м.н., доцент, КазНМУ г.Алматы, Казахстан	87015702484	kulmanbetov.r@kaznmu.kz
4	Алтынбеков Кубейсин Дуйсенбаевич	Зав.кафедры ортопедической стоматологии, д.м.н., профессор, КазНМУ г.Алматы, Казахстан	87762225204	altynbekov.k@kaznmu.kz

Получена: 31.08.2024 Принята: 18.09.2024 Опубликовано online: 28.09.2024

DOI: [10.26212/2227-1937.2024.24.74.011](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2024.24.74.011)

УДК: 616.314-089.28

М.Б. Тлешев, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2262-6376>

Р.И. Кульманбетов, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3093-8824>

Б.Ж. Нысанова, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0332-5076>

К.Д. Алтынбеков, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3419-3813>

Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан.

ОСОБЕННОСТИ АНТИКОРОЗИЙНЫХ СВОЙСТВ ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ С НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫМИ ПОКРЫТИЯМИ

Резюме: Модификация поверхности имплантатов представляет собой важную область исследований в медицине, направленную на улучшение остеоинтеграции и снижение воспалительных реакций в области имплантации. Для достижения этих целей поверхности имплантатов подвергаются различным методам модификации. В частности, модификация поверхностей делится на два основных направления: обработка поверхности ионами металлов и наночастицами. Эти методы включают нанесение металлического покрытия на поверхность имплантата и способствуют значительному повышению антикоррозийных свойств имплантатов.

Цель исследования: изучить антикоррозийные свойства титановых имплантатов с наноструктурированными поверхностями.

Материалы и методы исследования: экспериментальное исследование методом снятия потенциодинамических поляризационных кривых.

Результаты и обсуждение: Исследование показало, что титановые имплантаты с наноструктурированными покрытиями обладают более улучшенными антикоррозийными свойствами по сравнению со стандартными покрытиями. Специально осажденная оксидная пленка на поверхности титана обеспечивает защиту от коррозии.

Заключение: доказана эффективность использования наноструктурированных покрытий наночастицами для повышения долговечности и надежности титановых имплантатов. Данные покрытия могут значительно улучшить эксплуатационные характеристики дентальных имплантатов, обеспечивая их стабильную работу в агрессивных условиях организма человека.

Ключевые слова: имплантаты, диоксид титана, наночастицы, коррозия.

М.Б. Тлешев, Р.И. Кульманбетов, Б.Ж. Нысанова, К.Д. Алтынбеков

С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» Алматы, Қазақстан

НАНОҚҰРЫЛЫМДЫ ЖАБЫНДАРЫ БАР ТИТАН ИМПЛАНТТАРЫНЫҢ КОРРОЗИЯҒА ҚАРСЫ ҚАСИЕТТЕРІНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Түйін: имплантат бетінің модификациясы остеоинтеграцияны жақсартуға және имплантация аймағындағы қабыну реакцияларын азайтуға бағытталған медицинадағы маңызды зерттеу саласы болып табылады. Осы мақсаттарға жету үшін имплантаттардың беттері әртүрлі модификация әдістеріне ұшырайды. Беттердің модификациясы екі негізгі бағытқа бөлінеді: бетті металл иондарымен және нанобөлшектермен өңдеу. Бұл әдістер имплантаттың бетіне металл жабынды жағуды қамтиды және имплантаттардың коррозияға қарсы қасиеттерін айтарлықтай арттыруға ықпал етеді.

Зерттеудің мақсаты: наноқұрылымды беттері бар титан имплантаттарының коррозияға қарсы қасиеттерін зерттеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері: потенциодинамикалық поляризациялық қисықтарды эксперименттік зерттеу.

Нәтижелер және талқылау: зерттеу наноқұрылымды жабындары бар титан импланттарының стандартты жабындармен салыстырғанда коррозияға қарсы қасиеттері жақсырақ екенін көрсетті. Титан бетіндегі арнайы тұндырылған оксидті пленка коррозиядан қорғауды қамтамасыз етеді.

Қорытынды: титан имплантаттарының беріктігі мен сенімділігін арттыру үшін нанобөлшектердің наноқұрылымды жабындарын пайдалану тиімділігі дәлелденді. Бұл жабындар адам ағзасының агрессивті жағдайында олардың тұрақты жұмысын қамтамасыз ете отырып, стоматологиялық импланттардың өнімділігін едәуір жақсарт алады.

Түйінді сөздер: имплантаттар, титан диоксиді, нанобөлшектер, коррозия.

M.B. Tleshev, R.I. Kulmanbetov, B.J. Nysanova, K.D. Altynbekov

S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

FEATURES OF ANTI-CORROSION PROPERTIES OF TITANIUM IMPLANTS WITH NANOSTRUCTURED COATINGS

Resume: Modification of the implant surface is an important area of research in medicine aimed at improving osseointegration and reducing inflammatory reactions in the implantation area. To achieve these goals, the implant surfaces are subjected to various modification methods. In particular, surface modification is divided into two main areas: surface

treatment with metal ions and nanoparticles. These methods include applying a metal coating to the implant surface and contribute to a significant increase in the anti-corrosion properties of implants.

Objective: to study the anti-corrosion properties of titanium implants with nanostructured surfaces.

Materials and methods: an experimental study using the method of removing potentiodynamic polarization curves.

Results and discussion: The study that titanium implants with nanostructured coatings have more improved anti-corrosion properties compared to standard coatings. A specially deposited oxide film on the titanium surface provides corrosion protection.

Conclusion: the effectiveness of using nanostructured coatings with nanoparticles to increase the durability and reliability of titanium implants has been proven. These coatings can significantly improve the performance of dental implants, ensuring their stable operation in aggressive conditions of the human body.

Keywords: implants, titanium dioxide, nanoparticles, corrosion.

Введение:

Коррозия металлов – это процесс разрушения металлов и их сплавов под воздействием окружающей среды. Этот процесс ведет к ухудшению физических и химических свойств металлов, что может значительно сократить их срок службы и привести к функциональным сбоям в различных ортопедических конструкциях. Коррозия представляет собой серьезную проблему не только в промышленности, строительстве, но и в медицине, где долговечность и надежность металлических компонентов являются критически важными [1].

Существует несколько видов коррозии, включая химическую и электрохимическую коррозию. Примером может служить окисление металлов на воздухе при высоких температурах. Электрохимическая коррозия, наиболее распространенная форма, возникает при контакте металлов с электролитами, такими как растворы солей, кислот или щелочей. В этом случае образуются гальванические элементы, где один металл действует как анод и подвергается коррозии, а другой – как катод и защищается [2].

Механизмы коррозии могут варьироваться в зависимости от условий окружающей среды и свойств самого металла. Процесс окисления, в котором металл теряет электроны и превращается в ионное состояние, является одним из основных механизмов. Другие механизмы включают реакции с кислотами, приводящие к образованию солей и выделению водорода, а также гальваническую коррозию, возникающую при контакте двух разнородных металлов в присутствии электролита. Факторы, такие как химический состав окружающей среды, температура, механические напряжения и структура металла, играют ключевую роль в скорости и характере коррозионных процессов [3].

Для защиты металлов от коррозии используются различные методы, включая нанесение защитных покрытий, электрохимическую защиту, использование ингибиторов коррозии и выбор коррозионностойких материалов. Электрохимическая защита включает методы катодной и анодной защиты, где металл подключается к источнику тока или более активному металлу для предотвращения коррозии. Ингибиторы коррозии добавляются в окружающую среду для замедления коррозионных процессов. Выбор материалов также важен: использование коррозионностойких сплавов, таких как нержавеющая сталь или титан, обеспечивает долговечность и надежность металлических конструкций [4].

Оксидная пленка на поверхности титана играет критически важную роль в медицинских применениях благодаря своим уникальным свойствам, которые обеспечивают биосовместимость, коррозионную стойкость и долговечность медицинских имплантатов. Титановые имплантаты, покрытые оксидной пленкой, широко используются в ортопедии, стоматологии и травматологии [5]. Внутри организма имплантаты подвергаются воздействию физиологических жидкостей, которые могут быть агрессивными для многих металлов. Оксидная пленка на поверхности титана играет роль защитного барьера, предотвращая коррозию и деградацию материала в условиях физиологической среды [6]. Это особенно важно для долгосрочных имплантатов, которые должны сохранять свои свойства на протяжении многих лет. Защита от коррозии также предотвращает выделение ионов титана в организм, что может быть токсичным и вызывать негативные реакции [7].

Оксидная пленка на титане образуется естественным образом при контакте с воздухом или водой и обычно имеет толщину от нескольких нанометров до десятков нанометров. Средняя толщина оксидной пленки на титане составляет около 40-50 нанометров (нм) в естественных условиях. Этот тонкий слой оксида титана (TiO_2) обеспечивает базовую защиту от коррозии и улучшает биосовместимость [8].

Оптимальная толщина оксидной пленки зависит от конкретного применения титана и требований к его свойствам [9]. В медицинских имплантатах предпочтение отдается толщине оксидного слоя, которая обеспечивает необходимую защиту от коррозии и улучшает биосовместимость, не влияя негативно на механические свойства имплантата. Покрытия толщиной до 500 нм широко используются в медицине для улучшения остеоинтеграции и защиты от коррозии [10].

Материалы и методы:

С целью изучения антикоррозийных свойств и исследование процесса формирования оксидных пленок на поверхности титановых образцов было проведено сравнение антикоррозийных свойств титановых образцов марки VT1-0, имеющий высокую прочность и антикоррозионные свойства. В ходе исследования титановые образцы были разделены на три группы:

1 группа титановые образцы стандартные

2 группа титановые образцы с покрытием TiO_2 (толщина покрытия 500 нм)

3 группа титановые образцы с покрытием TiO_2 (толщина покрытия 500 нм) допированная частицами серебра.

С целью определения анодного и катодного поведения титановых образцов в растворах хлорида натрия 1 М проводились исследования методом снятия потенциодинамических поляризационных кривых.

Данный метод используется для определения электрохимических параметров и поведения материала в условиях коррозии. При выполнении эксперимента по снятию потенциодинамических поляризационных кривых, материал (например, титановый образец) помещается в электролитическую среду, которая может быть коррозионной. Затем

на материал наносится ступенчатое изменение потенциала (например, от отрицательного к положительному направлению) с заданной скоростью. Во время эксперимента измеряется зависимость между потенциалом и плотностью тока, протекающего через материал. Полученные данные представляют собой поляризационную кривую, которая показывает реакцию материала на изменение потенциала.

Анодные и катодные поведения титановых электродов изучены на потенциостат-гальваностате «CorrTest Electrochemical Workstation» методом снятия поляризационных кривых в потенциодинамическом режиме. Поляризационные кривые регистрируются с помощью программы «CS Studio5», установленной на персональном компьютере. Основные поляризационные кривые снимались со скоростью изменения потенциала 100 мВ/с. Эксперименты проводились в трехэлектродной ячейке, в которой разделялись электродные пространства. В качестве рабочего электрода использовался поверхностный край медного покрытия с диоксидом титана площадью 3 мм², в качестве второго дополнительного электрода была получена платиновая проволока. В качестве относительного электрода использовался серебристо-хлорный электрод, погруженный в насыщенный раствор KCl (E=+203 мВ) (рис.1).



Рисунок 1 - Потенциостат-гальваностат «CorrTest Electrochemical Workstation»: 1-потенциостат; 2- персональный компьютер; 3- электрохимическая ячейка; 4-рабочий электрод (-TiO₂); 5-относительный электрод (хлор-серебряный); 6-вспомогательный электрод (платиновый)

Результаты исследования:

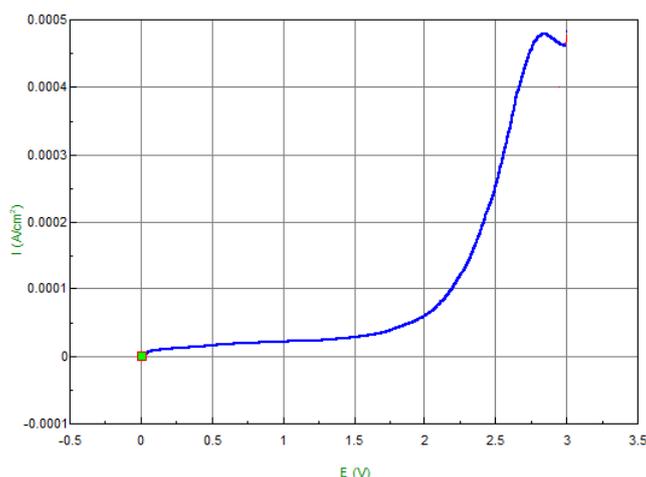


Рисунок 2 - Анодные потенциодинамические поляризационные кривые титанового электрода, покрытого оксидной пленкой: NaCl – 1М, V = 100 мВ/с, t=25°C.

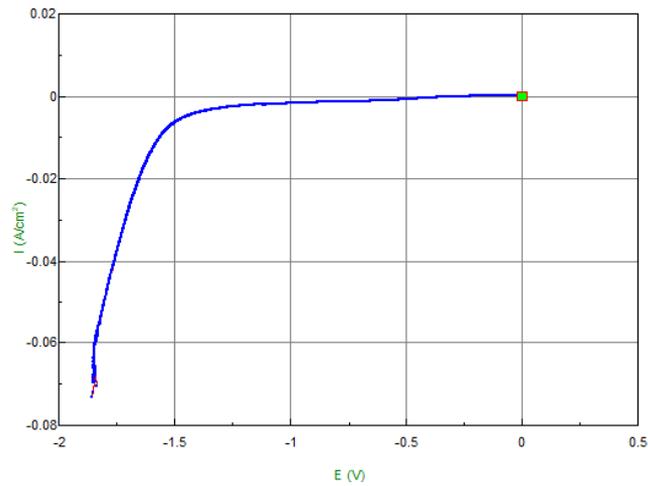


Рисунок 3 - Катодные потенциодинамические поляризационные кривые титанового электрода, покрытого оксидной пленкой: NaCl – 1M, V = 100 мВ/с, t=25°C.

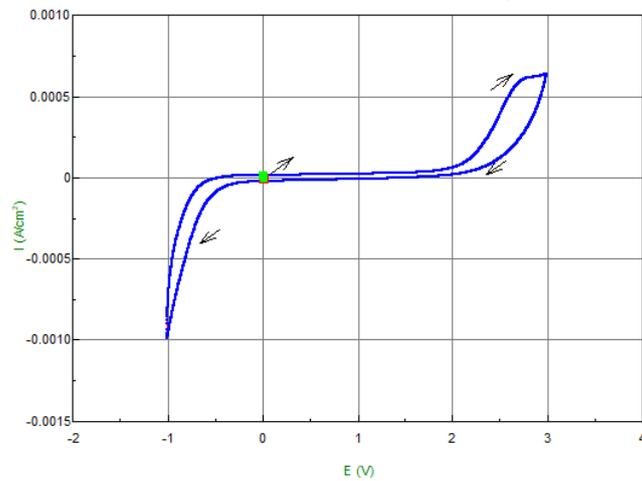


Рисунок 4 - Анодно-катодные потенциодинамические поляризационные кривые титанового электрода, покрытого оксидной пленкой: NaCl – 1M, V = 100 мВ/с, t=25°C.

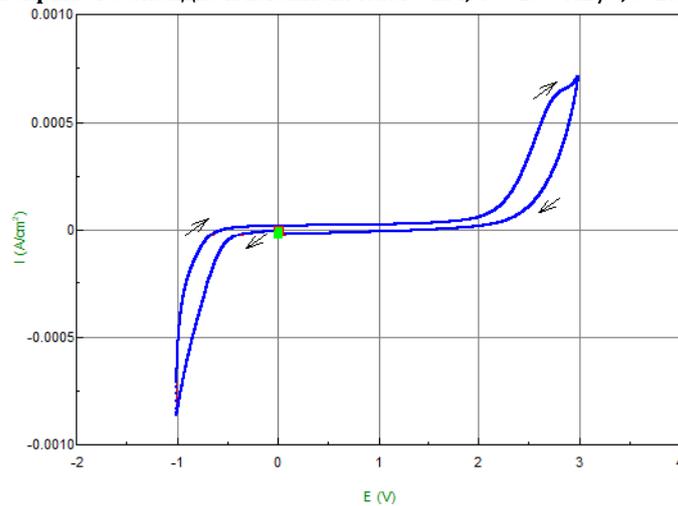


Рисунок 5 - Катодно-анодные потенциодинамические поляризационные кривые титанового электрода, покрытого оксидной пленкой: NaCl – 1M, V = 100 мВ/с, t=25°C.

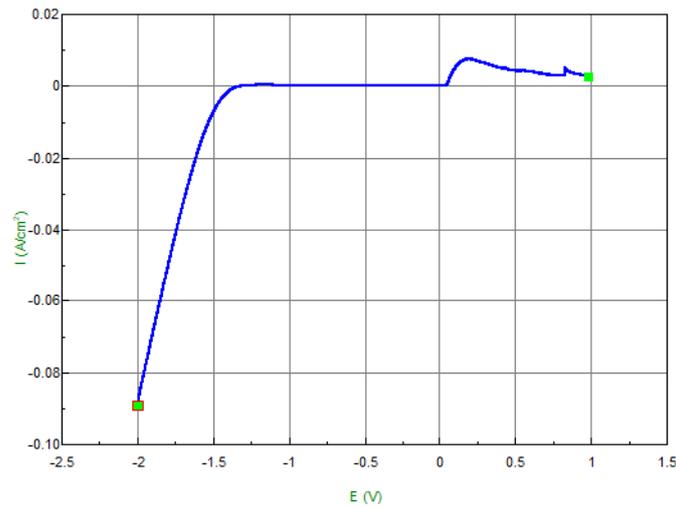


Рисунок 6 - Анодные потенциодинамические поляризационные кривые титанового электрода, покрытого оксидной пленкой и серебром: NaCl – 1М, V = 100 мВ/с, t=25°C.

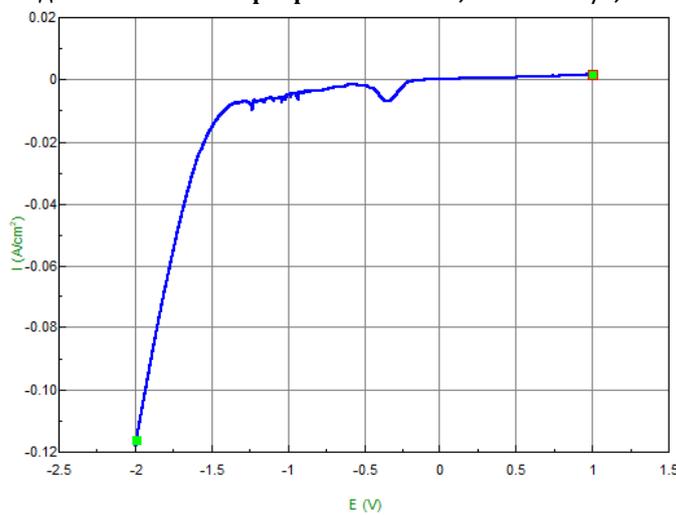


Рисунок 7 - Катодные потенциодинамические поляризационные кривые титанового электрода, покрытого оксидной пленкой и серебром: NaCl – 1М, V = 100 мВ/с, t=25°C.

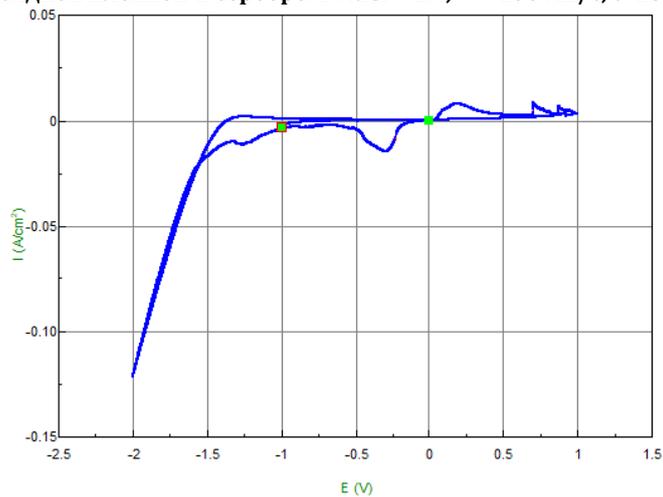


Рисунок 8 - Анодно-катодные потенциодинамические поляризационные кривые титанового электрода, покрытого оксидной пленкой и серебром: NaCl – 1М, V = 100 мВ/с, t=25°C.

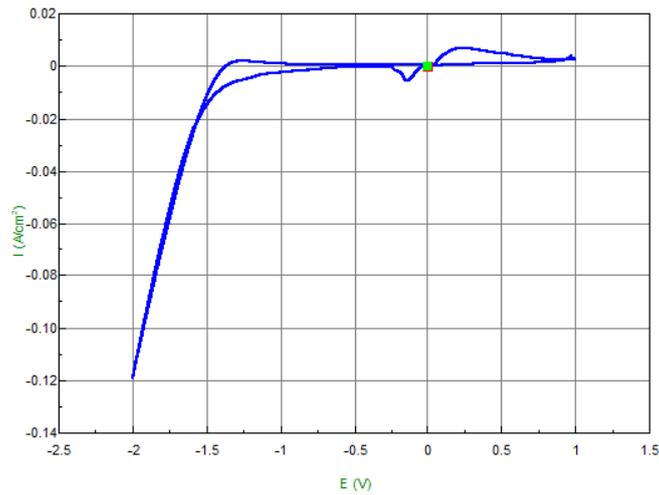


Рисунок 9 - Катодно-анодные потенциодинамические поляризационные кривые титанового электрода, покрытого оксидной пленкой и серебром: NaCl – 1М, V = 100 мВ/с, t=25°C.

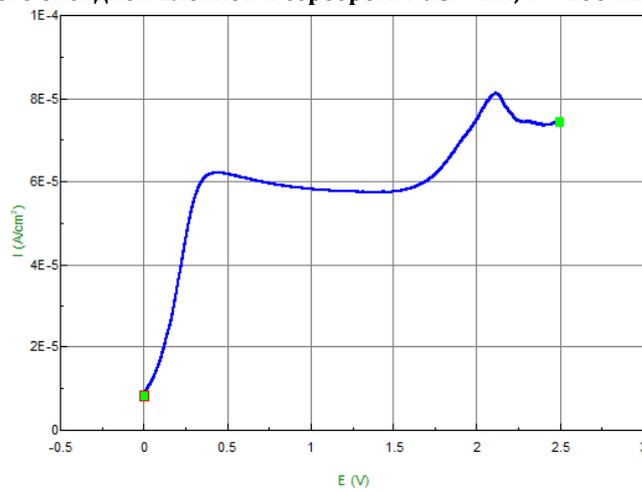


Рисунок 10 - Анодные потенциодинамические поляризационные кривые титанового электрода без покрытий: NaCl – 1М, V = 100 мВ/с, t=25°C.

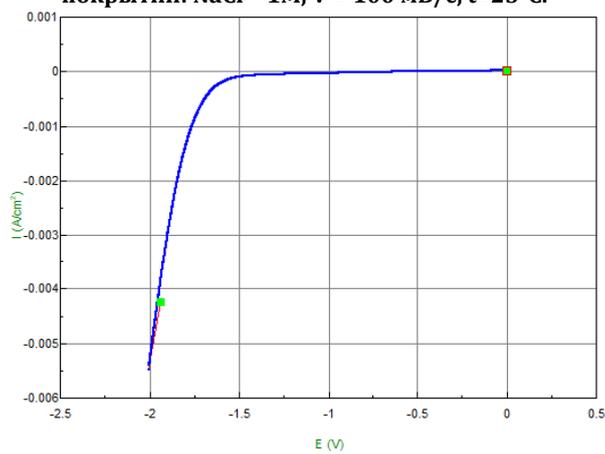


Рисунок 11 - Катодные потенциодинамические поляризационные кривые титанового электрода без покрытий: NaCl – 1М, V = 100 мВ/с, t=25°C.

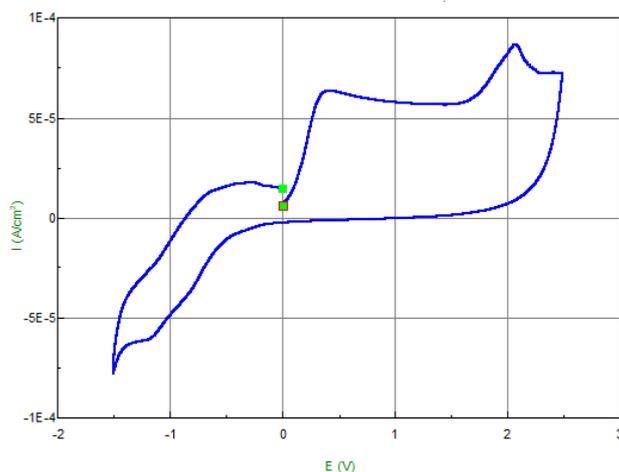


Рисунок 12 - Анодно-катодные потенциодинамические поляризационные кривые титанового электрода без покрытий: NaCl – 1М, V = 100 мВ/с, t=25°C.

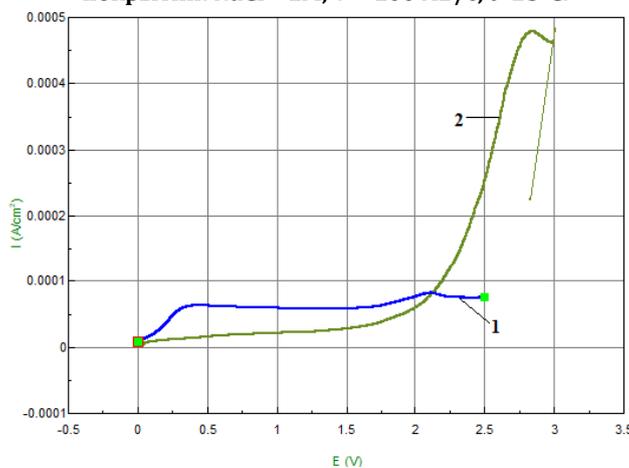


Рисунок 13 - Анодные потенциодинамические поляризационные кривые титанового электрода без покрытий (1) и с оксидной пленкой (2): NaCl – 1М, V = 100 мВ/с, t=25°C.

Как видно из анодных и катодных поляризационных кривых, представленных на рисунках 2-13, титановые электроды с разными типами покрытий демонстрируют различные электрохимические свойства при анодном и катодном растворении в растворе NaCl (1 М) при температуре 25°C.

Рисунок 2 показывает анодные поляризационные кривые титанового электрода с оксидной пленкой, где видно, что покрытие значительно улучшает коррозионную стойкость, предотвращая разрушение при более высоких потенциалах.

Рисунок 3 демонстрирует катодные поляризационные кривые для того же образца, где наблюдается стабильная катодная активность, что свидетельствует о защитных свойствах покрытия.

Рисунки 4 и 5 показывают комбинированные анодно-катодные и катодно-анодные кривые для электродов с оксидной пленкой. Эти данные подтверждают, что покрытие оксидом титана способствует снижению скорости коррозионного разрушения.

На **Рисунках 6 и 7** представлены анодные и катодные кривые для титановых электродов с оксидной пленкой и серебром. Как видно, добавление частиц серебра приводит к смещению потенциала растворения в отрицательную сторону, что может свидетельствовать о снижении антикоррозионной активности по сравнению с чистой оксидной пленкой.

Рисунки 8 и 9 показывают анодно-катодные и катодно-анодные кривые для электродов с оксидной пленкой и серебром, где видно, что серебро влияет на стабильность пленки и реакцию материала на коррозионную среду.

Рисунки 10 и 11 демонстрируют анодные и катодные кривые для непокрытых титановых электродов. Эти данные показывают, что электроды без покрытия подвержены коррозии при более низких потенциалах, а разрушение оксидной пленки начинается уже при 0,25 В.

На **Рисунке 12** показаны анодно-катодные кривые для непокрытых титановых электродов, где растворение титана происходит быстрее и при более низких потенциалах, что подтверждает недостаточную защиту поверхности без покрытия.

Рисунок 13 сравнивает анодные кривые для электродов без покрытия (1) и с оксидной пленкой (2). Из графика видно, что покрытие значительно повышает коррозионную стойкость, так как для титановых электродов с оксидной пленкой растворение начинается при более высоких потенциалах (2,75 В), в то время как у электродов без покрытия разрушение пленки и растворение титана начинается при 0,25 В и 2,25 В соответственно.

Таким образом, модификация поверхности титановых электродов оказывает значительное влияние на их антикоррозионные свойства, что особенно выражено в случае с электродами, покрытыми оксидной пленкой и серебром.

Обсуждение:

Результаты подтверждают эффективность использования наноструктурированных оксидных покрытий и допирования серебряными наночастицами для повышения долговечности и надежности титановых имплантатов. Данные покрытия могут значительно улучшить эксплуатационные характеристики дентальных имплантатов, обеспечивая их стабильную работу в агрессивных условиях полости рта. Это снижает риск коррозии и связанных с ней осложнений, таких как периимплантиты и мукозиты, что способствует долгосрочному успеху стоматологических вмешательств и улучшению качества жизни пациентов.

Заключение:

Исследование показало, что титановые имплантаты с различными модификациями поверхности обладают более улучшенными антикоррозионными свойствами по сравнению со стандартными покрытиями. Специально осажденная оксидная пленка на поверхности титана обеспечивает защиту от коррозии, смещая потенциал растворения в более положительную область и увеличивая сопротивление растворению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ude CC, Dzidotor GK, Iloeje K, Nair LS, Laurencin CT. Corrosion of Metals During Use in Arthroplasty. *ACS Appl Bio Mater.* 2023 Jun 19;6(6):2029-2042. doi: 10.1021/acsbm.2c01082. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37261398.
- 2 Anees E, Riaz M, Imtiaz H, Hussain T. Electrochemical corrosion study of chitosan-hydroxyapatite coated dental implant. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2024 Feb;150:106268. doi: 10.1016/j.jmbbm.2023.106268. Epub 2023 Nov 25. PMID: 38039776.
- 3 Lekbach Y, Liu T, Li Y, Moradi M, Dou W, Xu D, Smith JA, Lovley DR. Microbial corrosion of metals: The corrosion microbiome. *Adv Microb Physiol.* 2021;78:317-390. doi: 10.1016/bs.ampbs.2021.01.002. Epub 2021 Mar 2. PMID: 34147188.
- 4 Wang Q, Wang R, Zhang Q, Zhao C, Zhou X, Zheng H, Zhang R, Sun Y, Yan Z. Application of Biomass Corrosion Inhibitors in Metal Corrosion Control: A Review. *Molecules.* 2023 Mar 21;28(6):2832. doi: 10.3390/molecules28062832. PMID: 36985804; PMCID: PMC10055952.
- 5 Van den Borre CE, Zigterman BGR, Mommaerts MY, Braem A. How surface coatings on titanium implants affect keratinized tissue: A systematic review. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2022 Jul;110(7):1713-1723. doi: 10.1002/jbm.b.35025. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35103386; PMCID: PMC9306745.
- 6 Annunziata M, Guida L. The Effect of Titanium Surface Modifications on Dental Implant Osseointegration. *Front Oral Biol.* 2015;17:62-77. doi: 10.1159/000381694. Epub 2015 Jul 20. PMID: 26201277.
- 7 Bertel L, Miranda DA, García-Martín JM. Nanostructured Titanium Dioxide Surfaces for Electrochemical Biosensing. *Sensors (Basel).* 2021 Sep 14;21(18):6167. doi: 10.3390/s21186167. PMID: 34577374; PMCID: PMC8468921.
- 8 Shetti NP, Bukkitgar SD, Reddy KR, Reddy CV, Aminabhavi TM. Nanostructured titanium oxide hybrids-based electrochemical biosensors for healthcare applications. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2019 Jun 1;178:385-394. doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.03.013. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30903977.
- 9 Xiao SQ, Wang H, Zhao ZC, Gu YZ, Xia YX, Wang ZH. The Co-film-thickness dependent lateral photoeffect in Co-SiO₂-Si metal-oxide-semiconductor structures. *Opt Express.* 2008 Mar 17;16(6):3798-806. doi: 10.1364/oe.16.003798. PMID: 18542475.
- 10 Pu NW, Liu WS, Cheng HM, Hu HC, Hsieh WT, Yu HW, Liang SC. Investigation of the Optoelectronic Properties of Ti-doped Indium Tin Oxide Thin Film. *Materials (Basel).* 2015 Sep 21;8(9):6471-6481. doi: 10.3390/ma8095316. PMID: 28793575; PMCID: PMC5512923.

REFERENCES

- 1 Ude CC, Dzidotor GK, Iloeje K, Nair LS, Laurencin CT. Corrosion of Metals During Use in Arthroplasty. *ACS Appl Bio Mater.* 2023 Jun 19;6(6):2029-2042. doi: 10.1021/acsbm.2c01082. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37261398.
- 2 Anees E, Riaz M, Imtiaz H, Hussain T. Electrochemical corrosion study of chitosan-hydroxyapatite coated dental implant. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2024 Feb;150:106268. doi: 10.1016/j.jmbbm.2023.106268. Epub 2023 Nov 25. PMID: 38039776.
- 3 Lekbach Y, Liu T, Li Y, Moradi M, Dou W, Xu D, Smith JA, Lovley DR. Microbial corrosion of metals: The corrosion microbiome. *Adv Microb Physiol.* 2021;78:317-390. doi: 10.1016/bs.ampbs.2021.01.002. Epub 2021 Mar 2. PMID: 34147188.
- 4 Wang Q, Wang R, Zhang Q, Zhao C, Zhou X, Zheng H, Zhang R, Sun Y, Yan Z. Application of Biomass Corrosion Inhibitors in Metal Corrosion Control: A Review. *Molecules.* 2023 Mar 21;28(6):2832. doi: 10.3390/molecules28062832. PMID: 36985804; PMCID: PMC10055952.
- 5 Van den Borre CE, Zigterman BGR, Mommaerts MY, Braem A. How surface coatings on titanium implants affect keratinized tissue: A systematic review. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2022 Jul;110(7):1713-1723. doi: 10.1002/jbm.b.35025. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35103386; PMCID: PMC9306745.
- 6 Annunziata M, Guida L. The Effect of Titanium Surface Modifications on Dental Implant Osseointegration. *Front Oral Biol.* 2015;17:62-77. doi: 10.1159/000381694. Epub 2015 Jul 20. PMID: 26201277.
- 7 Bertel L, Miranda DA, García-Martín JM. Nanostructured Titanium Dioxide Surfaces for Electrochemical Biosensing. *Sensors (Basel).* 2021 Sep 14;21(18):6167. doi: 10.3390/s21186167. PMID: 34577374; PMCID: PMC8468921.
- 8 Shetti NP, Bukkitgar SD, Reddy KR, Reddy CV, Aminabhavi TM. Nanostructured titanium oxide hybrids-based electrochemical biosensors for healthcare applications. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2019 Jun 1;178:385-394. doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.03.013. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30903977.
- 9 Xiao SQ, Wang H, Zhao ZC, Gu YZ, Xia YX, Wang ZH. The Co-film-thickness dependent lateral photoeffect in Co-SiO₂-Si metal-oxide-semiconductor structures. *Opt Express.* 2008 Mar 17;16(6):3798-806. doi: 10.1364/oe.16.003798. PMID: 18542475.
- 10 Pu NW, Liu WS, Cheng HM, Hu HC, Hsieh WT, Yu HW, Liang SC. Investigation of the Optoelectronic Properties of Ti-doped Indium Tin Oxide Thin Film. *Materials (Basel).* 2015 Sep 21;8(9):6471-6481. doi: 10.3390/ma8095316. PMID: 28793575; PMCID: PMC5512923.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. Исследование выполнено в рамках PhD диссертации докторанта М.Б.Тлешева из личных средств.

Авторлардың қосқан үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең қатысты.

Мүдделер қақтығысы- жарияланбаған.

Бұл материал бұрын жарияланбаған, басқа басылымдарда жариялау үшін және басқа баспалардың қарауында емес. Зерттеу докторант М. Б. Тілешевтің жеке қаражатынан PhD диссертациясы бойынша жүргізілді.

The contribution of the authors. All the authors took an equal part in writing this article.

No conflict of interest has been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. The research was carried out within the framework of the PhD thesis of doctoral student M.B.Tleshev from personal funds.

Сведения об авторах

№	Ф.И.О.	Должность/место работы	Телефон	Эл.почта
1	Тлешев Мади Берикулы	Докторант PhD, ассистент кафедры ортопедической стоматологии КазНМУ г.Алматы, Казахстан	87073366501	tleshev.m@kaznmu.kz
2	Кульманбетов Руслан Исатаевич	Зав.кафедры ортодонтии, к.м.н., доцент, КазНМУ г.Алматы, Казахстан	87015702484	kulmanbetov.r@kaznmu.kz
3	Нысанова Бахыт Жакеновна	Профессор кафедры ортопедической стоматологии, к.м.н., профессор, КазНМУ г.Алматы, Казахстан	87017770139	nysanova.b@kaznmu.kz
4	Алтынбеков Кубейсин Дуйсенбаевич	Зав.кафедры ортопедической стоматологии, д.м.н., профессор, КазНМУ г.Алматы, Казахстан	87762225204	altynbekov.k@kaznmu.kz



Получена: 08.08.2024 Принята: 20.09.2024 Опубликовано online: 28.09.2024

DOI: [10.26212/2227-1937.2024.81.75.012](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2024.81.75.012)

УДК 616 (045)

Б.С. Шужеев¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6480-0117>
Г.А. Маскеева¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6410-207X>
А.Я. Абубакиров^{1,2}, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6557-9736>
Г.Б. Умутбаева^{1,2}, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0624-7712>
О.С. Караев¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7261-9281>
У.Т. Макулбаева², ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8060-0474>

¹Национальный научный центр фтизиопульмонологии МЗ РК, Алматы, Республика Казахстан

²НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ТУБЕРКУЛЁЗА ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Резюме: В данной статье представлен клинический случай прогрессирования туберкулёза у пациента с наличием хронического вирусного гепатита С и непереносимостью противотуберкулёзных препаратов. Наличие гепатита С осложняет лечение туберкулёза и требует особого внимания к данному контингенту пациентов. При непереносимости противотуберкулёзных препаратов у пациентов с наличием гепатотоксичности I-II степени, а в данном случае сочетание гепатита С и туберкулёза, нет необходимости отменять противотуберкулёзные препараты на длительное время. Необходимо своевременное назначение препаратов прямого противовирусного действия и назначения лечения по индивидуальной схеме с соблюдением активного мониторинга безопасности лекарственных средств. Данный клинический случай показывает важность того, что отмена специфических препаратов на длительный срок, может спровоцировать прогрессирование туберкулёзного процесса в легких с генерализацией в другие органы и ткани.

Ключевые слова: туберкулёз, прогрессирование, генерализация, интракраниальные милиарные туберкуломы, индуцированный гепатит, лекарственно-устойчивый туберкулёз

Б.С. Шужеев¹, Г.А. Маскеева¹, А.Я. Абубакиров^{1,2}, Г.Б. Умутбаева^{1,2}, О.С. Караев¹, У.Т. Макулбаева²

¹ҚР Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы

²С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

ТУБЕРКУЛЁЗГЕ ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАРҒА ЖАҒЫМСЫЗ РЕАКЦИЯ ТУЫНДАҒАН КЕЗДЕ ТУБЕРКУЛЁЗДІҢ ӨРШУІ (КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ)

Түйін: Бұл мақалада созылмалы С вирустық гепатиті бар және туберкулёзге қарсы препараттарға төзуге болмайтын аурумен ауыратын пациентте туберкулёз өршуінің клиникалық жағдайы көрсетілген. С гепатитінің болуы туберкулёзді емдеуді қиындатады және пациенттердің осы контингентіне ерекше назар аударуды талап етеді. I-II дәрежелі гепатотоксичтілігі бар пациенттерде туберкулёзге қарсы препараттарға төзуге болмайтын жағдайда, ал бұл С гепатиті мен туберкулёздің үйлесуі жағдайында туберкулёзге қарсы препараттарыны ұзақ уақытқа тоқтатудың қажеті жоқ. Тікелей вирусқа қарсы әсер ететін препараттарды уақтылы тағайындау және дәрілік заттардың қауіпсіздігіне белсенді мониторинг жүргізуді сақтай отырып, жеке схема бойынша емдеуді жалғастыру қажет. Бұл клиникалық жағдай бізге ерекше препараттарды ұзақ мерзімге тоқтату басқа ағзалар мен тіндерге генерализациялаумен өкпеде туберкулёз процесінің өршуін тудыруы мүмкін екенін көрсетті.

Түйінді сөздер: туберкулёз, өршу, генерализация, интракраниальды милиарлы туберкуломы, индуцирленген гепатит

B.S. Shuzheyev¹, G.A. Maskeyeva¹, A.Y. Abubakirov^{1,2}, G.B. Umurbayeva^{1,2}, O.S. Karayev¹, U.T. Makulbayeva²

¹National Scientific Center of Phthiopulmonology, Almaty, Republic of Kazakhstan

²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

TUBERCULOSIS PROGRESSION WITH ADVERSE (TB) DRUG REACTIONS (A CLINICAL CASE)

Resume: This case report describes a patient with chronic hepatitis C who experienced tuberculosis progression despite treatment with anti-tuberculosis drugs. The patient's intolerance to these medications, coupled with the underlying hepatitis C infection, posed significant challenges in managing their condition. Despite grade I-II hepatotoxicity, continued anti-tuberculosis therapy was deemed necessary. The timely introduction of direct-acting antiviral drugs and individualized

treatment regimens, along with close monitoring of drug safety, were crucial in mitigating these challenges. This case highlights the importance of persistent anti-tuberculosis therapy even in the face of drug intolerance, particularly in patients with co-existing conditions like hepatitis C. The risk of tuberculosis progression and potential generalization to other organs underscores the need for tailored treatment approaches and vigilant monitoring.

Keywords: Tuberculosis, Progression, Generalization, Tuberculoma, Drug-Induced Hepatitis, Multidrug-Resistant Tuberculosis

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2022 году зарегистрировано 7,5 миллионов новых случаев туберкулёза и 1,3 миллиона смертей от этой болезни. При этом туберкулёз с лекарственной устойчивостью (ЛУ-ТБ) и ко-инфекции остаются серьёзной проблемой общественного здравоохранения и угрозой безопасности для здоровья [1]. Так, например, ко-инфекция туберкулёза и гепатита С повышает риск неэффективности лечения [2], может способствовать прогрессированию туберкулёзного процесса [3,4,5], увеличивает риск смертности от туберкулёза и лекарственного поражения печени [6].

Во всем мире хроническим гепатитом С страдают примерно 50 миллионов человек, при этом ежегодно регистрируется около 1,0 миллиона новых случаев инфицирования [7]. Несмотря на высокие показатели ко-инфекции, существует мало литературы, посвящённой конвергенции двух заболеваний. Далее необходимы фармакокинетические исследования, которые помогут продвинуть схемы совместного лечения для клинического применения среди пациентов, коинфицированных туберкулёзом и вирусным гепатитом С (ВГС) [8]. Первостепенной потребностью фтизиатров является пристальное наблюдение за пациентами с лекарственной непереносимостью противотуберкулёзных препаратов [2]. Следует помнить о том, что отмена противотуберкулёзных препаратов (ПТП) на длительный срок у пациентов с непереносимостью ПТП может привести к прогрессированию специфического процесса и даже к летальному исходу. Гепатотоксичность, желудочно-кишечные и неврологические расстройства являются одними из нежелательных лекарственных реакций, которые приводят к снижению эффективности лечения и повышают уровень смертности. Гепатотоксичность является наиболее частым проявлением нежелательных явлений (НЯ) у пациентов, получающих противотуберкулёзные препараты, такие как изониазид, рифампицин и пиперазидин и т.д. Клинические проявления гепатотоксичности включают в себя: боль в животе, тошноту, рвоту, диарею, боли и тяжесть в правом подреберье, в тяжёлых случаях – пищеводное, желудочно-кишечное кровотечение и психические нарушения.

Различные исследования показывают, что гепатотоксичность наблюдается у 5-28% пациентов, получающих противотуберкулёзные препараты [9].

В большинстве отчётов для определения гепатотоксичности использовалось повышение уровня аланинтрансаминазы (АЛТ) или аспартаттрансаминазы (АСТ) в 3 раза выше верхней границы нормы с симптомами (боль в животе, тошнота, рвота, необъяснимая усталость или желтуха), связанное с повреждением печени [10,11].

Цель исследования: показать на клиническом примере особенность течения коморбидных заболеваний как туберкулёз и вирусный гепатит С и важность своевременного назначения препаратов прямого противовирусного действия и продолжения лечения туберкулёза по индивидуальной схеме с соблюдением активного мониторинга безопасности лекарственных средств.

Этический аспект: у пациента взято «Информированное согласие пациента» на публикацию случая его болезни.

Описание клинического случая

Представлен клинический случай пациента Б. 1953 года рождения с диагнозом: Генерализованный туберкулёз: Инфильтративный туберкулёз нижней доли левого лёгкого в фазе распада и обсеменения. МБТ-, Лекарственно-устойчивый туберкулёз (ЛУ ТБ). Туберкулёз центральной нервной системы: ромбэнцефалит, интракраниальные милиарные туберкуломы. Сопутствующий диагноз: Хронический вирусный гепатит С. Токсический гепатит.

10.11.2024 г. пациент впервые обратился к участковому врачу сети первично-медико-санитарной помощи (ПМСП) с жалобами на одышку при физической нагрузке, кашель с трудно отделяемой мокротой, снижение аппетита, общую слабость, периодические боли в грудной клетке слева.

Из анамнеза заболевания: ранее туберкулёзом лёгких не болел, туберкулёзный контакт не установлен. Со слов пациента в начале октября 2023 года перенёс вирусную инфекцию с жалобами на кашель с гнойной мокротой. Лечился самостоятельно, но эффекта от проводимого неспецифического лечения не отмечал. В связи с ухудшением общего самочувствия обратился в частный медицинский центр, где была проведена обзорная рентгенография грудной клетки (рис.1).



Рисунок 1 - Рентгенография органов грудной клетки. Заключение: Рентген картина полостного образования нижней доли левого лёгкого, не исключается туберкулёзный процесс. Признаки хронического бронхита.

На основании клинко-рентгенологической картины была рекомендована консультация фтизиатра, пульмонолога. 22.11.2023 г. пациент был направлен фтизиатром ПМСП на стационарное лечение в Национальный научный центр фтизиопульмонологии Республики Казахстан (ННЦФ РК) в отделение хирургического лечения туберкулёза и туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью. Решением централизованной врачебно-консультационной комиссии (ЦВКК) ННЦФ РК клинически выставлен диагноз: Инфильтративный туберкулёз нижней доли левого лёгкого (МБТ-). Тип «новый случай». Лекарственно-чувствительная (ЛЧ) форма. Начато лечение по 1 категории по схеме 4/7: Изониазид (H), Этамбутол (E), Рифампицин (R), Пиразинамид (Z) – HRZE. Акурит по 5 таблеток 1 раз в день. На фоне лечения у пациента появились жалобы на тошноту, рвоту, желтушность склер, в связи с чем была взята кровь на биохимический анализ от 12.12.2023 г. В анализах отмечалось повышение трансаминаз в крови, в связи с чем были незамедлительно отменены противотуберкулёзные препараты (диаграмма 1).

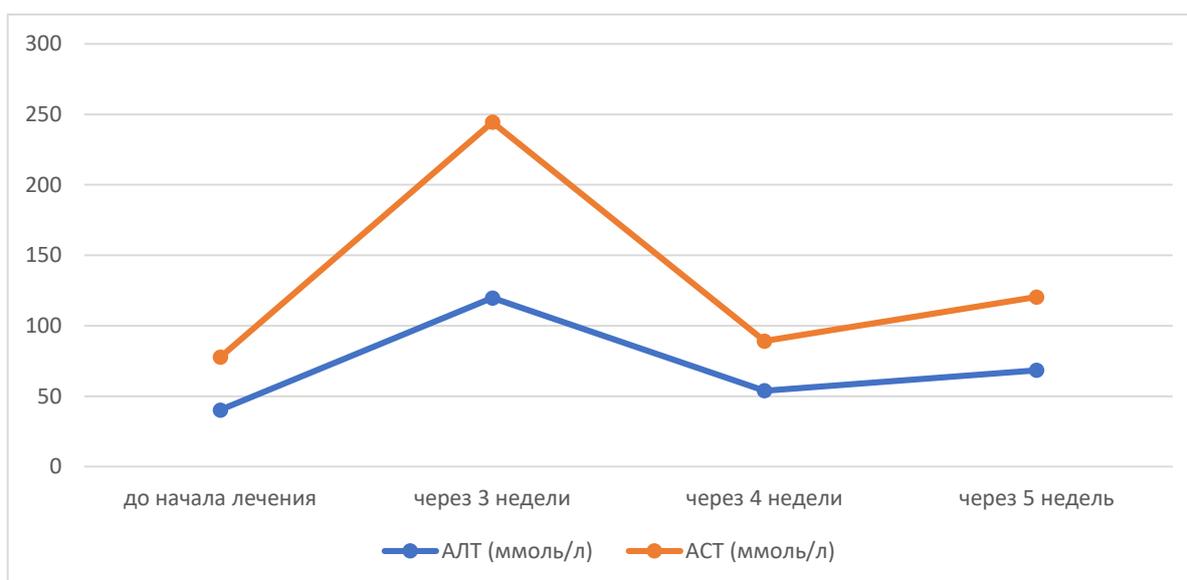


Диаграмма 1 - Динамика повышения печёночных проб

В связи с этим пациенту была назначена консультация гепатолога 26.12.2023 г. и выставлен диагноз: впервые выявленный хронический вирусный гепатит С, минимальной степени активности. Лекарственно-индуцированный токсический гепатит. С 27.12.2023 г. начато дробное лечение противотуберкулёзными препаратами 29.12.2023 г.

пациент выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями: продолжить лечение в интенсивной фазе до 4 месяцев. Изониазид (H), Этамбутол (E), Рифампицин (R), Пиразинамид (Z), под контролем АЛТ и АСТ. В связи с прогрессирующим лекарственно-индуцированным гепатитом фтизиатром ПМСП были отменены противотуберкулёзные препараты. 19.01.2024 г. пациент сдал мокроту для определения лекарственной чувствительности к ПТП с помощью автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT 320.

10.02.2024 г. состояние пациента ухудшилось, появились жалобы на шаткость при ходьбе, шум в ушах, головокружение. По рекомендации невропатолога прошёл КТ головного мозга от 28.02.2024 г. (рис.2).

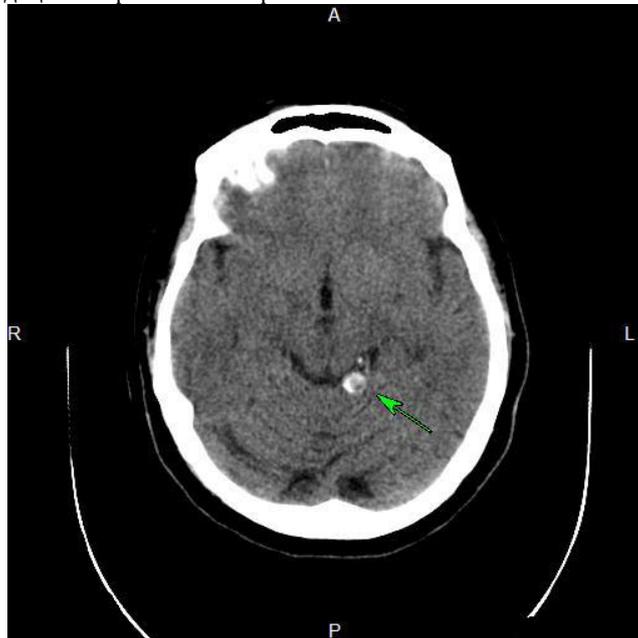


Рисунок 2 - Компьютерная томография головного мозга. Заключение: Туберкулёз ЦНС (ромбэнцефалит, интракраниальные милиарные туберкуломы, пахи- и лептоменингит)

На КТ ОГК также выявилась отрицательная динамика в виде нарастания перифокальной инфильтрации вокруг полости распада в нижней доле левого лёгкого.

28.02.2024 г. получен результат теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ), где установлена устойчивость к ENZ; чувствительность к Деламаниду (Dlm), Клофазимину (Cfz), Бедаквилину (Bdq), Моксифлоксацину (Mfx), Левофлоксацину (Lfx), Амикацину (Am), Протионамиду (Pto). После получения результата ТЛЧ, пациент был повторно направлен на стационарное лечение в ННЦФ РК.

05.03.2024 г. для определения дальнейшей тактики лечения, госпитализирован в отделение для лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью. Пациент был дообследован.

06.03.2024 г. была проведена спинномозговая пункция, МРТ головного мозга (рис. 3).

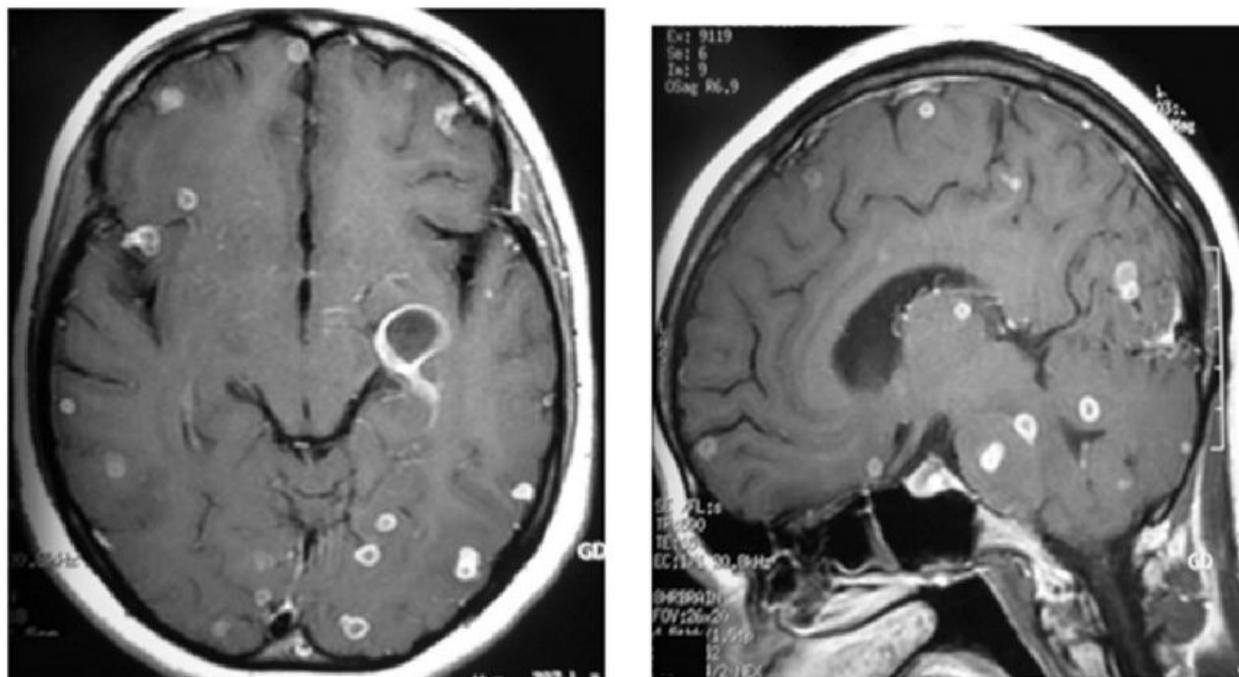


Рисунок 3 - МРТ головного мозга. Заключение: МРТ картина множественных туберкулом головного мозга

11.03.2024 г. консультирован нейрохирургом. Диагноз: Туберкулёз центральной нервной системы. Заключение: на момент осмотра показаний к нейрохирургическому вмешательству нет. Рекомендовано: Лечение у фтизиатра. Динамическое наблюдение.

На основании полученных данных решением ЦВКК от 12.03.24 г. был выставлен клинический диагноз: Генерализованный туберкулёз: Инфильтративный туберкулёз нижней доли левого лёгкого в фазе распада и обсеменения. МБТ-, ЛУ ТБ. Туберкулёз центральной нервной системы: ромбэнцефалит, интракраниальные милиарные туберкуломы. Сопутствующий диагноз: Хронический вирусный гепатит С. Токсический гепатит.

Назначен индивидуальный режим лечения по схеме: Bdg 400 мг №14, затем по 200 мг 3 раза в неделю, Lfx 1000 мг, Циклосерин (Cs) 750 мг, Cfz 100 мг, Lzd 600 мг.

09.04.2024 г. – пациент был консультирован онкологом. В целях дообследования взят анализ крови на онкомаркеры: S100 - 0.036 мкг/л СА 72-4 - 2.0 Ед/мл, NSE < 1.00 нг/мл – показатели в пределах нормы; данных за онкологический процесс не выявлено.

В динамике у пациента отмечается стабильно-положительная клинико-рентгенологическая динамика.

Исход лечения: Улучшение.

Выводы

При непереносимости противотуберкулёзных препаратов у пациентов с наличием гепатотоксичности I–II степени нет необходимости отменять ПТП на длительное время. Своевременное назначение препаратов прямого противовирусного действия вирусного гепатита С и продолжение лечения по индивидуальной схеме туберкулёза с лекарственной устойчивостью с тщательным мониторингом безопасности лекарственных средств являются ключевыми.

Данный клинический случай продемонстрировал, что длительная отмена специфических препаратов может привести к прогрессированию туберкулёзного процесса в лёгких и его генерализации в другие органы и ткани.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 WHO. Global Tuberculosis Report 2023. [Cited 28 Aug 2024]. Available from <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>
- 2 Chou C, Veracruz N, Chitnis AS, Wong RJ. Risk of drug-induced liver injury in chronic hepatitis B and tuberculosis co-infection: A systematic review and meta-analysis. J Viral Hepat. 2022 Dec;29(12):1107-1114. doi: 10.1111/jvh.13751. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36138556.
- 3 Chen L, Bao D, Gu L, Gu Y, Zhou L, Gao Z, et al. Co-infection with hepatitis B virus among tuberculosis patients is associated with poor outcomes during anti-tuberculosis treatment. BMC Infect Dis. 2018;18(1):295. PMID: PMC6029116 DOI: 10.1186/s12879-018-3192-8
- 4 Pedrosa M, Nogales S, Vergara M, Miquel M, Casas M, Dalmau B, et al. Reactivation of peritoneal and pleural tuberculosis during hepatitis C treatment with direct-acting antivirals. Gastroenterol Hepatol. 2019;42(3):174–5. PMID: 29665974 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.03.003

- 5 Brunner N, Bruggmann P. Trends of the Global Hepatitis C Disease Burden: Strategies to Achieve Elimination. *J Prev Med Public Health*. 2021 Jul;54(4):251-258. doi: 10.3961/jpmph.21.151. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34370938; PMCID: PMC8357539.
- 6 Jiang F, Yan H, Liang L, Du J, Jin S, Yang S, Wang H, Hu T, Zhu Y, Wang G, Hu Y, Cai T, Aithal GP. Incidence and risk factors of anti-tuberculosis drug induced liver injury (DILI): Large cohort study involving 4652 Chinese adult tuberculosis patients. *Liver Int*. 2021 Jul;41(7):1565-1575. doi: 10.1111/liv.14896. Epub 2021 May 3. PMID: 33866661.
- 7 Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- 8 Kempker RR, Alghamdi WA, Al-Shaer MH, Burch G, Peloquin CA. A Pharmacology Perspective of Simultaneous Tuberculosis and Hepatitis C Treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Sep 9;63(12):e01215-19. doi: 10.1128/AAC.01215-19. Epub 2019 Oct
- 9 Berhanu Elfu Feleke, Teferi Elfu Feleke, Wondimu Gebrekiros Adane, and Abel Girma. Impacts of hepatitis B and hepatitis C co-infection with tuberculosis, a prospective cohort study. *Virology*. 2020; 17: 113. doi: 10.1186/s12985-020-01385-z
- 10 Kim WS, Lee SS, Lee CM, Kim HJ, Ha CY, Kim HJ, et al. Hepatitis C and not hepatitis B virus is a risk factor for anti-tuberculosis drug induced liver injury. *BMC Infect Dis*. 2016;16:50. DOI: 10.1186/s12879-016-1344-2
- 11 Soedarsono, Agustinus Rizki Wirawan Riadi. Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury. *Jurnal Respirasi*. May 2020;06(02):49-54. DOI: 10.20473/jr.v6-l.2.2020.49-54

REFERENCES

- 1 WHO. Global Tuberculosis Report 2023. [Cited 28 Aug 2024]. Available from <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>
- 2 Chou C, Veracruz N, Chitnis AS, Wong RJ. Risk of drug-induced liver injury in chronic hepatitis B and tuberculosis co-infection: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2022 Dec;29(12):1107-1114. doi: 10.1111/jvh.13751. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36138556.
- 3 Chen L, Bao D, Gu L, Gu Y, Zhou L, Gao Z, et al. Co-infection with hepatitis B virus among tuberculosis patients is associated with poor outcomes during anti-tuberculosis treatment. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):295. PMCID: PMC6029116 DOI: 10.1186/s12879-018-3192-8
- 4 Pedrosa M, Nogales S, Vergara M, Miquel M, Casas M, Dalmau B, et al. Reactivation of peritoneal and pleural tuberculosis during hepatitis C treatment with direct-acting antivirals. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(3):174-5. PMID: 29665974 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.03.003
- 5 Brunner N, Bruggmann P. Trends of the Global Hepatitis C Disease Burden: Strategies to Achieve Elimination. *J Prev Med Public Health*. 2021 Jul;54(4):251-258. doi: 10.3961/jpmph.21.151. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34370938; PMCID: PMC8357539.
- 6 Jiang F, Yan H, Liang L, Du J, Jin S, Yang S, Wang H, Hu T, Zhu Y, Wang G, Hu Y, Cai T, Aithal GP. Incidence and risk factors of anti-tuberculosis drug induced liver injury (DILI): Large cohort study involving 4652 Chinese adult tuberculosis patients. *Liver Int*. 2021 Jul;41(7):1565-1575. doi: 10.1111/liv.14896. Epub 2021 May 3. PMID: 33866661.
- 7 Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya [Elektronnyj resurs]: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- 8 Kempker RR, Alghamdi WA, Al-Shaer MH, Burch G, Peloquin CA. A Pharmacology Perspective of Simultaneous Tuberculosis and Hepatitis C Treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Sep 9;63(12):e01215-19. doi: 10.1128/AAC.01215-19. Epub 2019 Oct
- 9 Berhanu Elfu Feleke, Teferi Elfu Feleke, Wondimu Gebrekiros Adane, and Abel Girma. Impacts of hepatitis B and hepatitis C co-infection with tuberculosis, a prospective cohort study. *Virology*. 2020; 17: 113. doi: 10.1186/s12985-020-01385-z
- 10 Kim WS, Lee SS, Lee CM, Kim HJ, Ha CY, Kim HJ, et al. Hepatitis C and not hepatitis B virus is a risk factor for anti-tuberculosis drug induced liver injury. *BMC Infect Dis*. 2016;16:50. DOI: 10.1186/s12879-016-1344-2
- 11 Soedarsono, Agustinus Rizki Wirawan Riadi. Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury. *Jurnal Respirasi*. May 2020;06(02):49-54. DOI: 10.20473/jr.v6-l.2.2020.49-54.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

№	ФИО	Должность, место работы	Телефон	Эл.почта
1	Шужеев Биржан Сыздыкович	Заведующий отделения лечения лёгочного туберкулёза с лекарственной устойчивостью №2 ННЦФ РК	87479133230	shuzheev@inbox.ru
2	Маскеева Гаухар Аскараровна	Врач -рентгенолог отделения лучевой и функциональной диагностики ННЦФ РК, магистр	87775555776	goha_m@mail.ru
3	Абубакиров Аманжан Ярмагаметович	Врач -фтизиатр отделения лечения лёгочного туберкулёза с лекарственной устойчивостью №2 ННЦФ РК, магистр Ассистент кафедры фтизиопульмонологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова	87022799777	a.abubakirov86@mail.ru
4	Умутбаева Болатовна Гульмира	Координатор по АКСМ ННЦФ РК, PhD-докторант КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова	87751393838	umutbayeva_gb@mail.ru
5	Караев Оруч Суманиевич	Руководитель отделения лучевой и функциональной диагностики ННЦФ РК, к.м.н.	87011230753	oruch.karaev.65@mail.ru
6	Макулбаева Тиллабаевна Улан	Врач - фтизиатр отделения лечения лёгочного туберкулёза с лекарственной устойчивостью №2 ННЦФ РК Доцент кафедры фтизиопульмонологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова	87787777368	Ulash.t@mail.ru

Получена: 19.08.2024 Принята: 18.09.2024 Опубликовано online: 28.09.2024

DOI: [10.26212/2227-1937.2024.90.29.013](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2024.90.29.013)

УДК616.24-073.756.8

В. М. Алматова¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6098-3634>

Ж. С. Абдрахманова¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1890-0862>

А.Н. Нурбақыт², ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4854-6809>

¹НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Казахстан

²НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Резюме. Бронхолёгочная дисплазия – хроническое заболевание лёгких, развивающееся у недоношенных младенцев, которым требуются респираторная поддержка при рождении из-за незрелости лёгочной ткани. В настоящее время четко установлено, что данная патология связана со стойким поражением лёгких в более позднем возрасте, что значительно влияет на услуги здравоохранения, поскольку у таких пациентов в большинстве случаев, наблюдаются частые респираторные заболевания и снижение качества жизни. Данные о структурных изменениях лёгочной паренхимы, связанные с бронхолёгочной дисплазией, по-прежнему скудны. Компьютерная томография высокого разрешения является наиболее чувствительным методом обнаружения таких структурных изменений.

Цель исследования. Основной целью данного обзора был анализ балльных систем оценки органов грудной клетки на компьютерной томографии высокого разрешения у пациентов с бронхолёгочной дисплазией, а также определение основных структурных аномалий паренхимы лёгких, связанные с данным заболеванием, и оценка их клинических проявлений.

Материалы и методы исследования. Был проведён систематический поиск литературы, в соответствии с принципами PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), по поводу применения компьютерной томографии высокого разрешения у пациентов с бронхолёгочной дисплазией. Поиск проводился в библиотеках Medline (PubMed), Embase, Web-of-Science, TRIP-database, Cochrane, Google Scholar. Всего по оценке бронхолёгочной дисплазии на компьютерной томографии высокого разрешения было выявлено 176 полнотекстовых публикаций, из которых в обзор отобрано 13 статей, опубликованных за последние 17 лет.

Результаты и обсуждения. Во всех включённых в обзор статьях имелись патологические находки на компьютерной томографии, как в раннем детском возрасте, так и у детей школьного возраста и взрослых, при этом тяжесть бронхолёгочной дисплазии коррелировалась с увеличением аномалий на компьютерной томографии. Самыми частыми изменениями паренхимы лёгких на компьютерной томографии, связанные с бронхолёгочной дисплазией, являлись: линейные затемнения, треугольные субплевральные затемнения. Наибольший балл на компьютерной томографии получили: треугольные субплевральные затемнения (7,71), линейные затемнения (4.35 ± 1.83 , 4.47 , 5.0 ± 1.1), снижение лёгочной аттенуации: гипонаттенуация («мозаичная перфузия») на вдохе (3.05 ± 2.38 , 2.1 ± 1.3). Наименьшие баллы, полученные на компьютерной томографии, были: бронх/бронхиола: соотношения диаметров артерий (0.02 ± 0.11), перибронхиальные утолщения (0.15 ± 0.55 , 0.62 ± 1.32 , 0.7 ± 1.0), бронхоэктазы (0.7 ± 1.41 , 0.8 ± 0.9).

Вывод. Компьютерная томография высокого разрешения может предоставить более объективные и окончательные доказательства структурного повреждения лёгких, которые могут быть использованы для оценки исходов будущих вмешательств и в качестве референсного диапазона значений изображений лёгких у пациентов с бронхолёгочной дисплазией. Также компьютерная томография обеспечивает необходимую информацию, как для оценки текущего статуса заболевания, так и для прогнозирования клинической тяжести.

Ключевые слова: бронхолёгочная дисплазия, компьютерная томография, визуализация.

В. М. Алматова¹, Ж. С. Абдрахманова¹, А.Н. Нурбақыт²

¹«Астана медицина университеті», КЕАҚ, Астана, Қазақстан

²«С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан

БРОНХОӨКПЕЛІК ДИСПАЗИЯ ДИАГНОСТИКАСЫНДАҒЫ ЖОҒАРЫ АЖЫРАТЫМДЫЛЫҚТАҒЫ КОМПЬЮТЕРЛІК ТОМОГРАФИЯ: ЖҮЙЕЛІ ШОЛУ

Түйін. Бронхоөкпелік дисплазия – өкпе тінінің жетілмегендігіне байланысты туған кезде тыныс алуды қолдауды қажет ететін шала туылған нәрестелерде пайда болатын өкпенің созылмалы ауруы. Қазіргі уақытта бронхоөкпелік дисплазия кейінгі өмірде өкпенің тұрақты зақымдалуымен байланысты екені жақсы анықталды, бұл денсаулық сақтау қызметтеріне айтарлықтай әсер етеді, өйткені бронхоөкпелік дисплазия бар науқастар әдетте тыныс алу жолдарының жиі ауруын бастан кешіреді және өмір сүру сапасы төмендейді. Жаңадан пайда болған бронхоөкпелік дисплазия -мен байланысты өкпе паренхимасындағы құрылымдық өзгерістер туралы деректер сирек болып қалады. Жоғары ажыратымдылықтағы компьютерлік томография мұндай құрылымдық өзгерістерді анықтаудың әлдеқайда сезімтал әдісі болып табылады.

Зерттеудің мақсаты. Бұл шолудың негізгі мақсаты бронхоөкпелік дисплазия бар емделушілерде кеуде қуысының жоғары ажыратымдылықтағы компьютерлік томография жүйесін талдау және бронхоөкпелік дисплазиямен байланысты өкпе паренхимасының құрылымдық ауытқуларын сипаттау және олардың клиникалық көріністері мен жоғары ажыратымдылықтағы компьютерлік томография бағалауымен байланысын бағалау болды.

Материалдар мен тәсілдер. Жүйелі әдебиеттерді іздеу бронхоөкпелік дисплазия бар емделушілерде жоғары ажыратымдылықтағы компьютерлік томография қолдануға қатысты PRISMA (Жүйелі шолулар мен мета-талдаулар үшін артықшылықты қайталау элементтері) принциптеріне сәйкес жүргізілді. Іздеу Medline (PubMed), Embase, Web-of-Science, TRIP-database, Cochrane, Google scholar кітапханаларында жүргізілді. Жоғары ажыратымдылықтағы компьютерлік томография бойынша бронхоөкпе дисплазиясын бағалау үшін барлығы 138 толық мәтінді жарияланымдар анықталды, оның ішінде соңғы 17 жыл ішінде жарияланған 13 мақала шолу үшін таңдалды. Сондай-ақ бронхоөкпелік дисплазиясы бар науқастарда өкпенің жоғары ажыратымдылықтағы компьютерлік томография бағалау жүйесін талдау үшін 9 жарияланым анықталды.

Нәтижелер мен үкімдер. Барлық енгізілген мақалаларда ерте балалық шақта да, мектеп жасындағы балалар мен ересектерде де қалыпты емес жоғары ажыратымдылықтағы компьютерлік томография көрсеткіштері болды. Әрі қарай, бронхоөкпелік дисплазия ауырлығы жоғары ажыратымдылықтағы компьютерлік томографияда өкпедағы ауытқулардың жоғарылауымен байланысты. Жоғары ажыратымдылықтағы компьютерлік томографияда өкпе паренхимасында бронхоөкпелік дисплазиямен байланысты ең көп таралған өзгерістер сызықтық бұлыңғырлық және үшбұрышты субплевралық бұлыңғырлық болды. Жоғары ажыратымдылықтағы компьютерлік томография бойынша ең жоғары ұпайлар: үшбұрышты плевра асты мөлдірлігі (7,71), сызықтық бұлыңғырлық ($4,35 \pm 1,83$, $4,47$, $5,0 \pm 1,1$), өкпе әлсіреуінің төмендеуі: тыныс алу кезіндегі гипоаттенуация («мозаикалық перфузия») ($3,03 \pm 2,18$, $\pm 2,18$). Жоғары ажыратымдылықтағы компьютерлік томографияның ең төменгі көрсеткіштері: бронх/бронхиолалар: диаметр арақатынасы ($0,02 \pm 0,11$), перибронхиальды қалыңдауы ($0,15 \pm 0,55$, $0,62 \pm 1,32$, $0,7 \pm 1,0$), бронхоэктаз ($0,7 \pm 1,41$, $0,8 \pm 0,6$), ($0,8 \pm 0,9$).

Қорытынды. Жоғары ажыратымдылығы компьютерлік томография өкпенің құрылымдық зақымдалуының неғұрлым объективті және нақты дәлелдерін қамтамасыз етуі мүмкін, ол болашақ араласулардың нәтижесін бағалау үшін және Бронхоөкпелік дисплазия бар науқастарда өкпені бейнелеу үшін анықтамалық диапазон ретінде пайдаланылуы мүмкін. Компьютерлік томография сонымен қатар аурудың ағымдағы жағдайын бағалау үшін және клиникалық ауырлықты болжау үшін қажетті ақпаратты береді.

Түінді сөздер: бронхоөкпелік дисплазия, компьютерлік томография, визуализация.

V.M. Almatova¹, Zh.S. Abdrakhmanova¹, A.N. Nurbakyt²

¹Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

²S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

HIGH-RESOLUTION COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: A SYSTEMATIC REVIEW

Resume.

Background. Bronchopulmonary dysplasia is a chronic lung disease that develops in premature infants requiring respiratory support at birth. Bronchopulmonary dysplasia is associated with persistent lung damage in later life, impacting healthcare services due to frequent respiratory illnesses and reduced quality of life. Data on structural changes in the lung parenchyma associated with bronchopulmonary dysplasia are scarce. High-resolution computed tomography is a sensitive method for detecting such changes.

Purpose of study. This review aimed to analyze of high-resolution computed tomography chest wall scoring systems in patients with bronchopulmonary dysplasia, characterize structural lung parenchyma abnormalities associated with bronchopulmonary dysplasia, and evaluate their clinical manifestations and relationship with high-resolution computed tomography score.

Materials and methods of study. A systematic literature search was conducted according to PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) principles regarding high-resolution computed tomography use in bronchopulmonary dysplasia patients. The search included Medline (PubMed), Embase, Web-of-Science, TRIP-database, Cochrane, and Google Scholar. A total of 138 full-text publications were identified for high-resolution computed tomography assessment of bronchopulmonary dysplasia, of which 13 articles published over the past 17 years were selected. Nine publications were also identified for analyzing the lung assessment system on high-resolution computed tomography in patients with bronchopulmonary dysplasia.

Results and Discussion. All included articles found abnormal high-resolution computed tomography findings in early childhood, school-age children, and adults. Bronchopulmonary dysplasia severity correlated with increasing high-resolution computed tomography abnormalities. The most common high-resolution computed tomography lung parenchyma changes associated with bronchopulmonary dysplasia were linear opacities and triangular subpleural opacities. The highest high-resolution computed tomography scores were triangular subpleural opacities (7.71), linear opacities (4.35 ± 1.83 , 4.47 , 5.0 ± 1.1), decreased pulmonary attenuation: hypoattenuation ("mosaic perfusion") on inspiration (3.05 ± 2.38 , 2.1 ± 1.3). The lowest high-resolution computed tomography scores were of bronchus/bronchioles: artery diameter ratio (0.02 ± 0.11), peribronchial thickening (0.15 ± 0.55 , 0.62 ± 1.32 , 0.7 ± 1.0), bronchiectasis (0.7 ± 1.41 , 0.8 ± 0.9).

Conclusion: High-resolution computed tomography can provide objective and definitive evidence of structural lung damage, assessing the outcome of future interventions and serving as a reference range for lung imaging values in patients with bronchopulmonary dysplasia. High-resolution computed tomography also provides essential information for assessing the disease's status and predicting clinical severity.

Key words: Bronchopulmonary Dysplasia, Computed Tomography, Visualization.

Введение. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – хроническое заболевание лёгких, развивающееся у недоношенных младенцев, которым требуется респираторная поддержка при рождении из-за незрелости лёгочной ткани [1,2,3]. БЛД встречается примерно у 45% детей, рождённых на сроке менее 29 недель беременности, с массой тела при рож-

дени от 400 до 1500 г. Ежегодно регистрируется примерно 10 000–15 000 новых случаев [4,5]. Заболеваемость БЛД в мире имеет широкий диапазон (10–89%) [6]. По данным исследований, проведенных в Северной Америке, Азии и Океании, одна треть крайне недоношенных детей имели диагноз БЛД. [2, 6]. Впервые описание БЛД дали Northway et al. [3] в 1967 году. В первоначальном описании подразумевалось, что БЛД является результатом агрессивного подхода к искусственной вентиляции лёгких (значения пикового давления и концентрации кислорода) в относительно зрелых лёгких, лишённых сурфактанта (т. е. ≥ 30 недель беременности) [1,3,6]. Это определение в настоящее время считается устаревшим (т. н. «старое» БЛД). Во времена «старого» БЛД большинство крайне недоношенных и сильно недоношенных новорождённых не выживали. «Старое» БЛД преимущественно диагностировалось у умеренно недоношенных новорождённых и рассматривалось, как следствие неадекватного терапевтического подхода (вследствие баротравмы и токсичного воздействия кислорода) к неонатальному респираторному дистресс-синдрому (РДС) [6,7]. РДС — респираторное заболевание преимущественно недоношенных новорождённых, характеризующееся дефицитом сурфактанта, покрывающего внутреннюю поверхность лёгких, что приводит к затруднённой дыханию, коллапсу лёгких и гипоксемии. «Старое» БЛД на классических плёночных рентгенограммах характеризовалось распространённым поражением верхних и нижних дыхательных путей, интерстициальным и альвеолярным отёком лёгких, фиброзом и эмфиземой у новорождённых, родившихся на сроке от 30 до 37 недель беременности [1,3]. С развитием технологий выхаживания крайне и сильно недоношенных новорождённых, таких как: пренатальное введение стероидов, послеродовое введение сурфактанта и более щадящие методы искусственной вентиляции лёгких, была предложена в 2000 г. новая концепция БЛД, так называемое «новое» БЛД [1,2,3,6,8]. В «новой» концепции понятие БЛД стало более обширным, и включает в себя потребность в дополнительной кислородной поддержке в течение, как минимум, 28 дней после рождения, и дальнейшем распределении пациентов на категории: отсутствие, лёгкую, умеренную или тяжёлую зависимость от кислородной поддержки в постменструальном возрасте в сроке 36 недель. Очевидно, что частота БЛД обратно коррелирует с гестационным возрастом и не связана с неадекватной послеродовой терапией [4,6,7,8]. У недоношенных новорождённых с «новой» БЛД отмечается дефицит в зонах газообмена, низкое количество капилляров и альвеолярных сосудов, меньшая эмфизема и минимальный фиброз, но более диффузные поражения паренхимы лёгких [6,9,10]. С точки зрения патогенеза существует концепция остановки созревания альвеогенеза и ангиогенеза в канальцевой (с 17-й по 26-ю неделю гестации) и мешотчатой (с 27-й по 36-ю неделю гестации) стадии развития лёгких [7,11]. При аутопсии у пациентов со «старой» БЛД выявлялись обширные воспалительные и фиброзные изменения в дыхательных путях и лёгочной паренхиме. Гистологические исследования лёгких младенцев, умерших от «новой» БЛД показывают нарушение нормального развития лёгких: уменьшение альвеолярных перегородок, недостаточно истончённый интерстиций для формирования гематовоздушного барьера и аномалии сосудистой сети (их упрощение – дисморфия из-за централизованного положения в утолщённой мезенхиме) [12]. Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод, что в большинстве случаев БЛД является следствием отклонения от нормы паттерна развития лёгких, причиной которой могут быть недоношенность как таковая и ряд потенциально влияющих факторов на неё, включая и генетические [8,13,14]. Факторами, которые могут вызвать воспаление лёгких ещё до рождения ребёнка, а также способствовать повреждению лёгких относятся хориоамнионит и воздействие никотина [15,16,17,18]. Было обнаружено, что курение матери и гипертония связаны с двукратным увеличением шансов развития «нового» БЛД [6,7,15]. Инфекции могут иметь аналогичные последствия, хотя результаты специально запланированных в этом отношении исследований в некоторых случаях были частично противоречивыми [16,17,18,19]. БЛД также вызывает значительные изменения в механике лёгких: в среднем 50% пациентов госпитализируются из-за инфекций нижних дыхательных путей в течение первого года после выписки [1, 20]. Параллельно с этим респираторная поддержка с положительным давлением и эндотрахеальная интубация могут деформировать незрелые дыхательные пути и приводить к трахеобронхомаляции [20]. Было установлено, что у одной трети пациентов с БЛД выявлены осложнения – лёгочная гипертензия [12, 20,]. Это связывают с аномальным ремоделированием лёгочного микроциркуляторного русла [20]. В некоторых исследованиях было показано, что постоянные эхографические показатели лёгочной гипертензии после первых нескольких месяцев жизни связаны с 40% смертностью у младенца с БЛД [20, 22]. Лёгочная гипертензия также вызывает изменение функций правого желудочка, нарушение сердечного выброса и риск внезапной смерти [12, 20, 22]. Попытки классифицировать БЛД привели к неопределённым результатам. Было доказано, что независимо от гестационного возраста при рождении, потребность в дополнительном кислороде в сроке 36 недель скорректированного постнатального гестационного возраста является лучшим предиктором респираторных проблем. БЛД стали определять по потребности в дополнительном кислороде на 36 неделе постменструального возраста жизни. Все крайне и сильно недоношенные дети исследуются через 28 дней, вторая оценка проводится на 36 неделе скорректированного постнатального гестационного возраста для крайне недоношенных и на 56 неделе скорректированного постнатального гестационного возраста для сильно недоношенных новорождённых (таблица 1). БЛД диагностируется у всех недоношенных детей, которым потребовался кислород на 28-й день [4,6,8].

Таблица 1 - Классификация бронхолегочной дисплазии

Гестационный возраст при рождении	Экстремально недоношенные новорождённые (рождённые в сроке менее 28 недель)	Глубоко (рождённые в сроке от 28-31 недель) и умеренно недоношенные новорождённые (рождённые в сроке от 32 -34 недель)
Возраст оценки	Оценка проводится на 36 неделе ПМВ*	Оценка проводится на 56 неделе ПМВ*
	Лечение кислородом >21% в течение не менее 28 дней и более**	
Лёгкая степень БЛД	Дыхание комнатных воздухом	Дыхание комнатных воздухом

Умеренная степень БЛД	Потребность в <30% кислорода	Потребность в <30% кислорода
Тяжелая степень БЛД	Потребность в ≥30% кислорода и/или положительное давление кислорода (вентиляция с положительным давлением кислорода или НСРАР****)	Потребность в ≥% кислорода и/или положительное давление кислорода (вентиляция с положительным давлением кислорода или НСРАР****)

*Постменструальный возраст, **Критерий для всех групп, ***Носовое непрерывное положительное давление в дыхательных путях

Детям, находящимся на ИВЛ, традиционно проводится рентгенография лёгких и компьютерная томография грудной клетки. Но более структурная визуализация лёгких делается с помощью компьютерной томографии высокого разрешения. На классических рентгенограммах «новое» БЛД характеризуется уменьшением кистозных участков [9,11,12]. В то время как сканирование на компьютерной томографии высокого разрешения «новой» БЛД выявляет различные аномалии, такие как: линейные и субплевральные треугольные затемнения, снижение лёгочной аттенуации (на вдохе и/или выдохе), утолщение бронхиальной стенки, бронх/бронхиола: соотношения диаметров артерий, буллы, эмфиземы, коллапс/консолидации и бронхоэктазы [9,10].

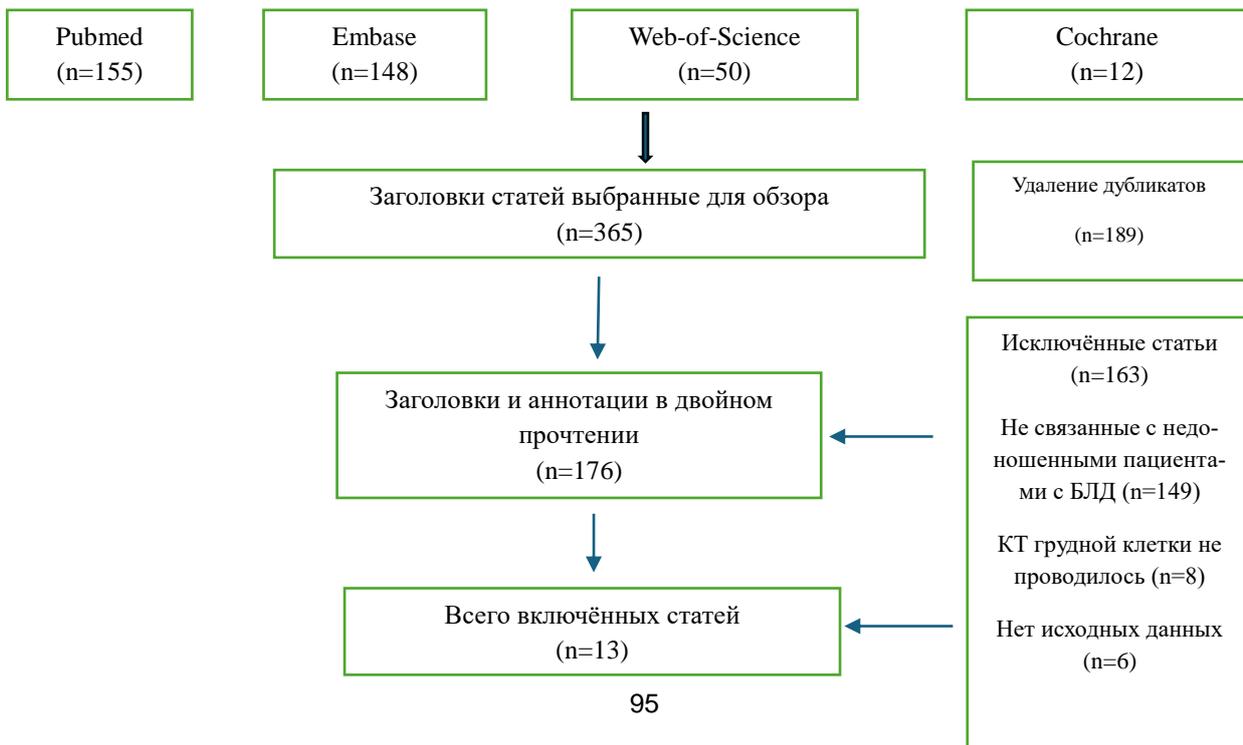
Этот систематический обзор описывает анализ литературы доступной авторам в настоящее время, в которой представлены результаты визуализации лёгких с помощью компьютерной томографии высокого разрешения у пациентов с БЛД.

Цель исследования. Основной целью данного обзора был анализ балльных систем оценки органов грудной клетки на КТВР у пациентов с БЛД, а также определение основных структурных аномалий паренхимы лёгких, связанные с БЛД, и оценка их клинических проявлений.

Материалы и методы исследования. Был проведён систематический поиск литературы, в соответствии с принципами PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), по поводу применения КТВР у пациентов с БЛД. Поиск проводился в библиотеках Medline (PubMed), Embase, Web-of-Science, TRIP-database, Cochrane, Google Scholar. Ключевыми словами были: «бронхолёгочная дисплазия», «визуализация», «диагностическая визуализация», «КТ», «компьютерная томография», «HRCT», «компьютерная томография высокого разрешения». Этот поиск был проведён в январе 2024 года, двумя клиническими экспертами независимо, одновременно. Для отчёта считались подходящими пациенты любого возраста, со слабой, средней и тяжёлой степенью БЛД, которым проводилась КТВР. Также для этого исследования использовались другие обзоры для получения дополнительной информации.

Стратегия поиска.

Первоначальный поиск позволил выявить 365 публикаций, никаких ограничений по языку и типу документа не было. После прочтения названий статей и абстрактов было отобрано 176 статей. При обзоре полнотекстовых статей был сделан акцент на исследования, в которых были описаны результаты КТВР у пациентов с БЛД. Окончательно было отобрано 13 статей для систематического обзора.



Результаты. Всего авторами статьи было включено 13 оригинальных полнотекстовых статей, опубликованных за последние 17 лет. Средний возраст, когда проводилась компьютерная томография грудной клетки варьировался от 36 недель постменструального возраста до 33 лет. В таблице 2 представлены все 13 статей, включённых в обзор.

Таблица 2 - Описание исследований

	Дизайн исследования	Исследуемая популяция (период, место)	Критерии включения	Критерии исключения	Возраст на момент проведения КТ
Akcan et al. (2022) [21]	обсервационное	Университет Акдениз (AUFM) Анталия	случаи, у которых в неонатальном периоде был диагностирован БЛД	врождённый порок сердца, случаи с лёгкой клинической оценкой	постнатальный возраст 6 и 12 месяцев
Yao et al. (2022) [22]	ретроспективное	2013–2020 Китай	≤ 32 недели гестации с диагнозом БЛД	тяжёлые лёгочные инфекции и врождённый порок сердца, после РМА 50 недель	40 и 50 недель ПМВ
Sung et al. (2018) [23]	ретроспективное	Январь и декабрь 2008 Южная Корея	недоношенные дети с диагнозом БЛД	врождённые аномалии, врождённые инфекции, которые умерли до постановки диагноза БЛД, 50 недель РМА	36 недель ПМВ
Ronkainen et al. (2018) [24]	обсервационное	Не сообщается	<32 недель гестации	Не сообщается	Не сообщается
van Mastrigth (2017) [25]	обсервационное	Сентябрь 2013 Нидерланды	≤32 недель гестационного возраста (ГВ) с тяжёлой формой БЛД	врождённые заболевания	6 месяцев скорректированный возраст
Caskey (2016) [26]	Случай-контроль	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается	24,4 (3,5)'
Shin et al. (2013) [27]	проспективное	2006–2008 Южная Корея	<36 недель гестационного возраста Масса при рождении <1500 г, БЛД	врождённая деформация грудной клетки или масса, врождённый порок сердца, перенесённая операция на лёгких или серьёзная лёгочная инфекция	39,1 неделя ПМВ (диапазон, 34,9–54,7 недель ПМВ)
la Tour et al. (2013) [28]	ретроспективное	1998 и 2007 Швейцария	<37 недель гестации, диагноз умеренный/тяжёлый БЛД	Не сообщается	14,6 месяцев (1,5–53,7) месяцев
Wong et al. (2011) [29]	обсервационное	1980–1988 Австралия	Вес при рождении <1500 г	Умственное нарушение	20 лет (диапазон 18–33)
Sarriae et al. (2011) [30]	Случай-контроль	США	24–29 недели, БЛД	Врождённое кардиореспираторное заболевание	CLDI: 12 (5–18) месяцев
Aukland et al. (2009) [31]	проспективное	1982–1985 (первая когорта) и 1991–1992 (вторая когорта) Норвегия	<28 недель или с массой тела при рождении (1000 г)	Не сообщается	Первая когорта: 16–20' Вторая когорта: 10–11'
Ochiai et al. (2008) [32]	проспективное	1998–2001, Япония	<37 гестационный возраст, БЛД	Врождённые заболевания дыхательной системы	41 неделя, 6 дней РМА (диапазон, 34 недели, 0 дней ПМВ до 72 недель, 3 дней ПМВ)
Mahut et al. (2007) [33]	ретроспективное	1999–2001 Франция	БЛД с неконтролируемыми респираторными симптомами	Не сообщается	16,0 (3,2) месяцев (диапазон 10,6–20,2 месяцев)

Гестационный возраст пациентов в момент рождения, включённых в исследования варьировался от 25.7 до 30 ± 2.9 недель, вес при рождении отмечался от 740 до 1372 ± 784 г., количество дней на ИВЛ рассчитывалось от 0,9 до 30 ± 16 (Таблица3).

Таблица 3 - Изложены основные вводные характеристики пациентов, включённых в данный обзор

	Все младенцы	Гестационный возраст (недели), средний	Вес при рождении	Продолжительность искусственной вентиляции лёгких (дни)	Медиана (диапазон) дней кислородной терапии
Akcan et al. (2022) [21]	28 (20 КТВР)	30 ± 2.9	1372 ± 784	22.9 ± 16	50 ± 16.7
Yao et al. (2022)	81	28.93 ± 2.25	1335.86 ± 456.80		

[22]					
Sung et al. (2018) [23]	101	26.5 ± 1.7 недель	996.4 ± 217.9 г.	17.2 ± 12.1a, с (0–47)	46.5 ± 13.0 (36–79)
Ronkainen et al. (2018) [24]	21	27.9±1.4 (24.9–30.4)	904±230 (445–1,230)	14.8±13.2 (0.3–40.0)	66±31 (28–131)
van Mastrigth (2017) [25]	49	25.7 (24.6–26.3)	760 ± 210	30 ± 16	60 ± 15
Shin et al. (2013) [26]	42	26,3	838г. (диапазон, 490–1500 g)	-	-
Caskey (2016) [27]	25	26,8 ± 2,3 недель	866 ± 255г.		
la Tour et al. (2013) [28]	19	26.1 (24.3–33.3)	740г. (510–1,370)		
Wong et al. (2011) [29]	51	27 недель (диапазон 24–31)	900г. (диапазон 565–1435).		93 (50–374)
Sarriae et al. (2011) [30]	39 BPD	24–29 недель	870 (490–1440)	26 (0–83)	86.2 (28–170)
Aukland et al. (2009) [31]	74 (56 БЛД)	28.1 (1.2) 26.5 (1.4) 26.3(1.5)	1121.4 (160.6) 968.0 (201.3) 852.4 (169.7)	0.9 (0–4.8) 8.9 (0–40.0) 20.5 (1.7–54.5)	10 (1–25) 45 (28–71) 103 (55–257)
Ochiai et al. (2008) [32]	42	26.3	829 (484 to 1430)	23.5(0 to 212)	74.5 (3 to 1460)
Mahut et al. (2007) [33]	41	27.2 (0.2)	914 (37)	29.5 (0.4)	68 (6)

В четырёх исследованиях использовались оригинальные балльные системы для оценки лёгких на КТВР. В одном исследовании авторы модифицировали одну из систем оценки лёгких на КТВР [23]. Больше всего была популярна система оценки лёгких на КТВР, предложенная Aukland et al. (2009) [31], она была использована в большинстве исследований, включённых в данный обзор [20,24,28,29]. В ней оценивался каждый сегмент лёгкого по 9 признакам и в зависимости от наличия признака от 1 до 6 баллов, максимально возможный балл был равен 50. В системе оценки лёгких Ochiai et al. (2008) [32] каждая доля лёгкого оценивалась по 4 основным категориям и 9 подкатегориям с максимальным баллом 18. Эту шкалу использовали в двух исследованиях, включённых в данный обзор [21,31]. В системе оценки Shin et al. (2013) [27] каждый сегмент лёгкого оценивался по двум категориям: гиперэрация и паренхиматозные поражения; и по 7 подкатегориям с максимальным баллом 36. В исследовании van Mastrigth (2017) [25] использовался морфологический анализ Perth-Rotterdam Annotated Grid Morphometric Analysis (PRAGMA), разработанный в результате систематического обзора van Mastrigth (2016) [10]. Согласно этой шкале, оценивается каждая доля лёгкого по основным трём параметрам: гипонаттенуация (мозаичная перфузия, эмфизема, буллы), гиператтенуация (линейные и/или субплевральные треугольные затемнения, утолщение перегородок, консолидации, ателектаз) и утолщение бронхиальной стенки. Оценка PRAGMA-BPD для каждой категории проводится в процентах или миллилитрах (мл/%) от общего объёма. В исследовании Mahut et al. (2007) [33] была использована описательная балльная система.

Во всех включённых в обзор статьях описывались патологические находки на КТВР, как в раннем детском возрасте, так и у детей школьного возраста и взрослых. Было установлено, что тяжёлое течение БЛД коррелировалось с увеличением аномалий на КТВР. В частности, в статье Akcan et al. (2022) [21] было представлено, что у пациентов разница между средней и тяжёлой степенью БЛД на КТВР была незначительна ($p=0,620$). В то время как, в исследовании Ronkainen et al. (2018) [24], в котором исследовались дети школьного возраста, была показана значительная разница баллов КТВР между пациентами в группе лёгкой и тяжёлой форм БЛД ($p=0,014$). Что касается результатов балльной системы оценки лёгких на КТВР, то в восьми исследованиях, включённых в данный обзор, они были доступны. Наиболее частыми изменениями паренхимы лёгких на КТВР, связанные с БЛД, были линейные затемнения, треугольные субплевральные затемнения (таблица 4). В исследовании Sarriae et al. (2011) [30], где делается акцент на наиболее частые поражения на КТВР, такие как: треугольные субплевральные затемнения (89%), мозаичная аттенуация (82%) и утолщение бронховаскулярного компонента (79%), количество баллов оценки лёгких на КТВР было достоверно выше у пациентов в группе с БЛД, чем в контрольной группе (9.15 против 0.93; $p=0.000$). Схожие выводы были представлены в статье Wong et al. (2011) [29], где наиболее частые КТВР признаки были: субплевральные треугольные затемнения (в 48 случаях (94%)) и линейные затемнения (в 46 случаях (90%)), средний балл КТВР составил 24,7 (95% ДИ, 20.8–30.5), из которых субплевральные треугольные затемнения составили 7,71 балл, линейные затемнения 4,47 балла, «воздушные ловушки» 3,81 балла, эмфизема 5,41 балла. Эти же авторы выявили умеренную корреляцию между эмфиземой и количеством поражённых бронхолёгочных сегментов ($R_2 = 0,231$). Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод, что наиболее частыми патологическими изменениями на КТВР при БЛД, независимо от возраста исследуемых, были: треугольные субплевральные и линейные затемнения, а редко встречающимися изменениями были: бронхоэктазы, перибронхиальные утолщения, коллапс/консолидации (таблица 4, таблица 5). Наибольший балл на КТВР получили: треугольные субплевральные затемнения (7,71), линейные затемнения (4.35 ± 1.83, 4,47, 5.0 ± 1.1), снижение лёгочной аттенуации: гипонаттенуация («мозаичная перфузия») на вдохе (3.05 ± 2.38, 2.1 ± 1.3), (таблица 4). Наименьшие баллы, полученные на компьютерной томографии, были: бронх/бронхиола: соотношение диаметров артерий (0.02±0.11), перибронхиальные утолщения (0.15 ± 0.55, 0.62±1.32, 0.7 ± 1.0), бронхоэктазы (0.7 ± 1.41, 0.8 ± 0.9), (таблица 4).

Клинические показатели и системы оценки лёгких на КТВР у пациентов с БЛД.

В отношении взаимосвязи балльной системы оценки лёгких на КТВР и клиническими показателями, было показано, что высокий балл КТВР был при тяжёлой степени БЛД ($P 0.02$) [32]. Конкретно, в статье Aukland et al. (2009) [31]

было установлено, что у пациентов с умеренным и тяжёлым БЛД в анамнезе, в сравнении с отсутствием или лёгкой степенью БЛД, общий балл КТВР был выше на момент исследования (среднее 3.0 против 5.2, $p = 0.009$). Значение количества дней на аппарате ИВЛ и кислородная терапия имели влияние на балл КТВР (количество дней лечения, с помощью аппарата ИВЛ ($b = 0.060$; 95% ДИ 0.005 to 0.115) и количество дней кислородной терапии ($b = 0.029$; 95% ДИ 0.012 to 0.045), соответственно) [31]. Т. е. 10 дней на ИВЛ повышали общий балл на 1,1 пункт, и 4 недели кислородной терапии на 1 пункт [17]. В исследовании Shin et al. (2013) [27] также отмечалось, что количество баллов на КТВР было выше у детей, которым требовалось больше дней кислорода ($p = 0.0071$ и $p = 0.0155$, соответственно). Что касается влияния гестационного возраста на количество баллов КТВР, было представлено, что увеличение гестационного возраста на 1 неделю и веса при рождении на 100 г связано с более высоким: общим объёмом лёгких на КТВР (β коэффициент [95% ДИ]: 1.86 [0.15, 3.57] и 0.99 [0.06, 1.92]) и нормальным объёмом лёгких (β коэффициент [95% ДИ]: 2.03 [0.41, 3.65] и 1.05 [0.17, 1.94]), меньшей гипоаттенуацией ($-4.3[-7.70, -0.90]\%$ и $-2.5 [-4.4, -0.70]\%$) [15]. К тому же увеличение гестационного возраста на 1 неделю снижала балл КТВР на 0,7 пункта, а прирост веса на 100 г при рождении, снижали общий балл КТВР на 0,4 пункта [31]. В отношении связи ИВЛ и оксигенотерапии с оценкой лёгких на КТВР, то наличие признака гиперэрации на КТВР достоверно коррелировалось с продолжительностью назальной прерывистой принудительной вентиляции (NIMV) ($r = 0,283$, $P = 0,005$), а показатели паренхимы коррелировались с продолжительностью ИВЛ ($r = 0,283$, $P = 0,005$) [23]. В добавок, число субплевральных затемнений и ограниченных линейных затемнений коррелировало с длительностью кислородной экспозиции ($r = 0,379$, $p < 0,02$ и $r = 0,339$, $p = 0,03$), соответственно и с постменструальным возрастом в конце оксигенации ($r = 0,431$, $p < 0,005$ и $r = 0,372$, $p < 0,02$, соответственно) [33]. Кроме того, среди пациентов с БЛД общий балл КТВР больше всего коррелировал с днями дополнительного кислорода [19]. В то же время, есть исследования, где корреляция между продолжительностью искусственной вентиляции и суммарными баллами КТВР не была значимой (соответственно $r = 0.408$ и $r = -0.196$ для продолжительности оксигенации, $p = 0.836$ и $r = -0.05$ для продолжительности искусственной вентиляции лёгких) [21]. Количество треугольных субплевральных затемнений было единственным параметром на КТВР, который достоверно отличал детей с умеренным или тяжёлым БЛД от детей с лёгким БЛД (1,5 (0,3) против 0,8 (0,2) соответственно) [33].

Таблица 4 - Баллы на КТВР

	Линейные затемнения	Треугольные субплевральные затемнения	Снижение лёгочной аттенуации: гипоаттенуация («мозаичная перфузия») на вдохе	Снижение лёгочной аттенуации: гипоаттенуация («воздушная ловушка») на выдохе	Бронх/бронхиола: соотношение диаметров артерий	Бронхоэктазии	Перибронхиальное утолщение	Буллы	Коллапс/консолидация	Всего
Akcan et al. (2022) [21]										18,23 ± 5,76
Yao et al. (2022) [22]	4.35 ± 1.83		3.05 ± 2.38			0.7 ± 1.41	0.15 ± 0.55	3.14 ± 2.35	2.7 ± 2.32	
Sung et al. (2018) [23]	5.0 ± 1.1		2.1 ± 1.3	1.76 ± 1.7		0.8 ± 0.9	0.7 ± 1.0	1.7 ± 1.5	2.9 ± 1.8	
Ronkainen et al. (2018) [24]		2.31±1.94	0.86±1.78	0.71±1.41	0.02±0.11	0.00±0.00	0.62±1.32	0.10±0.34	0.19±0.68	5.50±7.88
Shin et al. (2013) [27]										20
Wong et al. (2011) [29]	4,47	7,71		3,81				5,41		24,7
Sarriae et al. (2011) [30]										9,15
Auckland et al. (2009) [31]										3,6

В некоторых статьях нам были не доступны данные балльных систем оценки лёгких на КТ, но были данные по количеству (в процентах) пациентов с различными патологическими изменениями на КТВР (таблица 5). В статье A.T. La Tour et al. (2013) [28] у годовалых детей с БЛД, было отмечено, что при тяжёлой степени БЛД характерны следующие изменения: линейные и субплевральные затемнения (70,6%), бронхоэктазы (100,0%), эмфизема (80,0%) и области снижения затухания (аттенуации) (84,6%). Кроме того, обнаружение на КТВР областей снижения затухания (аттенуации) было значительно больше при тяжёлой степени БЛД, чем при умеренной (P = 0,046). Схожие выводы определены в статье Mahut et al. (2007) [33], что количество треугольных субплевральных затемнений было единственным параметром на КТВР, который достоверно отличал детей с умеренным или тяжёлым БЛД от детей с лёгким БЛД (1,5 (0,3) против 0,8 (0,2) соответственно).

Таблица 5 - Количественные данные патологий на КТВР

	Линейные затемнения	Треугольные субплевральные затемнения	Снижение лёгочной аттенуации: мозаичная перфузия) на входе	Снижение лёгочной аттенуации: гипонаттенуация («воздушная ловушка») на выдохе	Бронхоэктазии	Перибронхиальные утолщения	Буллы	Эмфизема	Коллапс/консолидации	Выпячивание межреберья	Искажение архитектоники
van Mastrigh (2017) [25]											43 (95,5%)
Caskey (2016) [26]		96/43 (BP D/ no BPD)	17/0	65/30	4/9 1(4%) 2 (9%)	4/9 1(4%) 2 (9%)	22/0 5(22%)	0/4 0(0%) 1(4%)	4 (17%) 1 (4%)		
la Tour et al. (2013) [28]	95	63	88		0						
Wong et al. (2011) [29]	46 (90%)	48 (94%)	31,00 %	65,00 %	8%	12,00 %	18,00 %	47,00 %	20,00 %		
Sarriae et al. (2011) [30]		35 (89)	32 (82)			31(79)	20(51)		28 (71)	20 (51)	
Mahut et al. (2007) [33]	39 (95%)	26 (63%)	(88%)			21(51%)					

Наиболее частыми аномалиями на КТВР являлись: участки гиперэрации (88%), линейные затемнения (95%), треугольные субплевральные затемнения (63%) и буллы (51%) [24]. Авторы подчёркивают, что ни у одного из детей не было бронхоэктазов [24]. Немного отличные результаты были продемонстрированы в статье Yao et al. (2022) [22], где такие изменения в лёгких, как гиподенсные участки (снижение аттенуации), мозаичная аттенуация, линейные затемнения и буллы, более часто ассоциировались с клинической тяжестью БЛД ($r = 0,21$, $p = 0,04$ и $r = 0,31$, $p = 0,01$ и $r = 0,55$, $p < 0,01$ и $r = 0,27$, $p = 0,02$, соответственно).

Касательно взрослых пациентов, перенёсших БЛД, субплевральные затемнения и гипонаттенуация на выдохе были наиболее частой патологией, чем у пациентов без БЛД в анамнезе (65% против 30%, 96% против 43%, оба $p < 0,05$) [26]. В исследовании Caskey (2016) [26] у взрослых пациентов, также были измерены функциональные тесты лёгких

и клинические данные пациентов, которые также указывали на наличие респираторных проблем у людей, перенёсших БЛД.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования указывают на эффективность КТВР, как при диагностике БЛД, так и для последующей оценки состояния лёгких. В последние годы в процессе выхаживания недоношенных детей стали меньше использовать искусственную вентиляцию лёгких, стараясь как можно раньше переходить на более низкое давление и снижение концентрации вдыхаемого кислорода (обычно применяется СРАР). Также, почти всем недоношенным новорождённым проводят профилактическое лечение пренатальными кортикостероидами и/или препаратами сурфактанта [34,35,36]. Благодаря такому изменению в процессе выхаживания недоношенных новорождённых течение «новой» БЛД имеет более мягкую форму, хотя периферические аномалии в лёгких, из-за неосуществлённого процесса альвеоляризации (уменьшение количества крупных и зрелых альвеол), сохраняются [37]. Несовременная альвеоляризация приводит к увеличению плотности паренхимы лёгких на КТВР [38]. На КТВР оценка плотности лёгочной паренхимы отражает степень аэрации альвеол, у доношенных новорождённых объём лёгких увеличивается преимущественно за счёт альвеоляризации, в то время как у недоношенных за счёт расширения существующих альвеол [1,10,38].

Хотя в настоящее время не существует общепринятых балльных систем для количественной оценки аномалий развития лёгких у детей с БЛД [9,10], при анализе доступной авторам литературы четыре оригинальные системы оценки органов грудной клетки на КТВР были представлены в данном обзоре. Они все достаточно схожи между собой, т. к. паттерны патологических изменений в лёгких являются общепринятыми. Наиболее часто для оценки КТВР использовалась система, созданная Aukland et al. [31], в которой оценивались такие параметры как: мозаичная перфузия на входе, захват воздуха на выдохе, эмфизема, перибронхиальные утолщения, коллапс/консолидация, буллы, бронх/бронхиола: соотношение диаметров артерий, бронхоэктазы. В исследовании Shin et al. (2013) [27] для оценки КТВР грудной клетки была использована новая система оценки лёгочной аномалии на основе двух критериев: гиперэрация и паренхиматозные поражения. Под шкалой гиперэрации подразумевалось количество гиподенсных участков в лёгких (снижение аттенуации), мозаичной аттенуации и булл. Паренхиматозный показатель рассчитывали как количество сегментов лёгких, имеющих линейные затемнения, сегментарные ателектазы, консолидации или нарушения архитектуры [27]. В статье Ochiai et al. (2008) [32] была также применена новая система оценки КТ органов грудной клетки. Для оценки использовались такие параметры на КТ лёгких как: гиперэкспансия, эмфизема и фиброзные/интерстициальные патологические изменения. Под гиперэкспансией подразумевалось мозаичная аттенуация лёгочных полей и расширение межрёберных промежутков. Эмфизема оценивалась, как количество булл и воздушных кист. В группу фиброзных и интерстициальных изменений включались: аномалии бронховаскулярного пучка, треугольные субплевральные затемнения и консолидации [32]. В исследовании van Mastrigh (2017) [25] для оценки КТВР лёгких использовался морфологический анализ Perth-Rotterdam Annotated Grid Morphometric Analysis (PRAGMA), разработанный и валидированный первоначально для диагностики муковисцидоза [10]. Согласно этой шкале, оцениваются основные три параметра на КТВР: 1. снижение лёгочной аттенуации (blue), (включая - мозаичная перфузия, эмфизема и буллы); 2. затемнения (red), (включая линейные и субплевральные треугольные затемнения) и консолидации (коллапс или ателектаз); 3. утолщение бронхиальной стенки (purple).

На основании данного обзора сделан вывод, что наиболее частыми патологическими изменениями на КТ при БЛД, независимо от возраста исследуемых, последовательно являются: треугольные субплевральные и линейные затемнения, участки гиперэрации, буллы, а наиболее редко встречающимися изменениями были: бронхоэктазы, перибронхиальные утолщения, коллапс/консолидация. Хотя в одной статье Akcan et al. (2022) [21] наименьший счёт баллов КТВР получили треугольные субплевральные затемнения и консолидация, а наиболее частыми поражениями на КТВР были: мозаичный паттерн, буллы, гиперэкспансия («перерасдутие») лёгких. Vanhaverbeke et al (2020) [9] в своём систематическом обзоре разделили системы оценок лёгких на количественные и качественные, в которых балльная система принималась как количественный подход к оценке лёгких на КТ. Ими на основании этого был сделан вывод, что количественная оценка тяжести БЛД с помощью КТВР может обеспечить более точную диагностику состояния паренхимы лёгких у недоношенных детей, чем текущая система определения БЛД, что в последствии позволит оценить результат от конкретных лечебных вмешательств. Авторы данного обзора не разделяли системы оценок на количественные и качественные, а лишь сделали упор на подсчёт патологических изменений в лёгких в тех статьях, где это было доступно, чтобы констатировать наиболее часто встречающийся паттерны, характерные для пациентов с БЛД, независимо от возраста на момент исследования. Большинство публикаций за последние годы свидетельствуют о том, что лёгкие частично растут за счет процесса неоальвеоляризации в детстве и подростковом возрасте. Эти процессы имеют важное значение, поскольку развивающиеся лёгкие обладают потенциалом для восстановления после травм в раннем возрасте и хорошо реагируют на новые методы лечения, направленные на альвеогенез. [39]. Соответственно, раннее выявление БЛД с использованием КТВР и, начало незамедлительной индивидуальной терапии, будет способствовать предотвращению дальнейшего развития данной патологии у новорождённых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Компьютерная томография высокого разрешения может предоставить более объективные и окончательные доказательства структурного повреждения лёгких, которые могут быть использованы для оценки исходов будущих вмешательств и в качестве референсного диапазона значений изображений лёгких у пациентов с БЛД. Также компьютерная томография обеспечивает необходимую информацию, как для оценки текущего статуса заболевания, так и для прогнозирования клинической тяжести данной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Jobe AH, Bancalari E Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*2001; 163:1723–9. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2011060 pmid:11401896.
- 2 World Health Organization (2020) Preterm birth: key facts. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
- 3 Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*1967; 276:357–68. doi:10.1056/NEJM196702162760701 pmid:5334613
- 4 Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sanchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD, for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. 2010. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 126:443–456. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 5 Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJK, Mathews TJ. 2013. Births: final data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 62:1–69. [PubMed] [Google Scholar]
- 6 Siffel C, Kistler K.D, Lewis J.F.M, Sarda S.P. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 1–11
- 7 Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med.* 2018 Feb 20;16(1):36. doi: 10.1186/s12967-018-1417-7. PMID: 29463286; PMCID: PMC5819643.
- 8 Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014 Mar;100(3):145–57. doi: 10.1002/bdra.23235. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24639412; PMCID: PMC8604158.
- 9 Vanhaverbeke K, Van Eyck A, Van Hoorenbeeck K, et al Lung imaging in bronchopulmonary dysplasia: a systematic review. *Respir Med*2020; 171:106101. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106101 pmid:32799061
- 10 van Mastrigt E, Logie K, Ciet P, et al. Lung CT imaging in patients with bronchopulmonary dysplasia: a systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 51:975–986.
- 11 Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006 Aug;30(4):179–84. doi: 10.1053/j.semperi.2006.05.004. PMID: 16860157.
- 12 Stenmark KR, Abman SH. Lung vascular development: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Annu Rev Physiol.* 2005; 67:623–661. [PubMed] [Google Scholar]
- 13 Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, Ment LR, Gruen JR, Neonatal Genetics Study Group. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics.* 2006; 117:1901–6.
- 14 Wang H, St Julien KR, Stevenson DK, Hofmann TJ, Witte JS, Lazzeroni LC, Krasnow MA, Quaintance CC, Oehlert JW, Jelliffe-Pawlowski LL, Gould JB, Shaw GM, O'Brodovich HM. A genome-wide association study (GWAS) for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2013; 132:290–7.
- 15 Morrow LA, Wagner BD, Ingram DA, Poindexter BB, Schibler K, Cotten CM, Dagle J, Sontag MK, Mourani PM, Abman SH. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017. <https://doi.org/10.1164/rccm.201612-2414oc> (Epub Mar 1).
- 16 Ballard AR, Mallett LH, Pruszynski JE, Cantey JB. Chorioamnionitis and subsequent bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth weight infants: a 25-year cohort. *J Perinatol.* 2016; 36:1045–8.
- 17 Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and metaanalysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97: F8–17.
- 18 Metcalfe A, Lisonkova S, Sabr Y, Stritzke A, Joseph KS. Neonatal respiratory morbidity following exposure to chorioamnionitis. *BMC Pediatr.* 2017; 17:128.
- 19 Eriksson L, Haglund B, Odland V, Altman M, Ewald U, Kieler H. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr.* 2015; 104:259–63.
- 20 Wu KY, Jensen EA, White AM, Wang Y, Biko DM, Nilan K, Fraga MV, Mercer-Rosa L, Zhang H, Kirpalani H. Characterization of Disease Phenotype in Very Preterm Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun 1;201(11):1398–1406. doi: 10.1164/rccm.201907-13420C. PMID: 31995403; PMCID: PMC7258644.
- 21 Akcan AB, Oygucu SE, Arslan AG, Özel D, Oygür N. High-Resolution Computed Tomography Scores in Cases of Bronchopulmonary Dysplasia. *Biomed Res Int.* 2022 Feb 7; 2022:5208993. doi: 10.1155/2022/5208993. PMID: 35178448; PMCID: PMC8844384.
- 22 Yao Q, Shen QL, Huang GY, Hu XH. Relationship between bronchopulmonary dysplasia phenotypes with high-resolution computed tomography score in early preterm infants. *Front Pediatr.* 2022 Sep 20; 10:935733. doi: 10.3389/fped.2022.935733. PMID: 36204662; PMCID: PMC9530466
- 23 Sung T-J, Hwang SM, Kim MY, Park SG, Choi KY. Relationship between clinical severity of “new” bronchopulmonary dysplasia and HRCT abnormalities in VLBW infants. *Pediatric Pulmonology.* 2018; 53: 1391–1398. <https://doi.org/10.1002/ppul.24121>
- 24 Ronkainen E, Perhoma M, Mattila L, Hallman M, Dunder T. Structural pulmonary abnormalities still evident in schoolchildren with new bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology.* 2018; 113: 122–130
- 25 van Mastrigt E, Kakar E, Ciet P, et al. Structural and functional ventilatory impairment in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*2017; 52:1029–37. doi:10.1002/ppul.23696 pmid:28672085
- 26 Caskey S, Gough A, Rowan S, Gillespie S, Clarke J, Riley M, et al. Structural and functional lung impairment in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13: 1262–1270
- 27 Shin SM, Kim WS, Cheon JE, et al. Bronchopulmonary dysplasia: new high resolution computed tomography scoring system and correlation between the high resolution computed tomography score and clinical severity. *Korean J Radiol*2013; 14:350–60. doi:10.3348/kjr.2013.14.2.350 pmid:23483104

- 28 Tonson La Tour A, Spadola L, Sayegh Y, Combescure C, Pfister R, Barazzone Argiroffo C, et al. Chest CT in bronchopulmonary dysplasia: clinical and radiological correlations. *Pediatr. Pulmonol.* 2013; 48: 693–698
- 29 Wong P, Murray C, Louw J, French N, Chambers D. Adult bronchopulmonary dysplasia: computed tomography pulmonary findings. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2011; 55: 373–378
- 30 Sarria E.E, Mattiello R, Rao L, Tiller C.K, Poindexter B, Applegate K.E, et al. Quantitative assessment of chronic lung disease of infancy using computed tomography. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 992–999
- 31 Aukland S.M, Rosendahl K, Owens C.M, Fosse K.R, Eide G.E, Halvorsen T. Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme preterm birth. *Thorax.* 2009; 64: 405–410
- 32 Ochiai M, Hikino S, Yabuuchi H, et al. A new scoring system for computed tomography of the chest for assessing the clinical status of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*2008; 152:90-5, 95.e1-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.05.043 pmid:18154907
- 33 Mahut B, De Blic J, Emond S, Benoist M.R, Jarreau P.H, Lacaze-Masmonteil T, et al. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92: 459–464
- 34 Khetan R., Hurley M., Spencer S., Bhatt J. M. Bronchopulmonary dysplasia within and beyond the neonatal unit. *Advances in Neonatal Care.* 2016;16(1):17–25. doi: 10.1097/ANC.0000000000000251. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 35 Bancalari E., Claire N., Sosenko I. R. S. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in Neonatology* . 2003;8(1):63–71. doi: 10.1016/S1084-2756(02)00192-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 36 Kobr J, Kuntscher V, Molacek J, Hes O, Pizingerova K, Kocova J, Topolcan O. Difuse alveolar damage due to inappropriate strategy of mechanical ventilation in an experimental porcine model. *In Vivo.* 2010; 24:699–704.
- 37 Tsai Y.S, Liu Y.S, Shih Y.H, Chuang M.T, Lin Y.J, Lin C.H, et al. Lung density standard deviations obtained using high-pitch dual-source computed tomography are valid predictors of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Clin Imaging [Internet].* 2016; 40 (Available from:): 594–600 <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2016.02.010>
- 38 Fontijn S, Balink SJA, Bonte M, Andrinopoulou ER, Duijts L, Kroon AA, Ciet P, Pijnenburg MW. Chest computed tomography in severe bronchopulmonary dysplasia: Comparing quantitative scoring methods. *Eur J Radiol.* 2023 Dec; 169:111168. doi: 10.1016/j.ejrad.2023.111168. Epub 2023 Oct 24. PMID: 37897957.
- 39 Abman SH, Bancalari E, Jobe A. The evolution of bronchopulmonary dysplasia after 50 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195:421–4.

REFERENCES

- 1 Jobe AH, Bancalari E Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*2001; 163:1723–9. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2011060 pmid:11401896.
- 2 World Health Organization (2020) Preterm birth: key facts. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
- 3 Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*1967; 276:357-68. doi:10.1056/NEJM196702162760701 pmid:5334613
- 4 Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sanchez PJ, O’Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD, for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. 2010. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 126:443–456. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 5 Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJK, Mathews TJ. 2013. Births: final data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 62:1–69. [PubMed] [Google Scholar]
- 6 Siffel C, Kistler K.D, Lewis J.F.M, Sarda S.P. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 1–11
- 7 Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med.* 2018 Feb 20;16(1):36. doi: 10.1186/s12967-018-1417-7. PMID: 29463286; PMCID: PMC5819643.
- 8 Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014 Mar;100(3):145-57. doi: 10.1002/bdra.23235. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24639412; PMCID: PMC8604158.
- 9 Vanhaverbeke K, Van Eyck A, Van Hoorenbeeck K, et al Lung imaging in bronchopulmonary dysplasia: a systematic review. *Respir Med*2020; 171:106101. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106101 pmid:32799061
- 10 van Mastrigt E, Logie K, Ciet P, et al. Lung CT imaging in patients with bronchopulmonary dysplasia: a systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 51:975–986.
- 11 Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006 Aug;30(4):179-84. doi: 10.1053/j.semperi.2006.05.004. PMID: 16860157.
- 12 Stenmark KR, Abman SH. Lung vascular development: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Annu Rev Physiol.* 2005; 67:623–661. [PubMed] [Google Scholar]
- 13 Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, Ment LR, Gruen JR, Neonatal Genetics Study Group. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics.* 2006; 117:1901–6.
- 14 Wang H, St Julien KR, Stevenson DK, Hofmann TJ, Witte JS, Lazzaroni LC, Krasnow MA, Quaintance CC, Oehlert JW, Jelliffe-Pawlowski LL, Gould JB, Shaw GM, O’Brodoovich HM. A genome-wide association study (GWAS) for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2013; 132:290–7.
- 15 Morrow LA, Wagner BD, Ingram DA, Poindexter BB, Schibler K, Cotten CM, Dagle J, Sontag MK, Mourani PM, Abman SH. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017. <https://doi.org/10.1164/rccm.201612-2414oc> (Epub Mar 1).
- 16 Ballard AR, Mallett LH, Pruszyński JE, Cantey JB. Chorioamnionitis and subsequent bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth weight infants: a 25-year cohort. *J Perinatol.* 2016; 36:1045–8.

- 17 Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and metaanalysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97: F8–17.
- 18 Metcalfe A, Lisonkova S, Sabr Y, Stritzke A, Joseph KS. Neonatal respiratory morbidity following exposure to chorioamnionitis. *BMC Pediatr.* 2017; 17:128.
- 19 Eriksson L, Haglund B, Odland V, Altman M, Ewald U, Kieler H. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr.* 2015; 104:259–63.
- 20 Wu KY, Jensen EA, White AM, Wang Y, Biko DM, Nilan K, Fraga MV, Mercer-Rosa L, Zhang H, Kirpalani H. Characterization of Disease Phenotype in Very Preterm Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun 1;201(11):1398–1406. doi: 10.1164/rccm.201907-13420C. PMID: 31995403; PMCID: PMC7258644.
- 21 Akcan AB, Oygucu SE, Arslan AG, Özel D, Oygür N. High-Resolution Computed Tomography Scores in Cases of Bronchopulmonary Dysplasia. *Biomed Res Int.* 2022 Feb 7; 2022:5208993. doi: 10.1155/2022/5208993. PMID: 35178448; PMCID: PMC8844384.
- 22 Yao Q, Shen QL, Huang GY, Hu XH. Relationship between bronchopulmonary dysplasia phenotypes with high-resolution computed tomography score in early preterm infants. *Front Pediatr.* 2022 Sep 20; 10:935733. doi: 10.3389/fped.2022.935733. PMID: 36204662; PMCID: PMC9530466
- 23 Sung T-J, Hwang SM, Kim MY, Park SG, Choi KY. Relationship between clinical severity of “new” bronchopulmonary dysplasia and HRCT abnormalities in VLBW infants. *Pediatric Pulmonology.* 2018; 53: 1391–1398. <https://doi.org/10.1002/ppul.24121>
- 24 Ronkainen E, Perhoma M, Mattila L, Hallman M, Dunder T. Structural pulmonary abnormalities still evident in schoolchildren with new bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology.* 2018; 113: 122–130
- 25 van Mastrigt E, Kakar E, Ciet P, et al. Structural and functional ventilatory impairment in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52:1029–37. doi:10.1002/ppul.23696 pmid:28672085
- 26 Caskey S, Gough A, Rowan S, Gillespie S, Clarke J, Riley M, et al. Structural and functional lung impairment in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13: 1262–1270
- 27 Shin SM, Kim WS, Cheon JE, et al. Bronchopulmonary dysplasia: new high resolution computed tomography scoring system and correlation between the high resolution computed tomography score and clinical severity. *Korean J Radiol* 2013; 14:350–60. doi:10.3348/kjr.2013.14.2.350 pmid:23483104
- 28 Tonson La Tour A, Spadola L, Sayegh Y, Combescure C, Pfister R, Barazzone Argiroffo C, et al. Chest CT in bronchopulmonary dysplasia: clinical and radiological correlations. *Pediatr. Pulmonol.* 2013; 48: 693–698
- 29 Wong P, Murray C, Louw J, French N, Chambers D. Adult bronchopulmonary dysplasia: computed tomography pulmonary findings. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2011; 55: 373–378
- 30 Sarria E.E, Mattiello R, Rao L, Tiller C.K, Poindexter B, Applegate K.E, et al. Quantitative assessment of chronic lung disease of infancy using computed tomography. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 992–999
- 31 Aukland S.M, Rosendahl K, Owens C.M, Fosse K.R, Eide G.E, Halvorsen T. Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme preterm birth. *Thorax.* 2009; 64: 405–410
- 32 Ochiai M, Hikino S, Yabuuchi H, et al. A new scoring system for computed tomography of the chest for assessing the clinical status of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2008; 152:90-5, 95.e1-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.05.043 pmid:18154907
- 33 Mahut B, De Blic J, Emond S, Benoist M.R, Jarreau P.H, Lacaze-Masmonteil T, et al. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92: 459–464
- 34 Khetan R, Hurley M, Spencer S, Bhatt J. M. Bronchopulmonary dysplasia within and beyond the neonatal unit. *Advances in Neonatal Care.* 2016;16(1):17–25. doi: 10.1097/ANC.0000000000000251. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 35 Bancalari E, Claire N, Sosenko I. R. S. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in Neonatology .* 2003;8(1):63–71. doi: 10.1016/S1084-2756(02)00192-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 36 Kobr J, Kuntscher V, Molacek J, Hes O, Pizingerova K, Kocova J, Topolcan O. Difuse alveolar damage due to inappropriate strategy of mechanical ventilation in an experimental porcine model. *In Vivo.* 2010; 24:699–704.
- 37 Tsai Y.S, Liu Y.S, Shih Y.H, Chuang M.T, Lin Y.J, Lin C.H, et al. Lung density standard deviations obtained using high-pitch dual-source computed tomography are valid predictors of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Clin Imaging [Internet].* 2016; 40 (Available from:): 594-600 <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2016.02.010>
- 38 Fontijn S, Balink SJA, Bonte M, Andrinopoulou ER, Duijts L, Kroon AA, Ciet P, Pijnenburg MW. Chest computed tomography in severe bronchopulmonary dysplasia: Comparing quantitative scoring methods. *Eur J Radiol.* 2023 Dec; 169:111168. doi: 10.1016/j.ejrad.2023.111168. Epub 2023 Oct 24. PMID: 37897957.
- 39 Abman SH, Bancalari E, Jobe A. The evolution of bronchopulmonary dysplasia after 50 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195:421–4.

Автордардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы- мәлімделген жоқ.

Бұл материал бұрын басқа басылымдарда жариялауға ұсынылмаған және басқа баспалардың қарауында болмаған. Бұл жұмыс барысында бөгде ұйымдар немесе медициналық өкілдер тарапынан қаржыландыру болған жоқ.

Қаржыландыру- жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов- не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находился на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование- не проводилось.

Authors' contribution. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously declared for publication in other publications and was not under consideration by other publishers. There was no funding from third-party organizations or medical agencies for this work.

Funding – no funding was provided.

Сведения об авторах:

№	ФИО	Должность/место работы	Телефон	Эл. Почта
1	Алматова Венера Муқановна	Астана медицина университетің, академик Ж.Х.Хамзабаев аттыңдығы ғылым-зерттеу институтың ассистенті	+77771806144	naite07@mail.ru
2	Абдрахманова Жанар Сағатбековна	Астана медицина университетің, академик Ж.Х.Хамзабаев аттыңдығы ғылым-зерттеу институтың профессоры	+77015360031	zhanna-ayan@rambler.ru
	Нурбакыт Ардак	ҚР ДСМ "Қурортология және медициналық оңалту ғылыми-зерттеу институты" ШЖҚ РМК	+77773938557	ardaknur@mail.ru



Получена: 08.08.2024/ Принята: 05.09.2024/ Опубликовано online: 28.09.2024

УДК 338.246.025:334.012.64(574)

DOI: [10.26212/2227-1937.2024.72.27.014](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2024.72.27.014)

М. Алимбетова^{1,3} ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0397-2501>

К. Куракбаев¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8117-6846>

Ж.Исмаилов^{2,3}, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3093-7331>

Э. Берикова³, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7158-1138>

¹Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Казахстан

²«Международная академия медицины и наук», Алматы, Казахстан

³Алматинская многопрофильная клиническая больница, Алматы, Казахстан

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ГОСУДАРСТВЕННО-ЧАСТНОГО ПАРТНЕРСТВА В МИРЕ И ПО РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Введение. За последнее десятилетие использование государственно-частного партнерства (ГЧП) во всем мире значительно возросло. Тем не менее, вопрос о предполагаемых выгодах и реальных результатах от их внедрения остается предметом обсуждений и научных споров. Многочисленные исследования подчеркивают различные преимущества и вызовы, связанные с реализацией проектов ГЧП, указывая на необходимость дальнейшего анализа и адаптации подходов в разных странах и контекстах.

Цель исследования: Изучить опыт реализации проектов государственно-частного партнерства в мировой практике и в Республике Казахстан, а также оценить влияние и потенциал таких проектов в рамках национальной экономики.

Материалы и методы. Стратегия поиска. Были изучены статьи, находящиеся в открытом доступе, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем глубиной за последние 25 лет: Pubmed, Medline, Google Scholar, Mendeley, EMBASE, ClinicalTrial, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Elibrary, CyberLeninka

Результаты. По запросу было найдено 156 публикаций, критериям включения соответствовали 99 из них. Анализ международной литературы показал важность и результативность применения модели государственно-частного партнерства для многих стран особенно со средним и низким уровнем дохода. Оценено улучшение показателей работы больниц и работы, оказываемой на уровне первичной медико-санитарной помощи, сюда входит не только непосредственная диагностика и лечение, а также профилактика, пропаганда и работа с населением в целом. Выделены индикаторы оценки эффективности государственно-частного партнерства. Изучение доступной литературы в Республике Казахстан практически не дало информации об эффективности уже реализованных проектах государственно-частного партнерства в здравоохранении, основанных на анализе фактических данных, имеющиеся данные в основном имеют обзорный характер. Основа нормативно-правового регулирования государственно-частного партнерства (началась еще с закона «О концессиях» в 2006 году), но в настоящий момент все еще не совершенна и требует усовершенствования.

Заключение. В целом имеются существенные пробелы знаний во многих вопросах регулирования, оценки эффективности и применения различных моделей государственно-частного партнерства, которые все еще требуют изучения.

Ключевые слова: государственно-частное партнерство, стационарная помощь, первичная медико-санитарная помощь, индикаторы, эффективность.

М. Алимбетова^{1,3}, К. Куракбаев¹, Ж.Исмаилов^{2,3}, Э. Берикова³

¹ Қазақстандық медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қ., Қазақстан Республикасы

² «Медициналық ұйымдардың Қазақстандық альянсы» Республикалық қоғамдық бірлестігі», Алматы қ., Қазақстан Республикасы

³ Алматы көпсалалы клиникалық аурухана, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

ӘЛЕМДЕ ЖӘНЕ ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА МЕМЛЕКЕТТІК-ЖЕКЕШЕЛІК ӘРІПТЕСТІКТІ ЕНГІЗУ ТӘЖІРИБЕСІ

Түйін:

Кіріспе. Соңғы онжылдықта мемлекеттік-жекешелік әріптестіктің пайдалану айтарлықтай өсті. Бірақ қазіргі уақытта мемлекеттік-жекешелік әріптестіктің болжамды пайдасы және оларды пайдаланудан алынған пайда туралы мәселе әлі де қиын болып қала береді.

Зерттеу мақсаты: әлемде және Қазақстан Республикасында мемлекеттік-жекешелік әріптестік жобаларын енгізу тәжірибесін зерделеу.

Материалдар мен әдістер. Іздеу стратегиясы. Ашық қолжетімді мақалалар соңғы 25 жыл ішінде тереңдетілген ғылыми жарияланымдар мен мамандандырылған іздеу жүйелерінің келесі дерекқорлары арқылы зерттелді: Pubmed,

Medline, Google Scholar, Mendeley, EMBASE, ClinicalTrial, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Elibrary, CyberLeninka.

Қосылу критерийлері: Дәлелдер деңгейі А, В жарияланымдары: мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және қималық зерттеулер, нақты деректерге негізделген сараптама қорытындылары, мемлекеттік-жекешелік әріптестік бойынша Қазақстан Республикасының нормативтік құжаттары.

Алып тастау критерийлері: қысқа хабарламалар, жарнамалық мақалалар түріндегі сарапшылық пікір.

Зерттеу нәтижелері: Сұраныс бойынша 156 басылым табылды, олардың 99-ы қосу критерийлеріне сәйкес келді. Халықаралық әдебиеттерді талдау көптеген елдер үшін, әсіресе табысы орташа және төмен елдер үшін мемлекеттік-жекешелік әріптестіктің моделін қолданудың маңыздылығы мен тиімділігін көрсетті. Ауруханалар мен алғашқы медициналық-санитарлық көмек деңгейінде көрсетілетін жұмыс көрсеткіштерінің жақсаруы бағаланды, оған тікелей диагностика мен емдеу ғана емес, сонымен қатар профилактика, насихаттау және жалпы Халықпен жұмыс кіреді. мемлекеттік-жекешелік әріптестіктің тиімділігін бағалау индикаторлары бөлінді. Қазақстан Республикасында қолжетімді әдебиеттерді зерделеу іс жүзінде нақты деректерді талдауға негізделген денсаулық сақтауда іске асырылған мемлекеттік-жекешелік әріптестікті жобаларының тиімділігі туралы ақпарат бермеді, қолда бар деректер негізінен шолу сипатына ие. мемлекеттік-жекешелік әріптестіктің нормативтік-құқықтық реттеудің негізі 2006 жылы "Концессиялар туралы" заңнан басталды, бірақ қазіргі уақытта әлі жетілмеген және жетілдіруді қажет етеді.

Қорытынды. Тұтастай алғанда, мемлекеттік-жекешелік әріптестіктің әртүрлі модельдерін реттеу, тиімділігін бағалау және қолданудың көптеген мәселелеріндегі білімнің айтарлықтай олқылықтары әлі де зерттеуді қажет етеді.

Түйінді сөздер: мемлекеттік-жекешелік әріптестік, стационарлық көмек, Алғашқы медициналық-санитарлық көмек, индикаторлары, тиімділігі

M. Alimbetova^{1,3}, K. Kurakbayev¹, Zh. Ismailov^{2,3}, E. Berikova^{2,3}

¹Higher School of Public Health, Almaty, Kazakhstan

²«International Academy of medicine and sciences», Almaty, Kazakhstan

³Almaty Multidisciplinary Clinical Hospital, Almaty, Kazakhstan

EXPERIENCE IN THE IMPLEMENTATION OF PUBLIC-PRIVATE PARTNERSHIPS IN THE WORLD AND THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Abstract

Background. The use of Public-Private Partnerships has increased significantly over the past decade. However, the expected benefits of Public-Private Partnerships and the benefits derived from their use remain a subject of debate.

Purpose of the study. The purpose of this study is to examine the experience of implementing public-private partnership projects in the world and the Republic of Kazakhstan.

Materials and methods of study. Articles in the public domain were studied using the following databases of scientific publications and specialized search engines: Pubmed, Medline, Google Scholar, Mendeley, EMBASE, ClinicalTrial, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Elibrary, and CyberLeninka.

Publications at evidence levels A and B, including meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies, expert reports based on factual data, and regulatory documents of the Republic of Kazakhstan on Public-Private Partnerships, were included.

Expert opinions expressed in short messages and advertising articles were excluded.

Results. A total of 156 publications were found, of which 99 met the inclusion criteria. An analysis of the international literature revealed the importance and effectiveness of the Public-Private Partnership model for many countries, particularly those with middle- and low-income levels. Improvements in hospital performance and primary healthcare services were assessed, including direct diagnosis and treatment, prevention, advocacy, and work with the general population. Indicators for evaluating the effectiveness of Public-Private Partnerships were highlighted.

The study of the available literature in the Republic of Kazakhstan provided limited information on the effectiveness of already implemented Public-Private Partnership projects in healthcare. Based on the analysis of evidence, the available data are primarily of an overview nature. The regulatory framework for Public-Private Partnerships in Kazakhstan began with the law "On Concessions" in 2006, but it is still not perfect and requires improvement.

Conclusion. Overall, significant knowledge gaps persist in many areas related to regulation, efficiency assessment, and the application of various Public-Private Partnership models. Further research is needed to address these gaps.

Keywords: Public-Private Partnership, Hospitalization, Primary Health Care, Indicators, Efficiency.

Введение.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) дала определение системе здравоохранения как «все организации, учреждения и ресурсы, которые занимаются деятельностью в области здравоохранения». Это определение подразумевает всех участников, которые обеспечивают предоставление медицинских услуг, их финансирование и реализацию [1]. Укрепление системы здравоохранения - это достижение доступа, охвата, качества и безопасности с помощью инициатив и стратегий, обеспечивающих улучшение функции системы здравоохранения [2]. Государственно-частное партнерство (ГЧП) – стратегия закупок, когда используются возможности частного сектора в развитии, финансировании и предоставлении государственных услуг с использованием частной инфраструктуры [3,4]. Впервые такая модель была принята в начале 1980-х годов в Соединенном Королевстве во время мирового экономического кризиса [5]. К официальным частным поставщикам услуг относятся «коммерческие» больницы и практикующие врачи, работающие не по найму, а также «некоммерческие» неправительственные организации (НПО) [6]. Многими странами используется частный сектор для удовлетворения спроса на медицинские услуги, особенно

услуг первичной медико-санитарной помощи в условиях постоянно меняющейся социально-экономической среды, что особенно актуально в странах с низким и средним уровнем дохода [2,6].

За последнее десятилетие использование ГЧП значительно выросло, однако в настоящее время вопрос о предполагаемых выгодах от ГЧП и выгодах, получаемых от их использования, все еще остается дискуссионным [1], особенно в сфере здравоохранения (например, в больницах). Кроме того, среди ученых остается спорным вопрос о моделях регулирования ГЧП [7-10]. Часто экономико-финансовый анализ противопоставляется восприятию качества и удовлетворенности услугами, особенно при принятии решений о начале или продлении проекта ГЧП. Помимо открытых спорных вопросов, данных об эффективности, рисках и методах их оценки на сегодняшний день недостаточно [11-14], существует значительный пробел в знаниях. Для лиц, принимающих решения, доступно мало информации об условиях, при которых модель ГЧП может принести благоприятные результаты. Кроме того, опыт других стран не всегда применим в конкретных социально-экономических условиях и вопросах правового регулирования конкретной страны. Несмотря на то, что модель ГЧП очень популярна среди ученых, доступная в настоящее время литература по-прежнему фрагментирована и не дает систематической доказательной картины практически ни по одному вопросу о ГЧП. В секторе здравоохранения, необходим целостный анализ работы больниц, учреждений, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, понимание и индикаторы оценки эффективности ГЧП, а также оценки и прогнозирования рисков [3,15].

Цель исследования: изучить опыт внедрения проектов государственно-частного партнерства в мире и Республике Казахстан.

Для решения поставленной цели были выделены следующие вопросы:

1. Особенности оказания услуг стационарной помощи в рамках ГЧП;
2. Особенности оказания первичной медико-санитарной помощи в условиях ГЧП;
3. Особенности использования ГЧП в здравоохранении Республики Казахстан.

В реализации оказания качественной помощи с высокой социальной ответственностью, с использованием инфраструктуры и других возможностей частного предпринимательства, стратегия государственно-частного партнерства, можно сказать, была наиболее оптимальным решением обозначенных проблем. В ограниченных ресурсах условиях для политики здравоохранения ГЧП стало идеальным решением, однако безусловно реализация такой стратегии имеет кроме выгод определенные риски, которые еще предстоит оценить [7-10].

ГЧП условно разделено на четыре модели. Первая модель – инфраструктуры, подразумевает проектирование, строительство, финансирование, аренда, эксплуатация, передача. Модель предоставления услуг основана на внутренних и внешних контрактах, обеспечивающая управление, совместное размещение, передача права на предпринимательства с использованием бизнес-модели. Модель финансовой защиты предусматривает страхование (социальное, общественное), использование купонов, ваучеров. Другие модели включали исследования, образование, телемедицину, наращивание потенциала [16].

Исследования последних лет показали противоречивые результаты эффективности ГЧП, некоторые исследования подтверждают улучшение качества оказания медицинских услуг, удовлетворенность населения, тогда как другие не демонстрировали значимых различий с традиционной моделью и более того, имели худшие результаты [17,18].

Индикаторы эффективности ГЧП

Общее количество пациентов, которые получили лечение. В исследовании *Holden D.J. и соавторов* одним из показателей эффективности ГЧП было количество недублированных онкологических пациентов, которое увеличилось примерно на одну треть с 1-го по 3-й год для четырех объектов (процент увеличения с 29,1% до 36,8%); остальные четыре объекта сообщили об увеличении от 1,9% до 20,1%. В ходе пилотного проекта в центрах 3 и 4 наблюдалось снижение количества пациентов с раком (-18,3% и -0,3% соответственно) [16].

В исследовании *Bastani P и соавторов* [17] статистически значимо увеличилось количество хирургических операций после внедрения ГЧП. До внедрения ГЧП 650 пациент/год, после 1061 пациент/год. *Vieira F* доложили об увеличении числа приезжих пациентов из других городов (29%, против 18%) [17,18].

Время ожидания пациента получения услуг. Время ожидания пациентов между выставлением показаний для хирургической операции и реализация значительно сократились, как сообщили *Mendes C. A. и соавторы* [19]. В исследовании *Caballer-Tarazona M.* [20] частота задержки более двух дней при переломе бедра составила 0,169 при условиях ГЧП, тогда как в традиционной больнице 0,588. *Kaliks RA и соавторы* [21] описали результаты исследования в Саудовской Аравии, проведенного в частном центре, где лечение раком молочной железы проходила за счет государственной системы здравоохранения. В условиях государственно-частного партнерства лучевая терапия и адъювантная химиотерапия были начаты в соответствии с международными рекомендациями с минимальной отсрочкой во времени [21].

Для улучшения лечения туберкулеза среди лиц, посещающих частные медицинские учреждения во Вьетнаме, с июня по декабрь 2018 года была реализована инновационная модель взаимодействия государственного и частного секторов. Модель включала: активный скрининг на базе учреждений всех взрослых на наличие симптомов туберкулеза, при выявлении симптомов – рентгенография грудной клетки обученным персоналом, также были взяты образцы мокроты и транспортированы для исследования, участникам было предложено мобильное приложение для сокращения числа случаев выбывания из исследования и улучшения мониторинга со стороны медицинских работников. Дизайн исследования было когортное исследование, где среди 52 078 участников у 368 (0,7%) были симптомы, указывающие на туберкулез, и отклонения от нормы на рентгенограмме. Из них 299 (81%) прошли тестирование и у 103 (34,4%) диагностирован туберкулез. Кроме того, из 195 человек с нормальной рентгенограммой у 7 при исследовании мокроты был выявлен туберкулез. Из 110 диагностированных пациентов с туберкулезом 104 (95%) начали лечение, а у 97 (93%) лечение было успешным. Продолжительность от посещения больницы для постановки диагноза составило – 0 дней, а до начала лечения – 6 дней. Учитывая успех этой модели, национальная программа по борьбе с туберкулезом рассматривает возможность ее внедрения по всей стране после проведения детального анализа экономической эффективности [25].

Продолжительность пребывания в стационаре. В нескольких исследованиях продолжительность пребывания в стационаре были индикаторами ГЧП. Так, например, в отчете *Bastani P и соавторов* [17] до внедрения ГЧП время пребывания в стационаре составляло 5,1 дней, после ГЧП – 4,46 [17]. Также *Mendes C. A. и соавторы* использовали этот индикатор как показатель эффективности ГЧП [19].

Заполняемость койки. *Bastani P и соавторы*, как показатель эффективности работы больницы Хашеминежад в Иране использовали заполняемость койки, показатели до внедрения ГЧП составили 76,1% после 81,36% [17].

Коэффициент оборота койки. В том же исследовании, у *Bastani P и соавторов* использовался коэффициент оборота койки, составив до проекта 4,62, после 5,62 [17].

Результаты лечения/процедур. Данный индикатор использовался в большинстве исследований. В ранее упомянутом исследовании [24] у 97 человек, пациентов с туберкулезом, выявленном в результате проекта (93%) лечение было успешным. *Khetrapal S и соавторы* не выявили существенных различий в успешности лечения. Задачей этого исследования было понять среду управления (включая нормативную базу) и условия контрактов; оценить расширение услуг; а также оценить соответствие поставщиков и удовлетворенность пользователей. *Rashtriya Swasthya Bima Yojana* в Индии представляла собой национальную схему медицинского страхования для индийских семей, живущих за чертой бедности, которая должна обеспечить доступ к госпитализации и большую финансовую защиту посредством государственно-частного партнерства. Реализация проекта была изучена в период с 2011 по 2013 год в Патайале (Пенджаб) и Ямунанагаре (Харьяна). Методы включали 20 интервью с ключевыми заинтересованными сторонами, анализ вторичных наборов данных о бенефициарах и претензиях, сбор первичных данных в 31 государственной и частных больницах и более глубокий анализ в 12 больницах, а также выездной опрос 751 пациента. Результаты показывают недостатки регулирования и нарушения договоров, доступ к услугам был ограничен. Разница в процессе оказания медицинской помощи между государственными и частными больницами была небольшой, хотя структурный потенциал частных больниц был лучше, чем у государственных больниц [27].

Liman H и соавторы изучили данные 1167 пациентов, из них 252 (21,6%) пациента были с терминальной стадией почечной недостаточности и находились на диализной терапии. В диализном центре в течение 5 месяцев наблюдался перерыв в предоставлении услуг по диализу. Только 38 (15,1%) пациентов поддерживали диализ более 90 дней, а 105 (41,7%) пациентов прошли более трех сеансов гемодиализа. За рассматриваемый период только один пациент был направлен на трансплантацию почки из диализного центра. Работа специализированной больницы Сокото в Кении в условиях ГЧП показала лучшие результаты, чем Федеральный медицинский центр и больницы имени Сэра Яхья с точки зрения доступности услуг, продолжительности гемодиализа и большего количества сеансов гемодиализа ($\chi^2 = 29,06$, $df = 3$, $P < 0,001$) [25].

Mendes Cde A и соавторами были проанализированы объем, затраты и клинические результаты пациентов, пролеченных в рамках государственно-частного партнерства в период с апреля 2012 года по июль 2013 года. Все пациенты были прооперированы и находились не менее одного дня в отделении интенсивной терапии частной больницы. Они также участвовали в протоколе исследования, где сравнивались два внутривенных контрастных вещества, используемых в эндovasкулярной хирургии (йодированный контраст и углекислый газ). Всего выполнено 62 эндovasкулярные процедуры. Расходы на больничные и эндovasкулярные материалы были значительно выше по сравнению с суммой, выплачиваемой Единой системой здравоохранения (SUS - Sistema Único de Saúde) в двух из трех изученных групп пациентов. Среди амбулаторных пациентов средний интервал между обращением и операцией составил 15 дней, а у госпитализированных – 7 дней. Все процедуры прошли успешно, без перехода к открытой операции. Новое исследуемое контрастное вещество – углекислый газ – оказалось эффективным и дешевым [19].

Смертность. В том же исследовании у *Mendes Cde A и соавторов* % смертности был ожидаемым и составил 12% [19]. *Bastani P и соавторы* также включили показатель смертности как индикатор, который составил до внедрения проекта ГЧП 1,65, после 1,55 [17]. *Vieira F и соавторы* представили клинические результаты и затраты для больных туберкулезом в Национальном справочном центре по туберкулезу Бисау, Гвинея-Бисау, Западная Африка. Было оценено несколько индикаторов, в том числе смертность, которая снизилась с 21% до 6% [26].

Удовлетворенность пациентов или пользователей больничными услугами в условиях ГЧП. В исследовании *Khetrapal S.* хотя незначимо, но пациенты все же были больше удовлетворены помощью в условиях ГЧП [24]. Тогда как в исследовании *Балига и др.* респонденты из больницы с моделью ГЧП были значительно более удовлетворены, чем пациенты из традиционной модели (91,2%) по сравнению с (32,1%). Респонденты из больницы с моделью ГЧП были статистически значимо более удовлетворены { $n=529$ (91,2%) против $n=148$ (32,1%) $p < 0,001$ }. При учете факторов, оцененных с помощью модели бинарной логистической регрессии данный прогноз подтвердился при учете возраста, пола, образования матери, типа семьи, дней пребывания в больнице и социально-экономического класса {ОШ(ДИ) = 23,58 (16,13-34,48); $p < 0,001$ }. В больнице с моделью ГЧП время ожидания лечения составило {4,28(2,07-8,82), $p < 0,001$ } и оценка работы персонала {3,64(1,02-12,99), $p = 0,04$ } значительно предсказывали удовлетворенность, а также объяснение деталей лечения статистически значимо предсказывало общую удовлетворенность {2,99(1,61-5,54), $p < 0,001$ } [27].

Затраты, понесенные больницей за услуги. *Kaliks RA и другие* отметили, что стоимость, затраченная на диагностику и лечение пациентов по схеме ГЧП (Программа для онкологических пациентов) выше, чем затраты в традиционной больнице [21]. *Mendes Cde A и др.* также отметили, что стоимость пролеченного случая была значительно выше, возмещаемой от государства [19]. Тогда как у *Vieira F. и соавторов* прямые затраты на диагностику туберкулеза (радиология и лаборатория) до внедрения составили: 65,11 долларов США на пациента, а прямые затраты на госпитализацию составили 409,5 долларов США за пациента [26]. *Iyer V и др.* в перекрестном исследовании всех учреждений, где проводились роды в период с июня 2012 года по апрель 2013 года в трех округах выявили 111 частных и 47 государственных объектов. В 90 из 111 частных учреждений за последние три месяца было проведено кесарево сечение, и они имели право на участие в программе ГЧП. Из них 40 (44%) участвовали в программе ГЧП. Исследователями проведен регрессионный анализ по методу Пуассона для оценки коэффициентов распространенности характеристик учреждения, которые предсказывали участие. Оказалось, что центры, где

проводится реже кесарево сечение и акушеры, которые не так давно занимаются частной практикой и выполняют небольшое количество операций чаще участвуют в программах ГЧП. В этих исследованиях затраты на вагинальные роды и КС были значительно выше, чем в медицинских учреждениях, не участвующих в ГЧП [28].

Выгода. Мы не нашли достаточно данных, которые акцентировали внимание на приносимой выгоде, чаще упомянуты расходы, которые полностью не покрывались государством. *Karagam S и соавторы* в своем отчете отметили, что с момента внедрения ГЧП больница не приносила прибыли.

В доступной литературе мы практически не нашли исследований эффективности применения ГЧП в РК. Было несколько программ и обзорных статей о внедрении подобных проектов в Казахстане [31,32,33]. Хотя в настоящее время за счет средств Республиканского бюджета оказывается медицинская помощь в частных медицинских центрах, также и в частных ВУЗах можно получить грант на образование, однако конкретных исследований этих проектов, удовлетворенности пользователей этих услуг в доступной литературе нет. В социальных сетях и на форумах описаны определенные жалобы пациентов и врачей, либо положительные отзывы. Например, большинство пользователей жалуется на более отсроченные сроки получения помощи за счет обязательного медицинского страхования, высказывают неудовлетворения качеством оказанной помощи за счет социального страхования. Также существуют проблемы организации хирургической помощи, в случае, если пациент имеет несколько патологических состояний, требующих оперативного вмешательства на стыке двух профессий, либо одной, то оперативное лечение за счет средств Республиканского бюджета он может получить только на одно вмешательство, например удаление полипа мочевого пузыря, если у него сеть киста в почке или миома матки, то он не может одновременно устранить все патологические новообразования ни по порталу, ни за счет софинансирования. Даже в случае, если государство оплачивает определенные материалы для оперативного вмешательства по порталу, но пациент хочет самостоятельно заплатить за материал лучше по качеству, он также не сможет этого сделать ввиду особенностей нормативно-правового регулирования (Приказы: «Предоставление информации об участии в качестве потребителя медицинских услуг и о перечисленных суммах отчислений и (или) взносов в системе обязательного медицинского страхования «от 2020 года №20308; «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, предоставляемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования от 30 октября 2020 года № 21550»; «Об утверждении правил и методики формирования тарифов на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и (или) в системе обязательного социального медицинского страхования» от 22 декабря 2020 года № 21858). Также и со стороны медицинских работников имеются жалобы на недостаточные тарифы на медицинские услуги, ввиду того, что рыночные цены на медицинское оборудование и лекарства растут гораздо быстрее и больше, чем государственные тарифы, несправедливость или отсутствие аудита, неточность или отсутствие правильных кодировок диагнозов, несправедливое распределение средств между медицинскими центрами, несовершенство электронных баз и реестров, отсутствие своевременного финансирования, как следствие приводит к крупным задолженностям. Однако все эти сообщения нет возможности систематизировать ввиду того, что не проведены и не задокументированы исследования в этой области. Нет никаких данных о качестве и результативности крупных проектов в рамках ГЧП, в связи с этим необходимо проведение тщательно спланированных исследований и разработки методов оценки эффективности проектов ГЧП.

Выводы. Анализ международной литературы показал важность и результативность применения модели ГЧП для многих стран особенно со средним и низким уровнем дохода. Оценено улучшение показателей работы больниц и работы, оказываемой на уровне первичной медико-санитарной помощи, сюда входит не только непосредственная диагностика и лечение, а также профилактика, пропаганда и работа с населением в целом. Выделены индикаторы оценки эффективности ГЧП, а также систематизированы основные риски. Проведен анализ отечественных источников и нормативно-правовых актов. Выявлены недостатки регулирующей нормативно-правовой базы, что требует пересмотра и внесения возможно некоторых поправок. А также практически отсутствуют исследования о работе и результатах ГЧП в Республике Казахстан.

Заключение. В целом имеются существенные пробелы знаний во многих вопросах регулирования, оценки эффективности и применения различных моделей государственно-частного партнерства, которые все еще требуют изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- 1 World Health Organization. The world health report 2000: health systems: improving performance, 2000 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.who.int/publications/i/item/924156198X>
- 2 Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., editors. Disease Control Priorities in Developing Countries. 2nd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2006. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11728/> Co-published by Oxford University Press, New York.
- 3 Roehrich JK, Lewis MA, George G. Are public-private partnerships a healthy option? A systematic literature review. Soc Sci Med. 2014 Jul;113:110-9. doi: 10.1016/j.socscimed.2014.03.037. Epub 2014 May 6. PMID: 24861412.
- 4 Kaboru BB. Uncovering the potential of private providers' involvement in health to strengthen comprehensive health systems: a discussion paper. Perspect Public Health. 2012 Sep;132(5):245-52. doi: 10.1177/1757913911414770. Epub 2011 Aug 18. PMID: 22991373.
- 5 Efraim Sadka, Public-Private Partnerships — A Public Economics Perspective. CESifo Economic Studies. September 2007; 53(3):466–490. <https://doi.org/10.1093/cesifo/ifm013>
- 6 Berendes S, Heywood P, Oliver S, Garner P. Quality of private and public ambulatory health care in low and middle income countries: systematic review of comparative studies. PLoS Med. 2011 Apr;8(4):e1000433. doi: 10.1371/journal.pmed.1000433. Epub 2011 Apr 12. PMID: 21532746; PMCID: PMC3075233.
- 7 Odhiambo CO, van der Puije B, Maina M, Mekonen T, Diallo S, Datema T, Loembe MM, Kebede Y, Ndlovu N, Ondoa P. Examining 7 years of implementing quality management systems in medical laboratories in sub-Saharan Africa. Trop Med Int Health. 2023 Feb;28(2):126-135. doi: 10.1111/tmi.13839. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36480459; PMCID: PMC10108081.

- 8 Dubas-Jakóbczyk K, Albrecht T, Behmane D, Bryndova L, Dimova A, Džakula A, Habicht T, Murauskiene L, Scintee SG, Smatana M, Velkey Z, Quentien W. Hospital reforms in 11 Central and Eastern European countries between 2008 and 2019: a comparative analysis. *Health Policy*. 2020 Apr;124(4):368-379. doi: 10.1016/j.healthpol.2020.02.003. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32113666.
- 9 Kaiser L, Bartz S, Neugebauer EAM, Pietsch B, Pieper D. Interprofessional collaboration and patient-reported outcomes in inpatient care: protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2018 Aug 21;7(1):126. doi: 10.1186/s13643-018-0797-3. PMID: 30126451; PMCID: PMC6102939.
- 10 Raman AV, Björkman JW. Public – private partnerships in healthcare. In: Kuhlmann E, Blank RH, Bourgeault IL, et al. (eds). *The palgrave international handbook of healthcare policy and governance*. London: Palgrave Macmillan, 2015; 376–392. [[Google Scholar](#)].
- 11 Van den Hurk M., Hueskes M. Beyond the financial logic: Realizing valuable outcomes in public–private partnerships in Flanders and Ontario. *Environment and Planning C: Politics and Space*. 2017;35(5):784-808. DOI: <https://doi.org/10.1177/0263774X16682237>
- 12 Liu, H. J., Love, P., Smith, J., Sing, M. C. P., & Matthews, J. Evaluation of public–private partnerships: A life-cycle Performance Prism for ensuring value for money. *Environment and Planning C: Politics and Space*. 2018;36(6):1133-1153. DOI: <https://doi.org/10.1177/2399654417750879>.
- 13 Basabih M, Prasojo E, Rahayu AYS. Hospital services under public-private partnerships, outcomes and, challenges: A literature review. *Journal of Public Health Research*. 2022;11(3). doi:10.1177/22799036221115781
- 14 Almalki A., Al-Hanawi M. K. Public private partnerships and collaboration in the health sector in the Kingdom of Saudi Arabia: a qualitative study. *Global J Health Sci*. 2018;10(6):10-20. DOI: <https://doi.org/10.5539/gjhs.v10n6p10>
- 15 Comendeiro-Maaløe M, Ridao-López M, Gorgemans S, Bernal-Delgado E. A comparative performance analysis of a renowned public private partnership for health care provision in Spain between 2003 and 2015. *Health Policy*. 2019 Apr;123(4):412-418. doi: 10.1016/j.healthpol.2018.11.009. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30554791.
- 16 Holden DJ, Reiter K, O'Brien D, Dalton K. The strategic case for establishing public-private partnerships in cancer care. *Health Res Policy Syst*. 2015 Oct 14;13:44. doi: 10.1186/s12961-015-0031-x. PMID: 26462913; PMCID: PMC4604611.
- 17 Bastani P, Barati O, Sadeghi A, Ramandi S, Javan-Noughabi J. Can public-private partnership (PPP) improve hospitals' performance indicators? *Med J Islam Repub Iran*. 2019 Feb 11;33:4. doi: 10.34171/mjiri.33.4. PMID: 31086783; PMCID: PMC6504942.
- 18 Vieira F, Sanha MS, Riccardi F, Colombatti R. Short term advantages of a public-private partnership for tuberculosis in Guinea bissau: reduction of mortality and increased diagnostic capacity. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014 Jul 1;6(1):e2014049. doi: 10.4084/MJHID.2014.049. PMID: 25045457; PMCID: PMC4103500.
- 19 Mendes Cde A, Martins Ade A, Teivelis MP, Kuzniec S, Wolosker N. Public private partnership in vascular surgery. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014 Sep;12(3):342-6. doi: 10.1590/s1679-45082014gs3029. PMID: 25295457; PMCID: PMC4872947.
- 20 Caballer-Tarazona M, Clemente-Collado A, Vivas-Consuelo D. A cost and performance comparison of Public Private Partnership and public hospitals in Spain. *Health Econ Rev*. 2016 Dec;6(1):17. doi: 10.1186/s13561-016-0095-5. Epub 2016 May 14. Erratum in: *Health Econ Rev*. 2016 Dec;6(1):20. doi: 10.1186/s13561-016-0098-2. PMID: 27180236; PMCID: PMC4870542.
- 21 Kaliks RA, Pontes Lde B, Bogнар CL, Santos KC, Bromberg SE, Amaral PG, Karnakis T, Chen M, Andrade CT, Dantas J, Escobosa Dde M, Del Giglio A. Treatment of breast cancer patients from a public healthcare system in a private center: costs of care for a pilot public-private partnership in oncology. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013 Apr-Jun;11(2):216-23. doi: 10.1590/s1679-45082013000200014. PMID: 23843064; PMCID: PMC4872897.
- 22 Thu TD, Kumar AMV, Ramaswamy G, Htun T, Van HL, Quang LVN, Thu TDT, Codlin A, Forse R, Crewsell J, Thanh HN, Viet HN, Van HB, Binh HN, Viet NN. An Innovative Public-Private Mix Model for Improving Tuberculosis Care in Vietnam: How Well are We Doing? *Trop Med Infect Dis*. 2020 Feb 14;5(1):26. doi: 10.3390/tropicalmed5010026. PMID: 32075073; PMCID: PMC7157739.
- 23 Thu TD, Kumar AMV, Ramaswamy G, Htun T, Van HL, Quang LVN, Thu TDT, Codlin A, Forse R, Crewsell J, Thanh HN, Viet HN, Van HB, Binh HN, Viet NN. An Innovative Public-Private Mix Model for Improving Tuberculosis Care in Vietnam: How Well are We Doing? *Trop Med Infect Dis*. 2020 Feb 14;5(1):26. doi: 10.3390/tropicalmed5010026. PMID: 32075073; PMCID: PMC7157739.
- 24 Khetrapal S, Acharya A, Mills A. Assessment of the public-private-partnerships model of a national health insurance scheme in India. *Soc Sci Med*. 2019 Dec;243:112634. doi: 10.1016/j.socscimed.2019.112634. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31698205; PMCID: PMC6891235.
- 25 Liman HM, Sakajiki AM, Makusidi MA, Isah IB, Ahmed FU, Galadima M, Yeldu SM, Arkilla BM. Public-private partnership in hemodialysis in Nigeria: A comparative analysis of renal centers across three Northwestern states. *Ann Afr Med*. 2021 Apr-Jun;20(2):121-126. doi: 10.4103/aam.aam_34_20. PMID: 34213479; PMCID: PMC8378459.
- 26 Vieira F, Sanha MS, Riccardi F, Colombatti R. Short term advantages of a public-private partnership for tuberculosis in Guinea bissau: reduction of mortality and increased diagnostic capacity. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014 Jul 1;6(1):e2014049. doi: 10.4084/MJHID.2014.049. PMID: 25045457; PMCID: PMC4103500.
- 27 Baliga BS, Ravikiran SR, Rao SS, Coutinho A, Jain A. Public-Private Partnership in Health Care: A Comparative Cross-sectional Study of Perceived Quality of Care Among Parents of Children Admitted in Two Government District-hospitals, Southern India. *J Clin Diagn Res*. 2016 Feb;10(2):SC05-9. doi: 10.7860/JCDR/2016/17124.7250. Epub 2016 Feb 1. PMID: 27042545; PMCID: PMC4800611.
- 28 Iyer V, Sidney K, Mehta R, Mavalankar D, De Costa A. Characteristics of private partners in Chiranjeevi Yojana, a public-private-partnership to promote institutional births in Gujarat, India - Lessons for universal health coverage. *PLoS One*. 2017 Oct 17;12(10):e0185739. doi: 10.1371/journal.pone.0185739. PMID: 29040336; PMCID: PMC5644975.
- 29 Программа по развитию государственно-частного партнерства в Республике Казахстан на 2011-2015 году и внесении дополнения в постановление Правительства Республики Казахстан от 14 апреля 2010 года №302.

- Постановление Правительства Республики Казахстан от 29 июня 2011 года № 731 Электронный ресурс: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P1100000731>
- 30 Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан "Денсаулық" на 2016-2019 годы. Постановление Правительства Республики Казахстан от 15 октября 2018 года № 634. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P1800000634>
- 31 Садыков Т.У., Мырзахмет М.У. Потенциал государственно-частного партнерства в здравоохранении Казахстана. Теоретическая экономика. 2012;4:22-25.
- 32 Садыков Т.У., Мырзахмет М.У. Анализ реализации государственной программы реформирования и развития здравоохранения республики Казахстан на 2005-2010 годы за 2010 год. Теоретическая экономика. 2012;2:32-41.
- 33 Rodrigues NJP. Public-Private Partnerships Model Applied to Hospitals-A Critical Review. *Healthcare (Basel)*. 2023 Jun 12;11(12):1723. doi: 10.3390/healthcare11121723. PMID: 37372841; PMCID: PMC10298377.

REFERENCES

- World Health Organization. The world health report 2000: health systems: improving performance, 2000 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.who.int/publications/i/item/924156198X>
- Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2006. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11728/> Co-published by Oxford University Press, New York.
- Roehrich JK, Lewis MA, George G. Are public-private partnerships a healthy option? A systematic literature review. *Soc Sci Med*. 2014 Jul;113:110-9. doi: 10.1016/j.socscimed.2014.03.037. Epub 2014 May 6. PMID: 24861412.
- Kaboru BB. Uncovering the potential of private providers' involvement in health to strengthen comprehensive health systems: a discussion paper. *Perspect Public Health*. 2012 Sep;132(5):245-52. doi: 10.1177/1757913911414770. Epub 2011 Aug 18. PMID: 22991373.
- Efraim Sadka, *Public-Private Partnerships — A Public Economics Perspective*. CESifo Economic Studies. September 2007; 53(3):466–490. <https://doi.org/10.1093/cesifo/ifm013>
- Berendes S, Heywood P, Oliver S, Garner P. Quality of private and public ambulatory health care in low and middle income countries: systematic review of comparative studies. *PLoS Med*. 2011 Apr;8(4):e1000433. doi: 10.1371/journal.pmed.1000433. Epub 2011 Apr 12. PMID: 21532746; PMCID: PMC3075233.
- Odhiambo CO, van der Puije B, Maina M, Mekonen T, Diallo S, Datema T, Loembe MM, Kebede Y, Ndlovu N, Ondoa P. Examining 7 years of implementing quality management systems in medical laboratories in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health*. 2023 Feb;28(2):126-135. doi: 10.1111/tmi.13839. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36480459; PMCID: PMC10108081.
- Dubas-Jakóbczyk K, Albrecht T, Behmane D, Bryndova L, Dimova A, Džakula A, Habicht T, Murauskiene L, Scintee SG, Smatana M, Velkey Z, Quentin W. Hospital reforms in 11 Central and Eastern European countries between 2008 and 2019: a comparative analysis. *Health Policy*. 2020 Apr;124(4):368-379. doi: 10.1016/j.healthpol.2020.02.003. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32113666.
- Kaiser L, Bartz S, Neugebauer EAM, Pietsch B, Pieper D. Interprofessional collaboration and patient-reported outcomes in inpatient care: protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2018 Aug 21;7(1):126. doi: 10.1186/s13643-018-0797-3. PMID: 30126451; PMCID: PMC6102939.
- Raman AV, Björkman JW. Public – private partnerships in healthcare. In: Kuhlmann E, Blank RH, Bourgeault IL, et al. (eds). *The palgrave international handbook of healthcare policy and governance*. London: Palgrave Macmillan, 2015; 376–392. [Google Scholar].
- Van den Hurk M., Hueskes M. Beyond the financial logic: Realizing valuable outcomes in public-private partnerships in Flanders and Ontario. *Environment and Planning C: Politics and Space*. 2017;35(5):784-808. DOI: <https://doi.org/10.1177/0263774X16682237>
- Liu, H. J., Love, P., Smith, J., Sing, M. C. P., & Matthews, J. Evaluation of public-private partnerships: A life-cycle Performance Prism for ensuring value for money. *Environment and Planning C: Politics and Space*. 2018;36(6):1133-1153. DOI: <https://doi.org/10.1177/2399654417750879>.
- Basabih M, Prasojo E, Rahayu AYS. Hospital services under public-private partnerships, outcomes and, challenges: A literature review. *Journal of Public Health Research*. 2022;11(3). doi:10.1177/22799036221115781
- Almalki A., Al-Hanawi M. K. Public private partnerships and collaboration in the health sector in the Kingdom of Saudi Arabia: a qualitative study. *Global J Health Sci*. 2018;10(6):10-20. DOI: <https://doi.org/10.5539/gjhs.v10n6p10>
- Comendeiro-Maaløe M, Ridao-López M, Gorgemans S, Bernal-Delgado E. A comparative performance analysis of a renowned public private partnership for health care provision in Spain between 2003 and 2015. *Health Policy*. 2019 Apr;123(4):412-418. doi: 10.1016/j.healthpol.2018.11.009. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30554791.
- Holden DJ, Reiter K, O'Brien D, Dalton K. The strategic case for establishing public-private partnerships in cancer care. *Health Res Policy Syst*. 2015 Oct 14;13:44. doi: 10.1186/s12961-015-0031-x. PMID: 26462913; PMCID: PMC4604611.
- Bastani P, Barati O, Sadeghi A, Ramandi S, Javan-Noughabi J. Can public-private partnership (PPP) improve hospitals' performance indicators? *Med J Islam Repub Iran*. 2019 Feb 11;33:4. doi: 10.34171/mjiri.33.4. PMID: 31086783; PMCID: PMC6504942.
- Vieira F, Sanha MS, Riccardi F, Colombatti R. Short term advantages of a public-private partnership for tuberculosis in Guinea bissau: reduction of mortality and increased diagnostic capacity. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014 Jul 1;6(1):e2014049. doi: 10.4084/MJHID.2014.049. PMID: 25045457; PMCID: PMC4103500.
- Mendes Cde A, Martins Ade A, Teivelis MP, Kuzniec S, Wolosker N. Public private partnership in vascular surgery. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014 Sep;12(3):342-6. doi: 10.1590/s1679-45082014gs3029. PMID: 25295457; PMCID: PMC4872947.
- Caballer-Tarazona M, Clemente-Collado A, Vivas-Consuelo D. A cost and performance comparison of Public Private Partnership and public hospitals in Spain. *Health Econ Rev*. 2016 Dec;6(1):17. doi: 10.1186/s13561-016-0095-5. Epub 2016 May 14. Erratum in: *Health Econ Rev*. 2016 Dec;6(1):20. doi: 10.1186/s13561-016-0098-2. PMID: 27180236; PMCID: PMC4870542.

- 21 Kaliks RA, Pontes Lde B, Bogнар CL, Santos KC, Bromberg SE, Amaral PG, Karnakis T, Chen M, Andrade CT, Dantas J, Escobosa Dde M, Del Giglio A. Treatment of breast cancer patients from a public healthcare system in a private center: costs of care for a pilot public-private partnership in oncology. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013 Apr-Jun;11(2):216-23. doi: 10.1590/s1679-45082013000200014. PMID: 23843064; PMCID: PMC4872897.
- 22 Thu TD, Kumar AMV, Ramaswamy G, Htun T, Van HL, Quang LVN, Thu TDT, Codlin A, Forse R, Crewsell J, Thanh HN, Viet HN, Van HB, Binh HN, Viet NN. An Innovative Public-Private Mix Model for Improving Tuberculosis Care in Vietnam: How Well are We Doing? *Trop Med Infect Dis*. 2020 Feb 14;5(1):26. doi: 10.3390/tropicalmed5010026. PMID: 32075073; PMCID: PMC7157739.
- 23 Thu TD, Kumar AMV, Ramaswamy G, Htun T, Van HL, Quang LVN, Thu TDT, Codlin A, Forse R, Crewsell J, Thanh HN, Viet HN, Van HB, Binh HN, Viet NN. An Innovative Public-Private Mix Model for Improving Tuberculosis Care in Vietnam: How Well are We Doing? *Trop Med Infect Dis*. 2020 Feb 14;5(1):26. doi: 10.3390/tropicalmed5010026. PMID: 32075073; PMCID: PMC7157739.
- 24 Khetrapal S, Acharya A, Mills A. Assessment of the public-private-partnerships model of a national health insurance scheme in India. *Soc Sci Med*. 2019 Dec;243:112634. doi: 10.1016/j.socscimed.2019.112634. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31698205; PMCID: PMC6891235.
- 25 Liman HM, Sakajiki AM, Makusidi MA, Isah IB, Ahmed FU, Galadima M, Yeldu SM, Arkilla BM. Public-private partnership in hemodialysis in Nigeria: A comparative analysis of renal centers across three Northwestern states. *Ann Afr Med*. 2021 Apr-Jun;20(2):121-126. doi: 10.4103/aam.aam_34_20. PMID: 34213479; PMCID: PMC8378459.
- 26 Vieira F, Sanha MS, Riccardi F, Colombatti R. Short term advantages of a public-private partnership for tuberculosis in Guinea bissau: reduction of mortality and increased diagnostic capacity. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014 Jul 1;6(1):e2014049. doi: 10.4084/MJHID.2014.049. PMID: 25045457; PMCID: PMC4103500.
- 27 Baliga BS, Ravikiran SR, Rao SS, Coutinho A, Jain A. Public-Private Partnership in Health Care: A Comparative Cross-sectional Study of Perceived Quality of Care Among Parents of Children Admitted in Two Government District-hospitals, Southern India. *J Clin Diagn Res*. 2016 Feb;10(2):SC05-9. doi: 10.7860/JCDR/2016/17124.7250. Epub 2016 Feb 1. PMID: 27042545; PMCID: PMC4800611.
- 28 Iyer V, Sidney K, Mehta R, Mavalankar D, De Costa A. Characteristics of private partners in Chiranjeevi Yojana, a public-private-partnership to promote institutional births in Gujarat, India - Lessons for universal health coverage. *PLoS One*. 2017 Oct 17;12(10):e0185739. doi: 10.1371/journal.pone.0185739. PMID: 29040336; PMCID: PMC5644975.
- 29 Programma po razvitiyu gosudarstvenno-chastnogo partnerstva v Respublike Kazahstan na 2011-2015 godu i vnesenii dopolneniya v postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazahstan ot 14 aprelya 2010 goda №302. Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazahstan ot 29 iyunya 2011 goda № 731 Elektronnyj resurs: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P1100000731>
- 30 Gosudarstvennaya programma razvitiya zdavoohraneniya Respubliki Kazahstan "Densaulyk" na 2016-2019 gody. Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazahstan ot 15 oktyabrya 2018 goda № 634. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P1800000634>
- 31 Sadykov T.U., Myrzahmet M.U. Potencial gosudarstvenno-chastnogo partnerstva v zdavoohranenii Kazahstana. *Teoreticheskaya ekonomika*. 2012;4:22-25.
- 32 Sadykov T.U., Myrzahmet M.U. Analiz realizacii gosudarstvennoj programmy reformirovaniya i razvitiya zdavoohraneniya respublik Kazahstan na 2005-2010 gody za 2010 god. *Teoreticheskaya ekonomika*. 2012;2:32-41.
- 33 Rodrigues NJP. Public-Private Partnerships Model Applied to Hospitals-A Critical Review. *Healthcare (Basel)*. 2023 Jun 12;11(12):1723. doi: 10.3390/healthcare11121723. PMID: 37372841; PMCID: PMC10298377.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктер тарапынан қаржыландыру жасалған жоқ.

Қаржыландыру - жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

№	ФИО	Должность/место работы	Телефон	Эл. Почта
1	Алимбетова Майра Сериковна	Заместитель директора ГКП на ПХВ «Алматинская многопрофильная клиническая больница», PhD докторант Казахский медицинский Университет «ВШОЗ»	87024774440	Maira.alimbetova@mail.ru
2	Куракбаев Куралбай Куракбаевич	ДМН, Профессор Казахский медицинский университет «ВШОЗ»	87012126956	kurakbaev@ksph.kz
3	Исмаилов Жумагали Казыбаевич	ДМН, Профессор «Международная академия медицины и наук»	87770550808	72zhuma@mail.ru
4	Берикова Эльмира Ахметжановна	Директор ГКП на ПХВ «Алматинская многопрофильная клиническая больница»	87772605372	el.berikova@mail.ru

Получена:13.08.2024/ Принята: 21.09.2024/ Опубликовано online: 28.09.2024

УДК: 616.831-006:616.8-089.843

DOI: [10.26212/2227-1937.2024.80.43.015](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2024.80.43.015)

Е.С. Аяганов¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8703-4544>
Е.К. Дюсембеков², ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5245-0797>
Г.Ж. Аханов², ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3760-9831>
А.Н. Нурбакыт³, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4854-6809>
Ж.Б. Садыкова³, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3973-3482>
А.К. Жанисбаев², ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2803-3493>

¹Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ», г.Алматы, Казахстан

²КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №7» УОЗ г. Алматы, Алматы, Казахстан

³НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ОПУХОЛЯМИ ХИАЗМАЛЬНО-СЕЛЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ

Резюме. В статье рассматриваются особенности и значимость организации мультидисциплинарного подхода в оказании нейрохирургической помощи пациентам с опухолями хиазмально-селлярной области. Подробно описана концепция мультидисциплинарного подхода и мультидисциплинарной медицинской помощи, которые обеспечивают своевременное, адекватное, специализированное и комплексное принятие решений.

Цель исследования. Изучить опыт применения мультидисциплинарного подхода в оказании нейрохирургической помощи пациентам с опухолями хиазмально-селлярной области и оценить его эффективность.

Материалы и методы. Проведен анализ публикаций по теме исследования с использованием источников, индексируемых в базах данных электронной библиотеки e-Library, Google Академия, PubMed, Web of Science и Scopus. Представлены результаты литературного обзора, направленного на изучение эффективности и особенностей организации мультидисциплинарного командного подхода в оказании нейрохирургической помощи пациентам с опухолями хиазмально-селлярной области.

Результаты исследования. Мультидисциплинарный подход к лечению опухолей хиазмально-селлярной области признается «золотым стандартом» в мировой практике. Командная работа специалистов (нейрохирургов, онкологов, эндокринологов, радиотерапевтов, офтальмологов, нейрорадиологов) существенно улучшает диагностику, планирование лечения, прогноз и качество жизни пациентов. Несмотря на различия в структуре и функционировании команд в разных странах, мультидисциплинарный подход доказал свою эффективность в повышении качества лечения и снижении риска осложнений. Ключевым фактором успеха является эффективная коммуникация между различными специалистами, участвующими в работе мультидисциплинарной команды. Важными аспектами являются создание неиерархической, высокоспециализированной среды, краткое и качественное представление случая, регулярное структурированное планирование встреч (еженедельно, раз в две недели или ежемесячно в зависимости от объема случаев), а также обеспечение обязательного присутствия основных участников на этих встречах.

Выводы. Проведенный литературный обзор подчеркивает, что мультидисциплинарный подход является ключевым фактором успешного лечения опухолей хиазмально-селлярной области. Командная работа нейрохирургов, онкологов, эндокринологов, радиотерапевтов, офтальмологов и нейрорадиологов обеспечивает комплексный подход, включающий точную диагностику, индивидуализированное лечение, снижение риска осложнений, улучшение качества жизни и разработку стандартов качества.

ХИАЗМАЛЫҚ-СЕЛЛЯРЛЫҚ АЙМАҚТЫҢ ІСІКТЕРІ БАР ПАЦИЕНТТЕРГЕ НЕЙРОХИРУРГИЯЛЫҚ КӨМЕК КӨРСЕТУДІ ҰЙЫМДАСТЫРУДАҒЫ КӨПСАЛАЛЫ ТӘСІЛ

Е.С. Аяганов¹, Е.К. Дюсембеков², Г.Ж. Аханов², А.Н. Нурбакыт³,
Ж.Б. Садыкова³, А.К. Жанисбаев²

¹«ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

²Алматы қ. ДСБ ШЖҚ «№ 7 қалалық клиникалық аурухана»КМК, Алматы, Қазақстан

³«С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті КЕАҚ, Алматы, Қазақстан

Түйін. Мақалада хиазмалық-селлярлық аймақтың ісіктері бар науқастарға нейрохирургиялық көмек көрсетуде көпсалалы тәсілді ұйымдастырудың маңызы ашылады. Уақтылы, барабар, мамандандырылған және көпсалалы шешім қабылдауды қамтамасыз ететін көпсалалы тәсіл және көпсалалы медициналық көмек тұжырымдамасы егжей-тегжейлі сипатталады.

Зерттеудің мақсаты. Хиазмалық-селлярлық аймақтың ісіктері бар науқастарға нейрохирургиялық көмек көрсетуде көпсалалы тәсілді қолдану тәжірибелерін және оны емдеудегі тиімділігін зерттеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Зерттеу тақырыбы бойынша басылымдарға, e-Library, Google академиясы, PubMed, Web of Science, Scopus электрондық кітапханасының дерекқорларында индекстелген

дереккөздерге талдау жүргізілді. Хиазмалық-селлярлық аймақтың ісіктері бар пациенттерге нейрохирургиялық көмек көрсетуде көпсалалы командалық тәсілді ұйымдастырудың тиімділігі мен ерекшеліктерін зерделеу бойынша жүргізілген әдеби шолудың нәтижелері көрсетіледі.

Зерттеу нәтижелері. Хиазмалық-селлярлық аймақтың ісіктерін емдеудің көпсалалы тәсілі әлемде алтын стандарт ретінде танылады. Мамандардың (нейрохирургтер, онкологтар, эндокринологтар, радиотерапевтер, офтальмологтар, нейрорадиологтар) топтық жұмысы пациенттердің диагностикасын, емдеуді жоспарлауын, болжамын және өмір сүру сапасын айтарлықтай жақсартады. Әр түрлі елдердегі командалардың құрылымы мен жұмысындағы айырмашылықтарға қарамастан, көпсалалы тәсіл емдеу тиімділігін арттыруда және асқыну қаупін азайтуда тиімді екені дәлелденді. Көпсалалы топтық жұмысына қатысатын әртүрлі денсаулық сақтау мамандары арасындағы тиімді байланыс өте маңызды. Иерархиялық емес және бірлескен жоғары мамандандырылған ортаны құру, жағдайды қысқа және жоғары сапалы түрде ұсыну, құрылымдық кездесулерді жүйелі түрде жоспарлау (аптасына бір рет, екі аптада бір рет немесе ай сайын, жағдайлардың көлеміне байланысты) және бұл кездесулердің әрқашан негізгі мүшелердің қатысуын қамтамасыз ету көпсалалы тәсілдің сәттілігінің негізгі факторлары болып табылады.

Қорытынды. Әдеби шолу, көпсалалы тәсіл хиазмалық-селлярлық аймақтың ісіктерін сәтті емдеу тәсілі екенін көрсетті. Нейрохирургтардың, онкологтардың, эндокринологтардың, радиотерапевттердің, офтальмологтардың, нейрорадиологтардың топтық жұмысы мыналарды қамтитын кешенді тәсілді қамтамасыз етеді: дәл диагностика, жекелендірілген емдеу, асқыну қаупін азайту, өмір сапасын жақсарту, сапа стандарттарын әзірлеу.

Түйінді сөздер: нейрохирургия, араласулар, гипофиз ісіктері, көп салалы ұжым, пациенттерді күту ұжымы.

E.S. Ayaganov¹, E.K. Dyusembekov², G.Zh. Akhanov², A.N. Nurbakyt³, Zh.B. Sadykova³, A.K. Zhanisbayev²

¹Kazakhstan's Medical University «KSPH», Almaty, Kazakhstan

²Municipal state enterprise on the right of economic management «City Clinical Hospital №7» of the Department of Public Health of the city of Almaty, Kazakhstan

³S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

Multidisciplinary Approach to Neurosurgical Care for Patients with Tumors of the Chiasmatal-Sellar Region

Abstract. This article discusses the characteristics and significance of organizing a multidisciplinary approach in providing neurosurgical care to patients with tumors in the chiasmatal-sellar region. It elaborates on the concept of a multidisciplinary approach and multidisciplinary medical care, ensuring timely, adequate, specialized, and multidisciplinary decision-making.

Research Objective. To examine the experience and effectiveness of applying a multidisciplinary approach in providing neurosurgical care for patients with chiasmatal-sellar region tumors.

Materials and Methods. This study involved analyzing publications indexed in databases such as e-Library, Google Scholar, PubMed, Web of Science, and Scopus. The results of a literature review were presented to study the effectiveness and organizational features of the multidisciplinary team approach in neurosurgical care for patients with chiasmatal-sellar tumors.

Research Results. The multidisciplinary approach to treating chiasmatal-sellar region tumors is recognized as the global gold standard. Teamwork among specialists (neurosurgeons, oncologists, endocrinologists, radiotherapists, ophthalmologists, neuroradiologists) significantly enhances diagnostics, treatment planning, prognosis, and quality of life for patients. Despite differences in team structures and operations across countries, the multidisciplinary approach has proven effective in improving treatment outcomes and reducing complications. Effective communication among healthcare professionals within the multidisciplinary team is crucial. Creating a non-hierarchical, collaborative, highly specialized environment, presenting cases concisely, scheduling structured regular meetings (weekly, biweekly, or monthly, depending on case volume), and ensuring consistent attendance by core members are key factors for success.

Conclusion. Literature review highlights the multidisciplinary approach as a crucial factor for successful treatment of chiasmatal-sellar region tumors. Teamwork involving neurosurgeons, oncologists, endocrinologists, radiotherapists, ophthalmologists, and neuroradiologists provides a comprehensive approach that includes precise diagnostics, individualized treatment, complication risk reduction, improved quality of life, and development of quality standards.

Keywords: neurosurgery, interventions, pituitary tumors, multidisciplinary team, patient care team.

Введение. Новообразования хиазмальной области являются довольно частой патологией. В группу опухолей хиазмально-селлярной области включают широкий спектр новообразований, способных поражать основание черепа от петушьего гребня до позвонка C2, включая оба кавернозных синуса, и возвышающихся вплоть до крыши III желудочка. Частота встречаемости новообразований хиазмальной области достигает 20-25% от всех интракраниальных опухолей. Наиболее часто (до 85%) в этой области развиваются опухоли гипофиза. Реже встречаются менингиомы (бугорка и диафрагмы турецкого седла, передних наклоненных отростков, кавернозного синуса), краниофарингиомы, дермоидные кисты, холестеотомы, герминомы, хордомы, параганглиомы, первичные раки и метастазы. Неврологические нарушения обычно оказываются первыми проявлениями болезни. Пред- и постоперационное ведение таких пациентов представляет собой сложную задачу не только для нейрохирургов, но и для эндокринологов, так как требует мультидисциплинарного подхода к решению вопросов коррекции эндокринных нарушений. Мультидисциплинарный подход к лечению опухолей хиазмально-селлярной области признается золотым стандартом в мире. Внимательная оценка неврологического и эндокринного статуса пациента зачастую позволяет заподозрить наличие

патологии задолго до появления выраженной симптоматики. Командная работа специалистов (нейрохирургов, онкологов, эндокринологов, радиотерапевтов, офтальмологов, нейрорадиологов) значительно улучшает диагностику, планирования лечения, прогноз и качество жизни пациентов [1].

Результаты и обсуждение. Опухоли хиазмально-селлярной области являются одной из самых сложных сфер в нейрохирургии головного мозга. В последние годы на фоне роста количества нейрохирургических вмешательств по поводу различного типа опухолей хиазмально-селлярной области частота различных форм опухолей растет [2,3]. Это связано с расширением доступа к исследованиям с помощью магнитно-резонансной томографии, которая демонстрирует выявление различного типа опухолей хиазмально-селлярной области с частотой от 15 до 20% в общей популяции населения [4]. При этом, согласно центральному регистру опухолей мозга США опухоли хиазмально-селлярной области являются вторыми по частоте среди выявляемых поражений мозга. По данным мировой литературы в последние годы активная медикаментозная терапия опухолей гипофиза эффективна только при пролактиноме. Для других видов гормональноактивных опухолей (соматотропиномы, кортикотропиномы, тиреотропиномы), также как для гормонально неактивных опухолей хиазмально-селлярной области (краниофарингиомы, кисты кармана Ратке и других) основным методом является хирургическое лечение [5].

Лечение опухолей хиазмально-селлярной области является сложным и требует привлечения широкого круга медицинских специалистов, включая нейрохирургов, эндокринологов, невропатологов, нейрорадиологов, нейроофтальмологов, оториноларингологов и других. Таким образом, оптимальное ведение пациентов с опухолями лучше всего обеспечивается специализированной многопрофильной командой, обладающей опытом в лечении таких состояний [6].

Концепция мультидисциплинарной команды и мультидисциплинарной медицинской помощи признана передовой практикой и все чаще используется для лечения самых разных заболеваний [6,7]. Современное управление сложными и/или редкими расстройствами в основном опирается на встречи мультидисциплинарной команды и обсуждения между опытными специалистами здравоохранения, которые обеспечивают своевременное, надлежащее, специализированное и многопрофильное принятие решений, тем самым улучшая результаты. Кроме того, встречи мультидисциплинарной команды предоставляют уникальные возможности для улучшения медицинского общения и разработки согласованных планов лечения, платформ для обучения и знаний для исследовательских проектов [6,8]. Новая концепция регулярных официальных встреч мультидисциплинарной команды дает возможность улучшить коммуникацию, разработать сплоченные планы лечения и образовательную платформу для лечащих врачей [9].

Стремление к совершенству в предоставлении наилучшего ухода пациентам с опухолями гипофиза и другими поражениями хиазмально-селлярной области, включая краниофарингиомы или кисты кармана Ратке, привело к внедрению Pituitary MDT/PTCOE (Мультидисциплинарная команда по гипофизу/ Центры передового опыта по опухолям гипофиза). Pituitary MDT/PTCOE в настоящее время широко рекомендуются различными руководствами и медицинскими обществами, имеющими отношение к этой области [10,11,12,13]. Организация и проведение мультидисциплинарного лечения опытными нейрохирургами и эндокринологами при поддержке других ключевых специалистов имеет решающее значение [10,11,14].

Преимущества Pituitary MDT/PTCOE отчасти объясняются лучшим взаимодействием соответствующих медицинских специальностей, участвующих в ведении пациентов, а тесное сотрудничество предотвращает осложнения и способствует использованию новейших разработок, рекомендаций и технологий. С другой стороны, Pituitary MDT/PTCOE может быть полезным для медицинских работников для профессиональной самореализации и может привести к более тесным отношениям между различными специалистами и развитию новых навыков, знаний и возможностей для обучения, обеспечивая при этом некоторую медико-правовую защиту [7,8,15].

Grayson и соавт. показали, что с момента внедрения мультидисциплинарной команды по лечению заболеваний гипофиза произошло сокращение дней пребывания в стационаре, уменьшилось количество случаев транзиторного сахарного диабета, синдрома неадекватного антидиуретического гормона, гипотиреоза, неожиданной остаточной опухоли, а также периоперационных и послеоперационных осложнений [7]. Ранее *Carminucci и соавт.* сообщили, что введение Pituitary MDT/PTCOE сократило продолжительность пребывания в больнице после операции с 3 до 2 дней без ухудшения результатов [16]. Другие исследования показали, что послеоперационное наблюдение у эндокринолога снижает риск 30-дневной реадмиссии после операции [17,18]. Показатели утечки спинномозговой жидкости после трансфеноидальной операции снизились после введения многопрофильной хирургической бригады основания черепа в шведском центре с высокой интенсивностью операций [19]. Преимущества Pituitary MDT/PTCOE также были отмечены в серии из четырех женщин с поражением хиазма-селлярной области во время беременности [20]. *Benjamin и соавт.* оценили экономическую эффективность послеоперационного протокола после резекции опухолей гипофиза, внедренного их Pituitary MDT/PTCOE, и пришли к выводу о значительном снижении затрат на лабораторные исследования (255,95 долларов США на пациента); также после внедрения протокола уменьшилось количество пациентов, получавших десмопрессин в послеоперационном периоде [21]. Такие протоколы могут сократить время пребывания в больнице и количество повторных госпитализаций, а также улучшить результаты и безопасность хирургических пациентов [21,22,23,24].

Междисциплинарное лечение функционирующих опухолей гипофиза, включая пролактин, гормон роста (ГР) или аденокортикотропный гормон (АКТГ), секретирующие опухоли, имеет решающее значение для улучшения клинических исходов и прогноза пациентов [25,26,27,28,29,30,31]. Нейрохирурги,

специализирующиеся на гипофизе, достигают более высоких показателей биохимического излечения при акромегалии или болезни Кушинга [32,33,34]. Более того, опыт нейрохирургов и эндокринологов имеет решающее значение для снижения послеоперационных осложнений и сокращения продолжительности пребывания в больнице после операции [35], как показано в серии хирургических вмешательств при болезни Кушинга [36].

Общая структура мультидисциплинарной команды опирается на основную команду, состоящую из опытных нейрохирургов и эндокринологов (ведущая команда), поддерживаемых специалистами в других областях, включая нейрорадиологов, невропатологов, нейроофтальмологов, оториноларингологов, онкологов-радиологов и медсестер эндокринной службы [10,37]. Совсем недавно также было предложено вовлечение нейроонкологов [38].

Несмотря на недавние достижения в области медикаментозной терапии, хирургия остается первым выбором для опухолей гипофиза, за исключением пролактиномы, где агонисты дофамина рекомендуются в качестве первичного лечения. Таким образом, это несомненно зависит от опытного нейрохирурга, способного эффективно и безопасно выполнять эндоназальные транссфеноидальные или транскраниальные хирургические подходы. Хирургия является наиболее эффективной процедурой при акромегалии, болезни Кушинга, тиреотрофиномах, резистентных пролактиномах и нефункционирующих опухолях гипофиза, вызывающих массовые эффекты. Она также рекомендуется для отдельных случаев апоплексии, кист кармана Ратке или краниофарингиом [10,32,39].

Эндокринологи, специализирующиеся на гипофизе, имеют решающее значение для мультидисциплинарной команды и играют ключевую «целостную» роль в диагностике, лечении и последующем наблюдении пациентов с расстройствами гипофиза. Проблемы опухолей гипофиза носят не только хирургический характер, но и охватывают широкий спектр других вопросов, таких как долгосрочное управление опухолью, вторичные эффекты, связанные с лечением, включая гипопитуитаризм или несахарный диабет, и/или заболеваемость и смертность, связанные с гиперсекрецией гормонов. Более того, многие заболевания гипофиза в первую очередь лечатся эндокринологами, например, пролактиномы, врожденный гипопитуитаризм или приобретенный гипопитуитаризм (например, после травмы или лучевой терапии). Эндокринологи также играют решающую роль в предоставлении поддержки в пери- и послеоперационных условиях, особенно при заместительной гормональной терапии и дисбалансе воды и натрия [7,10,11,13,18,23,30,40].

Патология имеет важное значение для диагностики, лечения и последующего наблюдения пациентов с опухолями гипофиза и связанными с ними расстройствами; таким образом, один специализированный невропатолог (предпочтительно три) должен быть включен в состав Pituitary MDT/PTCOE [11]. Патологическая оценка имеет решающее значение для установления окончательного диагноза и может помочь направить или определить ответ на лечение, особенно с появлением новых молекулярных биомаркеров и таргетной терапии [12,25,41,42], а также для прогнозирования прогноза для пациента [43].

Для диагностики и наблюдения за нарушениями зрения у пациентов с опухолями гипофиза требуются специализированные нейроофтальмологи; таким образом, рекомендуется включать одного нейроофтальмолога (предпочтительно двух) в группу Pituitary MDT/PTCOE [11]. Пациентам с симптомами нарушения зрения или опухолями, сдавливающими зрительный перекрест, следует предложить предоперационную оценку, которая обычно включает проверку остроты зрения, подвижности зрачка и глаза, глазного дна, автоматическую периметрию и оптическую когерентную томографию [23,44].

Полное нейроофтальмологическое обследование может помочь предсказать вероятность улучшения остроты зрения и дефицита поля зрения, что может произойти у 68% и 81% пациентов, перенесших резекцию опухоли гипофиза [45]. Такое обследование часто полезно для установления необходимости и срочности операции у пациентов с большими опухолями, а также для оценки результатов зрения после операции [23,46,47]. Более того, тщательное обследование может выявить другие причины нарушения зрения, такие как катаракта, предотвращая ненужные операции на гипофизе или избыточные операции по удалению катаракты [48]. Нейроофтальмологи также играют важную роль в последующем наблюдении беременных женщин с макропролактиномами [49].

Оториноларингологи не так широко вовлечены в Pituitary MDT/PTCOE, и существует значительная вариабельность относительно их участия в разных центрах. В 29 из 60 (48,4%) немецких нейрохирургических центров оториноларингологи никогда не участвуют в операциях на гипофизе, тогда как только в 8 центрах (13,3%) операции всегда проводятся совместно с оториноларингологом [50]. Тем не менее, сотрудничество между нейрохирургами гипофиза и оториноларингологами во время эндоназальных и других хирургических подходов к основанию черепа имеет чрезвычайную ценность, позволяя повысить показатели резекции опухолей и уменьшить послеоперационные осложнения, особенно утечки спинномозговой жидкости [18,19,51,52].

Предоперационная оценка оториноларингологом важна, учитывая, что хирургический доступ к турецкому седлу обычно выполняется эндоназально (через нос). Следовательно, прогнозирование анатомических трудностей или патологий носа имеет значение для лучшего хирургического планирования. Более того, оценка таких симптомов, как заложенность носа, ринорея или гипосмия, а также выполнение других тестов, включая назофиброскопию, тесты на функцию носа, ринометрию, риноманометрию и тесты на обоняние, могут быть полезны в некоторых случаях. Большинству пациентов будет полезен эндоназальный послеоперационный уход, такой как удаление корок или небольшие процедуры для ускорения процессов заживления и получения более быстрого возвращения к нормальному качеству жизни в отношении дыхания и обоняния [23,53,54].

В то время как трансфеноидальная хирургия представляет собой стандартный начальный подход в большинстве случаев, радиотерапия является ценным и эффективным вариантом лечения рецидивирующих аденом или поражений, не поддающихся хирургическому вмешательству или медикаментозной терапии. После радиотерапии контроль роста опухоли (более 90% в большинстве серий), а также нормализация гормонов происходят у большой доли пролеченных пациентов, независимо от подтипа опухоли. За последние десятилетия технологические достижения в области радиотерапии позволили снизить дозу на непораженный мозг, сохраняя эффективную терапевтическую дозу на опухоль. Лучевая терапия может потребоваться для лечения остатков опухоли гипофиза или функционирующих опухолей, устойчивых к медикаментозному лечению, а также других параселлярных опухолей, таких как краниофарингиомы или менингиомы; пациенты, отказывающиеся от хирургического вмешательства или имеющие противопоказания к нему, также могут иметь право на первичное лучевое лечение. Хотя опухоли гипофиза не всегда являются раковыми, иногда необходима лучевая терапия (обработка рентгеновскими лучами высокой энергии), чтобы уменьшить рост опухоли. В последнее время включение нейроонкологов в Pituitary MDT/PTCOE было поддержано на основе последних молекулярных и терапевтических достижений, в частности, появления новых системных методов лечения агрессивных или метастатических опухолей гипофиза, таких как темозоломид, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы mTOR, бевацизумаб или ингибиторы иммунных контрольных точек [14]. Радионейроонкологи или радиотерапевты, лечащие пациентов с опухолями гипофиза, должны обладать глубокими знаниями о переносимости оптической системы, черепных нервов в пещеристом синусе, височных долях и нормальном гипофизе и должны быть доступны в Pituitary MDT/PTCOE [55,56,57,58].

В настоящее время наблюдается отчетливая тенденция постоянного повышения радикальности проводимых операций при снижении операционной травмы, что требует постоянного совершенствования нейрохирургических технологий. Благодаря новейшему оборудованию и диагностическим возможностям специализированных отделений организаций здравоохранения врачи-нейрохирурги могут в кратчайшие сроки произвести необходимое обследование и нейрохирургическую операцию пациентам с использованием современного оборудования на мировом уровне, а также последующий комплекс послеоперационных мероприятий медицинской реабилитации. Они должны отвечать требованиям максимальной эффективности при минимизации операционных доступов. Одним из таких разделов нейрохирургии является эндоскопическая нейрохирургия. На сегодняшний момент в полной мере внедрены и успешно используются высокотехнологические эндоскопические технологии.

Для примера мы можем провести Трансназальную эндоскопическую нейрохирургию гипофиза, этот метод используется для удаления аденом гипофиза и других опухолей турецкого седла и является приоритетным методом лечения большинства больных с этой патологией. В целом, трансфеноидальный доступ имеет ограничения, связанные с глубиной операционного поля и узостью операционной раны, в связи с чем существует опасность повреждения интракавернозной части внутренней сонной артерии, стенок и содержимого кавернозного синуса, дна III желудочка. Развитие современных методов невровизуализации позволило внедрить в практику применение методики безрамной нейронавигации в хирургии центральной нервной системы. Эндоскопический трансназальный трансфеноидальный доступ позволяет полноценно визуализировать анатомические структуры хиазмально-селлярной области, дает возможность выполнения широкой трепанации основной пазухи, а это, соответственно, повышает радикальность удаления опухолей. Использование трансфеноидального доступа с эндоскопической поддержкой позволяет четко ориентироваться в операционной ране, сокращает время операции, делает операционный доступ менее агрессивным, а сама операция становится более безопасной [59,60,61].

Преимуществами этого вида операции является минимальная инвазивность, высокое качество визуализации структур селлярной области с возможностью высокой радикальности удаления опухоли. Данная высокотехнологичная операция проводится в специализированных операционных с изменяемым спектром освещения, с дополнительными видеомониторами для всех участников операционной бригады [62,63,64,65], лечение пациентов с патологией гипофиза и гипоталамуса проводится мультидисциплинарной бригадой специалистов. Таким образом, оптимальное ведение пациентов с опухолями гипофиза лучше всего обеспечивается в контексте специализированной многопрофильной команды, имеющей опыт в лечении таких состояний [66]. Пациенту исследуется профиль гормонов гипофиза и периферических эндокринных желез и проводится оценка эндокринного статуса. При необходимости назначается заместительная гормональная терапия. Исследуются зрительные функции, так как опухоль может сдавливать зрительные нервы и приводить к снижению зрения. Оперативное лечение проводится через носовые ходы с использованием нейронавигационной системы, которая позволяет в любой момент времени контролировать положение инструментов в операционном поле и положение важных анатомических структур (сонные артерии, зрительные нервы и другие), для того, чтобы максимально эффективно провести операцию без развития осложнений. В послеоперационном периоде у пациента контролируется зрение, функция носового дыхания, уровень гормонов гипофиза и эндокринных желез, проводится консультирование эндокринологом. Применение этой современной уникальной технологии позволяет провести операцию максимально безопасно для пациента, при этом после операции пациент активизируется в первые часы после операции и имеет возможность ходить в пределах палаты. Применение данного вида вмешательства позволяет значительно сократить срок пребывания в стационаре по сравнению с другими видами операций [67,68,69].

Заключение.

Оптимальный уход за пациентами с опухолями гипофиза и хиазмально-селлярной области наиболее эффективно осуществляется в условиях многопрофильной и совместной среды, требующей

скоординированного вклада специалистов разных медицинских направлений, работающих в рамках мультидисциплинарной команды Pituitary MDT/PTCOE. Концепция мультидисциплинарного подхода и многопрофильной медицинской помощи зарекомендовала себя как наилучшая практика и становится все более популярной для лечения различных заболеваний, требующих комплексного подхода. Данная концепция особенно полезна при состояниях, нуждающихся в междисциплинарном управлении, и предполагает создание специализированного многопрофильного центра, включающего специалистов в области хирургии, терапии, радиотерапии и диагностических процедур. Такой центр обеспечивает своевременную, точную диагностику и персонализированное лечение, снижает риск осложнений и способствует улучшению качества жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Kalinin P.L., Kutin M.A., Fomichev D.V., Kadashev B.A. The general principles of diagnostics and selection of surgical treatment methods for mass lesions of chiasmo-sellar region (pituitary adenomas, craniopharyngiomas, meningiomas and others). *Russian journal of neurosurgery*. 2016;(4):23-30.
- 2 Swiglo B.A. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2008. – № 93. – P. 666-67.
- 3 Guyatt G.H. Guideline panels should not GRADE good practice statements // *J Clin Epidemiol*. – 2015. – № 68. – P. 597-600.
- 4 Regal M. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. – 2001. – № 55. – P. 735-740.
- 5 К.И. Шугаипова, З.Б. Ахметжанова, Н.А. Рыскельдиев, Г.И. Оленбай, Д.К. Тельтаев, Х.А. Мустафин, А.М. Жарасов, Н.Н. Аширов, А.В. Базарова Диагностика и методы коррекции гипопитуитаризма в пред и раннем постоперационном периоде у больных, оперированных по поводу опухолей хиазмально-селлярной области. *Нейрохирургия и неврология Казахстана 2018*; №2(51):20-26 УДК: 616.43-008-08-036.8-089.168.1
- 6 Anokwute M.C., Preda V., Di Ieva A. Determining Contemporary Barriers to Effective Multidisciplinary Team Meetings in Neurological Surgery: A Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2023;172:73-80. doi: 10.1016/j.wneu.2023.01.079. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
- 7 Grayson J.W., Nayak A., Winder M., Jonker B., Alvarado R., Barham H., McCormack A., Harvey R.J. Multidisciplinary Team Care in the Surgical Management of Pituitary Adenoma. *J. Neurol. Surg. B Skull Base*. 2021;82:295-302. doi: 10.1055/s-0039-1700498. [PMC free article] [PubMed].
- 8 Walraven J.E.W., van der Hel O.L., van der Hoeven J.J.M., Lemmens V., Verhoeven R.H.A., Desar I.M.E. Factors influencing the quality and functioning of oncological multidisciplinary team meetings: Results of a systematic review. *BMC Health Serv. Res*. 2022;22:829. doi: 10.1186/s12913-022-08112-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
- 9 Guidelines for Developing HealthOne NSW Services. Accessed September 27, 2019. at: https://www.health.nsw.gov.au/healthone/Documents/honswguideddevelop_11.pdf [Ref list].
- 10 Casanueva F.F., et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary*. 2017;20:489-498. doi: 10.1007/s11102-017-0838-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef].
- 11 Giustina A., et al. Pilot study to define criteria for Pituitary Tumors Centers of Excellence (PTCOE): Results of an audit of leading international centers. *Pituitary*. 2023;26:583-596. doi: 10.1007/s11102-023-01345-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef].
- 12 Raverot G., et al. European Society of Endocrinology European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur. J. Endocrinol*. 2018;178:G1-G24. doi: 10.1530/EJE-17-0796. [PubMed] [CrossRef].
- 13 Bianchi A., et al. Multidisciplinary management of difficult/aggressive growth-hormone pituitary neuro-endocrine tumors. *Front. Endocrinol*. 2023;14:1123267. doi: 10.3389/fendo.2023.1123267. [PMC free article].
- 14 Jouanneau E., Calvanese F., Ducray F., Raverot G. Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE) should now include neuro-oncologic input. *Pituitary*. 2023;26:642-643. doi: 10.1007/s11102-023-01348-x. [PubMed].
- 15 Iacovazzo D., et al. Double pituitary adenomas. *Endocrine*. 2013;43:452-457. doi: 10.1007/s12020-013-9876-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- 16 Carminucci A.S., et al. Outcome of Implementation of a Multidisciplinary Team Approach to the Care of Patients after Transsphenoidal Surgery. *Endocr. Pract*. 2016;22:36-44. doi: 10.4158/EP15894.OR. [PMC free article] [PubMed].
- 17 Ghiam M.K., et al. Multidisciplinary Postoperative Care Pathway to Reduce Readmissions following Endoscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery: Improving Quality of Patient Care. *J. Neurol. Surg. B Skull Base*. 2022;83:626-634. doi: 10.1055/a-1920-0758. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef].
- 18 Ghiam M.K., et al. 30-Day Readmissions and Coordination of Care Following Endoscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery: Experience with 409 Patients. *J. Neurol. Surg. B Skull Base*. 2022;83((Suppl. S2)):e410-e418. doi: 10.1055/s-0041-1729980. [PMC free article] [PubMed].
- 19 Bengtsson O.F., et al. Remission, complications, and overall survival in transsphenoidal pituitary surgery—a Swedish single-center experience of 578 patients. *Acta Neurochir*. 2023;165:685-692. doi: 10.1007/s00701-022-05456-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- 20 Zhong H.P., et al. Multidisciplinary team efforts improve the surgical outcomes of sellar region lesions during pregnancy. *Endocrine*. 2019;66:477-484. doi: 10.1007/s12020-019-02054-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

- 21 Benjamin C.G., et al. The Cost Effectiveness of Implementation of a Postoperative Endocrinopathy Management Protocol after Resection of Pituitary Adenomas. *J. Neurol. Surg. B Skull Base.* 2022;83:618–625. doi: 10.1055/s-0042-1750718. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- 22 Carminucci A.S., et al. Outcome of Implementation of a Multidisciplinary Team Approach to the Care of Patients after Transsphenoidal Surgery. *Endocr. Pract.* 2016;22:36–44. doi: 10.4158/EP15894.OR. [PMC free article] [PubMed].
- 23 Araujo-Castro M., et al. Multidisciplinary protocol of preoperative and surgical management of patients with pituitary tumors candidates to pituitary surgery. *Ann. Endocrinol.* 2021;82:20–29. doi: 10.1016/j.ando.2020.11.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
- 24 Burke W.T., et al. A practical method for prevention of readmission for symptomatic hyponatremia following transsphenoidal surgery. *Pituitary.* 2018;21:25–31. doi: 10.1007/s11102-017-0843-5. [PubMed] [CrossRef].
- 25 Ilie M.D., et al. Biological and Therapeutic Implications of the Tumor Microenvironment in Pituitary Adenomas. *Endocr. Rev.* 2022;44:297–311. doi: 10.1210/edrv/bnac024. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
- 26 Bianchi A., et al. Multidisciplinary management of difficult/aggressive growth-hormone pituitary neuro-endocrine tumors. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1123267. doi: 10.3389/fendo.2023.1123267. [PMC free article].
- 27 Fleseriu M., et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021;24:1–13. doi: 10.1007/s11102-020-01091-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
- 28 Nieman L.K., et al. Endocrine Society Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100:2807–2831. doi: 10.1210/jc.2015-1818. [PMC free article] [PubMed].
- 29 Fleseriu M., et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: A guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:847–875. doi:10.1016/S2213-8587(21)00235-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef].
- 30 Petersenn S., et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: A Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2023;19:722–740. doi: 10.1038/s41574-023-00886-5. [PubMed] [CrossRef].
- 31 Giustina A., et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020;21:667–678. doi: 10.1007/s11154-020-09588-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef].
- 32 Mortini P., et al. The optimal numerosity of the referral population of pituitary tumors centers of excellence (PTCOE): A surgical perspective. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020;21:527–536. doi:10.1007/s11154-020-09564-7. [PubMed].
- 33 Honegger J., Grimm F. The experience with transsphenoidal surgery and its importance to outcomes. *Pituitary.* 2018;21:545–555. doi:10.1007/s11102-018-0904-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
- 34 Perry A., et al. Beyond the Learning Curve: Comparison of Microscopic and Endoscopic Incidences of Internal Carotid Injury in a Series of Highly Experienced Operators. *World Neurosurg.* 2019;131:e128–e135. doi: 10.1016/j.wneu.2019.07.074. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
- 35 Carminucci A.S., et al. Outcome of Implementation of a Multidisciplinary Team Approach to the Care of Patients after Transsphenoidal Surgery. *Endocr. Pract.* 2016;22:36–44. doi:10.4158/EP15894.OR. [PMC free article] [PubMed].
- 36 Patil C.G., et al. National trends, complications, and outcomes following transsphenoidal surgery for Cushing's disease from 1993 to 2002. *Neurosurg. Focus.* 2007;23:E7. doi: 10.3171/foc.2007.23.3.9. [PubMed] [CrossRef].
- 37 Frara S., et al. Pituitary Tumors Centers of Excellence. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2020;49:553–564. doi:10.1016/j.ecl.2020.05.010. [PubMed].
- 38 Jouanneau E., Calvanese F., Ducray F., Raverot G. Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE) should now include neuro-oncologic input. *Pituitary.* 2023;26:642–643. doi:10.1007/s11102-023-01348-x. [PubMed].
- 39 Netuka D., Grotenhuis A., Foroglou N., Zenga F., Froehlich S., Ringel F., Sampron N., Thomas N., Komarc M., Majovsky M. Pituitary Adenoma Surgery Survey: Neurosurgical Centers and Pituitary Adenomas. *Int. J. Endocrinol.* 2022;2022:7206713. doi: 10.1155/2022/7206713. [PMC free article] [PubMed].
- 40 Mercado M., et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99:4438–4446. doi: 10.1210/jc.2014-2670. [PubMed] [CrossRef].
- 41 Marques P., Silva A.L., Lopez-Presa D., Faria C., Bugalho M.J. The microenvironment of pituitary adenomas: Biological, clinical and therapeutical implications. *Pituitary.* 2022;25:363–382. doi: 10.1007/s11102-022-01211-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
- 42 Burman P., et al. Aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: From pathology to treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023;108:1585–1601. doi: 10.1210/clinem/dgad098. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef].
- 43 Peixe C., et al. Usefulness of a clinicopathological classification in predicting treatment-related outcomes and multimodal therapeutic approaches in pituitary adenoma patients: Retrospective analysis on a Portuguese cohort of 129 patients from a tertiary pituitary center. *Pituitary.* 2023;26:352–363. doi: 10.1007/s11102-023-01319-2. [PubMed].
- 44 Danesh-Meyer H.V., et al. Optical coherence tomography predicts visual outcome for pituitary tumors. *J. Clin. Neurosci.* 2015;22:1098–1104. doi: 10.1016/j.jocn.2015.02.001. [PubMed].
- 45 Muskens I.S., et al. Visual outcomes after endoscopic endonasal pituitary adenoma resection: A systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2017;20:539–552. doi: 10.1007/s11102-017-0815-9. [PMC free article] [PubMed].
- 46 Castle-Kirsbaum M., Wang Y.Y., King J., Goldschlager T. Predictors of visual and endocrine outcomes after endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Neurosurg. Rev.* 2022;45:843–853. doi: 10.1007/s10143-021-01617-y. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].

- 47 van Essen M.J., et al. Visual Outcomes after Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Resection of Pituitary Adenomas: Our Institutional Experience. *J. Neurol. Surg. B Skull Base*. 2021;82((Suppl. S3)):e79–e87. doi: 10.1055/s-0039-3402020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef].
- 48 Gerdes M.M., et al. Increased frequency of cataract surgery in patients over age 50 with pituitary macroadenomas and chiasmal compression. *Pituitary*. 2019;22:405–410. doi: 10.1007/s11102-019-00970-y. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
- 49 Luger A., et al. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. *Eur. J. Endocrinol*. 2021;185:G1–G33. doi: 10.1530/EJE-21-0462. [PubMed].
- 50 Ottenhausen M., et al. Pituitary Surgery in Germany-Findings from the European Pituitary Adenoma Surgery Survey. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2023;131:362–366. doi: 10.1055/a-2061-1284. [PubMed].
- 51 Kikuchi R., et al. Surgical Outcome of Endoscopic Endonasal Surgery for Non-Functional Pituitary Adenoma by a Team of Neurosurgeons and Otolaryngologists Adenoma by a Team of Neurosurgeons and Otolaryngologists. *Turk. Neurosurg*. 2017;27:1–7. [PubMed].
- 52 Fang C.H., Agarwal V., Liu J.K., Eloy J.A. Overview of Pituitary Surgery. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2022;55:205–221. doi: 10.1016/j.otc.2022.01.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- 53 Visocchi M, et al. Multidisciplinary approach to the craniovertebral junction. Historical insights, current and future perspectives in the neurosurgical and otorhinolaryngological alliance. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021 Apr;41(Suppl.1):S51-S58. doi: 10.14639/0392-100X-suppl.1-41-2021-05. PMID: 34060520.
- 54 Visocchi M. Advances in videoassisted anterior surgical approach to the craniovertebral junction. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2011;(37):97-110. doi: 10.1007/978-3-7091-0673-0_4. PMID: 21997742.
- 55 Knappe U.J., Petroff D., Quinkler M., Schmid S.M., Schofl C., Schopohl J., Stieg M.R., Tonjes A., participants of the German Acromegaly R. Fractionated radiotherapy and radiosurgery in acromegaly: Analysis of 352 patients from the German Acromegaly Registry. *Eur. J. Endocrinol*. 2020;182:275–284. doi: 10.1530/EJE-19-0784. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
- 56 Fong K.Y., et al. Postsurgical outcomes of nonfunctioning pituitary adenomas: A patient-level meta-analysis. *Pituitary*. 2023;26:461–473. doi: 10.1007/s11102-023-01335-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- 57 Kotecha R., et al. Stereotactic radiosurgery for non-functioning pituitary adenomas: Meta-analysis and International Stereotactic Radiosurgery Society practice opinion. *Neuro Oncol*. 2020;22:318–332. doi: 10.1093/neuonc/noz225. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef].
- 58 Albano L., et al.. Radiotherapy of Parasellar Tumours. *Neuroendocrinology*. 2020;110:848–858. doi: 10.1159/000506902. [PubMed] [CrossRef].
- 59 Ырысов К.Б., Алик Кызы Э., and Медведев М.А.. «Эндоскопическая трансназальная трансфеноидальная хирургия и офтальмологическая симптоматика при аденоме гипофиза» Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана», no. 4 (57), 2019, pp. 3-11.
- 60 Мустафин Х.А., Рыскельдиев Н.А., Тельтаев Д.К., Нұрақай Н.А., Баймуханов Д.С., and Әмірбек Ж.Н.. «Новые достижения и перспективы диагностики и лечения аденом гипофиза и история развития хирургии сельлярной области» Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана», no. 1 (58), 2020, pp. 55-69.
- 61 Zubair A, Das JM. Transsphenoidal Hypophysectomy. 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32310602.
- 62 Григорьев А.Ю., Годков И.М., Григорьева Е.В. Трансназальное эндоскопическое удаление аденомы гипофиза у больных с расширенными межкавернозными синусами. *Нейрохирургия*. 2015;(3):50-53. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2015-0-3-50-53>.
- 63 Ворожцов И.Н., Грачев Н.С., Наседкин А.Н. Трансназальная эндоскопическая хирургия новообразований у детей с использованием КТ-навигационных систем. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(3):75–80. <https://doi.org/10.17116/otorino201681375-80>.
- 64 Kaptain G.J., Kanter A.S., Laws E.R. Management and implications of intraoperative cerebrospinal fluid leak in transnasoseptal transsphenoidal microsurgery // *Neurosurgery*. – 2011. – Vol. 68. – P.144-151.
- 65 Xu H, et al. The Impact of Endoscopic Endonasal Surgery on Quality of Life in Patients with Malignant Tumors of the Anterior Skull Base: A Prospective Study. *Cancer Manag Res*. 2023 Jun 16;15:523-535. doi: 10.2147/CMARS.409091. PMID: 37346160.
- 66 Marques P, et al. Multidisciplinary Team Care in Pituitary Tumours. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 27;16(5):950. doi: 10.3390/cancers16050950. PMID: 38473312; PMCID: PMC10930925.
- 67 Karadag, A., Yuncu, M.E., Middlebrooks, E.H. et al. Endoscopic trans-eustachian tube approach: identifying the precise landmarks, a novel radiological and anatomical evaluation. *Surg Radiol Anat* 46, 625–634 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00276-024-03344-7>.
- 68 Lee WJ, Kim YH, et al.. Development of 3-dimensional printed simulation surgical training models for endoscopic endonasal and transorbital surgery. *Front Oncol*. 2022 Aug 5;12:966051. doi: 10.3389/fonc.2022.966051. PMID: 35992880.
- 69 Zoia C, et al. Through the orbit and beyond: Current state and future perspectives in endoscopic orbital surgery on behalf of the EANS frontiers committee in orbital tumors and the EANS skull base section. *Brain Spine*. 2023 Aug 28;3:102669. doi: 10.1016/j.bas.2023.102669. PMID: 37720459.

REFERENCES

- 1 Kalinin P.L., Kutin M.A., Fomichev D.V., Kadashev B.A. The general principles of diagnostics and selection of surgical treatment methods for mass lesions of chiasmo-sellar region (pituitary adenomas, craniopharyngiomas, meningiomas and others). *Russian journal of neurosurgery*. 2016;(4):23-30.

- 2 Swiglo B.A. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – №. 93. – R. 666-67.
- 3 Guyatt G.H. Guideline panels should not GRADE good practice statements // *J Clin Epidemiol.* – 2015. – № 68. – R. 597–600.
- 4 Regal M. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. – 2001. – № 55. – R. 735-740.
- 5 K.I. SHugaipova, Z.B. Ahmetzhanova, N.A. Ryskel'diev, G.I. Olenbaj, D.K. Tel'taev, H.A. Mustafin, A.M. ZHarasov, N.N. Ashirov, A.V. Bazarova Diagnostika i metody korrekcii gipopituitarizma v pred i rannem postoperacionnom periode u bol'nyh, operirovannyh po povodu opuholej hiazmal'no-sellyarnoj oblasti. *Nejrohirurgiya i nevrologiya Kazahstana* 2018; №2(51):20-26 UDK: 616.43-008-08-036.8-089.168.1
- 6 Anokwute M.C., Preda V., Di Ieva A. Determining Contemporary Barriers to Effective Multidisciplinary Team Meetings in Neurological Surgery: A Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2023;172:73–80. doi: 10.1016/j.wneu.2023.01.079. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
- 7 Grayson J.W., Nayak A., Winder M., Jonker B., Alvarado R., Barham H., McCormack A., Harvey R.J. Multidisciplinary Team Care in the Surgical Management of Pituitary Adenoma. *J. Neurol. Surg. B Skull Base.* 2021;82:295–302. doi: 10.1055/s-0039-1700498. [PMC free article] [PubMed].
- 8 Walraven J.E.W., van der Hel O.L., van der Hoeven J.J.M., Lemmens V., Verhoeven R.H.A., Desai I.M.E. Factors influencing the quality and functioning of oncological multidisciplinary team meetings: Results of a systematic review. *BMC Health Serv. Res.* 2022;22:829. doi: 10.1186/s12913-022-08112-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
- 9 Guidelines for Developing HealthOne NSW Services. Accessed September 27, 2019. at: https://www.health.nsw.gov.au/healthone/Documents/honswguideddevelop_11.pdf [Ref list].
- 10 Casanueva F.F., et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary.* 2017;20:489–498. doi: 10.1007/s11102-017-0838-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef].
- 11 Giustina A., et al. Pilot study to define criteria for Pituitary Tumors Centers of Excellence (PTCOE): Results of an audit of leading international centers. *Pituitary.* 2023;26:583–596. doi: 10.1007/s11102-023-01345-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef].
- 12 Raverot G., et al. European Society of Endocrinology European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur. J. Endocrinol.* 2018;178:G1–G24. doi: 10.1530/EJE-17-0796. [PubMed] [CrossRef].
- 13 Bianchi A., et al. Multidisciplinary management of difficult/aggressive growth-hormone pituitary neuro-endocrine tumors. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1123267. doi: 10.3389/fendo.2023.1123267. [PMC free article].
- 14 Jouanneau E., Calvanese F., Ducray F., Raverot G. Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE) should now include neuro-oncologic input. *Pituitary.* 2023;26:642–643. doi: 10.1007/s11102-023-01348-x. [PubMed].
- 15 Iacovazzo D., et al. Double pituitary adenomas. *Endocrine.* 2013;43:452–457. doi: 10.1007/s12020-013-9876-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- 16 Carminucci A.S., et al. Outcome of Implementation of a Multidisciplinary Team Approach to the Care of Patients after Transsphenoidal Surgery. *Endocr. Pract.* 2016;22:36–44. doi: 10.4158/EP15894.OR. [PMC free article] [PubMed].
- 17 Ghiam M.K., et al. Multidisciplinary Postoperative Care Pathway to Reduce Readmissions following Endoscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery: Improving Quality of Patient Care. *J. Neurol. Surg. B Skull Base.* 2022;83:626–634. doi: 10.1055/a-1920-0758. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef].
- 18 Ghiam M.K., et al. 30-Day Readmissions and Coordination of Care Following Endoscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery: Experience with 409 Patients. *J. Neurol. Surg. B Skull Base.* 2022;83((Suppl. S2)):e410–e418. doi: 10.1055/s-0041-1729980. [PMC free article] [PubMed].
- 19 Bengtsson O.F., et al. Remission, complications, and overall survival in transsphenoidal pituitary surgery—a Swedish single-center experience of 578 patients. *Acta Neurochir.* 2023;165:685–692. doi: 10.1007/s00701-022-05456-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- 20 Zhong H.P., et al. Multidisciplinary team efforts improve the surgical outcomes of sellar region lesions during pregnancy. *Endocrine.* 2019;66:477–484. doi: 10.1007/s12020-019-02054-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- 21 Benjamin C.G., et al. The Cost Effectiveness of Implementation of a Postoperative Endocrinopathy Management Protocol after Resection of Pituitary Adenomas. *J. Neurol. Surg. B Skull Base.* 2022;83:618–625. doi: 10.1055/s-0042-1750718. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- 22 Carminucci A.S., et al. Outcome of Implementation of a Multidisciplinary Team Approach to the Care of Patients after Transsphenoidal Surgery. *Endocr. Pract.* 2016;22:36–44. doi: 10.4158/EP15894.OR. [PMC free article] [PubMed].
- 23 Araujo-Castro M., et al. Multidisciplinary protocol of preoperative and surgical management of patients with pituitary tumors candidates to pituitary surgery. *Ann. Endocrinol.* 2021;82:20–29. doi: 10.1016/j.ando.2020.11.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
- 24 Burke W.T., et al. A practical method for prevention of readmission for symptomatic hyponatremia following transsphenoidal surgery. *Pituitary.* 2018;21:25–31. doi: 10.1007/s11102-017-0843-5. [PubMed] [CrossRef].
- 25 Ilie M.D., et al. Biological and Therapeutic Implications of the Tumor Microenvironment in Pituitary Adenomas. *Endocr. Rev.* 2022;44:297–311. doi: 10.1210/endrev/bnac024. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].

- 26 Bianchi A., et al. Multidisciplinary management of difficult/aggressive growth-hormone pituitary neuro-endocrine tumors. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1123267. doi: 10.3389/fendo.2023.1123267. [PMC free article].
- 27 Fleseriu M., et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021;24:1–13. doi: 10.1007/s11102-020-01091-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
- 28 Nieman L.K., et al. Endocrine S. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100:2807–2831. doi: 10.1210/jc.2015-1818. [PMC free article] [PubMed].
- 29 Fleseriu M., et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: A guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:847–875. doi:10.1016/S2213-8587(21)00235-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef].
- 30 Petersenn S., et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: A Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2023;19:722–740. doi: 10.1038/s41574-023-00886-5. [PubMed] [CrossRef].
- 31 Giustina A., et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020;21:667–678. doi: 10.1007/s11154-020-09588-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef].
- 32 Mortini P., et al. The optimal numerosity of the referral population of pituitary tumors centers of excellence (PTCOE): A surgical perspective. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020;21:527–536. doi:10.1007/s11154-020-09564-7. [PubMed].
- 33 Honegger J., Grimm F. The experience with transsphenoidal surgery and its importance to outcomes. *Pituitary.* 2018;21:545–555. doi:10.1007/s11102-018-0904-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
- 34 Perry A., et al. Beyond the Learning Curve: Comparison of Microscopic and Endoscopic Incidences of Internal Carotid Injury in a Series of Highly Experienced Operators. *World Neurosurg.* 2019;131:e128–e135. doi: 10.1016/j.wneu.2019.07.074. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
- 35 Carminucci A.S., et al. Outcome of Implementation of a Multidisciplinary Team Approach to the Care of Patients after Transsphenoidal Surgery. *Endocr. Pract.* 2016;22:36–44. doi:10.4158/EP15894.OR. [PMC free article] [PubMed].
- 36 Patil C.G., et al. National trends, complications, and outcomes following transsphenoidal surgery for Cushing's disease from 1993 to 2002. *Neurosurg. Focus.* 2007;23:E7. doi: 10.3171/foc.2007.23.3.9. [PubMed] [CrossRef].
- 37 Frara S., et al. Pituitary Tumors Centers of Excellence. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2020;49:553–564. doi:10.1016/j.ecl.2020.05.010. [PubMed].
- 38 Jouanneau E., Calvanese F., Ducray F., Raverot G. Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE) should now include neuro-oncologic input. *Pituitary.* 2023;26:642–643. doi:10.1007/s11102-023-01348-x. [PubMed].
- 39 Netuka D., Grotenhuis A., Foroglou N., Zenga F., Froehlich S., Ringel F., Sampron N., Thomas N., Komarc M., Majovsky M. Pituitary Adenoma Surgery Survey: Neurosurgical Centers and Pituitary Adenomas. *Int. J. Endocrinol.* 2022;2022:7206713. doi: 10.1155/2022/7206713. [PMC free article] [PubMed].
- 40 Mercado M., et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99:4438–4446. doi: 10.1210/jc.2014-2670. [PubMed] [CrossRef].
- 41 Marques P., Silva A.L., Lopez-Presa D., Faria C., Bugalho M.J. The microenvironment of pituitary adenomas: Biological, clinical and therapeutic implications. *Pituitary.* 2022;25:363–382. doi: 10.1007/s11102-022-01211-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
- 42 Burman P., et al. Aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: From pathology to treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023;108:1585–1601. doi: 10.1210/clinem/dgad098. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef].
- 43 Peixe C., et al. Usefulness of a clinicopathological classification in predicting treatment-related outcomes and multimodal therapeutic approaches in pituitary adenoma patients: Retrospective analysis on a Portuguese cohort of 129 patients from a tertiary pituitary center. *Pituitary.* 2023;26:352–363. doi: 10.1007/s11102-023-01319-2. [PubMed].
- 44 Danesh-Meyer H.V., et al. Optical coherence tomography predicts visual outcome for pituitary tumors. *J. Clin. Neurosci.* 2015;22:1098–1104. doi: 10.1016/j.jocn.2015.02.001. [PubMed].
- 45 Muskens I.S., et al. Visual outcomes after endoscopic endonasal pituitary adenoma resection: A systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2017;20:539–552. doi: 10.1007/s11102-017-0815-9. [PMC free article] [PubMed].
- 46 Castle-Kirszbaum M., Wang Y.Y., King J., Goldschlager T. Predictors of visual and endocrine outcomes after endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Neurosurg. Rev.* 2022;45:843–853. doi: 10.1007/s10143-021-01617-y. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
- 47 van Essen M.J., et al. Visual Outcomes after Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Resection of Pituitary Adenomas: Our Institutional Experience. *J. Neurol. Surg. B Skull Base.* 2021;82((Suppl. S3)):e79–e87. doi: 10.1055/s-0039-3402020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef].
- 48 Gerges M.M., et al. Increased frequency of cataract surgery in patients over age 50 with pituitary macroadenomas and chiasmal compression. *Pituitary.* 2019;22:405–410. doi: 10.1007/s11102-019-00970-y. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
- 49 Luger A., et al. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. *Eur. J. Endocrinol.* 2021;185:G1–G33. doi: 10.1530/EJE-21-0462. [PubMed].
- 50 Ottenhausen M., et al. Pituitary Surgery in Germany-Findings from the European Pituitary Adenoma Surgery Survey. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2023;131:362–366. doi: 10.1055/a-2061-1284. [PubMed].
- 51 Kikuchi R., et al. Surgical Outcome of Endoscopic Endonasal Surgery for Non-Functional Pituitary Adenoma by a Team of Neurosurgeons and Otolaryngologists Adenoma by a Team of Neurosurgeons and Otolaryngologists. *Turk. Neurosurg.* 2017;27:1–7. [PubMed].

- 52 Fang C.H., Agarwal V., Liu J.K., Eloy J.A. Overview of Pituitary Surgery. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2022;55:205–221. doi: 10.1016/j.otc.2022.01.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- 53 Visocchi M, et al. Multidisciplinary approach to the craniovertebral junction. Historical insights, current and future perspectives in the neurosurgical and otorhinolaryngological alliance. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2021 Apr;41(Suppl.1):S51-S58. doi: 10.14639/0392-100X-suppl.1-41-2021-05. PMID: 34060520.
- 54 Visocchi M. Advances in videoassisted anterior surgical approach to the craniovertebral junction. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2011;(37):97-110. doi: 10.1007/978-3-7091-0673-0_4. PMID: 21997742.
- 55 Knappe U.J., Petroff D., Quinkler M., Schmid S.M., Schofl C., Schopohl J., Stieg M.R., Tonjes A., participants of the German Acromegaly R. Fractionated radiotherapy and radiosurgery in acromegaly: Analysis of 352 patients from the German Acromegaly Registry. *Eur. J. Endocrinol.* 2020;182:275–284. doi: 10.1530/EJE-19-0784. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
- 56 Fong K.Y., et al. Postsurgical outcomes of nonfunctioning pituitary adenomas: A patient-level meta-analysis. *Pituitary.* 2023;26:461–473. doi: 10.1007/s11102-023-01335-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- 57 Kotecha R., et al. Stereotactic radiosurgery for non-functioning pituitary adenomas: Meta-analysis and International Stereotactic Radiosurgery Society practice opinion. *Neuro Oncol.* 2020;22:318–332. doi: 10.1093/neuonc/noz225. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef].
- 58 Albano L., et al. Radiotherapy of Parasellar Tumours. *Neuroendocrinology.* 2020;110:848–858. doi: 10.1159/000506902. [PubMed] [CrossRef].
- 59 Yrysov K.B., Alik Kyzy E., and Medvedev M.A.. «Endoskopicheskaya transnazal'naya transsfenoidal'naya hirurgiya i oftal'mologicheskaya simptomatika pri adenome gipofiza» *ZHurnal «Nejrohirurgiya i nevrologiya Kazahstana»*, no. 4 (57), 2019, pp. 3-11.
- 60 Mustafin H.A., Ryskel'diev N.A., Tel'taev D.K., Nyraķaj N.A., Bajmuhanov D.S., and Əmirbek ZH.N.. «Novye dostizheniya i perspektivy diagnostiki i lechenii adenom gipofiza i istoriya razvitiya hirurgii sellyarnoj oblasti» *ZHurnal «Nejrohirurgiya i nevrologiya Kazahstana»*, no. 1 (58), 2020, pp. 55-69.
- 61 Zubair A, Das JM. Transsphenoidal Hypophysectomy. 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32310602.
- 62 Grigor'ev A.YU., Godkov I.M., Grigor'eva E.V. Transnazal'noe endoskopicheskoe udalenie adenomy gipofiza u bol'nyh s rasshirennymi mezhkavernoznymi sinusami. *Nejrohirurgiya.* 2015;(3):50-53. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2015-0-3-50-53>.
- 63 Vorozhcov I.N., Grachev N.S., Nasedkin A.N. Transnazal'naya endoskopicheskaya hirurgiya novoobrazovaniy u detej s ispol'zovaniem KT-navigacionnyh sistem. *Vestnik otorinolaringologii.* 2016;81(3):75–80. <https://doi.org/10.17116/otorino201681375-80>.
- 64 Kaptain G.J., Kanter A.S., Laws E.R. Management and implications of intraoperative cerebrospinal fluid leak in transnasoseptal transsphenoidal microsurgery // *Neurosurgery.* – 2011. – Vol. 68. – P.144-151.
- 65 Xu H, et al. The Impact of Endoscopic Endonasal Surgery on Quality of Life in Patients with Malignant Tumors of the Anterior Skull Base: A Prospective Study. *Cancer Manag Res.* 2023 Jun 16;15:523-535. doi: 10.2147/CMAR.S409091. PMID: 37346160.
- 66 Marques P, et al. Multidisciplinary Team Care in Pituitary Tumours. *Cancers (Basel).* 2024 Feb 27;16(5):950. doi: 10.3390/cancers16050950. PMID: 38473312; PMCID: PMC10930925.
- 67 Karadag, A., Yuncu, M.E., Middlebrooks, E.H. et al. Endoscopic trans-eustachian tube approach: identifying the precise landmarks, a novel radiological and anatomical evaluation. *Surg Radiol Anat* 46, 625–634 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00276-024-03344-7>.
- 68 Lee WJ, Kim YH, et al. Development of 3-dimensional printed simulation surgical training models for endoscopic endonasal and transorbital surgery. *Front Oncol.* 2022 Aug 5;12:966051. doi: 10.3389/fonc.2022.966051. PMID: 35992880.
- 69 Zoia C, et al. Through the orbit and beyond: Current state and future perspectives in endoscopic orbital surgery on behalf of the EANS frontiers committee in orbital tumors and the EANS skull base section. *Brain Spine.* 2023 Aug 28;3:102669. doi: 10.1016/j.bas.2023.102669. PMID: 37720459.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктер тарапынан қаржыландыру жасалған жоқ.

Қаржыландыру - жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Авторлар туралы мәліметтер:

№	ФИО (полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл.почта
1	Аяганов Ерлан Серикович	PhD, Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ», г.Алматы, Казахстан	+77781971132	ayaganov83@internet.ru
2	Дюсембеков Ермек Кавтаевич	Заведующий нейрохирургическим отделением КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №7» УОЗ г. Алматы	+77017179217	ermek@mail.ru
3	Аханов Гани Жайшылыкович	Ординатор КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №7» УОЗ г. Алматы	+77077031410	Ahanovgj@gmail.com
4	Нурбақыт Ардақ Нурбақытқызы	Профессор кафедры «Общественное здравоохранение» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова	+77773938557	ardaknur@mail.ru
5	Садыкова Жулдуз Бахытбековна	Ассистент кафедры нейрохирургии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова	+7777796279	etoile-astrum@mail.ru
6	Жанисбаев Алибек Казбекович	Врач отделения нейрохирургии КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №7» УОЗ г. Алматы	+77058733313	Alibek-janisbaev@mail.ru

Алынды: 21.06.2024/ Қабылданды: 20.09.2024/ Онлайн жарияланды: 28.09.2024

ӘОЖ: 616-073.756:004.8:378

DOI: 10.26212/2227-1937.2024.11.85.016

¹Ж. Мутайхан, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0742-3092>

¹М.Т. Кожамуратов, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7493-9059>

¹Н.С. Тәбриз, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7493-9059>

¹К. Скак, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4131-9491>

¹Ж.Б. Нуртазина, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2083-9033>

¹А.А. Тайшыкова, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3364-3577>

²А.Р. Медеулова ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6941-4525>

¹Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан

²С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

БІЛІМ АЛУШЫЛАРДЫҢ ЖАСАНДЫ ИНТЕЛЛЕКТ АРҚЫЛЫ РЕНТГЕНДІК СУРЕТТЕРМЕН ЖҰМЫС ІСТЕУ ДАҒДЫЛАРЫН ТАЛДАУ

Түйін:

Кіріспе. Қазіргі уақытта рентгенографияда кеуде мүшелерінің патологиясын анықтауға арналған жасанды интеллект жүйелері бар, олар да рентгенолог дәрігерлердің жұмысын атқарады, бірақ рентгенолог дәрігерлерге қарағанда жылдам оқып беру мүмкіндіктері жоғары болады. Өкпе туберкулезі, пневмония, ісік және басқа да аурулардың эксперименттік және коммерциялық диагностикалық жүйелері талданған. Кеуде қуысының рентгенографиясын қысқа уақытта интерпретация жасауы үшін жасанды интеллектті пайдалану мүмкіндіктері қарастырылған ғылыми іздену еңбектері де бар.

Мақсаты. Интерндрдің жасанды интеллект технологияларын қолдана отырып өкпе рентген суреттерімен жұмыс істеуінің нәтижелеріне талдау жасау.

Материалдар мен әдістер. Зерттеу әдісі үшін мәліметтерді жинау және статистикалық талдауларды жүргізуге сауалнамалар және жасанды интеллект таңдалды. Сауалнама Google Forms арқылы онлайн режимінде жүргізілді. Интерндрге жылдам хабар алмасу үшін сауалнамалар корпоративті электрондық пошталарға жіберіліп алынды. Сауалнама Қарағанды медициналық университеттің интерндері арасында ғана жүргізілді. Зерттеу 159 қатысушы интерндер пікірінен алынды. Деректерді сараптамалау Matplotlib Python қосымшасы арқылы жүргізілді.

TensorFlow кітапханасының негізінде жасанды интеллектті қолдана отырып, өкпенің рентген суреттерінен патологияларды анықтауға арналған Convolutional Neural Network архитектурасы пайдаланылды. Жинақ 1255 сау өкпе рентгенін және 1308 патологиялық өкпе рентгенін қамтыды. Бұл суреттерді интерндер анкетаға жауап берер алдында 10-20 суреттен ақпарат ретінде қарап шықты.

Нәтижелері. Сауалнама 159 интернге жіберіліп, барлығынан жауап алынды. Барлық сұрақтарға жауап бермегендері болған жоқ. Сауалнамалардың нәтижелері Google Forms және Matplotlib Python қосымшасы арқылы автоматты түрде есептеп шығарып берілді. жасанды интеллектті білемін және оң көзқарасын білдіргендер саны 156 (98%) болды, ал білмейтіндер саны 3 (2%) болды. Жасанды интеллект технологияларының жеке түрлерімен таныс болуында 57-і (36,4%) MAN AlexNet түрін, 54-і (34,4%) ResNet50 түрін, 42-сі (26,2%) VGG16 түрін, 2-уі (1%) Lunit INSIGHT CXR білетіндіктерін және 3-уі (2%) білмейтіндігін көрсетті. Мұның ішінде жауап берушілердің 15-і (шамамен 9,4%) 2-4 түрін қабаттастырып білетіндіктерін көрсетті.

Интерндердің жасанды интеллектке рентген диагностикасын жылдамдатуы бойынша берген пікірлерін талдау 5 баллдық шкаламен анықталды. 5 балл бергендер саны 67 (42,1%), 4 балл бергендер саны 39 (24,5%), 3 балл бергендер саны 41 (25,8%), және 1-2 балл бергендер саны 7-4 (4,4%-3,2%) болды. Енді мұнда интерндердің жасанды интеллект рентген диагностикасын жылдамдатады деушілері, яғни 4-5 балл бергендері 106 (66,6%) болды.

Интерндердің жасанды интеллекттің диагнозды нақты қоюдағы пікірлерін талдауы да 5 баллдық шкаламен анықталды. 5 балл бергендер саны 71 (44,6%), 4 балл бергендер саны 37 (23,3%), 3 балл бергендер саны 42 (26,4%) және 1-2 балл бергендер саны 4-5 (2,5%-3,2%) болды. Енді мұнда интерндердің жасанды интеллект өкпе рентгенінде нақты диагноз қою деушілері, яғни 4-5 балл бергендері 108 (67,9%) болды.

Қорытынды. Қорытындылай келе, өкпе суреттерін оқып, рентген қорытындысын беретін жасанды интеллект технологияларын интерндердің жақсы білетіндіктерін көрдік. Яғни ең жиі білетіндері MAN AlexNet 57-і (36,4%), ResNet50 54-і (34,4%) және VGG16 42-сі (26,2%) болып табылды.

Интерндердің жасанды интеллект технологиялары арқылы рентген диагностикасын жылдамдатушы деушілерінің 4-5 балл бергендер саны 106 (66,6%) болды. Яғни диагноз қою процесін жасанды интеллекттің жылдамдатуына интерндердің жартысынан көпшілігі жақсы баға бергендігін көреміз.

Интерндердің жасанды интеллект технологиялары нақты диагноз қояды деушілерінің 4-5 балл бергендер саны 108 (67,9%) болды. Яғни жасанды интеллекттің нақты диагноз қоюына интерндердің жартысынан көпшілігі жоғары баға бергендігін көреміз.

Түйінді сөздер: жасанды интеллект, рентгендік суреттер, интерндер, терең оқыту, конволюционды нейрондық желі

¹Ж. Мутайхан, ¹М.Т. Кожамуратов, ¹Н.С. Тәбриз,

¹К. Скак, ¹Ж.Б. Нуртазина, ¹А.А. Тайшыкова, ²А.Р. Медеулова

¹Қарағандық медициналық университет, Қарағанды, Қазақстан

²Қазақстан Республикасының Медицина Университетінің С.Д. Асфендияров атындағы Алматы филиалы, Алматы, Қазақстан

АНАЛИЗ НАВЫКОВ РАБОТЫ ОБУЧАЮЩИХСЯ С РЕНТГЕНОВСКИМИ СНИМКАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Резюме:

Введение. В настоящее время в рентгенографии используются системы искусственного интеллекта для выявления патологий органов грудной клетки, которые также выполняют работу врачей-радиологов, но имеют больше возможностей для быстрого обучения, чем врачи-радиологи. Проанализированы экспериментальные и коммерческие диагностические системы туберкулёза легких, пневмонии, опухолей и других заболеваний. Есть также научные исследования, в которых рассматриваются возможности использования искусственного интеллекта для интерпретации рентгенографии грудной клетки в кратчайшие сроки.

Цель. Анализ результатов работы интернов с рентгеновскими снимками лёгких с использованием технологий искусственного интеллекта.

Материалы и методы. Для метода исследования были выбраны сбор данных и проведение статистических анализов с помощью опросов и искусственный интеллект. Опрос был проведен онлайн через Google Forms. Опросы были отправлены на корпоративные электронные почты интернов для быстрого обмена сообщениями. Опрос был проведен только среди интернов Карагандинского медицинского университета. Исследование основано на мнениях 159 участвующих интернов. Анализ данных был проведён с использованием приложения Matplotlib Python.

На основе библиотеки TensorFlow использовалась архитектура Convolutional Neural Network для выявления патологий на рентгеновских снимках лёгких с использованием искусственного интеллекта. Набор включал 1255 рентгеновских снимков здоровых лёгких и 1308 рентгеновских снимков патологических лёгких. Эти изображения интерны просматривали как информационный материал перед ответами на опрос, каждый рассматривал от 10 до 20 снимков.

Результаты. Опрос был отправлен 159 интернам, и все ответили на него. Не было ни одного, кто не ответил бы на все вопросы. Результаты опросов были автоматически обработаны с помощью Google Forms и приложения Matplotlib Python. Количество интернов, заявивших, что знакомы с искусственным интеллектом и относятся к нему положительно, составило 156 (98%), а не знакомых с искусственным интеллектом — 3 (2%). Среди опрошенных 57 (36,4%) знакомы с моделью MAN AlexNet, 54 (34,4%) с ResNet50, 42 (26,2%) с VGG16, 2 (1%) знают Lunit INSIGHT CXR, и 3 (2%) заявили, что не знакомы с этими технологиями. Из всех опрошенных 15 (примерно 9,4%) указали, что знакомы с 2-4 видами этих технологий.

Мнения интернов о ускорении рентгеновской диагностики с помощью искусственного интеллекта были оценены по пятибалльной шкале. Количество интернов, поставивших 5 баллов, составило 67 (42,1%), 4 балла — 39 (24,5%), 3 балла — 41 (25,8%), а 1-2 балла — 7-4 (4,4%-3,2%). Таким образом, интерны, считающие, что искусственный интеллект ускоряет рентгеновскую диагностику, т.е. поставившие 4-5 баллов, составили 106 (66,6%).

Анализ мнений интернов о точности диагностики с помощью искусственного интеллекта также был проведён по пятибалльной шкале. Количество интернов, поставивших 5 баллов, составило 71 (44,6%), 4 балла — 37 (23,3%), 3 балла — 42 (26,4%), а 1-2 балла — 4-5 (2,5%-3,2%). Таким образом, интерны, считающие, что искусственный интеллект точно ставит диагноз на рентгеновских снимках лёгких, т.е. поставившие 4-5 баллов, составили 108 (67,9%).

Заключение. В заключение, мы видим, что интерны хорошо знакомы с технологиями искусственного интеллекта, которые читают рентгеновские снимки лёгких и выдают результаты. Наиболее часто упоминаемыми были MAN AlexNet с 57 упоминаниями (36,4%), ResNet50 с 54 упоминаниями (34,4%) и VGG16 с 42 упоминаниями (26,2%).

Число интернов, давших 4-5 баллов за ускорение рентгеновской диагностики с помощью искусственного интеллекта, составило 106 (66,6%). Это показывает, что более половины интернов высоко оценили ускорение процесса диагностики за счет применения искусственного интеллекта.

Количество интернов, которые дали 4-5 баллов за точность диагностики с помощью искусственного интеллекта, составило 108 (67,9%). Это показывает, что большинство интернов высоко оценили способность искусственного интеллекта ставить точные диагнозы.

Ключевые слова: искусственный интеллект, глубокое обучение, рентгеновские снимки, сверточная нейронная сеть, интерны, туберкулез легких.

¹Zh. Mutaikhan, ¹M.T. Kozhamuratov, ¹N.S. Tabriz, ¹K. Skak, ¹Zh.B. Nurtazina, ¹A.A. Tayshykova, ²A.R. Medeulova

¹Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

²Asfendiyarov National medical university, Almaty, Kazakhstan

ANALYSIS OF STUDENTS' WORKING SKILLS WITH X-RAY IMAGES USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE

Abstract:

Background. Radiography is now utilizing artificial intelligence systems to detect chest organ pathologies, which can perform tasks like those of radiologists but possess more rapid learning capabilities. Experimental and commercial diagnostic systems for pulmonary tuberculosis, pneumonia, tumors, and other diseases have been analyzed. There are also research studies exploring the potential of using artificial intelligence to interpret chest radiographs in the shortest possible time.

Objective. The objective is to analyze the results of interns working with chest X-ray images using artificial intelligence technologies.

Materials and Methods. Data collection and statistical analyses through surveys and artificial intelligence were chosen as the research methods. The survey was conducted online using Google Forms and was sent to interns' corporate emails for efficient communication. The survey was administered only among the interns of Karaganda Medical University, based on the opinions of 159 participating interns. Data analysis was performed using the Matplotlib Python application. A Convolutional Neural

Network architecture, based on the TensorFlow library, was used to detect pathologies on lung X-rays with artificial intelligence. The dataset included 1,255 X-ray images of healthy lungs and 1,308 X-ray images of pathologic lungs. These images were reviewed by interns as informational material before answering the survey, with each intern reviewing 10 to 20 images.

Results. The survey was sent to 159 interns, all of whom responded, with no non-responses to any questions. The survey results were automatically processed using Google Forms and the Matplotlib Python application. The number of interns who stated that they were familiar with artificial intelligence and had a favorable attitude toward it was 156 (98%), while 3 (2%) were not familiar. Among the respondents, 57 (36.4%) were familiar with the MAN AlexNet model, 54 (34.4%) with ResNet50, 42 (26.2%) with VGG16, 2 (1%) knew Lunit INSIGHT CXR, and 3 (2%) reported they were not familiar with these technologies. Of all respondents, 15 (approximately 9.4%) indicated familiarity with 2-4 types of these technologies.

Interns' opinions about artificial intelligence-assisted X-ray acceleration were rated on a 5-point scale. The number of interns scoring 5 was 67 (42.1%), 4 was 39 (24.5%), 3 was 41 (25.8%), and 1-2 was 7-4 (4.4%-3.2%). Thus, interns who believed that artificial intelligence speeds up X-ray diagnosis, i.e., who gave a score of 4-5, totaled 106 (66.6%).

The interns' opinions on the accuracy of artificial intelligence diagnosis were also analyzed using a five-point scale. The number of interns who gave 5 points was 71 (44.6%), 4 points was 37 (23.3%), 3 points was 42 (26.4%), and 1-2 points was 4-5 (2.5%-3.2%). Therefore, interns who believed that artificial intelligence accurately diagnosed conditions on lung X-rays, i.e., gave a score of 4-5, totaled 108 (67.9%).

Conclusion. In conclusion, we see that interns are familiar with artificial intelligence technologies that read lung X-rays and produce results. The most frequently mentioned technologies were MAN AlexNet with 57 mentions (36.4%), ResNet50 with 54 mentions (34.4%), and VGG16 with 42 mentions (26.2%). The number of interns who gave 4-5 points for the acceleration of X-ray diagnosis with artificial intelligence was 106 (66.6%), indicating that more than half of the interns appreciated the acceleration of the diagnostic process using artificial intelligence. The number of interns who gave 4-5 points for the accuracy of artificial intelligence-assisted diagnosis was 108 (67.9%), showing that most interns highly valued the ability of artificial intelligence to make accurate diagnoses.

Keywords: Artificial Intelligence, Deep Learning, X-Rays, Convolutional Neural Network, Interns, Pulmonary Tuberculosis.

Кіріспе.

Туберкулез дүние жүзінде бір жұқпалы қоздырғыштан болатын өлім-жітімнің негізгі себептерінің бірі болып табылады [1]. Бұл ауруды анықтаудың бір түрі сәулелі әдістер, оның ішінде рентгенография. Қазіргі уақытта кеуде мүшелерінің ауруларын анықтауда, оның ішінде тыныс жолдарының инфекциялары, туберкулез, қатерлі ісіктер және өкпе аурулары сияқты жиі кездесетін денсаулық мәселелерін зерттеуде рентгенография маңызды орын алады. Бұл сәулелі әдіс арқылы дәрігерлер ішкі ағзалардың күйін бағалап, өз қорытындысын бере алады. Қазіргі кезде, рентгенолог дәрігерлердің жұмысын жеңілдету және диагнозды тезірек қоюға көмектесу үшін жасанды интеллект (ЖИ) жүйелері қолданылады. Бұл жүйелер рентген суреттерін дәрігерлерден де жылдамырақ талдап, қорытынды диагнозға тезірек қол жеткізуге мүмкіндік береді [2,3]. Жасанды интеллект технологияларындағы жетістіктер рентген суретін оқу үрдісіне елеулі әсер ету мен түрлендіру мүмкіндіктеріне ие болды [4].

Соңғы кездегі зерттеулерде ЖИ өкпе патологияларын анықтауда жылдамдық пен тиімділікті көрсетті. BMC Medical Imaging журналындағы мақалада жасанды интеллекттің рентген суреттерін бірнеше секунд ішінде талдап, нәтижелерін жылдам беретінін атап көрсетеді [5]. Бұл технологиялар медициналық диагностикада үлкен потенциалға ие екенін дәлелдейді.

Өкпе туберкулезі, пневмония, ісік және басқа да аурулардың эксперименттік және коммерциялық диагностикалық жүйелері талданған. Кеуде қуысының рентгенографиясын қысқа уақытта интерпретация жасауы үшін жасанды интеллектті пайдалану мүмкіндіктері қарастырылған ғылыми іздену еңбектері де бар [2,3]. Соңғы бірнеше жылда кеуде және тірек-қимыл аппаратының рентгенограммаларын интерпретациялау үшін ЖИ алгоритмдерін құруда айтарлықтай прогреске қол жеткізілді. Қазіргі уақытта Deep learning әдістері рентген суретті талдаудың ең тиімді әдісі болып табылады. Осы әдістер кеуде қуысының рентгенограммаларында қолданылған кезде, медициналық диагностика үшін қажетті стандарттарға жауап береді. Бұл әдістердің кең таралуы олардың диагностикалық мәнінің жоғарылығымен және дәлділігімен тікелей байланысты. Бұл стандарттардың орындалуын қамтамасыз ету үшін, біріншіден, кеңінен қолданылатын және ең танымал зерттеу әдістері ретінде флюорография мен кеуде қуысының рентгенографиясы қолданылады. Екіншіден, зерттеулерді стандарттау процесі оқу-әдістемелік құралдарында енгізілген, бұл ЖИ алгоритмдерінің дамуында маңызды рөл атқарып, олардың сенімділігін арттырады. Осылайша, стандарттаудың жоғары деңгейі алгоритмдердің барлық диагностикалық ортада дұрыс жұмыс істеуіне мүмкіндік береді [2].

Рентген сәулелері көптеген медициналық және диагностикалық бөлімдерде орындалатын ең көп тараған бейнелеу сынақтары болғандықтан, дәстүрлі рентген суретті сұрыптауға және түсіндіруге көмектесетін ЖИ әдісіне ерекше назар аударуды қажет етеді.

Заманауи ЖИ - бұл өз мақсаттарына сәтті жету мүмкіндігін барынша арттыру үшін әрекет етуге қабілетті жүйе, сондай-ақ мәліметтерді үйренетін және дамыған сайын бейімделетіндей етіп түсіндіре және талдай алатын жүйе. Рентгенограммаларды сұрыптауы немесе ЖИ алгоритмдерін әзірлеу үшін үлкен қоғамдық және жеке рентген сурет дерекқорлары жасалды [3]. Өкпе туберкулезін анықтауға арналған алғашқы ЖИ жүйелерін әзірлеу 1996 жылдан 2013 жылға дейін Компьютерлік диагностика (CAD) негізінде болды. CAD жүйелері патологиялық өзгерістерді көрсететін объектілерді айқынырақ көрсету үшін рентген суретін алдын ала өңдеу, қоюлығын арттыру, өкпе шекараларын анықтау, сүйек құрылымдарының көлеңкелерін азайту дегендей сапалы кескіндеп, өңдеу үшін қажет болды [6]. Өкпе туберкулезінің скринингінде CAD технологияларын қолданудың қиындығы осы аурудың рентгенологиялық синдромдарының алуан түрлілігімен тікелей байланысты. CAD технологиясы ретінде CAD4TV коммерциялық жобасы дамуының бастапқы кезеңдерінде суретті өңдеу жүйелерінің ықтимал нұсқаларын сипаттады, соның ішінде өкпе алаңын, бұғана маңайын ажыратып оқуын, текстті және пішіндегі ауытқуларды өңдеу немесе өкпе түбірі патологиясын жекелеп көрсетумен қатар ошақты көріністерді айтарлықтай дәлдікпен анықтауға мүмкіндік берді [6].

CAD4TB бағдарлама кейбір елдерде скрининг құралы ретінде пайдаланылды және диагностикалық тиімділігі жалпы шолуы мақалаларға жазылғанмен CAD4TB AUC (қисық астындағы аймақ) мәні 0,71-ден 0,84-ке дейін ауытқиды. Бағдарламалық құралды клиникалық сынақтарға қабылдауға болады, егер оның AUC мәні $\geq 0,81$ кем немесе тең болуы керек [7]. Кеуде қуысының рентгендік суретін тану үшін конволюционды нейрондық желілер (CNN) технологиясына негізделген көптеген модельдер бар. Ауруды анықтау үшін терең оқытуға негізделген бірқатар кеуде қуысының рентгендік бейнелеу әдістері әзірленген [8]. Туберкулезді анықтаудың терең оқуға негізделген әдісінің рентгендік 12 сыныптан тұратын кеуде қуысының рентгендік деректер жинағын қолдана отырып, сыналған зерттеулерде 86% дәлдікке тап болғанын ұсынды. Медициналық сараптама үшін қолданылатын әдістердің ішіндегі ең үздігі және сенімді CNN негізіндегі AlexNet болып табылады. Конволюционды нейрондық желілер әрқашан объектіні тану үшін ең танымал моделі болды. Бұл басқаруға, үйретуге оңай болатын қуатты модельдер қатарына жатады [9,10]. Медициналық футурист деген атпен танымал доктор Бертаман Меско айтқандай: «Жақын болашақта ЖИ дәрігерлерді алмастыра алмайды, бірақ ЖИ қолданатын дәрігерлер ЖИ қолданбайтын дәрігерлерді міндетті түрде алмастырады» деген. Медицинадағы цифрландыру диагностика негізгі жетекші орын алады, осыған байланысты аналогты жабдықты цифрлық жабдыққа кезең-кезеңімен ауыстыру, орталықтандырылған мұрағаттарға зерттеу нәтижелерін жинау және радиологтардың цифрлық (онлайндық) нәтижелермен жұмыс істеуі жасанды интеллектті енгізуге дайындықты қажет етеді және де кеуде қуысының рентгенографиясын түсіндіру үшін ЖИ-ді қолданудың клиникалық аспектілері жазылған ғылыми ізденуі жұмыстарда жасалып жатыр. Клиникалық қолдану және мақұлдану үшін бағдарламалық құрал сезімталдықты, ерекшелікті, дәлдікті және AUC көрсеткіштерін қамтитын стандартты көрсеткіштер жинағына сәйкес келуі керек. AUC – сезімталдық пен ерекшелік арасындағы байланысты графикалық түрде көрсететін ROC (Ресивердің Жұмыс Сипаттамасы) қисығының астындағы аудан [7]. Жоғарыдағы айтылғандарды пайдалану көрсеткіштері, негізгі даму бағыттары туралы деректер және технологияға негізделген бағдарламаны қамтамасыз етудің мүмкіндіктерін тудырады, . Интерндер мен студенттердің ЖИ пайдалану дағдылары жан-жақты зерттелген. Зерттеулер ЖИ технологияларын оқу процесін бейімдеу, жедел кері байланыс беру, бағалау, әзірлеу және үлгерімдірін болжау кезінде артықшылықтарын көрсетеді [11]. Сонымен қатар, жоғары білім беру саласында ЖИ қолданған кезде ұжымдағы әріптестердің түсінбеушілік олқылықтары да атап өтілген [12]. ЖИ-ді қолдану арқылы кеуде мүшелерінің рентгенографиясын талдау, әлеуметтік маңызы бар ауруларды диагностикалау және төтенше жағдайлар бағыттарында ұсынылған зерттеу жұмыстары бар [2]. Бірақ жеке ауруларды диагностикалау кезінде ЖИ әртүрлі жолдармен көрінеді, яғни оның практикалық қолданудың әртүрлі нұсқалары да бар [2,3]. ЖИ технологияларын пайдалану бойынша білім беру саласындағы бастамаларды кеңейту маңызды болып келеді. Студенттер мен интерндердің ЖИ пайдалану қабілеттерін дамыту және олардың нақты диагностикалық шешімдерді қабылдау дағдыларын арттыру үшін ЖИ технологияларының өзектілігі мен тиімділігі зерттелуі қажет. Ченг пен әріптестерінің зерттеуі бойынша ЖИ қолданатын дәрігерлер ЖИ қолданбайтын дәрігерлерге қарағанда жұмыс істеу сапасы жоғары және науқастарға қызмет көрсету деңгейі әлдеқайда тиімді екендігін көрсетеді [13]. Осыған байланысты интерндердің ЖИ білімін тексеру маңызды болып табылады. Өйткені бұл олардың кәсіби біліктілігін арттырып, медициналық диагностика саласындағы жұмыс тиімділігін көтеруге көмектеседі. Бұл процесс интерндердің рентген суреттерін талдау дайындығын жақсаруына және олардың медициналық технологияларды түсінуіне біраз ықпал етеді.

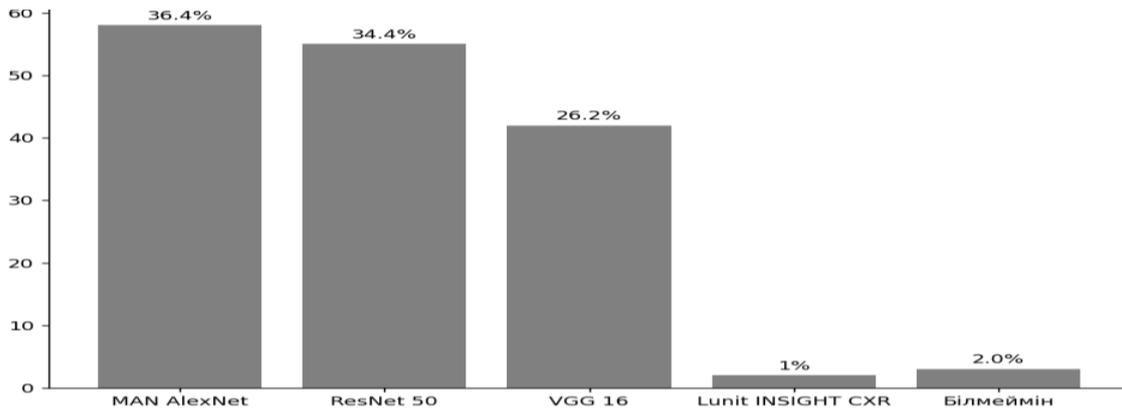
Зерттеудің мақсаты – Интерндердің ЖИ технологияларын қолдана отырып өкпе рентген суреттерімен жұмыс істеуінің нәтижелеріне талдау жасау.

Материалдар мен әдістер. Зерттеу әдісі үшін мәліметтерді жинау және статистикалық талдауларды жүргізуге сауалнамалар және ЖИ таңдалды. Сауалнама Google Forms арқылы онлайн режимінде жүргізілді. Интерндерге жылдам хабар алмасу үшін сауалнамалар корпоративті электрондық пошталарға жіберіліп, алынды. Сауалнама Қарағанды медициналық университеттің интерндері арасында ғана жүргізілді. Зерттеу 159 қатысушы интерндер пікірінен алынды. Деректерді сараптамалау Matplotlib Python қосымшасы арқылы жүргізілді.

TensorFlow кітапханасының негізінде ЖИ қолдана отырып, өкпенің рентген суреттерінен паталогияларды анықтауға арналған Convolutional Neural Network (CNN) архитектурасы пайдаланылды.

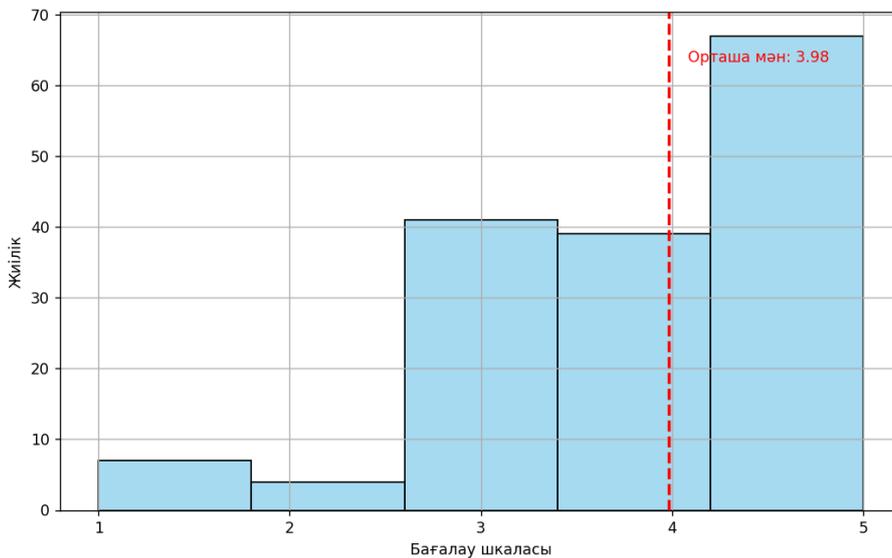
Жинақ 1255 сау өкпе рентгенін және 1308 патологиялық өкпе рентгенін қамтиды. Бұл суреттерді интерндер анкетаға жауап берер алдында 10-20 суреттен ақпарат ретінде қарап шықты. Модельдің аса дәлдігін қамтамасыз ету үшін MaxPooling және Dropout қабаттары қосылған, бұл артық оқыту мәселелерін болдырмауға көмектеседі. Модельді оқыту үшін жылдамдығы мен тиімділігін жоғары оқыту процесін қамтамасыз ету мақсатында NVIDIA T4 GPU құрылғысы қолданылды.

Нәтижелері. Сауалнама 159 интернге жіберіліп, барлығынан жауап алынды. Барлық сұрақтарға жауап бермегендері болған жоқ. Сауалнамалардың нәтижелері Google Forms және Matplotlib Python қосымшасы арқылы автоматты түрде есептеп шығарып берілді. Қатысушылардың басым көпшілігі әйелдер 106 (66,6%) болды, ал ерлер 53(33,4%) болды. ЖИ-ді білемін және оң көзқарасын білдіргендер саны 156 (98%) болды, ал білмейтіндер саны 3 (2%) болды. ЖИ технологияларының жеке түрлерімен таныс болуында 57-і (36,4%) MAN AlexNet түрін, 54-і (34,4%) ResNet50 түрін, 42-сі (26,2%) VGG16 түрін, 2-уі (1%) Lunit INSIGHT CXR білетіндіктерін және 3-уі (2%) білмейтіндігін көрсетті. Мұның ішінде жауап берушілердің 15-і (шамамен 9,4%) 2-4 түрін қабаттастырып білетіндіктерін көрсетті. Интерндердің ең жиі білетіндері MAN AlexNet 57-і (36,4%), ResNet50 54-і (34,4%) және VGG16 42-сі (26,2%) болып табылды (Сурет 1).



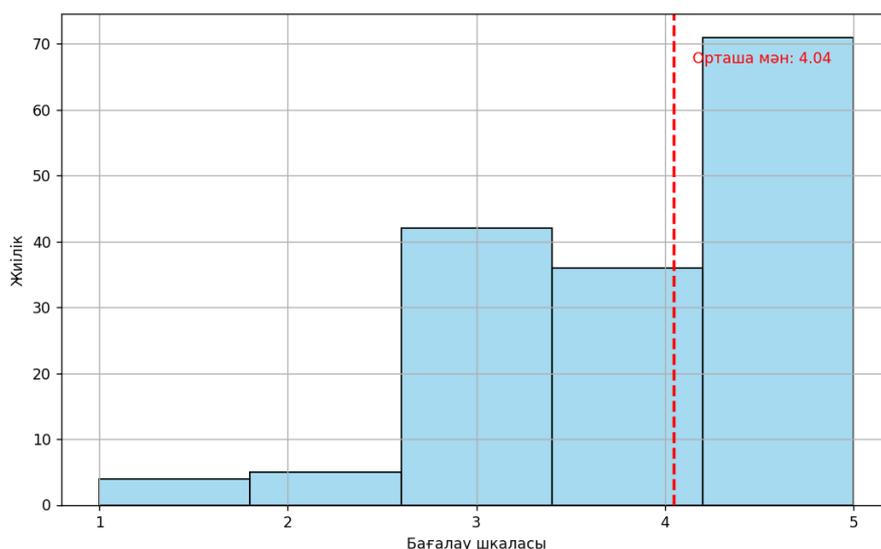
Сурет 1 – Интерндердің танымал жасанды интеллекттің рентген саласындағы білу үлестірімі

Интерндердің ЖИ рентген диагностикасын жылдамдатуы бойынша берген пікірлерін талдайтын болсақ, 5 баллдық шкаламен анықтадық, 5 балл бергендер саны 67 (42,1%), 4 балл бергендер саны 39 (24,5%), 3 балл бергендер саны 41 (25,8%) және 1-2 балл бергендер саны 7-4 (4,4%-3,2%) болды. Мұнда 3-5 баллдарын жиі көрсеткендігін көреміз. Енді мұнда интерндердің ЖИ рентген диагностикасын жылдамдатады деушілері, яғни 4-5 балл бергендері 106 (66,6%) болды. Балл бойынша орташа мәні 3,98, яғни орташа - 79,6% көрсетті. Яғни диагноз қою процесін ЖИ-дің жылдамдатуына интерндердің жартысынан көпшілігі жақсы баға бергендігін көреміз (Сурет 2).



Сурет 2 – ЖИ рентген диагностикасын жылдамдату әсерінің үлестірімі

Енді интерндердің ЖИ-дің диагнозды нақты қоюдағы пікірлерін талдайтын болсақ, мұны да 5 баллдық шкаламен анықтадық, 5 балл бергендер саны 71 (44,6%), 4 балл бергендер саны 37 (23,3%), 3 балл бергендер саны 42 (26,4%) және 1-2 балл бергендер саны 4-5 (2,5%-3,2%) болды. Мұнда 3-5 баллдарын жиі көрсеткендігін көреміз. Енді мұнда интерндердің ЖИ өкпе рентгенінде нақты диагноз қою деушілері, яғни 4-5 балл бергендері 108 (67,9%) болды. Балл бойынша орташа мәні 4,04, яғни орташа - 80,8% көрсетті. Біз мұнда ЖИ-дің нақты диагноз қоюына интерндердің жартысынан көпшілігі жақсы баға бергендігін көреміз. Бұл көрсеткіштер арқылы интерндер көзқарасынан ЖИ технологияларының фтизиопульмонология саласындағы пациенттердің диагностикасын жақсартуын көре аламыз (Сурет 3).



Сурет 3 – ЖИ-дің өкпе диагнозын нақты қою үлестірімі

Интерндерге қазіргі ЖИ технологияларының мысалдары ретінде MAN AlexNet және ResNet50 сияқты ақпараттық технологиялар таныстырылды. Бұл технологиялар рентгенологиядағы диагноз қоюды жылдамдату және диагноз қою нақтылығын арттыру үшін қолданылады. Дегенмен, зерттеуге қатысқан жауап берушілердің айтарлықтай бөлігі, нақтырақ айтқанда 34% (54 адам) рентгендік синдромдарды түсіндіріп беру тәжірибесінің жоқтығынан емес, рентген синдромының көптігіне байланысты негізгі мәселесі ретінде атап өтті.

Қорытынды. Қорытындылай келе біз өкпе суреттерін оқып, рентген қорытындысын беретін ЖИ технологияларын интерндердің жақсы білетіндіктерін көрдік. Яғни ең жиі білетіндері MAN AlexNet 57-і (36,4%), ResNet50 54-і (34,4%) және VGG16 42-сі (26,2%) болып табылды.

Интерндердің ЖИ технологиялары арқылы рентген диагностикасын жылдамдатушы деушілерінің 4-5 балл бергендер саны 106 (66,6%) болды. Біз мұнда диагноз қою процесін ЖИ-дің жылдамдатуына интерндердің жартысынан көпшілігі жақсы баға бергендігін көреміз.

Интерндердің ЖИ-дің диагностикасын жылдамдатушы деушілерінің 4-5 балл бергендер саны 106 (66,6%) болды. Біз мұнда диагноз қою процесін ЖИ-дің жылдамдатуына интерндердің жартысынан көпшілігі жақсы баға бергендігін көреміз. Интерндердің ЖИ-дің нақты диагноз қояды деушілерінің 4-5 балл бергендер саны 108 (67,9%) болды, яғни ЖИ-дің нақты диагноз қоюына интерндердің жартысынан көпшілігі жоғары баға бергендігін көреміз.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом за 2023 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2023 г. (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/>, по состоянию на 26 октября 2023 г.).
- 2 Морозов С.П., Кокина Д.Ю., Павлов Н.А., Кирпичев Ю.С., Гомболевский В.А., Андрейченко А.Е. Клинические аспекты применения искусственного интеллекта для интерпретации рентгенограмм органов грудной клетки. Туберкулез и болезни легких. 2021;99(4):58-64. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-58-64>
- 3 Падалко М.А., Наумов А.М., Назариков С.И., Лушников А.А. Применение технологий искусственного интеллекта для диагностики туберкулеза и онкологических заболеваний. Туберкулез и болезни легких. 2019;97(11):62-62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-62-62>
- 4 Dakai Jin, Adam P. Harrison, Ling Zhang, Ke Yan, Yirui Wang, Jinzheng Cai, Shun Miao, Le Lu. Artificial intelligence in radiology. Artificial Intelligence in Medicine Technical Basis and Clinical Applications. 2021; Chapter 14:265-289. doi.org/10.1016.
- 5 Riquelme D, Akhloufi MA. Deep Learning for Lung Cancer Nodules Detection and Classification in CT Scans. AI. 2020; 1(1):28-67. <https://doi.org/10.3390/ai1010003>
- 6 Qin C, Yao D, Shi Y, Song Z. Computer-aided detection in chest radiography based on artificial intelligence: a survey. Biomed Eng Online. 2018 Aug 22;17(1):113. doi: 10.1186/s12938-018-0544-y. PMID: 30134902; PMCID: PMC6103992.
- 7 Морозов С.П., Владимировский А.В., Кляшторный В.Г., Андрейченко А.Е., Кульберг Н.С., Гомболевский В.А., Сергунова К.А. Клинические испытания программного обеспечения на основе интеллектуальных технологий (лучевая диагностика). Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Москва: ГБУЗ Г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы». 2019;57:стр.51.
- 8 Moawad Ahmed W., Fuentes David T., ElBanan Mohamed G., Shalaby Ahmed S., Guccione Jeffrey Kamel Serageldin, Jensen Corey T. Elsayes Khaled M. Artificial Intelligence in Diagnostic Radiology: Where Do We Stand, Challenges, and Opportunities. Journal of Computer Assisted Tomography 46(1):p 78-90, 1/2 2022. DOI: 10.1097.
- 9 Toktam Khatibi, Ali Shahsavari, Ali Farahani. Proposing a novel multi-instance learning model for tuberculosis recognition from chest X-ray images based on CNNs, complex networks and stacked ensemble. Physical Eng Sci Med. 2021 Mar;44(1):291-311. doi: 10.1007/s13246-021-00980-w. Epub 2021 Feb 22.
- 10 Bejoy Abraham, Jesna Mohan, Shinu Mathew John, Sivakumar Ramachandran. Computer-Aided detection of tuberculosis from X-ray images using CNN and PatternNet classifier. J XRay Sci Technol. 2023;31(4):699-711. doi: 10.3233/XST-230028.

- 11 Hwang EJ, Park S, Jin KN, Kim JI, Choi SY, Lee JH, Goo JM, Aum J, Yim JJ, Cohen JG, Ferretti GR, Park CM; DLAD Development and Evaluation Group. Development and Validation of a Deep Learning-Based Automated Detection Algorithm for Major Thoracic Diseases on Chest Radiographs. *JAMA Netw Open*. 2019 Mar 1;2(3):e191095. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1095. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2019 Apr 5;2(4):e193260. PMID: 30901052; PMCID: PMC6583308.
- 12 Zawacki-Richter, O., Marín, V.I., Bond, M. et al. Systematic review of research on artificial intelligence applications in higher education – where are the educators?. *Int J Educ Technol High Educ*. 2019;16(39):1-27. <https://doi.org/10.1186/s41239-019-0171-0>
- 13 Chan, K.S., & Zary, N. (2019). Applications and Challenges of Implementing Artificial Intelligence in Medical Education: Integrative Review. *JMIR Medical Education*, 5(1), e13930. doi: 10.2196/13930.

REFERENCES

- 1 Доклад о global'noj bor'be s tuberkulezom za 2023 g. ZHeneva: Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya; 2023 g. (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/>, po sostoyaniyu na 26 oktyabrya 2023 g.).
- 2 Morozov S.P., Kokina D.YU., Pavlov N.A., Kirpichev YU.S., Gombolevskij V.A., Andrejchenko A.E. Klinicheskie aspekty primeneniya iskusstvennogo intellekta dlya interpretacii rentgenogramm organov grudnoj kletki. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2021;99(4):58-64. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-58-64>
- 3 Padalko M.A., Naumov A.M., Nazarikov S.I., Lushnikov A.A. Primenenie tekhnologij iskusstvennogo intellekta dlya diagnostiki tuberkuleza i onkologicheskikh zabolevanij. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2019;97(11):62-62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-62-62>
- 4 Dakai Jin, Adam R. Harrison, Ling Zhang, Ke Yan, Yirui Wang, Jinzheng Cai, Shun Miao, Le Lu. Artificial intelligence in radiology. *Artificial Intelligence in Medicine Technical Basis and Clinical Applications*. 2021; Chapter 14:265-289. doi.org/10.1016.
- 5 Riquelme D, Akhloufi MA. Deep Learning for Lung Cancer Nodules Detection and Classification in CT Scans. *AI*. 2020; 1(1):28-67. <https://doi.org/10.3390/ai1010003>
- 6 Qin C, Yao D, Shi Y, Song Z. Computer-aided detection in chest radiography based on artificial intelligence: a survey. *Biomed Eng Online*. 2018 Aug 22;17(1):113. doi: 10.1186/s12938-018-0544-y. PMID: 30134902; PMCID: PMC6103992.
- 7 Morozov S.P., Vladzimirskij A.V., Klyashtornyj V.G., Andrejchenko A.E., Kul'berg N.S., Gombolevskij V.A., Sergunova K.A. Klinicheskie ispytaniya programmnoho obespecheniya na osnove intellektual'nyh tekhnologij (luhevaya diagnostika). Seriya «Luchshie praktiki luchevoj i instrumental'noj diagnostiki». Moskva: GBUZ G. Moskvyy «Nauchno-prakticheskij klinicheskij centr diagnostiki i telemedicinskih tekhnologij Departamenta zdavoohraneniya goroda Moskvyy». 2019;57:str.51.
- 8 Moawad Ahmed W., Fuentes David T., ElBanan Mohamed G., Shalaby Ahmed S., Guccione Jeffrey Kamel Serageldin, Jensen Corey T. Elsayes Khaled M. Artificial Intelligence in Diagnostic Radiology: Where Do We Stand, Challenges, and Opportunities. *Journal of Computer Assisted Tomography* 46(1):p 78-90, 1/2 2022. DOI: 10.1097.
- 9 Toktam Khatibi, Ali Shahsavari, Ali Farahani. Proposing a novel multi-instance learning model for tuberculosis recognition from chest X-ray images based on CNNs, complex networks and stacked ensemble. *Physical Eng Sci Med*. 2021 Mar;44(1):291-311. doi: 10.1007/s13246-021-00980-w. Epub 2021 Feb 22.
- 10 Bejoy Abraham, Jesna Mohan, Shinu Mathew John, Sivakumar Ramachandran. Computer-Aided detection of tuberculosis from X-ray images using CNN and PatternNet classifier. *J XRay Sci Technol*. 2023;31(4):699-711. doi: 10.3233/XST-230028.
- 11 Hwang EJ, Park S, Jin KN, Kim JI, Choi SY, Lee JH, Goo JM, Aum J, Yim JJ, Cohen JG, Ferretti GR, Park CM; DLAD Development and Evaluation Group. Development and Validation of a Deep Learning-Based Automated Detection Algorithm for Major Thoracic Diseases on Chest Radiographs. *JAMA Netw Open*. 2019 Mar 1;2(3):e191095. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1095. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2019 Apr 5;2(4):e193260. PMID: 30901052; PMCID: PMC6583308.
- 12 Zawacki-Richter, O., Marín, V.I., Bond, M. et al. Systematic review of research on artificial intelligence applications in higher education – where are the educators? *Int J Educ Technol High Educ*. 2019;16(39):1-27. <https://doi.org/10.1186/s41239-019-0171-0>
- 13 Chan, K.S., & Zary, N. (2019). Applications and Challenges of Implementing Artificial Intelligence in Medical Education: Integrative Review. *JMIR Medical Education*, 5(1), e13930. doi: 10.2196/13930.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктер тарапынан қаржыландыру жасалған жоқ.

Қаржыландыру - жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Авторлар туралы мәлімет:

№	ФИО(полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл. Почта
1	Мутайхан Жумат	КеАҚ «Қарағанды медицина университеті» жұқпалы аурулар және фтизиатрия кафедрасының қауымдастырылған профессоры, м.ғ.к.	87001441971	tusipkaly1971@mail.ru
2	Кожамуратов Маргулан Толенович	КеАҚ «Қарағанды медицина университеті» жұқпалы аурулар және фтизиатрия кафедрасының профессор ассистенті, медицина магистрі	87075085473.	Kozhamuratov@qmu.kz
3	Тәбриз Нұрлан Сүлейменұлы	КеАҚ «Қарағанды медицина университеті» жұқпалы аурулар және фтизиатрия кафедрасының меңгерушісі, м.ғ.д., профессор	87001296991.	N.Tabriz@qmu.kz
4	Скак Кулия	КеАҚ «Қарағанды медицина университеті» жұқпалы аурулар және фтизиатрия кафедрасының қауымдастырылған профессоры, PhD	87012079337.	Skak@qmu.kz
5	Нуртазина Жанар Багдатовна	КеАҚ «Қарағанды медицина университеті» жұқпалы аурулар және фтизиатрия кафедрасының профессор ассистенті, медицина магистрі	87003228362	Nurtazina@qmu.kz
6	Тайшыкова Алтынай Амангелдиевна	КеАҚ «Қарағанды медицина университеті» жұқпалы аурулар және фтизиатрия кафедрасының профессор ассистенті	87004652357.	Tayshykova@qmu.kz
7.	Медеулова Айгуль Рахменовна	КеАҚ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», отоларингология кафедрасының меңгерушісі, Алматы, Қазақстан	+77014217765	medeulova@bk.ru

Получена: 05.09.2024/ Принята: 10.09.2024/ Опубликовано online: 28.09.2024

УДК 614.2:314(574.1)

DOI: [10.26212/2227-1937.2024.10.21.017](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2024.10.21.017)

А.Е. Ержанова¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3602-1259>

Г.М. Аликеева², ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3602-1259>

А.М. Шахиева², ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3450-0743>

А.Э. Игликова¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9057-2576>

¹Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

²Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан

УРОВЕНЬ И СТРУКТУРА БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В БЛИЗЛЕЖАЩЕМ К НЕФТЕПЕРЕРАБАТЫВАЮЩЕМУ ЗАВОДУ РЕГИОНЕ

Резюме. Одним из главных факторов, влияющих на здоровье человека, является качество атмосферного воздуха. Особую тревогу вызывают районы, расположенные в непосредственной близости от предприятий нефтяной промышленности. Здесь ухудшение здоровья людей пропорционально увеличению мощности предприятия и соответственно ухудшению качества атмосферного воздуха близлежащих зон.

Цель исследования. Анализ уровня и структуры показателей первичной заболеваемости болезнями органов дыхания у жителей поселка Каратобе, расположенном в регионе, прилегающем к Шымкентскому нефтеперерабатывающему заводу.

Методы исследования. Для научного анализа использованы эпидемиологические и статистические методы исследования. Первичная заболеваемость населения в исследуемом регионе изучалась на основе статистических данных формы № 12 «Отчет о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания», полученных в поликлинике №7 города Шымкент. Все собранные первичные данные были систематизированы, обобщены и обработаны; классы заболеваний сформированы согласно классификации болезней Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), десятого пересмотра.

Результаты исследования. Результаты исследования показали, что уровень первичной заболеваемости болезнями органов дыхания среди населения исследуемого поселка Каратобе был в 1,2 раза выше показателей города Шымкент, а динамика заболеваемости увеличилась на 23,3%. Среди респираторных заболеваний были зарегистрированы хронический и неуточненный бронхит, эмфизема, хронический синусит, хронические болезни миндалин и аденоидов, хроническая обструктивная болезнь легких, вазомоторный и аллергический ринит, пневмония и бронхиальная астма. Анализ уровней заболеваемости по возрастным группам выявил, что заболеваемость как среди взрослого, так и детского населения поселка превышала аналогичные показатели для города Шымкент.

Ключевые слова: болезни органов дыхания, здоровье населения, заболеваемость, нефтеперерабатывающий завод.

А.Е. Ержанова¹, Г.М. Аликеева², А.М. Шахиева², А.Э. Игликова¹

¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан

²С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

МҰНАЙ ӨНДЕУ ЗАУЫТЫНА ЖАҚЫН АЙМАҚТАҒЫ ТЫНЫС АЛУ МҮШЕЛЕРІНІҢ АУРУЛАРЫНЫҢ ДЕҢГЕЙІ МЕН ҚҰРЫЛЫМЫ

Түйін. Адам денсаулығына әсер ететін негізгі факторлардың бірі – атмосфералық ауаның сапасы. Мұнай өнеркәсібі кәсіпорындарына жақын орналасқан аудандар ерекше алаңдаушылық тудырады. Бұл аудандарда адамдардың денсаулығының нашарлауы кәсіпорын қуатының артуына және сәйкесінше жақын аймақтардағы атмосфералық ауаның сапасының нашарлауына пропорционалды.

Мақалада ұсынылған зерттеулердің мақсаты – Шымкент мұнай өңдеу зауытына жақын орналасқан Қаратөбе ауылы тұрғындарының тыныс алу мүшелерінің ауруларымен алғашқы сырқаттанушылық көрсеткіштерінің деңгейі мен құрылымын талдау.

Зерттеу әдістері. Ғылыми талдаудың негізінде эпидемиологиялық және статистикалық зерттеу әдістері қолданылды. Зерттелген аймақтағы халықтың алғашқы сырқаттанушылығы Шымкент қаласындағы №7 емханадан алынған №12 форма бойынша «Қызмет көрсету аймағында тұратын науқастарда тіркелген аурулар саны туралы есеп» статистикалық мәліметтеріне сүйеніп зерттелді. Жиналған барлық бастапқы материалдар жүйеленді, қорытындыланды және өңделді, аурулар сыныптары Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының оныншы қайта қарауы бойынша аурулар жіктемесіне сәйкес қалыптастырылды.

Зерттеу нәтижелері. Зерттеулердің нәтижелері бойынша Қаратөбе ауылының тұрғындары арасында тыныс алу мүшелерінің ауруларымен алғашқы сырқаттанушылық деңгейі Шымкент қаласының көрсеткіштерінен 1,2 есе жоғары болғаны және сырқаттанушылық деңгейінің 23,3%-ға өскені анықталды. Тыныс алу мүшелерінің ауруларының ішінде тіркелгендері: созылмалы және нақтыланбаған бронхит, эмфизема; созылмалы синусит; бадамша бездер мен аденоидтардың созылмалы аурулары; созылмалы обструктивті өкпе ауруы; вазомоторлы және аллергиялық ринит; пневмония; бронх демікпесі. Сонымен қатар, сырқаттанушылық деңгейін жас топтары бойынша талдау барысында ересектер мен балалардың сырқаттанушылық деңгейлері Шымкент қаласының көрсеткіштерінен жоғары екені анықталды.

Кілт сөздер: тыныс алу мүшелерінің аурулары, халықтың денсаулығы, сырқаттанушылық, мұнай өңдеу зауыты.

A. Erzhanova¹, G. Alikeyeva², A. Shakhiyeva², A. Iglíkova¹

¹Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

LEVEL AND STRUCTURE OF RESPIRATORY DISEASES IN A REGION NEAR AN OIL REFINERY

Abstract. One of the main factors affecting human health is the quality of atmospheric air. Areas located in close proximity to oil industry enterprises are of particular concern. In these areas, the deterioration of people's health is proportional to the increase in the power of the enterprise and, accordingly, the worsening of the atmospheric air quality in nearby zones.

The goal of the research presented in this article is to analyze the level and structure of primary morbidity indicators for respiratory diseases among residents of the village of Karatobe, located in the region adjacent to the Shymkent oil refinery.

Research methods. Epidemiological and statistical research methods formed the basis of the scientific analysis. The primary morbidity of the population in the studied region was examined based on statistical data from Form No. 12, "Report on the number of diseases registered among patients living in the service area," obtained from Polyclinic No. 7 in the city of Shymkent. All collected primary materials were systematized, summarized, and processed, and the disease classes were formed according to the classification of diseases by the World Health Organization's tenth revision.

Research result. The conducted studies established that the level of primary morbidity from respiratory diseases registered among the population of the studied village of Karatobe was 1.2 times higher than that of the city of Shymkent, and the morbidity level increased by 23.3% over time. Among the respiratory diseases registered were chronic and unspecified bronchitis, emphysema, chronic sinusitis, chronic diseases of the tonsils and adenoids, chronic obstructive pulmonary disease, vasomotor and allergic rhinitis, pneumonia, and bronchial asthma. Additionally, the analysis of morbidity levels by age groups showed that the morbidity levels of both the adult and child populations exceeded those of the city of Shymkent.

Keywords: respiratory diseases, public health, morbidity, oil refinery.

Введение. Во многих промышленных городах Казахстана, где атмосферный воздух загрязнен выбросами промышленных предприятий, сохранение здоровья населения является вопросом первостепенной важности. Одним из таких регионов является Шымкентский нефтеперерабатывающий завод. Негативным последствием интенсификации нефтегазодобычи и нефтепереработки является загрязнение окружающей среды, что отрицательно отражается на здоровье людей. Таким образом, состояние здоровья населения является индикатором загрязненности природной среды. Многочисленными исследованиями показана достоверная связь между загрязнением атмосферного воздуха и заболеваемостью населения. Анализ полученных сведений дает основание определить атмосферное загрязнение в качестве одного из важнейших факторов риска для органов дыхания населения [1-6]. Респираторные заболевания в районах нефтедобычи в 5-6 раз выше, чем в среднем по региону [7]. В Великобритании при слабом увеличении концентрации сернистого газа, дыма и кислотных аэрозолей в атмосферном воздухе, выявлено повышение частоты случаев острых респираторных заболеваний с последующим распространением вирусной инфекции, особенно в зимний период [8]. Приводятся данные, что в Японии смертность населения от астмы и хронического бронхита нарастала пропорционально уровню загрязнения воздуха сернистым газом, и в зависимости от длительности функционирования нефтеперерабатывающего завода [9]. Довольно редко можно обнаружить острое специфическое действие атмосферных загрязнений на здоровье населения. Острая реакция организма на загрязнение окружающей среды может проявиться в течение нескольких дней и даже часов, что обычно наблюдается при аварийных ситуациях, но чаще встречаются хронические неспецифические изменения в организме. Приведены многочисленные примеры о существовании корреляционной связи между заболеваемостью и содержанием в воздухе загрязняющих веществ – например, связь болезней органов дыхания с концентрацией сернистого ангидрида, сероводорода [10-13]. Исследованиями ученых обнаружены статистически значимые различия в дыхательной функции легких, установлена связь между уровнями загрязнения атмосферного воздуха и поражениями дыхательных путей, описано увеличение частоты случаев и тяжести лечения респираторных заболеваний в зависимости от загрязнения атмосферного воздуха [14-15]. Так, в нефтегазовом регионе уровень заболеваемости населения по сравнению с контролем был выше в 2,5-3,0 раза, было отмечено повышение уровня и частоты обострения хронических заболеваний, а также респираторных заболеваний [16]. Из вышеперечисленного следует, что предприятия нефтегазового комплекса играют негативную роль в состоянии здоровья населения, особенно это злободневно для Республики Казахстан. Именно выяснению уровня, структуры и динамики изменения показателей заболеваемости болезнями органов дыхания у населения, проживающего вблизи нефтеперерабатывающего предприятия, посвящена настоящая работа.

Методы. Показатели первичной заболеваемости болезнями органов дыхания здоровья у населения, проживающего в поселке Каратобе, были изучены по данным местных органов статистики и здравоохранения в поликлинике № 7 города Шымкент. Уровень и структура заболеваемости изучена по данным формы № 12 «Отчет о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания». Был произведен сравнительный анализ показателей заболеваемости, выявленный в поселке Каратобе, с данными по городу Шымкент, с учетом возрастных групп населения (взрослые, подростки, дети). Сведения о заболеваемости по городу Шымкент были взяты из статистических сборников МЗ РК «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения».

Результаты и обсуждение. В ходе проведенного исследования установлено, что болезни органов дыхания занимали первое место в структуре ведущих причин заболеваемости взрослого населения поселка Каратобе. При этом, уровень первичной заболеваемости, зарегистрированный среди населения исследуемого поселка (23307,2 случаев на 100 тыс. населения) был в 1,2 раза выше показателей города Шымкент (19324,2 случаев на 100 тыс. населения) (рисунок 1).



Рисунок 1 – Первичная заболеваемость населения

При этом, начиная с 2017 года, когда уровень заболеваемости составил 18896,2 случаев на 100 тыс. населения наблюдалось повышение показателей заболеваемости на 23,3% (рисунок 2).

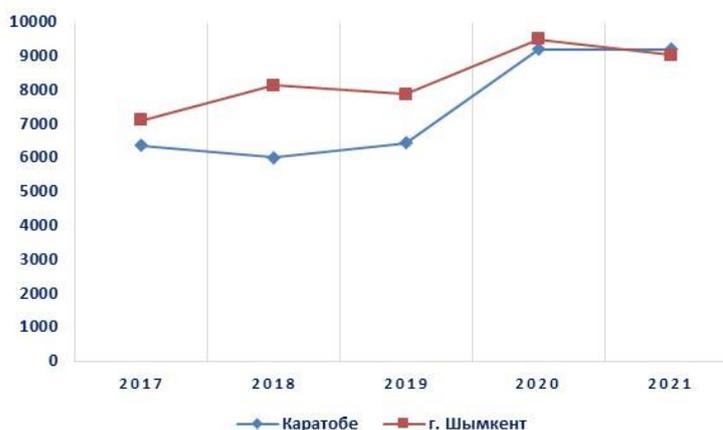


Рисунок 2 – Тенденции изменения первичной заболеваемости

Среди болезней органов дыхания были зарегистрированы: бронхит хронический и неуточненный, эмфизема; хронический синусит; хронические болезни миндалин и аденоидов; хроническая обструктивная легочная болезнь; вазомоторный и аллергический ринит; пневмония; бронхиальная астма.

Хронический бронхит является самым распространенным хроническим неспецифическим заболеванием дыхательной системы. Было установлено, что уровень первичной заболеваемости взрослого населения в исследуемом поселке составил 655,3 случаев на 100 тыс. населения, что было в 1,8 раз выше, чем по городу Шымкент (367,0 случаев на 100 тыс. населения) (рисунок 3).

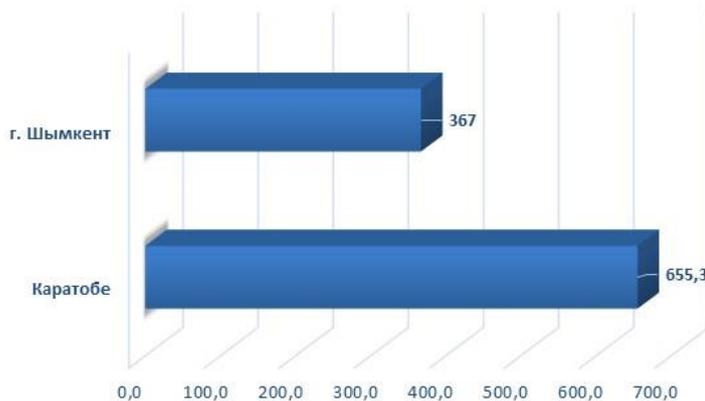


Рисунок 3 – Первичная заболеваемость населения хроническим бронхитом

Анализ заболеваемости по полу показал, что 366,6 случаев на 100 тыс. населения (56,0%) было выявлено у женской части населения и 288,6 случаев на 100 тыс. населения (44%) у мужской части населения поселка Каратобе. Таким образом, показатели первичной заболеваемости женщин в 1,3 раза были выше, чем у мужчин. При этом, необходимо отметить, что показатели первичной заболеваемости населения хроническим бронхитом, начиная с 2017 года, увеличились в 2 раза с 324,8 до 655,3 случаев на 100 тыс. населения.

Синусит представляет собой воспаление слизистой оболочки, которое локализуется в одной или нескольких околоносовых пазухах одновременно. Оно может развиваться как самостоятельное заболевание, так и в виде осложнения на фоне различных болезней. У населения исследуемого поселка было зарегистрировано 304,2 случаев хронического синусита на 100 тыс. населения. Анализ первичной заболеваемости по полу показал, что из выявленных 304,2 случаев – 218,4 случаев на 100 тыс. населения (71,8%) были обнаружены среди женщин и 85,8 случаев на 100 тыс. населения (28,2%) у мужчин. Как показывают результаты мониторинговых исследований, показатели заболеваемости населения хроническим синуситом носили волнообразный характер. В целом, с 2017 года уровень заболеваемости увеличился.

Хронические болезни миндалин и аденоидов – разрастание тканей носоглоточной миндалины, вызванное реакцией на различные внешние факторы. Среди жителей поселка Каратобе было зарегистрировано 296,4 случаев хронических болезней миндалин и аденоидов. При этом, показатели первичной заболеваемости женщин составили 55,3 % или 163,8 случаев на 100 тыс. населения, что в 1,2 раза превышало показатели заболеваемости мужской части населения исследуемого поселка, которые составили 44,7 % или 132,6 случаев на 100 тыс. населения. Мониторинговые исследования показали, с 2017 года показатели увеличились в 1,5 раз.

Хроническая обструктивная болезнь легких – это патология органов дыхания, отличающаяся локализацией воспалительного очага в бронхах, и обремененная их закупоркой. В поселке Каратобе было выявлено 210,6 случаев хронических обструктивных болезней легких. При этом, уровень женской заболеваемости был в 1,5 раза выше. В динамике с 2017 года показатели первичной заболеваемости хроническими обструктивными болезнями легких уменьшились в 1,2 раза.

Вазомоторный аллергический ринит характеризуется поражением слизистой носа, провоцируемое действием различных аллергенов. Было зарегистрировано 163,8 случаев вазомоторного и аллергического ринита на 100 тыс. взрослого населения, проживающего в исследуемом поселке. Проведенный анализ заболеваемости по полу показал, что 109,2 случаев на 100 тыс. населения (66,7 %) было выявлено у мужчин и 54,6 случаев на 100 тыс. населения (33,3%) зарегистрировано у женщин. То есть, показатели первичной заболеваемости мужчин в 2 раза превышали.

Пневмония – это воспалительное заболевание всех структурных компонентов легочной ткани, имеющее чаще инфекционную этиологию. Риск возникновения и развития пневмонии чаще всего подвергаются люди, которые имеют ослабленный иммунитет, хронические болезни, сахарный диабет, проблемы с сердечно-сосудистой системой. Было зарегистрировано 117,0 случаев пневмонии среди взрослого населения исследуемого поселка, что увеличилось в 1,5 раз по сравнению с 2019 годом, когда было выявлено 79,2 случаев на 100 тыс. населения. При этом, первичная заболеваемость женщин в 1,5 раз была больше, чем у мужчин.

Причины развития бронхиальной астмы, к настоящему времени прояснены не до конца. К факторам риска относят любые раздражения верхних дыхательных путей. Особую группу риска составляют люди, чьи профессии связаны с химической промышленностью. Показатели первичной заболеваемости бронхиальной астмой в поселке Каратобе составили 93,6 случаев на 100 тыс. населения. Проведенный анализ первичной заболеваемости по полу показал, что уровень женской заболеваемости составил 62,4 случаев на 100 тыс. населения (66,7%). Мониторинговые исследования выявили, что в 2016 году среди населения исследуемого поселка не было зарегистрировано случаев заболевания бронхиальной астмой. Затем прослеживался рост заболеваемости до 2018 года, когда зарегистрирован пик заболеваемости (129,2 случаев на 100 тыс. населения).

Анализ показателей первичной заболеваемости населения поселка Каратобе с учетом возрастных групп показал, что болезни органов дыхания занимали первое место в структуре причин первичной заболеваемости подросткового населения, уровень которых составил 18743,0 случаев на 100 тыс. населения. Согласно международной классификации болезней, у подростков, проживающих в исследуемом поселке, были выявлены: хронические болезни миндалин и аденоидов; хронический синусит; вазомоторный и аллергический ринит; бронхит хронический неуточненный, эмфизема; пневмония.

В структуре первичной заболеваемости детского населения ведущее место также занимали болезни органов дыхания (44,4%), которые составили 44991,3 случаев на 100 тыс. населения, что было в 1,2 раз выше показателей города Шымкент (36543,2 случаев на 100 тыс. населения) (рисунок 4).



Рисунок 4 – Первичная заболеваемость детского населения

Среди болезней органов дыхания у детей, проживающий в поселке Каратобе, были зарегистрированы: хронические болезни миндалин и аденоидов; пневмония; бронхит хронический и неуточненный, эмфизема; хронический синусит; вазомоторный и аллергический ринит; хронический ринит, фарингит, назофарингит; бронхиальная астма; другая хроническая обструктивная легочная болезнь. Анализ заболеваемости по полу показал, что заболеваемость девочек была на 4,6% больше и составила 52,3%. Тогда как удельный вес первичной заболеваемости мальчиков, проживающих в исследуемом поселке, составил 47,7%.

Выводы:

- 1) Уровень первичной заболеваемости болезнями органов дыхания, зарегистрированный среди населения исследуемого поселка Каратобе был в 1,2 раза выше показателей города Шымкент.
- 2) В динамике уровень заболеваемости увеличился на 23,3%.
- 3) Проведенный анализ уровня заболеваемости по возрастным группам показал, что уровни заболеваемости взрослого и детского населения превышали показатели города Шымкент.
- 4) Для сохранения здоровья населения, проживающего в регионе Шымкентского нефтеперерабатывающего завода, система профилактических мероприятий должна предусматривать риск здоровью местных жителей, связанный с загрязнением атмосферно воздуха.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Журба О.М., Меринов А.В., Шаяхметов С.Ф., Алексеенко А.Н. Полициклические ароматические углеводороды и нефтепродукты в пробах почв территории застройки Восточной Сибири. Гигиена и санитария. 2023;12:1281-1285
- 2 Бибитова Ш.С., Галиакпарова Ж.Ж., Жаксылык М.А. и др. Потери лет жизни вследствие смертности от заболеваний мочевыделительной системы в промышленном регионе Казахстана с загрязнением атмосферного воздуха. Гигиена и санитария. 2024;2:120-129
- 3 Кузьмин С.В., Додина Н.С., Шашина Т.А., Кислицин В.А., Пинигин М.А., Бударина О.В. Воздействие атмосферных загрязнений на здоровье населения: диагностика, оценка и профилактика. Гигиена и санитария. 2022; 101(10): 1145–1150. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-10-1145-1150>
- 4 Кузьмин С.В., Авалиани С.Л., Додина Н.С., Шашина Т.А., Кислицин В.А., Сеницына О.О. Практика применения оценки риска здоровью в федеральном проекте «Чистый воздух» в городах-участниках (Череповец, Липецк, Омск, Новокузнецк): проблемы и перспективы. Гигиена и санитария. 2021; 100(9): 890–6. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-9-890-896>
- 5 Зорина, И. Г. Прорывные научные исследования как двигатель науки: монография / И. Г. Зорина, В. Д. Соколов, С. Б. Легошина, Е. С. Чистякова ; [под ред. А. А. Сукиасян]. - Уфа : Omega science, 2021. - С. 118-133.
- 6 Легошина С.Б., Зорина И.Г., Ефремов В.М. Аналитическая оценка аэрогенного воздействия химических веществ на состояние здоровья населения. Непрерывное медицинское образование и наука. 2022;17(2):15-20.
- 7 Мусихина С.А. Санитарно-гигиеническая характеристика атмосферного воздуха основных транспортных магистралей промышленного города. Здоровье населения и среда обитания. 2021;1(334):49-53.
- 8 Anderson J. O., Thundiyil J. G. and Stolbach A. Clear- ing the Air: A Review of the Effects of Particulate Matter Air Pollution on Human Health. Journal of Medical Toxicology. 2019;8(2):166-175. doi:10.1007/s13181-011-0203-1
- 9 Almetwally A.A., Bin-Jumah M., Allam A.A. Ambient air pollution and its influence on human health and welfare: an overview. Environ. Sci. Pollut. Res. Int., 2020, vol. 27, no. 20, pp. 24815–24830. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09042-2>
- 10 Chau T.-T., Wang K.-Y. An association between air pollution and daily most frequently visits of eighteen outpatient diseases in an industrial city. Sci. Rep., 2020, vol. 10, no. 1, p. 2321. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58721-0>
- 11 Корнеева Я.А., Симонова Н.Н., Корнеева А.В. Функциональное состояние вахтового персонала нефтегазодобывающего предприятия на юго-востоке Российской Федерации. Гигиена и санитария. 2024;1:44-50
- 12 Kenessary D., Kenessary A., Adilgireuly Z., Akzholova N., Erzhanova A., Dosmukhametov A., Syzdykov D., Abdul-Razak Masoud, Saliev T. Air Pollution in Kazakhstan and Its Health Risk Assessment. Annals of Global Health. 2019;85(1):133,1–9. DOI: <https://doi.org/10.5334/aogh.2535>
- 13 Skrzypek M., Kowalska M., Kasznia-Kocot J., Czech E.M., Niewiadomska E. Respiratory health problems in adolescents living near main roads in the Upper Silesian industrial zone, Poland. Int J Occup Med Environ Health. 2019;32(4):553–567. doi:10.13075/ijomeh.1896.01342

- 14 Kenessary D., Kenessary A., Kenessariyev U., Konrad Juszkiewicz1, Amrin M., Erzhanova A. Human health cost of hydrogen sulfide air pollution from oil and gas. *Field Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2017; 24(2):213–216
- 15 Марцынковский О.А., Двинянина О. В., Васькина А.А, Романов А.В. Федеральный проект "Чистый воздух": новый уровень жизни. *Стандарты и качество*. 2022;3:93–95
- 16 Ержанова А.Е., Аликеева Г.М. Оценка состояния здоровья детского населения, проживающего в регионе расположения нефтеперерабатывающего завода. *Фармация Казахстана*. 2024;1:235-242.

REFERENCES

- Zhurba O.M., Merinov A.V., Shajahmetov S.F., Alekseenko A.N. Policiklicheskie aromaticcheskie uglevodороды i nefteпродукты v probah pochv territorii zastrojki Vostochnoj Sibiri. *Gigiena i sanitarija*. 2023;12:1281-1285
- Bibitova Sh.S., Galiakparova Zh.Zh., Zhaksylyk M.A. i dr. Poteri let zhizni vsledstvie smertnosti ot zaboлеvаниj mochevydelitel'noj sistemy v promyshlennom regione Kazahstana s zagrjazneniem atmosfernogo vozдуha. *Gigiena i sanitarija*. 2024;2:120-129
- Kuz'min S.V., Dodina N.S., Shashina T.A., Kislicin V.A., Pinigin M.A., Budarina O.V. Vozdejstvie atmosfernih zagrjaznenij na zdorov'e naselenija: diagnostika, ocenka i profilaktika. *Gigiena i sanitarija*. 2022; 101(10): 1145–1150. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-10-1145-1150>
- Kuz'min S.V., Avaliani S.L., Dodina N.S., Shashina T.A., Kislicin V.A., Sinicya O.O. Praktika primenenija ocenki riska zdorov'ju v federal'nom proekte «Chistyj vozдуh» v gorodah-uchastnikah (Cherepovec, Lipeck, Omsk, Novokuzneck): problemy i perspektivy. *Gigiena i sanitarija*. 2021; 100(9): 890–6. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-9-890-896>
- Zorina, I. G. Poryvnye nauchnye issledovanija kak dvigatel' nauki : monografija / I. G. Zorina, V. D. Sokolov, S. B. Legoshina, E. S. Chistjakova ; [pod red. A. A. Sukiasjan]. - Ufa : Omega science, 2021. - S. 118-133.
- Legoshina S.B., Zorina I.G., Efremov V.M. Analiticheskaja ocenka ajerogennogo vozdejstvija himicheskikh veshhestv na sostojanie zdorov'ja naselenija. *Nepreryvnoe medicinskoe obrazovanie i nauka*. 2022;17(2):15-20.
- Musihina S.A. Sanitarno-gigienicheskaja harakteristika atmosfernogo vozдуha osnovnyh transportnyh magistralej promyshlennogo goroda. *Zdorov'e naselenija i sreda obitanija*. 2021;1(334):49-53
- Anderson J. O., Thundiyil J. G. and Stolbach A. Clear- ing the Air: A Review of the Effects of Particulate Matter Air Pollution on Human Health. *Journal of Medical Toxicology*. 2019;8(2):166-175. doi:10.1007/s13181-011-0203-1
- Almetwally A.A., Bin-Jumah M., Allam A.A. Ambient air pollution and its influence on human health and welfare: an overview. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 2020, vol. 27, no. 20, pp. 24815–24830. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09042-2>
- Chau T.-T., Wang K.-Y. An association between air pollution and daily most frequently visits of eighteen outpatient diseases in an industrial city. *Sci. Rep.*, 2020, vol. 10, no. 1, p. 2321. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58721-0>
- Korneeva Ja.A., Simonova N.N., Korneeva A.V. Funkcional'noe sostojanie vahtovogo personala nefterazvedochnogo predprijatija na jugo-vostoke Rossijskoj Federacii. *Gigiena i sanitarija*. 2024;1:44-50
- Kenessary D., Kenessary A., Adilgireiuly Z., Akzholova N., Erzhanova A., Dosmukhametov A., Syzdykov D., Abdul-Razak Masoud, Saliev T. Air Pollution in Kazakhstan and Its Health Risk Assessment. *Annals of Global Health*. 2019;85(1):133,1–9. DOI: <https://doi.org/10.5334/aogh.2535>
- Skrzypek M., Kowalska M., Kasznia-Kocot J., Czech E.M., Niewiadomska E. Respiratory health problems in adolescents living near main roads in the Upper Silesian industrial zone, Poland. *Int J Occup Med Environ Health*. 2019;32(4):553–567. doi:10.13075/ijomh.1896.01342
- Kenessary D., Kenessary A., Kenessariyev U., Konrad Juszkiewicz1, Amrin M., Erzhanova A. Human health cost of hydrogen sulfide air pollution from oil and gas. *Field Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2017; 24(2):213–216
- Marcynkovskij O.A., Dvinjanina O. V., Vas'kina A.A, Romanov A.V. Federal'nyj proekt "Chistyj vozдуh": novyj uroven' zhizni. *Standarty i kachestvo*. 2022;3:93–95
- Erzhanova A.E., Alikeeva G.M. Ocenka sostojanija zdorov'ja detskogo naselenija, prozhivajushhego v regione raspolozhenija neftepererabatyvajushhego zavoda. *Farmacija Kazahstana*. 2024;1:235-242.

Вклад авторов: Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

№	ФИО	Должность, место работы	Телефон	Эл. почта
1	Ержанова Ая Ералыевна	и.о. доцента кафедры фундаментальной медицины КазНУ им аль-Фараби	87775970099	aya.er@mail.ru
2	Аликеева Галия Маратовна	ассоциированный профессор кафедры общественного здравоохранения КазНМУ им С.Д. Асфендиярова		alikeeva.g@bk.ru
3	Шахиева Адиля Маратовна	ассоциированный профессор кафедры общественного здравоохранения КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова		adilya.shahieva@mail.ru
4	Игликова Асия Эрбулатовна	доцент кафедры фундаментальной медицины КазНУ им аль-Фараби		iglikova-a@mail.ru

Получена: 10.07.2024 Принята: 15.09.2024 Опубликовано online: 28.09.2024

DOI: [10.26212/2227-1937.2024.15.18.018](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2024.15.18.018)

УДК 614.44

А.М. Ауезова¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5620-1651>
М.А. Баймуратова¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0219-7874>
А.Р. Рыскулова¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4768-4799>
Г.А. Алибаева², ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7429-4625>
Б.И. Имашева¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2261-4428>
Г.П. Рыскулов^{1,3}, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2484-2224>

¹Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан

²ТОО "Западно-Казахстанский высший медицинский колледж", Уральск, Казахстан

³Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК, Алматы, Казахстан

ВНЕДРЕНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ И ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Резюме

Актуальность: Для эффективного назначения антибиотикотерапии необходимо проводить лабораторный анализ на чувствительность к антибактериальным препаратам. Данная процедура позволяет определить какой препарат будет наиболее эффективным против инфекционного агента. Это не только способствует успешному лечению, но и помогает предупредить развитие антибиотикорезистентности, что является одной из важнейших проблем современного здравоохранения.

Цель исследования: проанализировать текущее состояние реализации внедрения профилактики инфекций и инфекционного контроля с учетом изменений микробной структуры инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Материалы и методы исследования: Был проведен аналитический обзор полнотекстовых публикаций на русском и английском языках, которые посвящены организации профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, акцентами на видовом ранжировании этиопатогенов и устойчивости к антибактериальным препаратам. В процессе поиска литературы использованы следующие поисковые системы: Pubmed Web of science Cyberleninka, Google Scholar. По изучаемой теме выявлено 112 статей, из которых цели нашего исследования соответствовало 51 публикация.

Результаты: В данной статье подробно описан анализ текущего состояния реализации внедрения профилактики инфекций и инфекционного контроля с учетом изменений микробной структуры инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Всемирная Организация Здравоохранения рекомендует использовать мультимодальные стратегии совершенствования процесса внедрения вмешательств в области профилактики инфекций и инфекционного контроля. Отмечено, что эффективность эпидемиологического мониторинга предусматривает руководствоваться критериям, связанным с эпидемиологическим надзором, а также усилением микробиологического блока (биология клинического штамма, резистентность к антибактериальным препаратам), а также отсутствие возбудителя в госпитальной среде. Рассмотрены вопросы организации профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, изменением структуры приоритетных этиопатогенов, уровня и спектра резистентности к антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: безопасность, инфекционный контроль, инфекции, медицинская помощь, профилактика, микробы, эпидемиология, мониторинг.

А.М. Ауезова¹, М.А. Баймуратова¹, А.Р. Рыскулова¹, Г.А. Алибаева², Б.И. Имашева¹, Г.П. Рыскулов^{1,3}

¹«ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

²ЖШС «Батыс Қазақстандық жоғарғы медициналық колледжі», Орал, Қазақстан

³ҚР ДСМ Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан

МЕДИЦИНАЛЫҚ ҰЙЫМДАРДА ИНФЕКЦИЯНЫҢ АЛДЫН АЛУ ЖӘНЕ БАҚЫЛАУДЫ ЖҮЗЕГЕ АСЫРУ

Түйін

Өзектілігі: Антибиотикалық терапияны тиімді тағайындау үшін бактерияға қарсы препараттарға сезімталдыққа зертханалық талдау жүргізу қажет. Бұл процедура инфекциялық агентке қарсы қай препарат тиімді болатынын анықтауға мүмкіндік береді. Бұл сәтті емдеуге ықпал етіп қана қоймайды, сонымен қатар қазіргі заманғы денсаулық сақтаудың маңызды мәселелерінің бірі болып табылатын антибиотикке төзімділіктің дамуын болдырмауға көмектеседі. **Зерттеудің мақсаты:** медициналық көмек көрсетуге байланысты инфекциялардың микробтық құрылымындағы өзгерістерді ескере отырып, инфекциялардың алдын алу мен инфекциялық бақылауды енгізудің ағымдағы жағдайын талдау.

Зерттеу материалдары мен әдістері: Атты талдамалық шолу толықмәтінді жарияланымдар орыс және ағылшын тілдерінде жасалды, олар арналады ұйымдастыру, жұқпалы аурулардың алдын алудың медициналық көмек көрсетумен байланысты, акцентами арналған видовом іріктеуінде этиопатогенов және тұрақтылығын бактерияға қарсы препараттар. Іздестіру процесінде пайдаланылған әдебиеттер келесі іздеу жүйелері: Pubmed, Web of science Cyberleninka, Google Scholar. Зерттелетін тақырып бойынша 112 мақала анықталды, оның ішінде біздің зерттеу мақсатымыз 51 басылымға сәйкес келді. **Нәтижелер:** Бұл мақалада медициналық көмек көрсетуге байланысты инфекциялардың микробтық құрылымындағы өзгерістерді ескере отырып, инфекциялардың алдын алу мен инфекциялық бақылауды енгізудің ағымдағы жағдайын талдау егжей-тегжейлі сипатталған. Дүниежүзілік

Денсаулық сақтау ұйымы инфекциялардың алдын алу және инфекциялық бақылау саласындағы араласуларды енгізу процесін жетілдірудің мультимодальды стратегияларын қолдануды ұсынады. Эпидемиологиялық мониторингтің тиімділігі эпидемиологиялық қадағалауға, сондай-ақ микробиологиялық блоктың күшеюіне (клиникалық штамм биологиясы, Бактерияға қарсы препараттарға төзімділік), сондай-ақ аурухана ортасында қоздырғыштың болмауына байланысты өлшемдерді басшылыққа алуды көздейтіні атап өтілді. Медициналық көмек көрсетуге, басым этиопатогендердің құрылымын, Бактерияға қарсы препараттарға төзімділік деңгейі мен спектрін өзгертуге байланысты инфекциялардың алдын алуды ұйымдастыру мәселелері қаралды. **Түйінді сөздер:** қауіпсіздік, инфекциялық бақылау, инфекциялар, медициналық көмек, алдын алу, микробтар, эпидемиология, бақылау.

A.M. Auezova¹, M.A. Baimuratova¹, A.R. Ryskulova¹, G.A. Alibayeva², B.I. Imasheva¹, G.P. Ryskulov^{1,3}

¹Kazakhstan's Medical University «KSPH», Almaty, Kazakhstan

²West Kazakhstan Higher Medical College LLP, Uralsk, Kazakhstan

³National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

INTRODUCTION OF INFECTION PREVENTION AND INFECTION CONTROL IN MEDICAL ORGANIZATIONS

Resume

Background: To effectively prescribe antibiotic therapy, it is necessary to conduct a laboratory analysis for sensitivity to antibacterial drugs. This procedure allows you to determine which drug will be most effective against the infectious agent. This not only contributes to successful treatment, but also helps to prevent the development of antibiotic resistance, which is one of the most important problems of modern healthcare.

Purpose of study: The purpose of the study was to analyze the current state of implementation of the introduction of infection prevention and infection control, taking into account changes in the microbial structure of infections associated with medical care.

Materials and methods of study: An analytical review of full-text publications in Russian and English was conducted, which are devoted to the organization of the prevention of infections associated with the provision of medical care, with emphasis on the species ranking of etiopathogens and resistance to antibacterial drugs. The following search engines were used in the literature search process: Pubmed Web of science Cyberleninka, Google Scholar. 112 articles were identified on the topic under study, of which 51 publications corresponded to the purpose of our study.

Results: This article describes in detail the analysis of the current state of implementation of the introduction of infection prevention and infection control, taking into account changes in the microbial structure of infections associated with medical care. The World Health Organization recommends the use of multimodal strategies to improve the implementation of interventions in the field of infection prevention and control. It is noted that the effectiveness of epidemiological monitoring provides for following criteria related to epidemiological surveillance, as well as strengthening the microbiological block (biology of the clinical strain, resistance to antibacterial drugs), as well as the absence of the pathogen in the hospital environment. The issues of the organization of the prevention of infections associated with the provision of medical care, changes in the structure of priority etiopathogens, the level and spectrum of resistance to antibacterial drugs are considered. **Keywords:** safety, infection control, infections, medical care, prevention, microbes, epidemiology, monitoring.

Keywords: Safety, infection control, infections, medical care, prevention, microbes, epidemiology, monitoring.

Введение. Одним из компонентов, характеризующих «индекс здоровья» нации, является уровень инфекционной заболеваемости в стране, в том числе инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [1]. Обеспечение инфекционной безопасности (ИБ) в медицинских организациях сегодня представляет острую и неэффективно решаемую проблему несмотря на то, что с начала текущего века в Республике Казахстан произошел значительный прогресс в области больничной гигиены [2]. Возрастающая частота встречаемости и полирезистентность основных возбудителей ИСМП приводит к необходимости ответственного выбора препаратов для эмпирической антибактериальной терапии, назначаемой до получения результатов лабораторного анализа на резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам. Для обоснованного выбора и оптимизации антибактериального лечения пациентов стационара необходимо учитывать факт широкой циркуляции госпитальных штаммов [3-8]. Соответственно, в вопросах профилактики во всех структурах медицинской организации всем, без исключения, категориям медицинских работников отведена роль и организаторов, и исполнителей, и контролирующих субъектов, одновременно. Доктрина профилактики ИСМП *Брусиной Е.Б. с соавторами*, декларирует государственную политику в области эпидемиологической безопасности медицинской помощи, которая представлена системой принципов и положений, устанавливающих направления профилактики ИСМП, способы и формы их реализации, гарантируя принятие обоснованных рациональных действенных решений [9]. Интерес к ИСМП обусловлен как широким распространением, так и нежелательными негативными последствиями для здоровья и жизни пациентов, медицинского персонала, включая увеличение расходов на оказание медицинской помощи (стационары и амбулаторно-поликлинические учреждения), как следствие, увеличение длительности лечения и снижение оборота койки, а значит потребности в увеличении изыскания дополнительных ресурсов. Для здравоохранения, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [10], весьма важно отметить, что ИСМП влечет за собой рост экономических затрат, которые связаны с затянувшимся пребыванием пациентов и лечением их в стационаре [11].

Целью исследования являлось: проанализировать текущее состояние реализации внедрения профилактики инфекций и инфекционного контроля с учетом изменений микробной структуры инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Материалы и методы исследования. Стратегия поиска предусматривала изучение полнотекстовых публикаций на русском и английском языках, которые посвящены организации профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, акцентами на видовом ранжировании этиопатогенов и устойчивости к антибактериальным препаратам. В процессе поиска литературы использованы следующие поисковые системы: Pubmed Web of science Cyberleninka, Google Scholar. По изучаемой теме выявлено 112 статей, из которых цели нашего исследования соответствовало 51 публикация.

Результаты. ВОЗ рекомендует использовать мультимодальные стратегии совершенствования процесса внедрения вмешательств в области профилактики инфекций и инфекционного контроля (ПИИК). К ним относятся все стандартные меры предосторожности, а также меры по предотвращению передачи инфекций различными путями, определенные в рамках национальных руководящих принципов или стандартных операционных процедур и при взаимодействии с национальным координатором или (группой, если таковая существует) по ПИИК [12]. Стратегия «построения» системы ПИИК во всей системе здравоохранения – обучение, проверка, передача правильных сообщений (конечная цель: совершенствование практики ПИИК и снижение ИСМП и устойчивости к противомикробным препаратам (УПП). Отделом ВОЗ по безопасности пациентов и управлению рисками сыграл важную роль в формировании и реализации глобальной повестки дня в области безопасности пациентов. Обозначены некоторые ключевые стратегические направления, посредством следующих действий:

- обеспечение глобальной руководящей роли и содействие сотрудничеству между государствами-членами и соответствующими заинтересованными сторонами;
- составление перечня глобальных приоритетных направлений деятельности;
- разработка методических руководств и пособий;
- оказание государствам-членам технической поддержки и укрепление их потенциала;
- привлечение пациентов и их семей к борьбе за безопасность медицинской помощи;
- мониторинг улучшения практики в области обеспечения безопасности пациентов;
- научные исследования в этой области [13].

Устойчивость к противомикробным препаратам (УПП) требует увеличения финансовых затрат и все сильнее сказывается на жизни и здоровье людей. Согласно прогнозам, к 2050 году потери от УПП могут превысить 2 трлн долларов США, из-за чего 28 млн человек окажутся в нищете. Согласно данным ВОЗ, в 2019 году бактериальные инфекции, устойчивые к лекарственным препаратам, стали причиной почти пяти миллионов смертей, и это вызывает еще большую озабоченность [14]. Эффекты антибиотиков на организм человека могут быть прямыми и непрямыми. Прямые заключаются в непосредственном влиянии этих веществ на органы-мишени или ассоциированную с макроорганизмом микробиоту, а не прямые происходят в результате воздействия факторов окружающей среды, которые изменяются при ее загрязнении антибиотиками [15].

Профилактика ИСМП и усиление борьбы с инфекциями продиктовано обнаруженными фактами о том, что в акушерских стационарах выявлены: высокая хирургическая активность, рост инвазивных диагностических манипуляций, и нарастающие эпизоды циркуляции в госпитальной среде (на объектах окружающей среды - ООС) микроорганизмов *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и других условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), причем изолированных выше допустимого порогового значения, а также с установленной у них устойчивостью к карбапенемам, антибиотикам III поколения [16]. К 2020 г. стратегией здравоохранения РК было предусмотрено институциональное укрепление системы ПИИК на национальном уровне, включающее создание новых структур и рабочих групп, которые обеспечат полный контроль и координацию действий всех заинтересованных и вовлеченных сторон на национальном и местном уровнях. Стратегия рассчитана на 6 лет, подразумевая параллельную реализацию с Государственной программой развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020–2025 гг., согласно рекомендациям ВОЗ. Несмотря на долгосрочный горизонт планирования, Стратегия предусматривает внедрение практики разработки и утверждения общенациональных программ по ПИИК, которые могут детализировать или уточнять стратегические цели, задачи и мероприятия [17]. Уместно упомянуть, что «пандемия COVID-19» отчасти помогла выявить множество проблем и пробелов в области ПИИК во всех регионах и странах, в том числе в странах с самыми развитыми программами ПИИК, – сказал Генеральный директор ВОЗ д-р Тедрос Адханом Гебрейесус. Пандемия также стала беспрецедентной возможностью оценить ситуацию и оперативно повысить уровень готовности к вспышкам болезней и эффективность мер реагирования с использованием методов ПИИК, а также укрепить программы ПИИК на всех уровнях систем здравоохранения. В докладе ВОЗ от 2022 г. не только подчеркивается вред, наносимый пациентам и медицинским работникам в результате ИСМП, в том числе инфекций, устойчивых к противомикробным препаратам, но и рассматривается результативность и экономическая эффективность программ профилактики инфекций и инфекционного контроля, а также стратегии и ресурсы, которыми располагают страны для совершенствования программ ПИИК [18].

Наряду с РК в 2022 г. санитарно-эпидемиологическая обстановка в Российской Федерации (РФ) характеризовалась также, как напряженная, вместе с тем управляемая. Государством была обеспечена реализация стратегической инициативы по формированию в РФ устойчивой, сильной и адаптивной системы предупреждения, профилактики, выявления и реагирования на угрозы биологической опасности санитарно-эпидемиологическому благополучию населения в рамках федерального проекта «Санитарный щит страны – безопасность для здоровья» на 2022–2030 гг., направленного на обеспечение защиты государства и каждого человека от эпидемических рисков, в том числе раннюю, доступную диагностику и профилактику заболеваний. В частности, было снижение заболеваемости по 70 формам инфекционных и 19 формам паразитарных болезней по сравнению с 2021 г. Наиболее существенное снижение заболеваемости по сравнению со среднемноголетними показателями за предшествующий пандемии новой коронавирусной инфекции 10-летний период отмечено по следующим нозологиям: корь – в 18,4 раза, острый вирусный гепатит В – в 4,2 раза, бактериальная дизентерия – в 3,5 раза, в том числе вызванными шигеллами Флекснера – в 6,3 раза, псевдотуберкулез – в 3,7 раза [19].

Следует подчеркнуть, что инфекции, вызванные устойчивыми к противомикробным препаратам микроорганизмами, труднее лечить, они удлиняют пребывание в больнице, повышают уровень смертности и ложатся значительным финансовым бременем на учреждения здравоохранения [20].

Проблема устойчивости микроорганизмов к антибиотикам имеет глобальное значение и представляет широкий интерес с молекулярно-генетической, экологической и клинической точек зрения и интересна для врачей различных специальностей. Общеизвестно, что современные представления об антибиотикорезистентности складываются из понятий разделения микроорганизмов на чувствительные и устойчивые к действию антибиотиков, не менее важно раскрытое понятие минимальной ингибирующей концентрации с позиций практического здравоохранения. В отношении происхождения генов устойчивости к антибиотикам, которыми в настоящее время обладают патогены человека, их можно проследить с помощью изучения окружающих не только клинических, но и неклинических (экологических) мест обитания, ведь именно микроорганизмы окружающей экосистем являются донорами генов резистентности при горизонтальном их переносе [21]. УПП, как сообщает ВОЗ (2023) в настоящий момент является третьей по распространенности причиной смерти по всему миру, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям и инсультам и опережая смертельные исходы, вызванные ВИЧ/СПИДом, раком молочной железы и малярией [22].

Следует подчеркнуть, что интенсивное использование антибиотиков в практической деятельности человека обусловило нарастающий рост их селективного давления в среде обитания. Показана роль малых доз антибиотиков как аналогов биологически активных бактериальных метаболитов, которые, не оказывая токсического действия на макроорганизм, служат триггерами изменений в микробных экосистемах человека, животных и объектов среды обитания через механизм регуляции транскрипции у микробов и активизации горизонтального трансфера генов, кодирующих резистентность и соединенные с ней признаки. Рядом исследователей подчеркнута негативность непропорционально широкого применения тетрациклинов в сельском хозяйстве как причины глобализации резистентности трансмиссивного типа, что обосновано данными о способности их субингибиторных доз индуцировать экспрессию самого большого числа механизмов ее формирования и наиболее сильно провоцировать горизонтальный перенос сцепленных генов между микробами [23,24,25]. Следует помнить, что микробные патогены могут вырабатывать резистентность к множественным антибактериальным препаратам. Например, пищевые добавки (ПД), в частности консерванты, способны повысить устойчивость микроорганизмов – загрязнителей пищевых продуктов к противомикробным препаратам. Поэтому в 21 веке качество пищевой добавки, нуждается в переоценке с учётом его значительного вклада в устойчивость к противомикробным препаратам пищевых патогенов [26,27]. Решение вопроса УПП в ПД должна являться проблемой не только санитарной микробиологии, но и системы здравоохранения, в целом. Доказательной базой послужили опубликованные сведения об определении рисков, связанных с наличием в мясе и в продуктах убоя животных остаточных количеств антимикробных препаратов. Было установлено, что *E. coli*, микроорганизмы рода *Salmonella* и *Pseudomonas* устойчивы к ампициллину, тетрациклину, тилозину и цефалоспину. Исключением являлись *L. monocytogenes*, которые не обладали устойчивостью к этим препаратам. Авторами установлено, что при попадании в организм животного антимикробные вещества больше всего накапливаются в печени и в почках животного, затем в мясе и меньше всего в жире. Определено, что до 65% исследованных образцов в той или в иной степени контаминированы антимикробными препаратами [28]. С позиции укрепления здорового образа жизни человека, хотелось бы напомнить, что сохраняется высокий риск вероятной контаминации человека при несоблюдении должной термической обработки в быту. В ряде работ показано подобное влияние уровней противомикробных препаратов, в несколько сотен раз более низких, чем минимальная ингибирующая концентрация (МИК), для чувствительных бактерий в естественных условиях их обитания. Например, у *Escherichia coli* и *Salmonella enterica* увеличивался темп роста резистентности и ускорялось развитие резистентности *de novo* [29]. В другой работе представлены данные о том, что ципрофлоксацин в концентрации ниже в 230 раз, чем МИК, способен экспрессировать ген *gugA* ДНК-гиразы в существующем мутанте [30,31]. Отмечено, что воздействие доз противомикробных препаратов значительно ниже МИК провоцирует развитие резистентности к ним у исходно чувствительного штамма *E. coli* до клинических пограничных значений, характерных для высокой устойчивости. Бактериальная реакция на воздействие антимикробных препаратов является примером бактериальной адаптации и эволюции самосохранения. Поэтому «выживание наиболее приспособленных» из них является следствием огромной генетической пластичности бактериальных патогенов, что способно приводить к мутационной адаптации, приобретению нового генетического материала и/или изменению экспрессии генов, вызывая устойчивость практически ко всем антимикробным препаратам, в настоящее время доступным в клинической практике [32].

Кроме того, широкое распространение устойчивых по видовому составу микробных сообществ условно-патогенной микрофлоры в практике проявляется возникновением микст-инфекций. Феномен микст-инфекций порождает новые проблемы обеспечения здоровья животных и человека [33]. Из моно-патогенов хотелось привести *Escherichia coli*, широко известный в медицинском сообществе граммотрицательный кишечный комменсальный и условно-патогенный внекишечный патоген человека, который позиционировал себя как важный переносчик УПП [34]. Как показывают примеры линий пандемической множественной ген-лекарственной устойчивости (MDR), таких как ST131 [10,11], *Escherichia coli* обладает признаком приобретать и поддерживать несколько детерминант AMR и проявлять устойчивость к нескольким классам антибиотиков. Наличие комбинаций генов AMR может существенно повлиять на варианты лечения. У *E. coli* и других граммотрицательных бактерий носительство как генов устойчивости к колистину, так и продукция бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL) вызывает беспокойство, поскольку предполагает потенциально стабильную среду для накопления дальнейшей устойчивости, например, к карбапенемам, серьезно ограничивающие варианты лечения [35,36]. Возрастающая частота встречаемости и полирезистентность основных возбудителей ИСМП приводит к необходимости ответственного выбора препаратов для эмпирической антибактериальной терапии, назначаемой до получения результатов лабораторного анализа на

резистентность микроорганизмов к АМП. Для обоснованного выбора и оптимизации антибактериального лечения пациентов стационара необходимо учитывать факт широкой циркуляции госпитальных штаммов [3].

Эффективность эпидемиологического мониторинга оценивалась по критериям: 1) идентификация риска развития ИСМП в момент его появления; 2) идентификация и удаление источника риска до развития случаев ИСМП; 3) отсутствие случаев ИСМП, ассоциированных с выявленным риском; 4) отсутствие возбудителя в больничной среде. Обнаруженная не встречавшаяся ранее колонизация кишечника *Pseudomonas aeruginosa* без каких-либо клинических признаков инфекции, показатель колонизации составил 22,73 на 1000 новорожденных [95% ДИ 14, 26-31, 20], позволил своевременно идентифицировать риск ИСМП, удалить источник риска, предупредить развитие и распространение во внешней среде, формирование госпитального клона [37]. Особого внимания заслуживает организация мониторинга за устойчивостью микроорганизмов к антимикробным препаратам, а также приветствуются разработки новых подходов в лечении инфекционных заболеваний, которые снижают или заменяют применение антибиотиков [38-39].

В медицинских организациях г. Санкт-Петербурга выявлены особенности эпидемического процесса инфекций/колонизации, вызванных ванкомицин-резистентными энтерококками. Удельный вес VRE, выделенных из клинического материала пациентов стационаров находился на среднем уровне по сравнению с другими регионами РФ и другими странами. Наибольшее распространение VRE отмечено в детских стационарах. Группами риска являются пациенты неонатологических и реанимационных отделений детских стационаров и онкогематологических, неврологических, реанимационных отделений стационаров для взрослых. Клиническим материалом откуда наиболее часто VRE *in vitro* выделялись этиопатогены являлась моча пациентов [40], выявленные эпизоды в стационарах (конкретных отделениях) диктуют необходимость адресного усиления скринингового VRE исследования среди пациентов с внедрением мер предупреждения вероятной контаминации других пациентов, медперсонала и госпитальной среды. Интенсивное развитие высокотехнологичных, инвазивных методов диагностики и лечения в сочетании с широким распространением микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью в онкологической практике определяют риски возникновения ИСМП. Наибольший удельный вес ИСМП был выявлен у пациентов нейрохирургического профиля, как в основной группе (37% (95% ДИ: 32; 42), так и в группе сравнения 21% (95% ДИ: 17; 25) [41]. *Зиятдинов В.Б. с соавторами (2017)* сообщали о сохранении высокого риска инфекций, вызванных микрококками (*Staphylococcus spp.*, *Micrococcus spp.*) и плесневыми грибами, и в «чистых» помещениях, и в помещениях, где пробы воздуха не соответствуют санитарно-гигиеническим нормативам. Пробы воздуха, не соответствуют санитарно-гигиеническим нормативам выше, чем в «чистых помещениях» (RR=2,1; OR=3,6) [42].

Не секрет, что особое клиническое значение приобретают микроорганизмы с множественной устойчивостью к антимикробным препаратам (АМП), среди которых были выделены такие полирезистентные грамотрицательные микроорганизмы, как *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* [43-44]. Из доминирующих этиопатогенов ИСМП энтеробактерий, виды *Enterobacter* классифицируются как высокоприоритетные патогены из-за высокой распространенности множественной лекарственной устойчивости в результате постоянного применения антибиотиков. Для инфекций *Enterobacter*, вызванных изолятами с множественной лекарственной устойчивостью, потенциальным вариантом лечения является колистин (полимиксин Е), антибиотик последней надежды [45]. Считаю весьма важной информацией для врачей различных профилей и вне зависимости от вида оказываемой помощи принять к сведению формирование полирезистентности (множественной лекарственной устойчивости) при трактовке диагноза и коррекции лечебной терапии. Определение устойчивости изолятов по данным *Воропаевой Н.М. с соавторами (2023)* показало, что проявляли одновременную устойчивость к четырём АМП 21,3% изолятов, к пяти – 17,0% штаммов; к семи – 14,9%; к шести – 12,8%; к двум – 8,5%; к восьми – 6,4%; к одному – 4,3% и к девяти – 2,1%. Чувствительными ко всем одиннадцати АМП оказались 12,8% изолятов [3]. По-прежнему сохраняется интерес для углубленного анализа (регионально) к видам: *K. pneumoniae* (сем. *Enterobacteriaceae*) и *P. aeruginosa* (НГОб) как доминирующие возбудители инфекций и как виды, обладающие высокой резистентностью к применяемым АМП [46-47]. В отношении, например, сепсиса, согласно опубликованных данных *Носковой О.А. и соавторами (2019)* основной группой риска возникновения сепсиса и летальности указываются дети до двух лет. Этиологическим фактором развития нозокомиальных ГГСИ в большинстве случаев выступают грамотрицательные микроорганизмы *Acinetobacter baumannii* (39,9%), *P. aeruginosa* (20,7%), *K. pneumoniae* (23,1%). Вместе с тем, в последние годы грибы приобретают всё большее значение в этиологии септических состояний, преимущественно *C. albicans* (67,9%) [48]. На протяжении последнего десятилетия наблюдалось неуклонное увеличение в структуре инфекций у пациентов ОРИТ и отделений хирургии стационаров г. Владивостока доли *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, устойчивых ко многим антибактериальным препаратам, и появление новых механизмов антибиотикорезистентности у этих микроорганизмов [49]. *Скурихина Ю.С. с соавторами (2019)* по итогам проведенного исследования установили выраженную тенденцию к росту в этиологической структуре ИСМП и ГСИ доли *P. Aeruginosa* и *A. baumannii* с 15,2 до 30,6%. Клинические изоляты показали высокую частоту встречаемости (76,0–100%) штаммов, устойчивых к цефалоспорином 2–4 поколений к неустойчивым к β-лактамазе пенициллинам, β-лактамам, а также полирезистентных штаммов [49], а также по последним данным сообщалось, что в этиологической структуре ИСМП лидирующая роль принадлежит *K.pneumoniae*, на долю которого приходится около 20% случаев данной нозологии [50], более того, *Klebsiella pneumoniae* относится к группе бактерий-оппортунистов, обладающих способностью формировать множественную антибиотикорезистентность и передавать её разным видам бактерий путём горизонтального переноса генов [51].

Заключение. По результатам анализа доступной литературы можно сделать вывод, что опубликованные данные по организации профилактики инфекций, связанных с медицинской помощью (ИСМП), изменениям в структуре приоритетных этиопатогенов, выделению отделений медицинских организаций с повышенным риском, а также уровню и спектру резистентности к антибактериальным препаратам следует использовать в качестве основы для совершенствования методологических подходов. Особое внимание рекомендуется уделить оценке

микробиологического блока, что позволит определить регионально значимые категории пациентов и повысить эффективность профилактических мер.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Тимошевский А. А. Инфекционная безопасность в медицинской организации. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП): Учебно-методическое пособие для обучающихся по направлениям медицинского образования. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ». 2023; 50. URL: <https://niioz.ru/moskovskaya-meditsina/izdaniya-nii/metodicheskie-posobiya/>
- 2 Сабгайда, Т. П. Управляемые факторы риска, влияющие на смертность населения. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ» под ред. Е. И. Аксеновой. 2022; 66. URL: <https://niioz.ru/moskovskaya-meditsina/izdaniya-nii/obzory>
- 3 Воропаева Н. М., Немченко У. М., Григорова Е. В. и др. Этиологическая структура инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и антибиотикорезистентность основных возбудителей инфекций. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(1):68-73 <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-1-68-73>
- 4 Webale M., Wanjala C., Guyah B., Shaviya N., Munyekenye G., Nyanga P., et al. Epidemiological patterns and antimicrobial resistance of bacterial diarrhea among children in Nairobi City, Kenya. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2020;13(3):238-246.
- 5 Yangzom T., Tsering D., Kar S., Kapil J. Antimicrobial susceptibility trends among pathogens isolated from blood: A 6-year retrospective study from a tertiary care hospital in East Sikkim, India. *J Lab Physicians*. 2020;12(01):3-9.
- 6 Zalewska A., Wilson J., Kennedy S., Lockhart M., MacLeod M., Malcolm W. Epidemiological analysis of antimicrobial resistance in *Staphylococcus epidermidis* in Scotland, 2014–2018. *Microbial Drug Resistance*. 2021;27(4): 485-491.
- 7 Mouiche M., Moffo F., Akoachere J., Okah-Nnane N., Mapiefo N., Ndze V.. Antimicrobial resistance from a one health perspective in Cameroon: A systematic review and metaanalysis. *BMC Public Health*. 2019; 19(1):1135.
- 8 Melese A., Genet C., Andualem T. Prevalence of Vancomycin resistant enterococci (VRE) in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):124.
- 9 Брусина Е. Б., Зуева Л. П., Ковалишена О. В. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 2. *Основные положения*. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018;17(6):4-10
- 10 World Health Organization. Report on surveillance of antibiotic consumption: 2016–2018 early implementation. Geneva: WHO; 2018.
- 11 Shrestha P., Cooper B., Coast J., Oppong R., Do T., Phodha T. Enumerating the economic cost of antimicrobial resistance per antibiotic consumed to inform the evaluation of interventions affecting their use. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7(1): 98.
- 12 Европейское региональное бюро ВОЗ. Копенгаген - 2022. <https://whodc.mednet.ru/ru/osnovnye-publikaczii/infekcionnye-bolezni-i-borba-s-nimi/vnutribolnichnye-infekczii/3877.html> (accessed 4 May 2024).
- 13 The World Health Organization's Newsletter on Patient Safety <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/patient-safety> (accessed 6 May 2024).
- 14 World Health Organization Newsletter on Antimicrobial Resistance, <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/antimicrobial-resistance> (accessed 6 May 2024).
- 15 Шевелева С.А., Хотимченко С.А., Минаева Л.П., Смотрина Ю.В. Минорные количества антибиотиков в пищевых продуктах: в чем риски для потребителей. *Вопросы питания*. 2021;90(3):50-57.
- 16 Ситуационный анализ: состояние профилактики и контроля инфекций, связанных с оказанием перинатальной помощи в Республике Казахстан. - Ситуационный анализ службы инфекционного контроля. - Нур-Султан – 2019 г.- С.15
- 17 Стратегия по укреплению системы профилактики и контроля инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Республике Казахстан на 2020-2025 годы. Казахстан. 2020. – 26 с.
- 18 Newsletter of the World Health Organization on Infection Prevention and Control <https://www.who.int/ru/news/item/06-05-2022-who-launches-first-ever-global-report-on-infection-prevention-and-control> (accessed 23 April 2024).
- 19 Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году. 2023. 368 с. <https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwinha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf> (дата обращения 28 апреля 2024 г.)
- 20 Косгроув С.Е. Взаимосвязь между устойчивостью к противомикробным препаратам и исходами пациентов: смертность, продолжительность пребывания в больнице и затраты на здравоохранение. *Клин Инфекционный Дис*. 2006; 42: 82 – 9.
- 21 Давидович Н., Кукалевская Н., Башилова Е., Бажукова Т. Основные принципы эволюции антибиотикорезистентности у бактерий (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;65(6): 387-393.
- 22 World Intellectual Property Organization. https://www.wipo.int/global_health/news_0016.-2023
- 23 Beyene T. Veterinary drug residues in food-animal products: its risk factors and potential effects on public health. *J. Vet. Sci. Technol*. 2016;7(1):1-7.
- 24 Dos Santos L., Furlan J., Ramos M., Gallo I., Stehling E. Co-occurrence of mcr-1, mcr-3, mcr-7 and clinically relevant antimicrobial resistance genes in environmental and fecal samples. *Arch. Microbiol*. 2020; 202:1795–1800.
- 25 Шевелёва С.А. Антибиотикоустойчивые микроорганизмы в пище как гигиеническая проблема (обзорная статья). *Гигиена и санитария*. 2018; 7(4):342-354.
- 26 Багрянцева О., Хотимченко С., Петренко А., Шевелева С., Арнаутов О., Елизарова Е. Антибиотические свойства низина в контексте его применения в качестве пищевой добавки. *Гигиена и санитария*. 2020;99(7): 704-711.
- 27 Pirog T., Kluchka I., Kluchka L. Synergistick A. Action on microorganisms of complex essential oils with the biocides biotechnologia acta. *Nat. Commun*. 2019;12(4):3-17.

- 28 Bataeva D., Zaiko E. Risks associated with the presence of antimicrobial drug residues in meat products and products of animal slaughter. *Theory and practice of meat processing*. 2016;3:4-13
- 29 Wistrand-Yuen E., Knopp M., Hjort K., Koskiniemi S., Berg O., Andersson D. Evolution of high-level resistance during low-level antibiotic exposure. *Nat. Commun.* 2018;9(1):1-12.
- 30 Gullberg E., Cao S., Berg O.G., Ilback C., Sandegren L., Hughes D., Andersson D.I. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog.* 2011;7(7):e1002158.
- 31 Scientific Opinion as regards «Maximum levels of cross contamination for 24 antimicrobial active substances in non-target feed». EFSA, 22 Sep 2020. 21 p. URL: <https://www.efsa.europa.eu/> (дата обращения: 28.01.2021)
- 32 Пушлина А. Д., Коменкова Т.С., Зайцева Е.А. Формирование резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам. *Медико-фармацевтический журнал*. 2019;21(10):125-130.
- 33 Захарова О.И., Лискова Е.А., Михалева Т.В., Блохин А.А. Антибиотикорезистентность: эволюционные предпосылки, механизмы, последствия. *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. 2018;64(3):13-21.
- 34 Чаудхури Р.Р., Хендерсон И.Р. Эволюция филогении *Escherichia coli*. *Заразить Генет Эвол.* 2012;12(2): 214 – 218.
- 35 Рават Д., Наир Д. Бета-лактамазы расширенного спектра действия у грамотрицательных бактерий. *J Glob Infect Dis.* 2010;2(3): 263 – 274.
- 36 Гарайбе М.Х. Обзор устойчивости к колистину, распространение мобилизованных генов устойчивости к колистину, глобальные ответные меры и альтернативы колистину. *Ветеринарный мир*. 2019;12(11):1735-1746.
- 37 Желнина Т., Брусина Е. Эффективность эпидемиологического мониторинга в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(3):84-88.
- 38 World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2015
- 39 Makabenta J., Nabawy A., Li C., Schmidt-Malan S., Patel R., Rotello V. Nanomaterial-based therapeutics for antibiotic-resistant bacterial infections. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19:23-26.
- 40 Червякова М. А., Любимова А. В., Дарьина М. Г., Светличная Ю.С., Захватова А.С. Распространенность инфекций/колонизации, вызванных ванкомицин-резистентными энтерококками в стационарах Санкт-Петербурга в 2017–2020 годах. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(3):33-43.
- 41 Петрова А.А., Лукьяненко Н.В., А.А. Русских А.А. Формирование групп риска инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, среди пациентов с онкологическими заболеваниями в медицинских организациях различного профиля. *Инфектология*. 2023;15(2):99.
- 42 Зиатдинов В.Б., Исаева Г.Ш., Кириллова М.А., Земскова С.С. Анализ риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. *Анализ риска здоровью*. 2017;2:113-118.
- 43 Скурихина Ю. Е., Прушинский А. П., Завалина Д. Е. Распространенность гнойно-септических инфекций в отделениях детского многопрофильного стационара. *Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии*. 2017;32:58-67.
- 44 Эйдельштейн М. В., Сухорукова М. В., Склеенова Е. Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» 2013–2014. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(1):37-41
- 45 МакЭлэни К.Л., Изак Дж. Новый анализ MALDI-TOF на основе липидов для быстрого обнаружения устойчивых к колистину видов *Enterobacter*. *Микробиологический спектр*. 2022;10(1):e0144521.
- 46 Носкова О. А., Савилов Е. Д., Чемезова Н. Н. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей генерализованных гнойно-септических инфекций у детей. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;(19)6:56-61.
- 47 Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Николаева И.В., Семенова Д.Р., Любин С.А., и др. Клебсиеллезный неонатальный сепсис. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(1): 82-86.
- 48 Носкова О.А., Агапова Е.Д., Батурина Е.А., Гвак Г.В. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями в детском многопрофильном стационаре. *Acta biomedica scientifica*. 2019;4(5):122-126.
- 49 Скурихина Ю. Е., Туркутюков В. Б. Микробиологические и молекулярно-генетические аспекты антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(6):34-38.
- 50 Русских А.А., Лукьяненко Н.В., Петрова А.А. результаты исследования полногеномного секвенирования резистентных штаммов *K. pneumoniae* в многопрофильном стационаре. *Ж инфектологии*, 2023;15(2):108-109.
- 51 Степаненко Л.А., Сухов Б.Г., Конькова Т.В., Бединская В.В., Клушина Н.В., Злобин В.И. Идентификация и анализ структур CRISPR/Cas-систем в геномах антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*. *Acta biomedica scientifica*. 2023;8(6): 105-116.

REFERENCES

- 1 Timoshevskij A. A. Infekcionnaja bezopasnost' v medicinskoj organizacii. Infekcii, svjazannye s okazaniem medicinskoj pomoshhi (ISMP): Uchebno-metodicheskoe posobie dlja obuchajushhihsja po napravlenijam medicinskogo obrazovanija. M.: GBU «NIIOZMM DZM». 2023; 50. URL: <https://niioz.ru/moskovskaya-medsina/izdaniya-nii/metodicheskie-posobiya/>
- 2 Sabgajda, T. P. Upravljaemye faktory riska, vlijajushhie na smertnost' naselenija. M.: GBU «NIIOZMM DZM» pod red. E. I. Aksenovoj. 2022; 66. URL: <https://niioz.ru/moskovskaya-medsina/izdaniya-nii/obzory>
- 3 Voropaeva N. M., Nemchenko U. M., Grigorova E. V. i dr. Jetiologicheskaja struktura infekcij, svjazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshhi, i antibiotikorezistentnost' osnovnyh vozбудителей infekcij. Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika. 2023;22(1):68-73 <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-1-68-73>
- 4 Webale M., Wanjala C., Guyah B., Shaviya N., Munyekenye G., Nyanga P., et al. Epidemiological patterns and antimicrobial resistance of bacterial diarrhea among children in Nairobi City, Kenya. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2020;13(3):238-246.
- 5 Yangzom T., Tsering D., Kar S., Kapil J. Antimicrobial susceptibility trends among pathogens isolated from blood: A 6-year retrospective study from a tertiary care hospital in East Sikkim, India. *J Lab Physicians*. 2020;12(01):3-9.

- 6 Zalewska A., Wilson J., Kennedy S., Lockhart M., MacLeod M., Malcolm W. Epidemiological analysis of antimicrobial resistance in *Staphylococcus epidermidis* in Scotland, 2014–2018. *Microbial Drug Resistance*. 2021;27(4): 485–491.
- 7 Mouiche M., Moffo F., Akoachere J., Okah-Nnane N., Mapiéfou N., Ndze V. Antimicrobial resistance from a one health perspective in Cameroon: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2019; 19(1):1135.
- 8 Melese A., Genet C., Andualem T. Prevalence of Vancomycin resistant enterococci (VRE) in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):124.
- 9 Brusina E. B., Zueva L. P., Kovalishena O. V. Infekcii, svjazannye s okazaniem medicinskoj pomoshhi: sovremennaja doktrina profilaktiki. Chast' 2. Osnovnye polozenija. *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. 2018;17(6):4–10
- 10 World Health Organization. Report on surveillance of antibiotic consumption: 2016–2018 early implementation. Geneva: WHO; 2018.
- 11 Shrestha P., Cooper B., Coast J., Oppong R., Do T., Phodha T. Enumerating the economic cost of antimicrobial resistance per antibiotic consumed to inform the evaluation of interventions affecting their use. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7(1): 98.
- 12 Evropejskoe regional'noe bjuro VOZ. Kopengagen - 2022. <https://whodc.mednet.ru/ru/osnovnye-publikaczii/infekcionnye-bolezni-i-borba-s-nimi/vnutribolnichnye-infekczii/3877.html> (accessed 4 May 2024).
- 13 The World Health Organization's Newsletter on Patient Safety <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/patient-safety> (accessed 6 May 2024).
- 14 World Health Organization Newsletter on Antimicrobial Resistance, <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/antimicrobial-resistance> (accessed 6 May 2024).
- 15 Sheveleva S.A., Hotimchenko S.A., Minaeva L.P., Smotrina Ju.V. Minornye kolichestva antibiotikov v pishhevych produktah: v chem riski dlja potrebitelej. *Voprosy pitaniya*. 2021;90(3):50–57.
- 16 Situacionnyj analiz: sostojanie profilaktiki i kontrolja infekcij, svjazannyh s okazaniem perinatal'noj pomoshhi v Respublike Kazahstan. - Situacionnyj analiz sluzhby infekcionnogo kontrolja. - Nur-Sultan – 2019 g.- S.15
- 17 Strategija po ukrepleniju sistemy profilaktiki i kontrolja infekcij, svjazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshhi v Respublike Kazahstan na 2020-2025 gody. Kazahstan. 2020. – 26 s.
- 18 Newsletter of the World Health Organization on Infection Prevention and Control <https://www.who.int/ru/news/item/06-05-2022-who-launches-first-ever-global-report-on-infection-prevention-and-control> (accessed 23 April 2024).
- 19 Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2022 godu. 2023. 368 s. <https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwnha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf> (data obrashhenija 28 aprelja 2024 g.)
- 20 Kosgrouv S.E. Vzaimosvjaz' mezhdu ustojchivost'ju k protivomikrobnym preparatam i ishodami pacientov: smertnost', prodolzhitel'nost' prebyvanija v bol'nice i zatraty na zdravooohranenie. *Klin Infekcionnyj Dis*. 2006; 42: 82 – 9.
- 21 Davidovich N., Kukalevskaja N., Bashilova E., Bazhukova T. Osnovnye principy jevoljucii antibiotikorezistentnosti u bakterij (obzor literatury). *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2020;65(6): 387–393.
- 22 World Intellectual Property Organization. https://www.wipo.int/global_health/news_0016-2023
- 23 Beyene T. Veterinary drug residues in food-animal products: its risk factors and potential effects on public health. *J. Vet. Sci. Technol*. 2016;7(1):1–7.
- 24 Dos Santos L., Furlan J., Ramos M., Gallo I., Stehling E. Co-occurrence of mcr-1, mcr-3, mcr-7 and clinically relevant antimicrobial resistance genes in environmental and fecal samples. *Arch. Microbiol*. 2020; 202:1795–1800.
- 25 Sheveljova S.A. Antibiotikoustojchivye mikroorganizmy v pishhe kak gigienicheskaja problema (obzornaja stat'ja). *Gigiena i sanitarija*. 2018; 7(4):342–354.
- 26 Bagrjanceva O., Hotimchenko S., Petrenko A., Sheveleva S., Arnautov O., Elizarova E. Antibioticheskie svojstva nizina v kontekste ego primenenija v kachestve pishhevoj dobavki. *Gigiena i sanitarija*. 2020;99(7): 704–711.
- 27 Pirog T., Kluchka I., Kluchka L., Synergistik A. Action on microorganisms of complex essential oils with the biocides *biotechnologia acta. Nat. Commun*. 2019;12(4):3–17.
- 28 Bataeva D., Zaiko E. Risks associated with the presence of antimicrobial drug residues in meat products and products of animal slaughter. *Theory and practice of meat processing*. 2016;3:4–13
- 29 Wistrand-Yuen E., Knopp M., Hjort K., Koskiniemi S., Berg O, Andersson D. Evolution of high-level resistance during low-level antibiotic exposure. *Nat. Commun*. 2018;9(1):1–12.
- 30 Gullberg E., Cao S., Berg O.G., Ilback C., Sandegren L., Hughes D., Andersson D.I. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog*. 2011;7(7):e1002158.
- 31 Scientific Opinion as regards «Maximum levels of cross contamination for 24 antimicrobial active substances in non-target feed». EFSA, 22 Sep 2020. 21 p. URL: <https://www.efsa.europa.eu/> (data obrashhenija: 28.01.2021)
- 32 Pushilina A. D., Komenkova T.S., Zajceva E.A. Formirovanie rezistentnosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal*. 2019;21(10):125–130.
- 33 Zaharova O.I., Liskova E.A., Mihaleva T.V., Blohin A.A. Antibiotikorezistentnost': jevoljucionnye predposylki, mehanizmy, posledstvija. *Agrarnaja nauka Evro-Severo-Vostoka*. 2018;64(3):13–21.
- 34 Chaudhuri R.R., Henderson I.R. Jevoljucija filogenii *Escherichia coli*. *Zarazit' Genet Jevoj*. 2012;12(2): 214 – 218.
- 35 Ravat D., Nair D. Beta-laktamazy rasshirenogo spektra dejstvija u gramotricatel'nyh bakterij. *J Glob Infect Dis*. 2010;2(3): 263 – 274.
- 36 Garajbe M.H. Obzor ustojchivosti k kolistinu, rasprostranenie mobilizovannyh genov ustojchivosti k kolistinu, global'nye otvetnye mery i al'ternativy kolistinu. *Veterinarnyj mir*. 2019;12(11):1735–1746.
- 37 Zhelnina T., Brusina E. Jefferektivnost' jepidemiologicheskogo monitoringa v profilaktike infekcij, svjazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshhi. *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. 2019;18(3):84–88.
- 38 World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2015

- 39 Makabenta J., Nabawy A., Li C., Schmidt-Malan S., Patel R., Rotello V. Nanomaterial-based therapeutics for antibiotic-resistant bacterial infections. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19:23-26.
- 40 Chervjakova M. A., Ljubimova A. V., Dar'ina M. G., Svetlichnaja Ju.S., Zahvatova A.S. Rasprostranennost' infekcij/kolonizacii, vyzvannyh vankomicin-rezistentnymi jenterokokkami v stacionarah Sankt-Peterburga v 2017–2020 godah. *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. 2022;21(3):33–43.
- 41 Petrova A.A., Luk'janenko N.V., A.A. Russkikh A.A. Formirovanie grupp riska infekcij, svjazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshhi, sredi pacientov s onkologicheskimi zabolevanijami v medicinskih organizacijah razlichnogo profilja. *Infektologii*. 2023;15(2):99.
- 42 Ziatdinov V.B., Isaeva G.Sh., Kirillova M.A., Zemskova S.S. Analiz riska razvitija infekcij, svjazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshhi. *Analiz riska zdorov'ju*. 2017;2:113–118.
- 43 Skurihina Ju. E., Prushinskij A. P., Zavalina D. E. Rasprostranennost' gnojno-septicheskikh infekcij v otdelenijah detskogo mnogoprofil'nogo stacionara. *Dal'nevostochnyj Zhurnal Infekcionnoj Patologii*. 2017;32:58–67.
- 44 Jejdel'shtejn M. V., Suhorukova M. V., Skleenova E. Ju. i dr. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nyh shtammov *Pseudomonas aeruginosa* v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo jepidemiologicheskogo issledovanija «Marafon» 2013–2014. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(1):37–41
- 45 Makjeljeni K.L., Izak Dzh. Novyj analiz MALDI-TOF na osnove lipidov dlja bystrogo obnaruzhenija ustojchivyh k kolistinu vidov *Enterobacter*. *Mikrobiologicheskij spektr*. 2022;10(1):e0144521.
- 46 Noskova O. A., Savilov E. D., Chemezova N. N. i dr. Antibiotikorezistentnost' vozбудitelej generalizovannyh gnojno-septicheskikh infekcij u detej. *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. 2020;(19)6:56–61.
- 47 Haertynov H.S., Anohin V.A., Nikolaeva I.V., Semenova D.R., Ljubin S.A., i dr. Klebsielleznyj neonatal'nyj sepsis. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2016;11(1): 82-86.
- 48 Noskova O.A., Agapova E.D., Baturina E.A., Gvak G.V. Mikrobiologicheskij monitoring v sisteme jepidemiologicheskogo nadzora za gnojno-septicheskimi infekcijami v detskom mnogoprofil'nom stacionare. *Acta biomedica scientifica*. 2019;4(5):122-126.
- 49 Skurihina Ju. E., Turkutjukov V. B. Mikrobiologicheskie i molekularno-geneticheskie aspekty antibiotikorezistentnosti *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*. *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. 2019;18(6):34–38.
- 50 Russkikh A.A., Luk'janenko N.V., Petrova A.A. rezul'taty issledovanija polnogenomnogo sekvenirovanija rezistentnyh shtammov *K. pneumoniae* v mnogoprofil'nom stacionare. *Zh infektologii*, 2023;15(2):108-109.
- 51 Stepanenko L.A., Suhov B.G., Kon'kova T.V., Bedinskaja V.V., Klushina N.V., Zlobin V.I. Identifikacija i analiz struktur CRISPR/Cas-sistem v genomah antibiotikorezistentnyh shtammov *Klebsiella pneumoniae*. *Acta biomedica scientifica*. 2023;8(6): 105-116.

Вклад авторов: Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

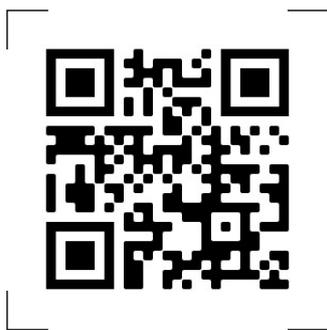
This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

№	ФИО	Должность, место работы	Телефон	Эл. почта
1	Ауезова Ардак Муханбетжановна	PhD, ректор Казахстанского медицинского университета "ВШОЗ"	8777770002	aezova.ardak@mail.ru
2	Баймуратова Майраш Аушатовна	профессор кафедры общественного здоровья и социальных наук Казахстанского медицинского университета «ВШОЗ»	87058301007	mairash@list.ru
3	Рыскулова Алма-Гуль Рахимовна	профессор кафедры общественного здоровья и социальных	87015262869	r.alma@bk.ru

		наук Казахстанского медицинского университета «ВШОЗ»		
4	Алибаева Гаукар Аушатовна	заведующая кафедрой прикладного бакалавриата ТОО "Западно- Казахстанский высший медицинский колледж"	87471056141	gaukar_06@mail.ru
5	Имашева Баян Имашкызы	магистр здравоохранения, PhD- докторант по специальности «Общественное здравоохранение», Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ»	87011333359	imasheva_bayan@inbox.ru
6	Рыскулов Галымжан Пернебекович	Руководитель по клинической деятельности ННЦФ РК, PhD-докторант докторант по специальности «Общественное здравоохранение», Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ»	87014888093	g0687@mail.ru



ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ