



№2 (42) 2023

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



PHTHISIOPULMONOLOGY
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

#2 (40) 2022



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)

ПУЛЬМОЛОГИЯ

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 Максат 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 Диляра 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 кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии №1 НАО «МУА» (Казахстан)

ТЕХНИЧЕСКИЕ РЕДАКТОРЫ:

Кайдаулов Мухтар – руководитель учебного центра ННЦФ РК

Умутбаева Гульмира – врач статистик ННЦФ РК



КЛИНИЧЕСКИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

- М.М. Мирсалиев, В.К. Исраилова, Д.С. Джаркенбекова, Т.Д. Ракова, Д.А. Қожамбердиева, А.А. Алпысбаев, Қ.Ә. Жұмабек, Д.А. Бурбаев, Б.Е. Бидахметова, У.К. Мурзахметова, С.В. Югай**
АУЫР COVID-19 КЕЗІНДЕ ПАЦИЕНТТЕРДІҢ ӨЛІМІНІҢ ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ ЖӘНЕ ТЫНЫС АЛУДЫ ҚОЛДАУ 5

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

- В.А. Индершиев, Л.Т. Ералиева, А.Т. Мусаев, И.З. Мамбетова, А.А. Мусаев, Ж.Б. Рахимбаева, Ж.С. Джунусова** 15
COVID-19, МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА И НАТУРАЛЬНЫЕ ПРОДУКТЫ ПИТАНИЯ (ОБЗОР)
А.Г. Ракишева, Г. Т. Сенкибаева, С. Б. Ердесов, М. Ш. Абдильдаев, М. А. Нуржанова
РОЛЬ ДИСЛИПИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ 22

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

- Н.О. Ажибеков, С.С. Альходжаев, Е.Н. Набиев, М.А. Насибуллин, Т.А. Салихова, Б.Д. Дарибай, Д.Д. Сайдазимов, Н.Д. Айтбанов, Н.Т. Лес, Е.О. Ордабек**
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ДВУХУРОВНЕВЫХ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 34
Ж.Б. Аманкулова, Т.Т. Әділбек, Ж.Ж. Жолдыбай, А.С. Айнакулова, Н. Бурхан, М.М. Аргынбаева, Б. Бурахан, А.Т. Каражан, С.А. Берикбаев, А.М. Абсарар
КТ-АНГИОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ 41
А.А. Ким, Г.П. Абсарарова, Ж.М. Досмагамбет, М.М. Куатбек
СОВРЕМЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТРИСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕСС-ТЕСТА В ПСИХОЛОГИИ 49
А.А. Ким, Ш.О. Рыспекова, А.Д. Нурахова
СОВРЕМЕННЫЕ НАУЧНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕЙРОБИОЛОГИИ СТРЕССА И ЕГО ВЛИЯНИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АСИММЕТРИЮ МОЗГА 54

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

- М.К. Таушанова, Л.С. Ермуханова, В.Ю. Байсугурова, С.Т. Тажбенова, Г.Ж. Сахипова, К.Б. Турдалина, М.Б. Курганбекова**
АҚТӨБЕ ОБЛЫСЫНДА 2017-2022 ЖЫЛДАРДАҒЫ ДИНАМИКАДАҒЫ ГЛАУКОМАНАН МҮГЕДЕКТІК КӨРСЕТКІШТЕРІ 62

ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

- С.О. Туткышбаев, Л.К. Аманжолова, Ж.К. Манабаев, Е.Ж. Копбаев, Р.Г. Достарбаев**
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ 72
А.Б. Арымбаева, П.К. Нуралбаева, З.С. Бекбенбетова
СЛУЧАЙ ПОЗДНЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИОЭНЦЕФАЛИТА У РЕБЕНКА (НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ) 77
С.Ж. Әшімбеков, Ж.Ж. Жолдыбай, Ж.К. Жакенова, Е.В. Филиппенко, А.С. Айнакулова, Ш.И. Маратова, А.А. Мухай, Е.Б. Игенбаев
КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ COVID-19 АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ 82
К.Б. Бижанов, Р.Е. Кусаинова, К.А. Арипова, А.Н. Турленова, Д.Д. Чункаева
ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ СРЕДИ КОНТАКТНЫХ ЛИЦ С БОЛЬНЫМИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ 89
Г.У. Есетова, Л.Р. Идрисова, А.К. Серикбаева, Р.Н. Жамирова, Т.А. Муминов
ОЦЕНКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА И ОБЪЕМА ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ, УМЕРШИХ ОТ ПНЕВМОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С COVID-19 94
М.А. Жапаркулова, А.С. Ракишева, Г.П. Рыскулов, К.К. Касымбекова, А.Т. Торкенбай, А.Т. Касаева, А.Т. Досекенов
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КОМОРБИДНОГО БОЛЬНОГО: ПАЦИЕНТ С ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ 100
Г.П. Рыскулов, М.М. Аденов, Б.С. Турдалиева, А.О. Марьяндышев
КРАТКОСРОЧНЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА: ОБЗОР КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ 104


ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- K.N. Kimatova, K. Wiczorowska-Tobis, L.S. Yermukhanova, P.Zh Aitmaganbet, G.D. Sultanova**
VALIDATION OF THE EASYCARE STANDARD 2010 INSTRUMENT TO IDENTIFY OLD PEOPLE'S FUNCTIONING AND WELLBEING IN AKTOBE, KAZAKHSTAN 113


ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

А.С. Жақупова, А.А. Турмухамбетова, Т.М. Салиев, П.Б. Сингх¹ ПОНИМАНИЕ КОНЦЕПЦИИ ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЯ ВОЗРАСТА	119
Г.Х. Тажибаева, А.М. Нургалиева, Н.В. Дзисюк, А.В. Магай, Г.Б. Умутбаева ОПЫТ РАБОТЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ РГП НА ПХВ «КАЗАХСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ» МЗ РК ПО ВНЕДРЕНИЮ СТАНДАРТА СТ РК ISO 15189 2015 «ЛАБОРАТОРИИ МЕДИЦИНСКИЕ. ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ И КОМПЕТЕНЦИИ»	135
I.R. Fakhradiyev, T.M. Saliev, Sh.V. Tanabayeva, T.R. Fazylov, .B. Kulimbet, K.A. Muratova, N.S. Ahmad, K.B. Abdykerimova, A.M. Orazymbetova LITERATURE REVIEW: PROTEASE INHIBITORS AS PROMISING AGENTS IN THE FIGHT AGAINST COVID-19 – EVALUATION OF ANTIVIRAL ACTIVITY	140



КЛИНИКАЛЫҚ ПӘНДЕР
КЛИНИЧЕСКИЕ ДИСЦИПЛИНЫ
CLINICAL DISCIPLINES
АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ ЖӘНЕ РЕАНИМАТОЛОГИЯ
АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ
ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE



Алынды: 6 ноября 2023/ Қабылданды: 11 декабря 2023/ Онлайн жарияланды: 28 декабря 2023
 УДК 616.24-002

[DOI: 10.26212/2227-1937.2023.69.76.001](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.69.76.001)

М.М. Мирсалиев, ORCID: 0000-0001-5166-6169
В.К. Исраилова, ORCID: 0000-0001-7778-9618
Д.С. Джаркенбекова, ORCID: 0009-0002-3254-1875
Т.Д. Ракова, ORCID: 0009-0001-6415-3466
Д.А. Қожамбердиева, ORCID: 0000-0001-7603-2613
А.А. Алпысбаев, ORCID: 0009-0006-0042-8287
Қ.Ә. Жұмабек, ORCID: 0009-0003-6859-6701
Д.А. Бурбаев, ORCID: 0009-0003-7133-4139
Б.Е. Бидахметова, ORCID: 0009-0009-9397-2530
У.К. Мурзахметова, ORCID: 0009-0007-0404-5213
С.В. Югай, ORCID: 0009-0007-8505-9325

С.Ж. Асфендияров Қазақ Ұлттық Медициналық Университеті, Алматы, Қазақстан

АУЫР COVID-19 КЕЗІНДЕ ПАЦИЕНТТЕРДІҢ ӨЛІМІНІҢ ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ ЖӘНЕ ТЫНЫС АЛУДЫ ҚОЛДАУ

Түйін:

Мақсат. Алматы қ. №1 ҚКА реанимация және қарқынды терапия бөлімшесінде (РжҚТ) респираторлық қолдау үшін ауруханаға жатқызылған COVID-19 бар науқастардың өлімі мен қауіп факторларын зерттеу.

Материал және әдістер. Ретро - және проспективалық зерттеу Алматы қ. №1 ҚКА РжҚТ бөлімшесінде С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ базасында орындалды. 2021 жылдың 26 наурыздан 28 қыркүйегіне дейін өлім қаупінің факторлары Кокстың көп факторлы регрессиялық моделімен талданды, ол зерттеуге sarscov-2 жедел респираторлық дистресс синдромымен (Ards) асқынған пневмонияның белгілі нәтижелері бар барлық пациенттер кірді (айығу немесе кез келген себептен болған өлім).

Нәтижелер. Зерттеуге 311 пациент, оның ішінде 177 (56,9%) ер адам және 134 (43,1%) әйел адам қатыстырылды. Медиана жасы – 63 жас. 186 (59,8%) науқас Алматы қ. №1 ҚКА стационарының РжҚТ бөлімшесінде болды. Науқастардың 298-9 (95,8%) SARS-CoV-2 инфекциясы диагнозы ПТР арқылы расталды. 127 (40,8%) науқас қайтыс болды, 183 (59,2%) науқас ауруынан айықты. Өлімнің негізгі себептері ЖРДС (93,4%), жүрек-қан тамырлары асқынулары (3,2%) және өкпе эмболиясы (1,0%) болды. Оттегі терапиясындағы науқастарда өлім-жітім төмен болды (10,4%), бастапқыда инвазивті емес (36,5%) немесе инвазивті (84,5%) желдетуге ауыстыруға тура келген науқастарда жоғарылады. Өлім қаупі жас шамасына байланысты жоғарылады, 50 жастан асқан ерлер топтарында өлім қаупі әйелдерге қарағанда жоғары болды. Бір факторлы модельдерде өлімнің дамуымен байланысты аурулар артериялық гипертония, АЖЖ, инсульт, жүрекшелік фибрилляция, 2 типті қант диабеті және семіздік болды, дегенмен, жынысы мен жасына байланысты түзетулерге негізделген көп факторлы модель статистикалық мәнде тек ЖИА пен (тәуекел коэффициенті [о] 1,256, 95% сенімділік аралығы [CA] 1,064-1,484, p=0,007), 2 типті қант диабеті (ОР 1,300, 95% СА 1,131-1,494, p<0,0001) және семіздікті сақтады (ОР 1,347, 95% сi 1,166-1,556, p<0,0001).

Қорытынды. Респираторлық көмек көрсету үшін РжҚТ бөлімшесіне ауыстырылған, COVID-19 бар науқастардың негізгі өлім қаупінің факторлары ЖРДС ауырлығы, бәрінен бұрын ӨЖЖ ге ауыстыруға мұқтаждық егде жас, ер адамдар, ЖИА, семіздік және 2 типті қант диабеті болды.

Түйін сөздер: COVID-19, қауіп факторлары, тыныс алуды қолдау, өкпені жасанды желдету, пневмония

М.М. Мирсалиев, В.К. Исраилова, Д.С. Джаркенбекова, Т.Д. Ракова, Д.А. Қожамбердиева, А.А. Алпысбаев, Қ.Ә. Жұмабек, Д.А. Бурбаев, Б.Е. Бидахметова, У.К. Мурзахметова, С.В. Югай

НАО «Казакский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казакстан

ФАКТОРЫ РИСКА СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ И РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19

Резюме:

Цель. Изучение летальности и факторов риска смерти больных с COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГКБ №1 г. Алматы.

Материалы и методы. Ретро- и проспективное исследование было выполнено в отделении ОРИТ ГКБ №1 г. Алматы на базе КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. В исследование включали всех пациентов с известными исходами (смерть от любых причин или выздоровление) SARS-CoV-2 пневмонии, осложнившейся острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), с 26 марта по 28 сентября 2021 г. Факторы риска смерти анализировали с помощью многофакторной регрессионной модели Кокса.

Результаты. В исследование были включены 311 пациентов, 177 (56,9%) мужчины и 134 (43,1%) женщин. Медиана возраста – 63 года. 186 (59,8%) больных находились в ОРИТ стационара ГКБ №1 г. Алматы. У 298 (95,8%) больных диагноз SARS-CoV-2 инфекции был подтвержден с помощью ПЦР. Умерли 127 (40,8%) пациентов, выжили 183 (59,2%). Основными причинами смерти были ОРДС (93,4%), сердечно-сосудистые осложнения (3,2%) и тромбоэмболия легочной артерии (1,0%). Летальность была низкой у пациентов, находившихся на оксигенотерапии (10,4%), и значительно повышалась у больных, которых приходилось переводить на неинвазивную (36,5%) или инвазивную (84,5%) вентиляцию легких. Риск смерти увеличивался с возрастом и в возрастных группах старше 50 лет у мужчин был достоверно выше, чем у женщин. В однофакторных моделях заболеваниями, ассоциировавшимися с развитием летального исхода, были артериальная гипертония, ИБС, инсульт, фибрилляция предсердий, сахарный диабет 2 типа и ожирение, однако в многофакторной модели, построенной по всем признакам с коррекцией по полу и возрасту, статистическое значение сохранили только ИБС (отношение рисков [ОР] 1,256, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,064-1,484, $p=0,007$), сахарный диабет 2 типа (ОР 1,300, 95% ДИ 1,131-1,494, $p<0,0001$) и ожирение (ОР 1,347, 95% ДИ 1,166-1,556, $p<0,0001$).

Заключение. Основными факторами риска смерти больных с COVID-19, переведенных в ОРИТ для респираторной поддержки, были тяжесть ОРДС, прежде всего необходимость в ИВЛ, пожилой возраст, мужской пол, а также ИБС, ожирение и сахарный диабет 2 типа.

Ключевые слова: COVID-19, факторы риска, респираторная поддержка, искусственная вентиляция легких, пневмония

Mirsaliyev M., Israilova V., Jarkenbekova D., Rakova T., Kozhamberdiyeva D., Alpysbayev A., Zhumabek K., Burbayev D., Bidakhmetova B., Murzakhmetova U., Yugay S.

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

RISK FACTORS FOR PATIENT DEATH AND RESPIRATORY SUPPORT IN SEVERE COVID-19**Resume:**

Aim. The study of mortality and risk factors for death of patients with COVID-19 hospitalized for respiratory support in the intensive care unit (ICU) of City Clinical Hospital No. 1 in Almaty.

Materials and methods. A retro- and prospective study was performed in the ICU Department of the City Clinical Hospital No. 1 in Almaty on the basis of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. The study included all patients with known outcomes (death from any causes or recovery) of SARS-CoV-2 pneumonia complicated by acute respiratory distress syndrome (ARDS) from March 26 to September 28, 2021. Risk factors for death were analyzed using a multivariate Cox regression model.

Results. The study included 311 patients, 177 (56.9%) men and 134 (43.1%) women. The median age was 63 years. 186 (59.8%) patients were in the ICU of the hospital of the City Clinical Hospital No. 1 in Almaty. In 298 (95.8%) patients, the diagnosis of SARS-CoV-2 infection was confirmed by PCR. 127 (40.8%) patients died, 183 (59.2%) survived. The leading causes of death were ARDS (93.4%), cardiovascular events (3.2%), and pulmonary embolism (1.0%). Mortality was low in patients on oxygen therapy (10.4%) and significantly increased in patients who had to be transferred to non-invasive (36.5%) or invasive (84.5%) ventilation. The risk of death increased with age, and in the age groups over 50 years, men were significantly higher than women. In univariate models, the diseases associated with the development of a lethal outcome were arterial hypertension, coronary artery disease, stroke, atrial fibrillation, type 2 diabetes mellitus, and obesity, however, in a multivariate model built for all characteristics with correction for sex and age, only coronary artery disease retained statistical significance (hazard ratio [RR] 1.256, 95% confidence interval [CI] 1.064-1.484, $p=0.007$), type 2 diabetes mellitus (RR 1.300, 95% CI 1.131-1.494, $p<0.0001$) and obesity (RR 1.347, 95% CI 1.166-1.556, $p<0.0001$).

Conclusion. The main risk factors for death in patients with COVID-19 transferred to the ICU for respiratory support were the severity of ARDS, primarily the need for mechanical ventilation, older age, male sex, as well as coronary artery disease, obesity, and type 2 diabetes mellitus.

Keywords: COVID-19, risk factors, respiratory support, mechanical ventilation, pneumonia.

Кіріспе. 2019 жылдың желтоқсанында Қытайда SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome

coronavirus-2) инфекциясының өршуі басталды және ол COVID-19 (Coronavirus disease 2019) деп аталды [1].

Келесі 6 ай ішінде әлемде жаңа коронавирустық инфекцияның расталған жағдайларының жалпы саны 18 миллионнан асты және тез қарқын алып әсіресе АҚШ, Оңтүстік Америка және Үндістан елдерінде өсті. 2020 жылдың шілдесінде әлемде SARS-CoV-2 инфекциясының 7 миллионнан астам жаңа жағдайы тіркелді.

COVID-19 пандемиясымен күресуге, инфекцияның таралуының алдын алуына, тоқтатуға барлық мемлекеттерде қабылданып, көрсетіліп жатқан санитарлық-эпидемиологиялық шаралар инфекцияның таралуын шектеуге мүмкіндік берсе де, олардың әлсіреуі аурудың жаңа ("екінші толқын") толқынының өсуімен бірге жүреді. Осыған байланысты пандемиямен күрестегі негізгі үміт вакцинациямен байланыстырылды. Қазіргі уақытта әртүрлі елдерде, соның ішінде Қазақстанда SARS-CoV-2-ге қарсы 200-ге жуық вакцина-кандидаттар әзірленуде [2].

18-55 жас аралығындағы 1077 сау еріктілерде рандомизацияланған бақыланатын сынақта бір реттік, құрамында SARS-CoV-2 (Оксфорд университеті, Ұлыбритания) s протеині (spike) гені бар рекомбинантты векторлық вакцинаны, chadox1 енгізу 91% жағдайда жеткілікті мөлшерде бейтараптандыратын антиденелердің түзілуіне және 100% Т-жасушалық жауапқа әкелді [3]. Қол жеткізілген әсер 56 күннен кейін де сақталды. Вакцинация көбінесе жергілікті және жалпы кері әсерлерді шақырды, бірақ олар ауыр болған жоқ және әдетте парацетамолмен бақыланды.

COVID-19-ға шалдыққан пациенттерінің көпшілігінде ауру жеңіл немесе асимптомдық түрде болса, пациенттердің бір бөлігінде вирустық пневмония, жедел респираторлық дистресс синдромымен және полиағзалық жеткіліксіздігімен көрінді. Distress синдромы (Ards) және көптеген органдардың жеткіліксіздігі [4]. Қытайда респираторлық қолдау үшін реанимация және қарқынды терапия бөліміне (РжҚТ) ауысуды қажет ететін пациенттердің үлесі covid-19 бар ауруханаға жатқызылған науқастар арасында 5%-дан 32%-ға дейін [5,6], Ломбардияда (Италия) ЖРВИ-ге SARS-CoV-2 инфекциясы расталған 17713 пациенттің 9% - ы [7], ал Чикагода (АҚШ) 8673 науқастың 6,1% ауруханаға жатқызылды [8]. Қытайда және басқа елдерде жүргізілген зерттеулерге сәйкес ауыр ағымды COVID-19 егде жастағы адамдарда, әртүрлі қосалқы аурулары бар, соның ішінде жүрек – қан тамырлары, қант диабеті және семіздікпен ауыратын адамдарда байқалды [9-12]. Осыған ұқсас нәтижелер Алматыдағы №1 ҚКА-ның РжҚТ бөлімшесіне жатқызылған ауыр және аса ауыр SARS-CoV-2 пневмониясы бар 300-ден астам пациентті қамтыған біздің зерттеуімізде де байқалды. Олардың жартысы 60 жастан асқан, ал пациенттердің 2/3-де әртүрлі қосалқы жүретін аурулары болды, соның ішінде артериялық гипертензия және басқа жүрек-қан тамырлары аурулары, қант диабеті, семіздік және т. б. COVID-19

ауыр ағымы бар әрбір бесінші науқаста септикалық шоктың ерте дамуы байқалды, оның қауіп факторлары 50 жастан асқан және үштен артық қосалқы жүретін ауруы бар науқастар болды [13].

Айта кететін жағдай, жарияланатын статистикалық көрсеткіштерге тек SARS-CoV-2 инфекциясы расталған науқастардың өлім-жітімі туралы деректер кіреді, ал COVID-19 орташа ауыр немесе ауыр ағымы бар ауруханаға жатқызылған пациенттердің едәуір бөлігінде полимеразды тізбекті реакцияның (ПТР) нәтижелері теріс болып шығады, ал диагнозды клиникалық көрініс, эпидемиологиялық тарих және кеуде ағзаларының компьютерлік томографиясы (КТ) деректер негізінде қояды. Біздің когортта мұндай науқастардың үлесі шамамен 42% құрады [14]. Әдеттегі клиникалық тәжірибеде жүргізілетін зерттеулер COVID-19 нәтижелері жайлы барынша дәлірек мағлұмат алуға мүмкіндік береді.

Осы зерттеудің мақсаты Алматы қ. №1 ҚКА РжҚТ бөлімшесіне респираторлық қолдау үшін жатқызылған COVID-19 ауыр ағымы бар пациенттердің өлімі мен өлім қаупінің факторларының себебін зерттеуге арналды.

Материалдар мен әдістер. Зерттеу Алматы қ. №1 ҚКА РжҚТ бөлімшесінде С. Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ базасында орындалды. Зерттеуге ПТР нәтижесіне қарамастан тыныс алуды қолдауды қажет ететін барлық COVID-19 пациенттері кірді. Егер вирусологиялық зерттеудің нәтижелері теріс, күмәнді немесе жоқ болса, басқа этиологиялық факторлар болмаған жағдайда диагнозды клиникалық негіздерге қарап, кеуде қуысының компьютерлік томографиясына (КТ) тән деректерімен бірге жедел тыныс алу жеткіліксіздігімен асқынған жедел респираторлық инфекцияның клиникалық белгілеріне мән бере отырып қойылды [15].

Алынған деректер негізінде демографиялық көрсеткіштер бағаланылды, қосалқы аурулар (артериялық гипертензия, жүректің ишемиялық ауруы [ЖИА], инсульт, жүрекшелік фибрилляция, семіздік, қант диабеті, бронх демікпесі, өкпенің созылмалы обструктивті ауруы [ӨСОА], ревматикалық аутоиммунды аурулар, соңғы 5 жыл ішінде диагноз қойылған қатерлі ісіктер, гемобластоздар, АИТВ-инфекция), өкпенің КТ деректері, респираторлық қолдау деңгейі (оттегі терапиясы, инвазивті емес желдету [NIV], септикалық шок белгілері жоқ механикалық желдету [желдеткіш], септикалық шокпен біріктірілген желдеткіш [көп органның жеткіліксіздігі және вазопрессорлық қолдау қажеттілігі]). ЖИА диагнозының критерийлері жедел миокард инфарктісі және/немесе коронарлық артерияларға араласу (стенттеу немесе аорто-коронарлық шунттау) тарихы болып саналды. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бұл жағдайдың шамадан тыс диагноз қою ықтималдығына байланысты ескерілмеді. Семіздік диагнозы дене салмағының индексі

негізінде қойылды: <25,0 кг/м² – қалыпты дене салмағы, 25,0 – 29,9 кг/м²-артық дене салмағы, 30,0 – 34,9 кг/м²-1 дәрежелі семіздік, 35,0 – 39,9 кг/м² – 2 дәрежелі және ≥40,0 кг/м²-3 дәрежелі. Ревматикалық аурулардың жиілігін талдау кезінде тек ревматоидты артрит, жүйелі қызыл жегі, жүйелі склеродерма, псориазды артрит, анкилозды спондилит, жүйелік васкулит сияқты аутоиммунды аурулар ескерілді. Өкпенің КТ-дағы өзгерістердің ауырлық дәрежесі зақымданудың таралуы мен сипатын ескере отырып бағаланылды [16]. Нәтижелер (өлім немесе қалпына келтіру) COVID-19 дерекқоры арқылы анықталды.

Бұл дерекқорға COVID-19 диагнозы қойылған барлық пациенттер туралы ақпарат, соның ішінде ықтимал мәліметтерде кіреді. Зерттеуді анализдеу кезінде тыныс алу қолдауы әлі күнге дейін жалғастырылып жатқан пациенттер зерттеуге кірмеді.

Статистикалық талдау. Сипаттамалық статистикалық талдау IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, АҚШ) бағдарламасының көмегімен жүргізілді. Таралудың қалыпты деңгейі Шапиро-Уилк критерийі арқылы анықталды. Сандық көрсеткіштерге арналған деректер орташа арифметикалық және стандартты ауытқу түрінде (қалыпты үлестіру кезінде) немесе квартильдік диапазонның медианасы түрінде (қалыпты үлестіруден ауытқу кезінде) ұсынылды. Сапалы айнымалыларға арналған деректер абсолютті мәндер және пайыздық үлестер түрінде ұсынылды. Сандық көрсеткіштердің медианалары Манн-Уитнидің U критерийімен салыстырылды (екі топты салыстыру кезінде). Топтарды сапалық белгілері бойынша салыстыру β2-Пирсон критерийі (≥10 тобындағы сандық бақылаулар кезінде) және Фишердің нақты критерийі (<10 тобындағы бақылаулар саны бойынша) арқылы жүргізілді. Өлім-жітімнің дамуымен байланысты факторлар үшін тәуекел коэффициентін (o) есептеу кокстың регрессиялық моделінің көмегімен жүргізілді. Бастапқы бір факторлы модель жынысы мен жасы бойынша түзетілді (1-Модель), сондай-ақ жынысы мен жасы бойынша түзетумен барлық белгілер бойынша көп факторлы талдау жүргізілді (2-Модель). Негізгі модельде семіздікке шалдыққан науқастар қалыпты және артық салмақпен ауыратындармен салыстырылды. Өлім қаупінің дене салмағының жоғарылау дәрежесіне тәуелділігін Кокс үлгісімен талдау кезінде артық салмағы бар немесе әртүрлі дәрежедегі семіздікке шалдыққан науқастар қалыпты дене салмағы бар науқастармен салыстырылды. Айырмашылықтар $p < 0,05$ шамасында сенімді деп саналды. Барлық нәтижелер екі жақты маңыздылық деңгейімен берілген.

Нәтижелер. Демографиялық көрсеткіштер. Пациенттерді инфекциялық стационарға жатқызылған сәттен бастап соңғы нәтижесі дамығанға дейін, (өлім немесе стационардан шығару) яғни 2021 жылдың 28 қыркүйегіне дейін бақылау

жүргізілді, бақылау ұзақтығының медианасы 14 (9; 22) күнді құрады.

Тексерілген науқастар арасындағы ер адамдардың үлесі әйел адамдардың үлесінен біршама асып түсті. Әйелдердің жасыерлердің жасынан едәуір үлкен болды (орташа жасы сәйкесінше 64,2±13,1 және 58,1±13,2 жас; $p < 0,0001$). Науқастардың 95,8% - SARS-CoV-2 инфекциясы диагнозы ПТР тесті арқылы расталды, ал қалған жағдайларда клиникалық көрініс пен кеуде ағзаларының КТ нәтижелері негізінде анықталды.

Пациенттердің клиникалық сипаттамасы. Қарқынды емдеу бөлімшесіне жатқызылған барлық науқастарда 3-4 сатыдағы екі жақты полисегментті пневмония және тыныс алуды қолдауды қажет ететін жедел тыныс алу жеткіліксіздігі байқалды. Ылғалды оттегі терапиясымен және NIV-мен тыныс алып жатқан науқастардың шамамен 25% - ы жедел тыныс алу жеткіліксіздігінің жоғарылауына байланысты ӨЖЖ ауыстырылды. Әрбір жетінші науқаста полиоргандық жеткіліксіздікпен, вазопрессорлық қолдау қажеттілігімен сипатталатын септикалық шок дамыды.

COVID-19 шалдыққан науқастардың көпшілігінде әртүрлі қосалқы жүретін аурулары: артериялық гипертония (69,8%), 2 типті қант диабеті(26,8%) және семіздік (32,8%) жиі кездеседі, инсульт (2,4%), аз шамада жүрекшелік фибрилляция (3,7%) және ӨСОА (7,1%) кездесті. Басқа аурулардың, соның ішінде бронх демікпесінің, қатерлі ісіктердің, ревматикалық аутоиммунды аурулардың және АИТВ-инфекцияларының жиілігі 5% - дан төмен кездесті. 37 (11,9%) пациентте қосалқы жүретін аурулар анықталмады, 112 – де (36,0%) – кем дегенде бір ауру, 129 – да (41,5%) - екі, 33-те (10,6%) - үш немесе одан да көп қосалқы аурулары болды.

Пациенттердің өмір сүруі. Бақылау кезеңінде 127 (40,8%) науқас қайтыс болды, 184 (59,2%) аман қалды. Каплан-Майер әдісімен есептелген пациенттердің орташа өмір сүру ұзақтығы 16 (15,4; 18,1) күнді құрады. Стационарға жатқызылған сәттен бастап пациенттердің 14-28 күндік өмір сүру деңгейі тиісінше 56,2% және 34,4% - ға тең болды.

Өлімнің себептері көбінесе ЖРДС (93,4%), жүрек-қан тамырлары асқынулары (3,2%), өкпе эмболиясы (1,0%), онкологиялық аурулардың асқынулары (0,7%), "септикалық" асқынулар (1,4%), бауыр циррозының асқынулары (2,2%), АИТВ инфекциясының асқынуларынан (1,1%) болды.

Оттегі терапиясында болған пациенттердің өлім – жітімі 10,4%, ИеӨЖЖ – 36,5%, ӨЖЖ-84,5% құрады. Ең жоғары өлім – жітім септикалық шок белгілері бар науқастар арасында болды-87,6%. Қайтыс болған пациенттердегі ӨЖЖ ұзақтығының медианасы 8 (3; 12) күнге, ал тірі қалған пациенттердегі ӨЖЖ – нің экстубацияға дейінгі ұзақтығының медианасы 11 (7; 21) күнге тең болды. SARS-CoV-2-инфекция диагнозы расталған және ПТР көмегімен расталмаған

пациенттердің арасында өлім – жітім сәйкесінше 64,5% және 67, 9% ерекшеленбеді.

Өлім қаупінің факторлары. Емдеудеу барысында өліммен аяқталған науқастардың жасы, емделіп шыққан науқастардың жасынан үлкен болды. Кокстың регрессиялық моделінде 50 жастан асқан науқастардың өлім қаупі жас пациенттерге қарағанда едәуір жоғары болды және 70 жастан асқан науқастарда өлім көрсеткіші максималді көрсеткішке жетті. Науқастардың ауруынан сауығуы олардың жасы мен жынысына да байланысты болды. 50 жастан асқан ер науқастардың арасында өмір сүру деңгейі әйелдерге қарағанда айтарлықтай төмен болды, дегенмен жастары ≤ 50 пациенттер арасында ерлер мен әйелдерде өмір сүру деңгейі бірдей.

Қайтыс болған науқастар тірі қалған науқастарға қарағанда ӨЖЖ-не жиірек мұқтаж болды (сәйкесінше 93,5% және 52,4%), ал бірінші топтағы оттегі терапиясындағы немесе NIV - дағы пациенттерінің үлесі, екіншісіне қарағанда айтарлықтай төмен болды (11,2% және 41,4%). Сонымен қатар, қайтыс болған пациенттер тобында септикалық шоктың даму жиілігі шамамен 2,5 есе жоғары болды. Өліммен аяқталған науқастар тобында жүрек-қан тамырлары аурулары, 2 типті қант диабеті, семіздік және ӨСОА жиілігі, сауығып кеткен пациенттер тобына қарғанда көп болды, ал ревматикалық аутоиммунды аурулардың жиілігі екі топта салыстырмалы болды.

Бір факторлы регрессиялық модельдерде Кокстың аурудың өлімге әкелетін нәтиженің дамуында артериялық гипертофия, ЖИА, инсульт, жүрекшелік фибрилляция, 2 типті қант диабеті, семіздік және ісіктер болды, дегенмен, бастапқы модельге (1-Модель) жынысы мен жасына байланысты түзетулер енгізілгеннен кейін статистикалық маңыздылығында тек ЖИА, жүрекшелік фибрилляция, қант диабеті және семіздік қалды. Жынысы мен жасына байланысты түзетулер енгізілген көп факторлы модельді құру кезінде (2-Модель) өлімге байланысты маңызды факторлар ретінде ЖИА, қант диабеті және семіздік қана орын алды. Кокстың көп факторлы моделінде жынысы мен жасына түзетулер енгізілгеннен кейін өлім қаупі 2 (N=114) және 3 (n=126) дәрежелі семіздігі бар пациенттерде (OR; 1,448; 95% CI 1,145-1,831; $p=0,002$ и 1,666; 1,341-2,069; $p<0,0001$, тиісінше) семіздігі жоқ пациенттермен салыстырғанда көбірек болды. Сол уақытта жынысы мен жасына байланысты түзетілген өлім қаупі артық салмағы (N=58) және семіздік дәрежесі (n=113) бар емделушілерде (OR; 1,222; 95% ДИ 0,891-1,675; $p=0,213$ және 1,067; 0,826-1,377; $p=0,620$, тиісінше) және семіздікке шалдыққан науқастар ерекшеленбеді. Қосалқы жүретін аурулардың көбеюі өлім қаупінің де жоғарылауына әкелді. Сонымен, үш немесе оданда көп қосалқы жүретін аурулары бар науқастарда өлім қаупінің арақатынасы, қосымша аурулары жоқ пациенттерге қарағанда шамамен 2 есе жоғары болды.

Зертханалық көрсеткіштер. Қайтыс болған науқастарда лейкоциттер, нейтрофилдер және қандағы глюкозаның мөлшері тірі қалған науқастарға қарағанда жоғары болды, ал тромбоциттер мен сарысулық құрамында альбумин төмен болды. Ал С-реактивті ақуыздың (CRP), фибриноген және D-димердің концентрациясы екі топ арасында ерекшеленбеді. Бүйректің жедел зақымдану жиілігі жоғары болған науқастар, қайтыс болған науқастардың арасында жоғары (тиісінше 26,7% және 8,5%; $p<0,0001$), ал екі топ арасындағы бауырдың зақымдану жиілігінің айырмашылығы статистикалық маңыздылыққа ие болды. Кокстың регрессиялық моделінде стационарға түскен кезде СКД-ЕРІ формуласы бойынша есептелген ШФЖ (СКФ) бастапқы деңгейінің төмендеуіне байланысты өлім қаупі жоғарылады.

Талқылау. Біздің зерттеуімізде РЖКТ тыныс алуды қолдау үшін ауруханаға жатқызылған ауыр covid-19 бар 311 науқастың өлімі 40,8% құрады. Инфекциялық стационарға жатқызылғаннан кейінгі алғашқы 14 күн ішінде науқастардың 44,1%, ал 28 күн ішінде 63,1% қайтыс болды. Науқастардың 93,4% - өлімнің себебі ретінде ЖРДС көрсетілген.

Оттегі терапиясымен емделіп жатқан емделушілерде өлім-жітім төмен болды (10,4%), бірақ олардың ауруларының үдеуіне байланысты ӨЖЖ аустырылған науқастарда өлім көрсеткіші 84,5% - жетті. Ең жоғары өлім-жітім (86,7%) септикалық шок дамыған және көп ағзалардың жеткіліксіздігі мен вазопрессорлық қолдауда болған науқастардың үлесінде болды. Айта кету керек жағдай, сепсис пен септикалық шоктың дамуының негізгі себебі болып екіншілік қосылған бактериялық инфекциялар емес, ауыр COVID-19 вирусы [17] болып табылды. Бұл COVID-19 ауырған пациенттердің едәуір бөлігінде септикалық шоктың ерте дамуымен [18] және COVID-19 фонында дамыған сепсиспен ауыратын науқастардың 75% - дан астамында қан мен төменгі тыныс жолдарының секрециясын бактериологиялық зерттеу кезінде теріс нәтиженің алынуымен расталды [19].

SARS-CoV-2 инфекциясының сенімді диагнозы үшін оң ПТР сынағы қажет, дегенмен пациенттердің шамамен 4,2% зерттелген когорта диагнозы вирусологиялық зерттеу арқылы растау мүмкін болмады. Дегенмен, осы жағдайлардың барлығында COVID-19 болуы күмән тудырмады және клиникалық деректермен (басқа ықтимал этиологиялық факторлар болмаған кезде жедел тыныс алу жеткіліксіздігімен асқынған жедел респираторлық инфекция) және кеуде ағзаларының КТ нәтижелерімен (екі жақты "мұздатылған шыны" маусымдары ± шоғырлану аймақтары және өкпенің ретикулярлық өзгерістері) расталды. Кеуде қуысының КТ жоғары сезімталдығы мен ерекшелігі SARS-CoV-2 инфекциясы диагностикасы кезінде басқа елдерде жүргізілген зерттеулердің нәтижелерімен расталады [19-21]. Біздің

зерттеуімізде SARS-CoV-2 инфекциясының расталған және расталмаған диагнозы бар науқастардың өлімі іс жүзінде бірдей болды.

COVID-19 пандемиясы алты айдан астам уақытқа созылғанымен, РжҚТ ауруханасына жатқызуды қажет ететін науқастардың өлім-жітімі туралы деректер шектеулі болып қала береді. P. Quah және тең автор. 15 зерттеуінде мета-талдау жасады, онда РжҚТ-ке түскен COVID-19 бар 3798 науқастың өлім-жітімі бағаланды [22]. Бұл зерттеулер әртүрлі елдерде, соның ішінде Қытайда, АҚШ-та, Италияда, Испанияда, Германияда, Данияда және Ұлыбританияда жүргізілді. Олардың көпшілігі ауқымды болмады және 100-ден аспайтын науқасты қамтыды. Олардың зерттеулерінде өлім-жітім небәрі 25,7% құрады және зерттеу нәтижелерін жарияланған кезде көптеген науқастар әлі күнге дейін РжҚТ бөлімшесінде ем қабылдауда болды, сондықтан бұл көрсеткішті біздің зерттеулердегі sars-CoV-2 пневмониясының толықтай белгілі болған нәтижелерімен жасалған зерттеуімізбен салыстыруға болмайтыны анық. Мысалы, ең үлкен итальяндық зерттеуде 1500-ден астам COVID-19 бар науқастар, аурухананың РжҚТ бөлімшесіне жатқызылған, зерттеу нәтижелерін талдау кезінде оларда өлім-жітім 26% құрады, бірақ пациенттердің 58% - ы РжҚТ-те емдеуді жалғастырып жатты және науқастардың тек 16% ғана үйіне шығарылды [23]. Біз зерттеген когортада өлім-жітімнің көрсеткіші 14 күннен кейін 44% -ға, ал 28 күннен кейін 63% - ға дейін өсті. Сондай-ақ, өкпенің жасанды желдетудің қытай зерттеулерінде 35,4% -ға, АҚШ-та жүргізілген зерттеулерде 89,3% -ға дейін өзгеруін ескеру қажет. Жалпы, өкпені жасанды желдету мета-анализге енгізілген зерттеулерде ресейлік когортқа қарағанда (шамамен 80%) төмен (70%) болды. Азия, Еуропа және Солтүстік Американың емдеу мекемелерінде РжҚТ ауруханасына жатқызылған 10150 COVID-19 пациентінде жалпы 24 бақылау зерттеулерінің нәтижелерін мета-анализде жалпылама түрде ғана көрсетті [24]. Өлім-жітім көрсеткіші 0-ден 84,6% -ға дейінгі аралықты қамтыды, орташа есеппен 41,6% құрады. Айта кету керек, тек 7 зерттеуде барлық науқастардың нәтижелері белгілі болды, олардың тек біреуінде жеткілікті науқастар (N=371) саны, ал қалғандарында ол 1-ден 50-ге дейін (жалпы 80) қамтылды. Нью-Йоркте жүргізілген үлкен зерттеуде РжҚТ өлімі 78% -ға жетті [25]. Сонымен қатар, мета-анализ авторлары РжҚТ-ке түскен пациенттердің жағдайының ауырлығын, атап айтқанда вентиляция жиілігін бағаламады.

COVID-19 бар науқастардағы негізгі қолайсыз болжамдық факторлардың бірі-науқастың жасы (50 жастан асқан). Біздің зерттеуімізде РжҚТ -ке жатқызылған науқастардың 90% -дан астамы 40 жастан асқан, ал медианасы 62 жас болды. Осының алдында біз 50 жастан асқан науқастарда септикалық шоктың даму қаупі екі еседен астам жоғарылауымен байланыстырылатынын көрсеттік және ол көп

жағдайда өліммен аяқталады [26]. Осы зерттеуде 50 жастан асқан пациенттерде өлім қаупі жас жастағы пациенттерге қарағанда едәуір жоғары болды және 70 жастан асқан пациенттерде максимумға жетті (тәуекел коэффициенті 2,446, 95% сi 2,017-2,965, p<0,0001). Осыған ұқсас деректер басқа зерттеулерде де алынды [25,26]. Еуропаның әртүрлі елдерінде жүргізілген халықаралық зерттеуде РжҚТ-ке (63 жас) түскен 639 ауыр науқас covid-19 жасының медианасы біздің зерттеуімізге сәйкес келді, ал пациенттердің 88% -ының жасы 40-тан асқан болды [27]. COVID-19 ағымына кері әсер ететін тағы бір фактор-ер жынысты науқастар. 38 елде COVID-19 ға шалдыққан ер жынысты науқастардың орташа өлім-жітімі (case fatality rate-өлім-жітім санының SARS-CoV-2 инфекциясының тіркелген жағдайларының жалпы санына қатынасы) әйелдерге қарағанда 1,7 есе жоғары болды [28]. COVID-19 нәтижелерінің жынысқа тәуелділігін түсіндіретін ықтимал себептер жыныстық гормондардың әсерлері, иммундық жүйенің белсенділігінің айырмашылықтары, коагуляция көрсеткіштері және ерлер мен әйелдер арасындағы жүрек-қан тамырлары ауруларының жілігінің әртүрлілігі [29]. Егде жастағы ерлерде тестостерон деңгейінің төмендеуіне байланысты аутоиммунды аурулардың дамуы және қабыну маркерлерінің жоғарылауы байқалса, ал әйел адамдарда эстрогендер қабынуға қарсы қасиеттерге әсер етеді және COVID-19 пневмонияның өршуіне жол бермейді [30]. Біздің зерттеуімізде ауыр COVID-19 бар науқастардың өлімі негізінен жасына ғана емес, жынысына да байланысты болды. 50 жастан асқан ер науқастар арасында өлім-жітім әйелдерге қарағанда айтарлықтай жоғары болды, алайда жастары ≤50 пациенттер арасында бұл ерлер мен әйелдерде арасындағы айырмашылық байқалмады. Біздің алдыңғы талдауымызға сәйкес [31], әйелдерде негізгі қосымша жүретін аурулардың жиілігі, соның ішінде артериялық гипертензия, 2 типті қант диабеті және семіздік ерлерге қарағанда айтарлықтай жоғары болды. Тиісінше, қосымша жүретін аурулар әр түрлі жыныстағы науқастардың өмір сүруінің анықталған айырмашылықтарын түсіндіруге мүмкіндік бермейді. Дегенмен, біздің зерттеуіміздің басқалардан айырмашылығы [32,33], біз COVID-19 ауыр ағымы бар науқастарда өлім қаупімен байланысты тәуелсіз фактор ретінде артериялық гипертензияның рөлін растаған жоқпыз. Сонымен қатар, ЖИА ауруханаға жатқызылған науқастардың өлім қаупінің сенімді өсуімен байланысты болды. Айта кету керек, ЖИА талдау кезінде біз жүректің коронарлық ауруы диагнозы расталған миокард инфарктісі және/немесе тарихында коронарлық артерияларға араласу болған науқастарды ғана ескердік. Жүрек-қан тамырлары аурулары мен даму қаупі арасындағы байланыс немесе ауыр COVID-19 ағымы ренин-ангиотензин жүйесі арқылы жүзеге асуы мүмкін ангиотензин түрлендіретін фермент 2 (Асе) альвеолоциттер мен басқа тіндердің жасушаларының бетіндегі SARS-CoV-

2 рецепторы болып табылады [34]. Біз тек нақты болған науқастардың клиникалық нәтижелерін салыстырамыз. Тиісінше, біз алған деректер басқа когорттық зерттеулерде көрсетілген SARS-CoV-2 пневмониясы бар науқастардың жалпы популяциясындағы артериялық гипертонияның қолайсыз болжамды мәнін жоққа шығаруға мүмкіндік бермейді [34].

Қорытынды. Алматы қаласының №1 ҚКА РжҚТ - респираторлық қолдауды қажет ететін SARS-CoV-2 пневмониямен ауыратын науқастардың өлімі орта есеппен 40,8% -құрады. Өлім-жітім көбінесе ЖРДС-тің ауырлығына және РжҚТ-ке жатқызуға көрсеткіштің болуына байланысты болды. Ол ӨЖЖ ауыстырылған науқастарда, әсіресе септикалық шок дамыған науқастарда айтарлықтай жоғары болды. 50 жастан асқан науқастардың, әсіресе ерлерде өлім-жітімі жас пациенттерге қарағанда жоғары болды. Көп факторлы Кокс анализінің талдауы бойынша ЖРДС пен асқынған ауыр SARS-CoV-2 пневмонияның өлімге әкелетін факторлары болып ЖИА (инфаркт миокарді немесе коронарлық артерияларға хирургиялық араласу болғанда), семіздік (ДСИ \geq 35 кг/м²) және 2 титі қант диабеті болады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- Zdanyte M., Rath D., Gawaz M., Geisler T. Venous Thrombosis and SARS-CoV-2 // *Hamostaseologie*. 2022. 42(4):240-247. doi: 10.1055/a-1661-0283.
- Snell J. SARS-CoV-2 infection and its association with thrombosis and ischemic stroke: a review // *Am J Emerg Med*. 2021; 40:188-192. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.072.
- Mei Z.W., van Wijk X.M., Pham H.P. et al. Role of von willebrand factor in COVID-19 associated coagulopathy // *J Appl Lab Med*. 2021. 6(5): 1305–1315.
- Colling M.E. Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: an exploration of mechanisms // *Vasc Med*; 2020. 25(5): 471–478.
- Ali M.A., Spinler S.A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside // *Trends Cardiovasc Med*. 2021. 31(3):143-160. doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.004.
- Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *Centers for Disease Control and Prevention* 2020; 69: 458–464. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e3.htm>. Accessed May 14, 2020
- Honce R, Schultz-Cherry S: Impact of obesity on influenza a virus pathogenesis, immune response, and evolution. *Front Immunol* 2019; 10:1071
- Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020. [Ahead of print, published online 10 June 2020]. doi:10.1002/oby.22831
- Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N 1) infection in California. *J Am Med Assoc*. 2009;302(17):1896–1902. doi:10.1001/jama.2009.1583
- González-Calle D., Eiros R., Sánchez P.L. The heart and SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc)*. 2022. 159(9):440-446. doi: 10.1016/j.medcli.2022.07.002.
- Abou-Ismaïl M.Y., Diamond A., Kapoor S. et al. The hypercoagulable state in COVID-19: incidence, pathophysiology, and management // *Thromb Res*. Oct 2020; 194: 101–115.
- Tan B.K., Mainbourg S., Friggeri A. et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis // *Thorax*. 2021. 76(10): 970–979.
- Stark K., Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology // *Nat Rev Cardiol*. 2021. 18(9):666-682. doi: 10.1038/s41569-021-00552-1.
- Alam M.S., Czajkowsky D.M. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: Pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2022; 63:44-57. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.11.001.
- Bouchal S., Alami B., Chtaou N., Abkari M., Maaroufi M., Belahsen F. Cerebral venous thrombosis during relapse of ulcerative colitis: Case report with review of literature // *J Med Vasc*. 2021. 46(1): 22-27. doi: 10.1016/j.jdmv.2020.12.004.
- Cheng K., Faye A.S. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease // *World J Gastroenterol*. 2020; 26(12):1231-1241. doi: 10.3748/wjg.v26.i12.1231.
- Choudhury A., Sundaram M., Luwang T.T., Singh H., Sharma V. COVID induced mesenteric ischemia in a patient having ulcerative colitis and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in spite of thromboprophylaxis // *J R Coll Physicians Edinb*. 2023: 14782715221148642. doi: 10.1177/14782715221148642.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020, published online Jul 17.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052-9.
- Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 Patients. *AJRAm J Roentgenol* 2020;215(1):87-93.
- Schulze-Hagen M, Hübel C, Meier-Schroers M, et al. Low-dose chest CT for the diagnosis of COVID-19. *DtschArztebl Int* 2020;117(22-23):389-95.
- Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol* 2020; 20:442–7.
- Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory

syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* 2020; 28:1195–9.

24 Tajbakhsh A., Gheibi Hayat S.M., Taghizadeh H., Akbari A., Inabadi M., Savardashtaki A., Johnston T.P., Sahebkar A. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up // *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021; 19(3):345-357. doi: 10.1080/14787210.2020.1822737.

25 Scherer P.E., Kirwan J.P., Rosen C.J. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective // *Elife.* 2022;11:e78200. doi: 10.7554/eLife.78200.

26 Ragos V., Adamopoulou M., Manoli A., Katsinis S., Papouliakos S., Dimas O., Tsiambas E., Roukas D., Papanastasiou G., Spyropoulou D., Manaios L., Asimakopoulos A., Mastronikolis N., Anthouli Anagnostopoulou F. Impact of SARS-CoV-2 infection on oral carcinoma patients // *J BUON.* 2021; 26(5):1719-1722.

27 Bieksiene K., Zaveckiene J., Malakauskas K., Vaguliene N., Zemaitis M., Miliuskas S. Post COVID-19 Organizing Pneumonia: The Right Time to Interfere // *Medicina (Kaunas).* 2021. 57(3):283. doi: 10.3390/medicina57030283.

28 Purohit D., Ahirwar A.K., Sakarde A., Asia P., Gopal N. COVID-19 and lung pathologies // *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2021. 42(4):435-443. doi: 10.1515/hmbci-2020-0096.

29 Briedis K., Aldujeli A., Aldujeili M., Briede K., Zaliunas R., Hamadeh A., Stoler R.C., McCullough P.A. Considerations for Management of Acute Coronary Syndromes During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic // *Am J Cardiol.* 2020. 131:115-119. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.039.

30 Hopkins C., Alanin M., Philpott C., Harries P., Whitcroft K., Qureishi A., Anari S., Ramakrishnan Y., Sama A., Davies E., Stew B., Gane S., Carrie S., Hathorn I., Bhalla R., Kelly C., Hill N., Boak D., Nirmal Kumar B. Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic - BRS Consensus Guidelines // *Clin Otolaryngol.* 2021. 46(1):16-22. doi: 10.1111/coa.13636.

31 Crook S.M., Quinton R.A. Cerebral Vascular Thrombosis Associated With Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis // *Am J Forensic Med Pathol.* 2021; 42(1):81-84. doi: 10.1097/PAF.0000000000000592.

32 Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multi centre prospective cohort study // *Intensive Care Med.* 2020. 46(6): 1089–1098.

33 Gómez-Mesa J.E., Galindo-Coral S., Montes M.C., Muñoz Martín A.J. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19 // *Curr Probl Cardiol.* 2021. 46(3):100742. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100742.

34 Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S. et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system // *JAMA.* 2020. 324(8): 799–801.

REFERENCES

1 Zdanyte M., Rath D., Gawaz M., Geisler T. Venous Thrombosis and SARS-CoV-2 // *Hamostaseologie.* 2022. 42(4):240-247. doi: 10.1055/a-1661-0283.

2 Snell J. SARS-CoV-2 infection and its association with thrombosis and ischemic stroke: a review // *Am J Emerg Med.* 2021; 40:188-192. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.072.

3 Mei Z.W., van Wijk X.M., Pham H.P. et al. Role of von willebrand factor in COVID-19 associated coagulopathy // *J Appl Lab Med.* 2021. 6(5): 1305–1315.

4 Colling M.E. Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: an exploration of mechanisms // *Vasc Med;* 2020. 25(5): 471–478.

5 Ali M.A., Spinler S.A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside // *Trends Cardiovasc Med.* 2021. 31(3):143-160. doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.004.

6 Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *Centers for Disease Control and Prevention* 2020; 69: 458–464. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e3.htm>. Accessed May 14, 2020

7 Honce R, Schultz-Cherry S: Impact of obesity on influenza a virus pathogenesis, immune response, and evolution. *Front Immunol* 2019; 10:1071

8 Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020. [Ahead of print, published online 10 June 2020]. doi:10.1002/oby.22831

9 Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N 1) infection in California. *J Am Med Assoc.* 2009;302(17):1896–1902. doi:10.1001/jama.2009.1583

10 González-Calle D, Eiros R, Sánchez P.L. The heart and SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc).* 2022. 159(9):440-446. doi: 10.1016/j.medcli.2022.07.002.

11 Abou-Ismaïl M.Y., Diamond A., Kapoor S. et al. The hypercoagulable state in COVID-19: incidence, pathophysiology, and management // *Thromb Res.* Oct 2020; 194: 101–115.

12 Tan B.K., Mainbourg S., Friggeri A. et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis // *Thorax.* 2021. 76(10): 970–979.

13 Stark K., Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology // *Nat Rev Cardiol.* 2021. 18(9):666-682. doi: 10.1038/s41569-021-00552-1.

14 Alam M.S., Czajkowsky D.M. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: Pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022; 63:44-57. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.11.001.

15 Bouchal S., Alami B., Chtaou N., Abkari M., Maaroufi M., Belahsen F. Cerebral venous thrombosis during relapse of

- ulcerative colitis: Case report with review of literature // *J Med Vasc.* 2021. 46(1): 22-27. doi: 10.1016/j.jdmv.2020.12.004.
- 16 Cheng K., Faye A.S. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease // *World J Gastroenterol.* 2020; 26(12):1231-1241. doi: 10.3748/wjg.v26.i12.1231.
- 17 Choudhury A., Sundaram M., Luwang T.T., Singh H., Sharma V. COVID induced mesenteric ischemia in a patient having ulcerative colitis and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in spite of thromboprophylaxis // *J R Coll Physicians Edinb.* 2023: 14782715221148642. doi: 10.1177/14782715221148642.
- 18 RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020, published online Jul 17.
- 19 Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052-9.
- 20 Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol* 2020;215(1):87-93.
- 21 Schulze-Hagen M, Hübel C, Meier-Schroers M, et al. Low-dose chest CT for the diagnosis of COVID-19. *DtschArztebl Int* 2020;117(22-23):389-95.
- 22 Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol* 2020; 20:442-7.
- 23 Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* 2020; 28:1195-9.
- 24 Tajbakhsh A., Gheibi Hayat S.M., Taghizadeh H., Akbari A., Inabadi M., Savardashtaki A., Johnston T.P., Sahebkar A. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up // *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021; 19(3):345-357. doi: 10.1080/14787210.2020.1822737.
- 25 Scherer P.E., Kirwan J.P., Rosen C.J. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective // *Elife.* 2022;11:e78200. doi: 10.7554/eLife.78200.
- 26 Ragos V., Adamopoulou M., Manoli A., Katsinis S., Papouliakos S., Dimas O., Tsiambas E., Roukas D., Papanastasiou G., Spyropoulou D., Manaios L., Asimakopoulos A., Mastronikolis N., Anthouli Anagnostopoulou F. Impact of SARS-CoV-2 infection on oral carcinoma patients // *J BUON.* 2021; 26(5):1719-1722.
- 27 Bieksiene K., Zaveckiene J., Malakauskas K., Vaguliene N., Zemaitis M., Miliauskas S. Post COVID-19 Organizing Pneumonia: The Right Time to Interfere // *Medicina (Kaunas).* 2021. 57(3):283. doi: 10.3390/medicina57030283.
- 28 Purohit D., Ahirwar A.K., Sakarde A., Asia P., Gopal N. COVID-19 and lung pathologies // *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2021. 42(4):435-443. doi: 10.1515/hmbci-2020-0096.
- 29 Briedis K., Aldujeli A., Aldujeili M., Briede K., Zaliunas R., Hamadeh A., Stoler R.C., McCullough P.A. Considerations for Management of Acute Coronary Syndromes During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic // *Am J Cardiol.* 2020. 131:115-119. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.039.
- 30 Hopkins C., Alanin M., Philpott C., Harries P., Whitcroft K., Qureishi A., Anari S., Ramakrishnan Y., Sama A., Davies E., Stew B., Gane S., Carrie S., Hathorn I., Bhalla R., Kelly C., Hill N., Boak D., Nirmal Kumar B. Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic - BRS Consensus Guidelines // *Clin Otolaryngol.* 2021. 46(1):16-22. doi: 10.1111/coa.13636.
- 31 Crook S.M., Quinton R.A. Cerebral Vascular Thrombosis Associated With Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis // *Am J Forensic Med Pathol.* 2021; 42(1):81-84. doi: 10.1097/PAF.0000000000000592.
- 32 Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multi centre prospective cohort study // *Intensive Care Med.* 2020. 46(6): 1089-1098.
- 33 Gómez-Mesa J.E., Galindo-Coral S., Montes M.C., Muñoz Martín A.J. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19 // *Curr Probl Cardiol.* 2021. 46(3):100742. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100742.
- 34 Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S. et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system // *JAMA.* 2020. 324(8): 799-801.

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.

Сведения об авторах:

№	ФИО (полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл.почта
1	Мирсалиев Мирхошим Мирсаит угли	НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии	+77025092236	mirkhoshim@mail.ru
2	Исраилова Венера Карылбековна	НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан	+77051009659	Israilova.venera@mail.ru
3	Джаркенбекова Динара Саметовна	НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии	+77014724444	Sametovna_30@mail.ru
4	Ракова Таива Дарвиновна	НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии	+77078821099	Taiva-post@mail.ru
5	Қожамбердиева Дана Анарбаевна	НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии	+77476584289	Danaforever8989@mail.ru
6	Алпысбаев Асхат Акылбекович	НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии	+77089055446	Heffer87@mail.ru
7	Жұмабек Қанат Әлібекұлы	НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан, резидент кафедры анестезиологии и реаниматологии	+77079726565	Kansky91@mail.ru
8	Бурбаев Досмурат Ахатович	Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан, ассистент кафедры	+77058870808	Tengu1288@gmail.com
9	Бидакметова Бағжан Ерланқызы	НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан, резидент кафедры анестезиологии и реаниматологии	+77477803737	bbidakhmetova@bk.ru
10	Мурзахметова Улжан Косаевна	НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан, резидент кафедры анестезиологии и реаниматологии	+77779699696	Ulzhik_murzahmetova@mail.ru
11	Югай Сергей Вячеславович	НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан, резидент кафедры анестезиологии и реаниматологии	+77470347487	s.v.yugai@gmail.com



Получена: 14 ноября 2023/ Принята: 21 ноября 2023/ Опубликовано online: 28 декабря 2023

УДК: 616.92/.93

DOI: [10.26212/2227-1937.2023.12.56.002](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.12.56.002)

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

Л.Т. Ералиева², ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0892-166X>

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

И.З. Мамбетова¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7613-9381>

А.А. Мусаев³, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2270-1727>

Ж.Б. Рахимбаева³, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5282-1319>

Ж.С. Джунусова⁴, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6340-7082>

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

² НАО «Национальная академия наук Республики Казахстан», Астана, Казахстан

³ Международной казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан

⁴ Казахско-Российский Медицинский Университет, Алматы, Казахстан

COVID-19, МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА И НАТУРАЛЬНЫЕ ПРОДУКТЫ ПИТАНИЯ (ОБЗОР)

Резюме: Одним из синдромов COVID-19 как в острой фазе, так и в периоде реконвалесценции, является диарейный синдром. Наличие РНК SARS-CoV-2 в стуле большого количества пациентов, перенесших COVID-19, говорит о связи между легкими и микробиомом кишечника. Согласно данным литературы, микробиом кишечника может стать как прогностическим маркером прогрессирования заболевания, приводя к синдрому мультисистемного воспаления, так и способствовать скорому выздоровлению пациентов с перенесенным COVID-19. Одним из методов реабилитации для данных пациентов является назначение эффективной диеты, включающей в себя продукты питания, обладающие антиоксидантным, мембраностабилизирующим действием. Таким образом, происходит уменьшение болезнетворной микробиомы и увеличение полезной микробиомы кишечника, что улучшает общий иммунный ответ у таких пациентов. Это может улучшить и ускорить выздоровление пациентов, находящихся в реабилитационном периоде после перенесенного COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, микробиом кишечника, продукты питания, гастроэнтерология

В.А. Индершиев¹, **Ералиева Л.Т.**², **Мусаев А.Т.**¹, **И.З. Мамбетова**¹, **А.А. Мусаев**³, **Ж.Б. Рахимбаева**³, **Ж.С. Джунусова**⁴

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

² Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясы, Астана, Қазақстан

³ Қожая Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

⁴ Қазақстан-Ресей Медициналық Университеті, Алматы, Қазақстан

COVID-19, ІШЕК МИКРОБИОМАСЫ ЖӘНЕ ТАБИҒИ ТАҒАМДАР (ШОЛУ)

Түйін. Түйін. Жедел фазада да, реконвалесценция кезеңінде де COVID-19 синдромдарының бірі-диарея синдромы болып табылады. COVID-19 жұқтырған көптеген пациенттердің нәжісінде SARS-CoV-2 РНК болуы өкпе мен ішек микробиомасы арасындағы байланысты көрсетеді. Әдебиеттерге сәйкес, ішек микробиомасы аурудың дамуының болжамды маркері бола алады, бұл көп жүйелі қабыну синдромына әкеледі және COVID-19 жұқтырған науқастардың тез қалпына келуіне ықпал етеді. Бұл пациенттер үшін оңалту әдістерінің бірі антиоксидантты, мембрананы тұрақтандыратын әсері бар тағамдарды қамтитын тиімді диетаны тағайындау болып табылады. Осылайша, патогендік микробиотаның төмендеуі және ішектің пайдалы микробиотасының жоғарылауы байқалады, бұл мұндай науқастарда жалпы иммундық реакцияны жақсартады. Бұл COVID-19-дан кейін оңалту кезеңіндегі науқастардың қалпына келуін жақсартады және жеделдетеді.

Түйінді сөздер: COVID-19, ішек микробиомасы, тамақ, гастроэнтерология.

V. Indershiyev¹, **L. Yeralieva**², **A. Mussayev**¹, **I. Mambetova**¹, **A. Mussayev**³, **Z. Rakhimbayeva**³, **Z. Junussova**⁴

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

² National Academy of Science of Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan

³Akhmet Yassawi University, Eurasian Research Institute, Turkistan, Kazakhstan

⁴ Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

COVID-19, THE GUT MICROBIOME AND NATURAL FOODS (REVIEW)

Resume: The diarrheal syndrome is one of the syndromes of COVID-19 both in the acute phase and in the period of recuperation. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the stools of a large number of COVID-19 patients suggests a link between the lung and the gut microbiome. According to the literature, the gut microbiome can be both a prognostic marker of disease progression, leading to multisystem inflammation syndrome, and contribute to the rapid recovery of COVID-19 patients. One of the rehabilitation methods for these patients is the prescription of an effective diet that includes foods with antioxidant, membrane-stabilizing effects. Thus, there is a decrease in the pathogenic microbiome and an increase in the beneficial gut microbiome, which improves the overall immune response in these patients. This can enhance and accelerate the recovery of patients in a rehabilitative period after undergoing COVID-19.

Keywords: COVID-19, gut microbiome, nutrition, gastroenterology

Введение. Коронавирусная инфекция (COVID-19) по-прежнему остается основной из причин мирового кризиса общественного здравоохранения, угрожающего человечеству. Кроме типичной клинической картины респираторных симптомов и интоксикации, для вируса SARS-CoV-2 характерен также астенический и диарейный синдром. Диарея – один из наиболее частых гастроэнтерологических симптомов COVID-19, который выявляется, по данным разных авторов, в 2–49,5% случаев [1, 2].

Начальным этапом заражения коронавирусной инфекцией является проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ-2). Интересно, что рецепторы АПФ-2 также имеются и в желудочно-кишечном тракте, одном из основных мест, где скрывается SARS-CoV-2 даже после достижения клинической ремиссии, чем и объясняется гастротропное действие вируса [3].

Ранее было обнаружено, что РНК вируса SARS-CoV-2 обнаруживалась в дыхательном секрете и стуле некоторых пациентов после начала заболевания в течение одного месяца после достижения клинической ремиссии. Теперь, согласно последним данным, РНК SARS-COV-2 также может быть обнаружена в стуле большого количества пациентов, более чем один месяц спустя после достижения реконвалесценции. Это, а также тот факт, что у некоторых пациентов с этим заболеванием наблюдается диарея, указывает на явную возможность участия соотношения "микробиом кишечника - легкие" [4-6]. Поскольку микробиом кишечника податлив и модулируется диетой, крайне важно, чтобы персонализированные диетические стратегии могли быть реализованы в качестве дополнения к текущим рутинным методам лечения. Это может быть сделано путем профилирования микробиома кишечника отдельных пациентов и рекомендации эффективной диеты, включающей в себя назначение продуктов питания, обладающих антиоксидантным, мембраностабилизирующим действием, для улучшения микробиома кишечника и, таким образом, улучшения общего иммунного ответа у таких пациентов [7].

Материалы и методы. Для подготовки данного литературного обзора использовался поиск научных статей в базах Scopus, Web of Science, PubMed, Cochrane, elibrary. По данной тематике всего было

найдено 60 статей, из которых 27 вошло в данный обзор. 20 источников было исключено по причине отсутствия описания связи микробиома кишечника и COVID-19, в 13 статьях не был описан состав микробиома кишечника у пациентов, принимавших натуральные продукты питания с лечебной и профилактической целью. Статья выполнена в рамках научно-исследовательского проекта «Состояние клеточного иммунитета и микробиома кишечника у больных COVID-19 при применении Саумал». ИРН проекта: 0122РКИ0051.

Результаты и обсуждение.

Связь микробиома кишечника и COVID-19.

Кишечник человека представляет собой биореактор с микробиомом, который состоит из 1014 постоянных микроорганизмов, таких как бактерии, вирусы и грибы. В основном, в микробиоме кишечника здоровых людей преобладают четыре группы микроорганизмов Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria и Bacteroidetes. Толстая кишка содержит чрезвычайно высокую плотность бактерий семейств Bacteroidaceae, Prevotellaceae, Rikenellaceae, Lachnospiraceae и Ruminococcaceae [8].

Микробиом кишечника играет ключевую роль в здоровье человека благодаря своим защитным, трофическим и метаболическим действиям. Микроорганизмы, входящие в состав микробиома кишечника, служат источником молекулярных паттернов, ассоциированных с микроорганизмами (ММП), а также патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП). Они распознаются на клетках хозяина с помощью рецепторов распознавания образов (РРО), к которым относятся толл-подобные рецепторы (ТТР) и нуклеотид-связывающие рецепторы (НСР) [9].

ТТР распознают ММП и ПАМП среди других молекул и вызывают различные иммунологические реакции в зависимости от типа клетки, лиганда или рецептора. Экспрессируя клетки, лиганды микробного/немикробного происхождения, РРО в кишечнике способны к самообучению. В результате развивается защитный механизм, независимый от адаптивного иммунитета во время вторичного инфицирования/патогенного воздействия или в реабилитационном периоде [10].

Защитный механизм заключается в том, что слизистая оболочка кишечника выделяет антимикробные пептиды, которые поддерживают

состояние гомеостаза. Микробиом кишечника и иммунный гомеостаз, имеют обратную связь и являются областью большого интереса в области инфекционных заболеваний. Также известно, что сигналы, поступающие из микробиома кишечника, настраивают иммунные клетки на про- и противовоспалительные реакции, тем самым, влияя на восприимчивость к различным заболеваниям [11]. Иммунный гомеостаз кишечника регулируется тонкой настройкой регуляторного баланса провоспалительных и противовоспалительных агентов, которые в конечном итоге контролируются микроорганизмами (рис. 1). Здоровый микробиом кишечника может сыграть решающую роль в поддержании оптимальной

иммунной системы для предотвращения множества чрезмерных иммунных реакций, которые в конечном итоге становятся губительными для легких и жизненно важных систем органов. В таких обстоятельствах становится необходимым сбалансированный иммунный ответ, так как чрезмерная или недостаточная иммунная реакция может вызвать изменения в микробиоте кишечника, именуемые "дисбиозом кишечника". Он связан с различными заболеваниями и расстройствами, такими как воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет 2 типа, депрессия, астенический и диарейный синдром, пневмония после перенесенного COVID-19 [12, 13].

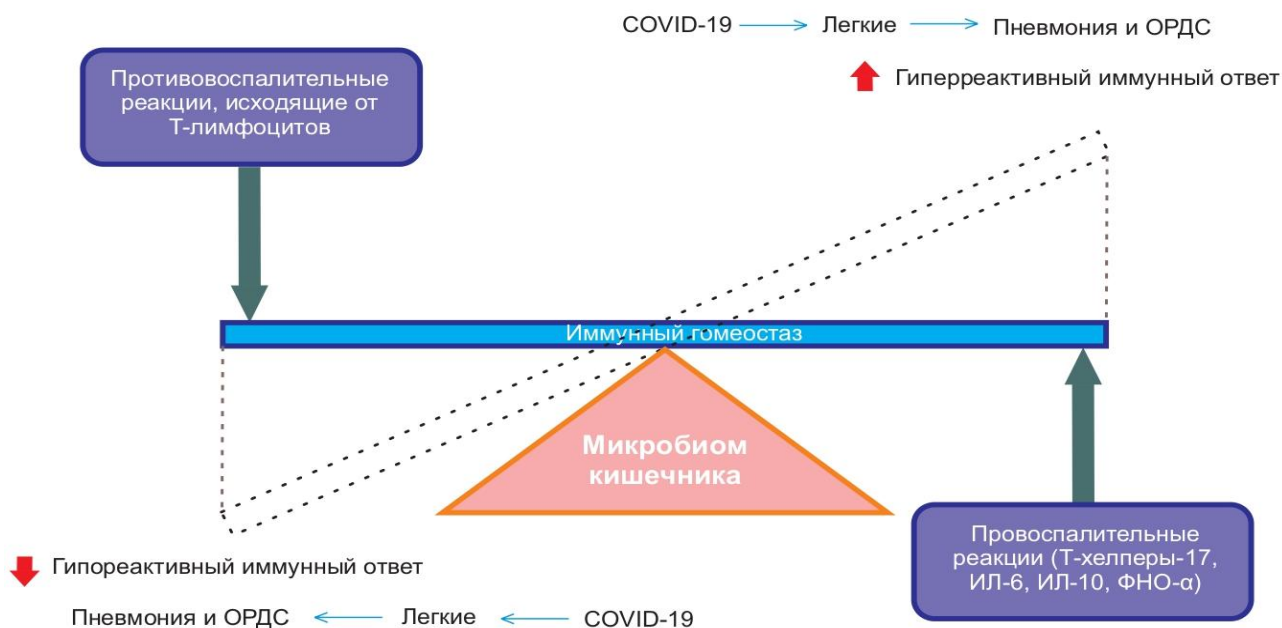


Рисунок 1 - Возможная роль микробиома кишечника в регуляции иммунного ответа при COVID-19. ИЛ – интерлейкины, ФНО – фактор некроза опухолей, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

Примечание: Микробиом кишечника может влиять на иммунный ответ, тем самым влияя на прогрессирование заболевания. Как чрезмерно активный, так и недостаточно активный иммунный ответ, опосредованный микробиомом кишечника, может привести к серьезным клиническим последствиям.

Согласно данным австралийских ученых, микробиом кишечника влияет на состояние легких посредством жизненно важного перекрестного взаимодействия между микробиомом кишечника и легкими. Предполагается, что соотношение "микробиом кишечника-легкие" является двунаправленным, то есть эндотоксины, выделяемые болезнетворной микробиотой, могут воздействовать на легкие через кровь, а когда в легких возникает воспаление, оно может повлиять и на микробиоту кишечника. В связи с этим возникает возможность того, что вирус SARS-COV-2 может также влиять на микробиоту кишечника [14].

Исследования показали, что респираторные инфекции связаны с изменением состава микробиома кишечника. Одним из серьезных клинических проявлений COVID-19 является пневмония и прогрессирование вплоть до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом. Многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что микробиота кишечника играет ключевую роль в патогенезе сепсиса и ОРДС [15]. У людей с ослабленным иммунитетом микробиом кишечника менее разнообразен, а полезные микроорганизмы, такие как бифидобактерии, теряют свои полезные свойства. Поскольку у многих постковидных пациентов развиваются серьезные неблагоприятные клинические исходы, стоит также предположить, что при COVID-19 между микробиомом кишечника и легкими происходит перекрестное взаимодействие, которое может влиять на исход клинических проявлений и состава

микробиома у людей с постковидным синдромом [16, 17].

Было проведено исследование, отвечающее на вопрос: связан ли микробиом кишечника с тяжестью заболевания у пациентов с COVID-19, и устраняются ли нарушения в составе микробиома, если таковые имеются, при достижении ремиссии после перенесенного COVID-19. В данном исследовании были получены данные крови, кала и истории болезни 100 пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Серийные образцы стула были собраны у 27 из 100 пациентов в течение 30 дней после избавления от SARS-CoV-2. Состав микробиома кишечника был охарактеризован путем дробного секвенирования общей ДНК, выделенной из стула [18].

Состав микробиома кишечника у выздоровевших пациентов оставался значительно измененным по сравнению с людьми, не страдающими COVID-19, что может иметь важные последствия для будущих проблем со здоровьем, помимо COVID-19. Несколько наблюдений свидетельствуют о том, что после выздоровления у пациентов развивается значительная часть воспалительных заболеваний. Исследователи указывают на существенное участие патогенных бактерий *Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfringens*, у пациентов, перенесших SARS-CoV-2, реплицироваться в энтероцитах тонкой кишки человека. При проведении анализа фекалий РНК вируса постоянно обнаруживался у пациентов, также менялся состав микробиома кишечника у пациентов, перенесших COVID-19 [19].

Роль натуральных продуктов питания в улучшении микробиома кишечника. Правильное питание играет важную роль в формировании состава микробиома кишечника, тем самым влияя на состояние здоровья человека. Доказано, что различные компоненты пищи оказывают дифференцированное воздействие на микробиоту кишечника. Например, потребление белковых экстрактов молочной сыворотки и гороха увеличивает количество комменсальных бактерий бифидобактерий и лактобактерий, а сыворотка дополнительно снижает количество патогенных бактерий *Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfringens* [20].

В отличие от перевариваемых углеводов, неперевариваемые углеводы, такие как клетчатка и устойчивый крахмал, как известно, подвергаются ферментации микроорганизмами, обитающими в кишечнике. Пищевые волокна являются хорошим источником углеводов, доступных для микробиоты, которые обеспечивают хозяина энергией и улучшают здоровье человека. Улучшение иммунного ответа происходит за счет увеличения бактерий родов *Bacteroides*, *Alistipes* и *Bifidobacterium*. Их количество увеличивалось при потреблении продуктов, богатых белком животного происхождения и клетчаткой в одном из исследований [21].

В контексте модификации микробиоты кишечника человека изучалось также действие пробиотиков на основе злаковых культур - бутилированного кукурузного крахмала с высоким содержанием амилозы. Было показано, что пробиотические соединения, такие как инулин, полидекстроза, кукурузная клетчатка, улучшают иммунитет, разнообразие микробиоты кишечника, пищеварение и т.д. у пациентов, перенесших инфекционные заболевания [22]. Помимо влияния на состав микробиоты, пребиотики также вызывают заметные сдвиги в иммунных и метаболических маркерах. Например, было замечено, что потребление неперевариваемых углеводов, содержащихся в цельном зерне, приводит к снижению уровня провоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ)-6 и ИЛ-10 [23, 24].

Согласно данным ученых Ямамото и др., микробиом кишечника человека изменился у пациентов с COVID-19. Было отмечено, что микробиом кишечника может стать прогностическим маркером прогрессирования заболевания. Более того, в этом случае ранний контроль микробиома кишечника (например, с помощью ферментированных продуктов питания) будет эффективен в аспекте профилактики или терапии. Назначение ферментативных продуктов питания в исследовании способствовало увеличению количества полезных для кишечника *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, и снижению количества патогенных *Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfringens* [25].

Следует отметить, что полезные эффекты ферментированных продуктов питания, проявляются за счет увеличения выработки короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и укрепления желудочно-кишечной ассоциированной лимфоидной ткани. Исследование, проведенное в 2014 году, показало, что богатая клетчаткой диета изменяет не только кишечную микробиоту, но и иммунную систему в легких, повышая резистентность легочной ткани к воспалительным заболеваниям [26].

Было проведено исследование с целью выяснить, как влияет COVID-19 на профиль микробиома кишечника до и после назначения продуктов питания (кефир, изготовленный на основе коровьего молока) с полезными свойствами. До назначения продуктов питания наблюдалось уменьшение количества бактерий рода *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, и снижение количества *Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfringens*. Более того, снижение уровня *Faecalibacterium prausnitzii* в кишечнике может способствовать дальнейшему развитию неблагоприятного воспалительного состояния в кишечнике. В целом, можно предположить, что, поскольку микробиота кишечника играет такую важную роль в иммунитете, инфекция, вызванная SARS-CoV-2, должна быть должным образом изучена в отношении роли, которую играет микробиом кишечника для поддержания гомеостаза [27].

Выводы:

- Разнообразие микробиома кишечника и ее изменения могут играть важную роль в определении течения COVID-19;
- Дисбиоз микробиома кишечника, сохраняющийся после разрешения заболевания, может быть фактором развития синдрома мультисистемного воспаления, которые возникают у постковидных пациентов;
- Усиление полезных видов микробиома кишечника, истощенных при COVID-19, подчеркивает важность управления микробиотой кишечника пациентов во время и после COVID-19;
- Опосредованные диетой изменения микробиома кишечника могут улучшить иммунные свойства, как самого кишечника, так и человеческого организма;
- Назначение продуктов питания, обладающих полезными свойствами, может быть рекомендовано пациентам, перенесшим COVID-19, для ускорения выздоровления и улучшения клинических результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Петрова ЛВ, Костенко ЕВ, Энеева МА. Астения в структуре постковидного синдрома: патогенез, клиника, диагностика и медицинская реабилитация. *Доктор.Ру*, 2021; 20(9): 36-42.
- Щикота АМ, Погонченкова ИВ, Турова ЕА, Стародубова АВ, Носова Н.В. Диарея, ассоциированная с COVID-19. *Вопросы питания*, 2021; 90 (6): 18-30.
- Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(5):744-748. doi:10.1111/jgh.15047
- Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):434-435. doi:10.1016/S2468-1253(20)30083-2
- Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol*. 2018;20(12):e12966. doi:10.1111/cmi.12966
- Chan KH, Poon LL, Cheng VC, et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):294-299. doi:10.3201/eid1002.030610
- Li Y., Xia D., Chen J., Zhang X., Wang H., Huang L., Shen J., Wang S., Feng Y., He D., Wang J., Ye H., Zhu Y., Yang L., Wang W. Dietary fibers with different viscosity regulate lipid metabolism via ampk pathway: Roles of gut microbiota and short-chain fatty acid. *Poultry Science*. 2022;101(4) doi: 10.1016/j.psj.2022.101742
- Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535(7610):56-64. doi:10.1038/nature18846
- Hall AB, Tolonen AC, Xavier RJ. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat Rev Genet*. 2017;18(11):690-699. doi:10.1038/nrg.2017.63
- Khan I, Ullah N, Zha L, et al. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. *Pathogens*. 2019;8(3):126. doi:10.3390/pathogens8030126
- Negi S, Das DK, Pahari S, Nadeem S, Agrewala JN. Potential Role of Gut Microbiota in Induction and Regulation of Innate Immune Memory. *Front Immunol*. 2019;10:2441.
- Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol*. 2018;20(12):e12966. doi:10.1111/cmi.12966
- Negi S, Pahari S, Bashir H, Agrewala JN. Gut Microbiota Regulates Mincle Mediated Activation of Lung Dendritic Cells to Protect Against. *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol*. 2019;10:1142.
- Keely S, Talley NJ, Hansbro PM. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunol*. 2012;5(1):7-18. doi:10.1038/mi.2011.55
- Dickson RP. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med*. 2016;4(1):59-72. doi:10.1016/S2213-2600(15)00427-0
- Groves HT, Higham SL, Moffatt MF, Cox MJ, Tregoning JS. Respiratory Viral Infection Alters the Gut Microbiota by Inducing Inappetence. *mBio*. 2020;11(1):e03236-19. doi:10.1128/mBio.03236-19
- Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, et al. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutr Healthy Aging*. 2018;4(4):267-285. doi:10.3233/NHA-170030
- Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology* 2020;159:944-55.
- Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698-706. doi:10.1136/gutjnl-2020-323020
- Świątecka D, Narbad A, Ridgway KP, Kostyra H. The study on the impact of glycated pea proteins on human intestinal bacteria. *Int J Food Microbiol*. 2011 Dec 15;151(3):340.
- Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications. *Virus Res*. 2020;285:198018. doi:10.1016/j.virusres.2020.198018
- Bouhnik Y, Achour L, Paineau D, Riottot M, Attar A, Bornet F. Four-week short chain fructo-oligosaccharides ingestion leads to increasing fecal bifidobacteria and cholesterol excretion in healthy elderly volunteers. *Nutr J*. 2007;6:42.
- Keim NL, Martin RJ. Dietary whole grain-microbiota interactions: insights into mechanisms for human health. *Adv Nutr*. 2014;5(5):556-557. doi:10.3945/an.114.006536
- West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. *Allergol Int*. 2017;66(4):529-538. doi:10.1016/j.alit.2017.08.001
- Yamamoto S, Saito M, Tamura A, Prawisuda D, Mizutani T, Yotsuyanagi H. The human microbiome and COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2021 Jun 23;16(6):e0253293. doi: 10.1371/journal.pone.0253293.
- 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
- Hamida RS, Shami A, Ali MA, Almohawes ZN, Mohammed AE, Bin-Meferij MM. Kefir: A protective dietary supplementation against viral infection. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110974. doi:10.1016/j.biopha.2020.110974

REFERENCES

- Petrova LV, Kostenko EV, Eneeva MA. Asteniya v strukture postkovidnogo sindroma: patogenez, klinika, diagnostika i medicinskaya rehabilitaciya. *Doktor.Ru*, 2021; 20(9): 36-42.

- 2 SHCHikota AM, Pogonchenkova IV, Turova EA, Starodubova AV, Nosova N.V. Diareya, associirovannaya s COVID-19. *Voprosy pitaniya*, 2021; 90 (6): 18-30.
- 3 Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(5):744-748. doi:10.1111/jgh.15047
- 4 Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):434-435. doi:10.1016/S2468-1253(20)30083-2
- 5 Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol*. 2018;20(12):e12966. doi:10.1111/cmi.12966
- 6 Chan KH, Poon LL, Cheng VC, et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):294-299. doi:10.3201/eid1002.030610
- 7 Li Y., Xia D., Chen J., Zhang X., Wang H., Huang L., Shen J., Wang S., Feng Y., He D., Wang J., Ye H., Zhu Y., Yang L., Wang W. Dietary fibers with different viscosity regulate lipid metabolism via ampk pathway: Roles of gut microbiota and short-chain fatty acid. *Poultry Science*. 2022;101(4) doi: 10.1016/j.psj.2022.101742
- 8 Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535(7610):56-64. doi:10.1038/nature18846
- 9 Hall AB, Tolonen AC, Xavier RJ. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat Rev Genet*. 2017;18(11):690-699. doi:10.1038/nrg.2017.63
- 10 Khan I, Ullah N, Zha L, et al. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? *IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. Pathogens*. 2019;8(3):126. doi:10.3390/pathogens8030126
- 11 Negi S, Das DK, Pahari S, Nadeem S, Agrewala JN. Potential Role of Gut Microbiota in Induction and Regulation of Innate Immune Memory. *Front Immunol*. 2019;10:2441.
- 12 Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol*. 2018;20(12):e12966. doi:10.1111/cmi.12966
- 13 Negi S, Pahari S, Bashir H, Agrewala JN. Gut Microbiota Regulates Mincle Mediated Activation of Lung Dendritic Cells to Protect Against. *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol*. 2019;10:1142.
- 14 Keely S, Talley NJ, Hansbro PM. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunol*. 2012;5(1):7-18. doi:10.1038/mi.2011.55
- 15 Dickson RP. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med*. 2016;4(1):59-72. doi:10.1016/S2213-2600(15)00427-0
- 16 Groves HT, Higham SL, Moffatt MF, Cox MJ, Tregoning JS. Respiratory Viral Infection Alters the Gut Microbiota by Inducing Inappetence. *mBio*. 2020;11(1):e03236-19. doi:10.1128/mBio.03236-19
- 17 Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, et al. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutr Healthy Aging*. 2018;4(4):267-285. doi:10.3233/NHA-170030
- 18 Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology* 2020;159:944-55.
- 19 Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698-706. doi:10.1136/gutjnl-2020-323020
- 20 Świątecka D, Narbad A, Ridgway KP, Kostyra H. The study on the impact of glycated pea proteins on human intestinal bacteria. *Int J Food Microbiol*. 2011 Dec 15;151(3):340.
- 21 Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications. *Virus Res*. 2020;285:198018. doi:10.1016/j.virusres.2020.198018
- 22 Bouhnik Y, Achour L, Paineau D, Riottot M, Attar A, Bornet F. Four-week short chain fructo-oligosaccharides ingestion leads to increasing fecal bifidobacteria and cholesterol excretion in healthy elderly volunteers. *Nutr J*. 2007;6:42.
- 23 Keim NL, Martin RJ. Dietary whole grain-microbiota interactions: insights into mechanisms for human health. *Adv Nutr*. 2014;5(5):556-557. doi:10.3945/an.114.006536
- 24 West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. *Allergol Int*. 2017;66(4):529-538. doi:10.1016/j.alit.2017.08.001
- 25 Yamamoto S, Saito M, Tamura A, Prawisuda D, Mizutani T, Yotsuyanagi H. The human microbiome and COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2021 Jun 23;16(6):e0253293. doi: 10.1371/journal.pone.0253293.
- 26 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
- 27 Hamida RS, Shami A, Ali MA, Almohawes ZN, Mohammed AE, Bin-Meferij MM. Kefir: A protective dietary supplementation against viral infection. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110974. doi:10.1016/j.biopha.2020.110974

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 (полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл.почта
1	Индершиев Вильдан Арсланович	PhD докторант по специальности «Медицина», НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова»	+77075832221	indershiyev96@mail.ru
2	Ералиева Ляззат Тасбулатовна	Вице-президент НАО «Национальная академия наук Республики Казахстан» при Президенте РК	+77017182585	l.yeraliyeva@gmail.com
3	Мусаев Абдугани Таджибаевич	Профессор кафедры скорой и неотложной медицинской помощи, НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова»	+77772509406	musaev.dr@mail.ru
4	Мамбетова Индира Зинабдиновна	Доцент кафедры общей врачебной практики № 2, НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова»	+77027307799	i.zinabdin@mail.ru
5	Мусаев Абдуджалил Абдуганиевич	Ассистент кафедры акушерства и гинекологии Международного казахско-турецкого университета имени Ходжи Ахмеда Ясави	+77026407281	dr.abdu@mail.ru
6	Рахимбаева Жанна Бекжановна	Ассистент кафедры детских болезней Международного казахско-турецкого университета имени Ходжи Ахмеда Ясави	+77759620781	dr.zhanna.80@mail.ru
7	Джунусова Жанар Султанбекқызы	Ассистент кафедры клинической фармакологии Казахско-Российского Медицинского Университета.	+77075554343	junussova.91@mail.ru

Получена: 9 ноября 2023/ Принята: 24 ноября 2023/ Опубликовано online: 28 декабря 2023

УДК 616-089-07

DOI: [10.26212/2227-1937.2023.75.44.003](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.75.44.003)

А. Г. Ракишева¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9842-962X>

Д. Т. Сенкибаева² ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6245-8336>

С. Б. Ердесов^{4,5} ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6377-7744>

М. Ш. Абдильдаев² ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2436-9454>

М. А. Нуржанова^{2,3,*} ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2561-8707>

¹ Городская больница г. Конаев, Казахстан

² Научно-Исследовательский Институт Кардиологии и Внутренних Болезней

³ Казахстанский Медицинский Университет "Высшая школа общественного здравоохранения", г. Алматы, Казахстан

⁴ Школа Медицины, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан

⁵ РГП на ПХВ «Национальный центр общественного здравоохранения» МЗ РК, Астана, Казахстан

*Автор-корреспондент

РОЛЬ ДИСЛИПИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Резюме: Дислипидемии – нарушения в системе транспорта липидов и липопротеинов, проявляющееся повышенными показателями холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеина низкой плотности (ЛПНП) и обратным снижением уровней липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), которое наиболее часто ассоциируется с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Мировые данные 2019 года по смертности вследствие ишемической болезни сердца показывают, что из 8.54 миллионов смертей, около половины связано с повышенным уровнем ЛПНП.

В настоящее время дислипидемии являются активной и расширяющейся областью исследований, включая исследования относительно их молекулярной основы и генетического происхождения.

Однако дислипидемии у пациентов после реваскуляризации миокарда имеют свои особенности в предоперационном и послеоперационном периоде. Контроль за уровнем ХС ЛПНП у пациентов до АКШ, включает в себя прием высоких доз статинов до проведения операции, так как это значительно снижает риск сердечно-сосудистых событий (на 44%) в виде смерти и инфаркта миокарда. После АКШ уровень ХС ЛПНП имеет прямую зависимость с рисками серьезных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ).

Данный обзор на основе актуальных литературных данных позволит суммировать уже имеющиеся данные и осветить усовершенствования, включая классификацию дислипидемий и их роль в развитии атеросклероза коронарных артерий (КА), а также методы лечения атеросклероза КА, хирургические и медикаментозные, включая новейшие методы лечения.

Ключевые слова: дислипидемия, атеросклероз коронарных артерий, гиполипидемическая терапия, аортокоронарное шунтирование, ингибиторы PCSK9.

А. Г. Ракишева¹, Д. Т. Сенкибаева², С. Б. Ердесов^{4,5}, М. Ш. Абдильдаев², М. А. Нуржанова^{2,3,*}

¹ Қонаев қалалық ауруханасы, Қонаев қ., Қазақстан

² Кардиология және ішкі аурулар ҒЗИ, Алматы қ., Қазақстан

³ Қазақстан медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қ., Қазақстан

⁴ Медицина мектебі, Назарбаев Университеті, Астана қ., Қазақстан

⁵ Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің «Қоғамдық денсаулық сақтау ұлттық орталығы» РМК жанындағы РМК, Астана қ., Қазақстан

* Корреспондент-авторы

АКШ-ДАН КЕЙІН ПАЦИЕНТТЕРДЕГІ ДИСЛИПИДЕМИЯНЫҢ РӨЛІ

Түйін: Дислипидемиялар холестерин (ХС), триглицеридтер (ТГ), төмен тығыздықты липопротеидтер (ТТЛП) деңгейінің жоғарылауымен және жоғары тығыздықтағы липопротеидтер (ЖТЛП) деңгейінің кері төмендеуімен көрінетін липидтер мен липопротеидтердің тасымалдау жүйесіндегі бұзылулар, бұл көбінесе атеросклеротикалық аурулардың қаупінің жоғарылауымен байланысты жүрек-қан тамырлары аурулары (ЖҚА). 2019 жылғы жаһандық деректер дислипидемия проблемасының жиі кездесетінін көрсетеді, 8,54 миллион өлімнің жартысына жуығы ТТЛП деңгейінің жоғарылауымен байланысты.

Қазіргі уақытта дислипидемиялар олардың молекулалық негізі мен генетикалық шығу тегіне қатысты зерттеулерді қоса алғанда, белсенді және кеңейетін зерттеу саласы болып табылады.

Дегенмен, миокард реваскуляризациясынан кейінгі науқастардағы дислипидемия операцияға дейінгі және операциядан кейінгі кезеңде өзіндік сипаттамаларға ие. АКШ операциясына дейін емделушілерде ТТЛП холестерин деңгейін бақылау операция алдында статиндердің жоғары дозаларын қабылдауды қамтиды, өйткені бұл өлім және

миокард инфарктісі түріндегі жүрек-қан тамырлары асқынуларының қаупін (44%-ға) айтарлықтай төмендетеді. АҚШ-дан кейін ТТЛП холестерин деңгейлері негізгі жүрек-қан тамырлары оқиғаларының (MACE) тәуекелдеріне тікелей байланысты.

Ағымдағы әдебиет деректеріне негізделген бұл шолуда дислипидемиялардың жіктелуін және олардың коронарлық артерия атеросклерозының (КА) дамуындағы рөлін, сондай-ақ коронарлық атеросклерозды емдеудің хирургиялық және медициналық әдістерін қоса алғанда, бар деректерді жинақтап, емдеудің соңғы әдістерін жақсартуларын атап өтуге болады.

Түйінді сөздер: дислипидемия, коронарлық артериялардың атеросклерозы, липидті төмендететін терапия, коронарлық артерияны шунттау, PCSK9 ингибиторлары.

A.G. Rakisheva¹, D.T. Senkibaeva², S.B. Erdesov^{4,5}, M.Sh. Abdildayev², M.A. Nurzhanova^{2,3,*}

¹ City Hospital Konaev, Konaev, Kazakhstan

² Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan

³ Kazakhstan Medical University "Higher School of Public Health", Almaty, Kazakhstan

⁴ School of Medicine, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan

⁵ RSE at the RPE "National Center for Public Health" of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan

* Corresponding author

ROLE OF DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS AFTER CABG

Resume: Dyslipidemias are disorders in the transport system of lipids and lipoproteins, manifested by increased levels of cholesterol (C), triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL) and a reverse decrease in the levels of high-density lipoprotein (HDL), which is most often associated with an increased risk of atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD). Global data from 2019 shows that the problem of dyslipidemia is so common that of the 8.54 million deaths, about half are associated with elevated LDL levels.

Currently, dyslipidemias are an active and expanding area of research, including studies regarding their molecular basis and genetic origin.

However, dyslipidemia in patients after myocardial revascularization has its own characteristics in the preoperative and postoperative period. Control of LDL cholesterol levels in patients before CABG surgery includes taking high doses of statins before surgery, as this significantly reduces the risk of cardiovascular events (by 44%) in the form of death and myocardial infarction. After CABG, LDL cholesterol levels are directly related to the risks of major cardiovascular events (MACE).

This review, based on current literature data, will summarize existing data and highlight improvements, including the classification of dyslipidemias and their role in the development of coronary artery atherosclerosis (CA), as well as methods of treating coronary atherosclerosis, surgical and medical, including the latest treatment methods.

Key words: dyslipidemia, atherosclerosis of the coronary arteries, lipid-lowering therapy, coronary artery bypass grafting, PCSK9 inhibitors.

Вступление. Дислипидемии – нарушения в системе транспорта липидов и липопротеинов, проявляющиеся повышенными показателями холестерина, триглицеридов, липопротеина (а) (ЛП(а)) и обратным снижением уровней липопротеинов высокой плотности, которое наиболее часто ассоциируется с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Часто присутствуют вторичные предрасполагающие факторы, в частности ожирение и сахарный диабет 2 типа. Дополнительные клинические последствия также связаны с редкими дислипидемиями, включая панкреатит с выраженным повышением уровня ТГ, а также гепатостеатоз и дефицит жирорастворимых витаминов у лиц с генетически нарушенной продукцией липопротеинов, содержащих аполипопротеин (апо) В [1, 2].

Дислипидемии являются активной и расширяющейся областью исследований, причем недавние исследования дают представление об их молекулярной основе и генетическом

происхождении, обрисовывают их роль в развитии атеросклероза и проясняют способность фармакологических средств снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний у пострадавших людей. Также расширяются возможности лечения дислипидемий, включая хорошо зарекомендовавшее себя применение моноклональных антител, нацеленных на пропротеин конвертазу субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), а также бемпедоевой кислоты, алирокумаба и инклизирана [3].

Касательно хирургической реваскуляризации миокарда по поводу ишемической болезни сердца, то необходимо заметить, что в течение 30 дней после хирургических вмешательств смертность составляет 1,0% в течение 1 года - 3,8%, послеоперационный инфаркт миокарда возникает у 3,1% больных, послеоперационный инсульт — у 5,8%. Уже в более отдаленные периоды общая смертность после хирургической реваскуляризации увеличивается до 32%, кардиоваскулярная смертность - 7%, сердечно-сосудистые события развиваются в 22% случаев,

новый инфаркт миокарда – в 9%, из них 48% пациентов требуют повторной реваскуляризации. Необходимость повторной реваскуляризации напрямую связана с имеющейся у пациента дислипидемией. Так, частота окклюзии венозного трансплантата у пациентов после АКШ составляет 2,1% в год, через 5 лет поражаются 48% трансплантатов, через 10 лет лишь 60% венозных трансплантатов остаются проходимыми, а через 15 лет 81% трансплантатов окклюзированы со стенозом >50 % [59].

Таким образом, данный обзор позволит суммировать уже имеющиеся данные и осветить усовершенствования, включая классификацию дислипидемий и их роль в развитии атеросклероза коронарных артерий (КА), а также методы лечения атеросклероза КА, хирургические и медикаментозные, включая новейшие методы лечения дислипидемий. Данная работа выполнена в рамках научного проекта (№AP19680319): «Улучшение исходов хирургической реваскуляризации миокарда на основе разработки комплексного инновационного менеджмента пациентов после вмешательств».

Липидный обмен. Главные клинически значимые липиды – это холестерин (ХС ЛПНП и ЛПВП) и триглицериды. Холестерин является компонентом клеточной мембраны, предшественником стероидных гормонов и желчных кислот, модификатором нейрональных сигнальных молекул. Источники холестерина – синтез ХС в печени и ХС, всосавшийся в кишечнике из жиров пищи. Значение триглицеридов: источник энергии для мышечной и жировой ткани. Холестерин и триглицериды состоят из: гидрофобного ядра, содержащего в себе ТГ и эфиры ХС; менее гидрофобной оболочки, содержащей в себе фосфолипиды и холестерин; аполипопротеинов – белков, находящихся на поверхности липопротеинов и необходимые для захвата их различными тканями [3,4].

Синтез и регуляция триглицеридов. Процессы, лежащие в основе липидного обмена тесно связаны друг с другом и вытекают один из другого. Начать стоит с триглицеридов.

Цепочка синтеза триглицеридов берет свое начало с липолиза адипоцитов (клеток жировой ткани). Триацилглицерины (ТАГ) в адипоцитах под действием фермента ТАГ липазы (также называют гормон чувствительной липазой) расщепляются на свободные жирные кислоты (СЖК), которые идут в печень. В печени образуется резерв СЖК, используемый для синтеза ТГ [3, 5].

Синтез и регуляция холестерина (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП). Дальнейший путь триглицеридов в организме складывается из образования ЛПОНП. Для этого необходим аполипопротеин – АПО В100. Холестерин, триглицериды, АПО В100 и др компоненты липопротеинов печени собираются в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП),

которые переносят ТГ к периферическим тканям, где они расщепляются до СЖК [3, 5].

Далее ЛПОНП, лишившись большей части ТГ метаболизируется сначала в короткоживущие липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), а позже в липопротеины низкой плотности (ЛПНП).

Регуляция ЛПНП происходит за счет захвата ЛПНП из кровотока печенью (рецептор зависимый эндоцитоз ХС). Захват происходит с помощью ЛПНП рецепторов на стенке печени и количество рецепторов регулируется с помощью фермента пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа (PCSK 9) [3,5].

Относительно синтеза ЛПВП известно, что Апо А1 (основной белок ЛПВП), связывается с АВСА1-транспортером и способствует его фосфорилированию. Это приводит к выходу фосфолипидов и ХС на апо А1 и образованию ЛПВП. ЛПВП оказывают множество положительных эффектов в виде обратного транспорта холестерина, предотвращения окисления липопротеинов и противовоспалительного действия [6].

Нарушение в системе их транспорта называется дислипидемиями, которое является одним из самых часто диагностируемых хронических состояний, зависит от клинического контекста и проявляется повышением липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), липопротеина (а) (ЛП(а)) и обратное снижение уровней липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Все эти изменения сильно повышают риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) [1,2].

Классификация дислипидемий. В 1960 году Фредриксоном была впервые описана классификация дислипидемий на основе наблюдаемых фенотипов и фракционированных липопротеинов [7]. Согласно этой классификации, есть 5 типов дислипидемий. Типы 1,3–5 в первую очередь определялись повышенными уровнями различных субфракций липопротеинов, богатых триглицеридами, в то время как 2 тип включает в себя либо изолированное повышение ЛПНП (тип 2А), либо повышение уровня ЛПНП в сочетании с повышением ЛПОНП (тип 2В) [7, 8].

На сегодняшний день данная классификация не является актуальной в практической медицине, т.к. методы фракционирования, такие как ультрацентрифугирование недоступны для большинства клиницистов, а точное фенотипирование Фредриксона не практично.

В этой связи рекомендуется применять классификацию на основе липидной панели и интерпретировать их как гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, либо их комбинированный вариант [9].

Распространенность дислипидемий. Определение бремя гиперхолестеринемии, как наиболее частой формы дислипидемии, является колоссальным, о чем свидетельствуют мировые данные 2019 года по смертности вследствие ишемической болезни сердца,

где из 8.54 миллионов смертей, около половины связано с повышенным уровнем ЛПНП, и из 2.73 миллионов всех смертей от острого нарушения мозгового кровообращения, 0.61 миллион связан с повышенным уровнем ЛПНП [10]. По данным ВОЗ в 2008 году гиперхолестеринемия (ХС > 4.9 ммоль/л) была наиболее распространена в Европе (54% вне зависимости от пола), далее в Северной и Южной Америке (48% вне зависимости от пола), наименьшая распространенность зарегистрирована в Африке и Южной Азии (22.6% и 29%, соответственно) [11]. В Республике Казахстан процент лиц с уровнем общего холестерина свыше 5.0 ммоль/л в течение нескольких декад не меняется и составляет порядка 20%. Таким образом, высокая распространенность, а также ассоциированный риск с сердечно-сосудистыми заболеваниями, способствовало перемещению повышенного уровня ЛПНП с 15 места в 1990 году до 8-го в 2019 году среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [12]. Рекомендации по гиполипидемической терапии зависят от базового риска АССЗ. Снижение уровня холестерина связано со снижением риска развития АССЗ, при этом относительный риск снижается на 20% на каждые 1 ммоль/л снижения уровня ЛПНП. Как правило, уровень ЛПНП свыше 5.0 ммоль/л является показателем, когда можно рассматривать генетическое заболевание и когда можно рассматривать терапию вне зависимости от возраста и наличия других факторов риска. Поэтому, резонно определять гиперхолестеринемия при повышении ЛПНП свыше 5.0 ммоль/л. Однако, такой подход не охватывает большинство лиц, которые могут получить преимущество от назначения гиполипидемической терапии, включая людей с АССЗ. Более того, определение гиперхолестеринемии затруднительно в виду отсутствия универсального одобренного целевого значения уровня холестерина, так как рекомендации варьируются в зависимости от группы рекомендаций [13, 14, 15].

Одним из вариантов дислипидемии является Гипертриглицеридемия (ГТГ), которая имеет заметное правостороннее распределение населения представляющим крайние фенотипы Триглицеридов [4]. 95-й перцентиль для ТГ составляет >3,37 ммоль/л (>300 мг/дл), а 99-й перцентиль - ~5,0 ммоль/л (~440 мг/дл) [16]. Большинство лабораторий сообщают о верхней границе нормы ТГ >1,7 ммоль/л (>150 мг/дл), что соответствует ~75-му перцентилю. Различные общества установили разные интервалы ТГ, чтобы определить ГТГ как «легкую», «умеренную» или «тяжелую» [17,18, 19]. Тяжелая ГТГ часто определяется как ТГ >10 ммоль/л (>885 мг/дл) или >1000 мг/дл (>11,1 ммоль/л), и ГТГ в этом диапазоне встречается примерно у 1 из 500 человек [18].

Распределение холестерина ЛПВП в популяции также смещено слегка вправо. Средний уровень холестерина ЛПВП составляет 1,6, 1,7 и 1,9 ммоль/л (62, 66 и 74 мг/дл) и 1,2, 1,3 и 1,5 ммоль/л (46, 50 и 58

мг/дл) для европейских женщин и мужчины в возрасте от 20 до 39, от 40 до 65 и от 66 до 100 лет соответственно [16]. 2,5-й перцентиль низких границ холестерина ЛПВП составляет 0,7 и 0,9 ммоль/л (27 и 35 мг/дл) для европейских мужчин и женщин соответственно [16]. Риск АССЗ обратно коррелирует с уровнем циркулирующего холестерина ЛПВП; уровень <0,9 ммоль/л (<35 мг/дл) идентифицируется как независимый фактор риска АССЗ [20], хотя прямая причинная роль не установлена.

Важно отметить, что существуют значительные этнические различия в распределении значений ТГ и ХС-ЛПВП, которые следует учитывать при интерпретации липидного профиля [21, 22]

ЛП(а) имеет популяционную структуру распределения, аналогичную таковой для ТГ. Среднее значение ЛП(а) у взрослых европейцев составляет 19 нмоль/л (10,5 мг/дл), при этом 80-й перцентиль соответствует уровню 87,3 нмоль/л (41,8 мг/дл). Более высокие концентрации чаще наблюдаются у лиц африканского происхождения, чем у лиц европеоидной или азиатской национальности [23].

Липиды и липопротеины, и их роль в развитии атеросклеротических заболеваний. В мета-анализе с исследованием данных 170 000 человек было доказано, что увеличенные показатели ХС ЛПНП в плазме крови прямым образом влияют на риск развития ССЗ [20]. Стоит отметить, что закономерное обратное снижение показателей снижает и риски. Так, снижение на каждый 1 ммоль/л уменьшает риск на 20% [13, 14, 15].

Прямая причинная роль частиц ЛПНП и холестерина ЛПНП в патогенезе АССЗ хорошо известна, при этом повышенный риск наблюдается при повышении уровня холестерина ЛПНП [19, 24]. Чрезмерное количество частиц ЛПНП в плазме, образуя пенные клетки, являются основой атеросклеротических бляшек [25]. Окисление ЛПНП в артериальной стенке также приводит к выработке цитокиновых сигналов и привлечению воспалительных клеток, что дополнительно способствует атерогенезу [26, 27, 28]. Окклюзионное сосудистое событие может произойти при разрыве бляшки, что приводит к инфаркту миокарда, инсульту или ишемии периферических конечностей [28].

Напротив, прямая роль ЛПВП в развитии АССЗ неясна. Согласно эпидемиологическим исследованиям, низкий уровень холестерина ЛПВП является независимым фактором риска АССЗ [29]. Соотношение ХС-ЛПВП, которое отражается соотношением апо В;А-I [30], более предсказывает риск АССЗ, чем любой из компонентов этого соотношения, что косвенно указывает на роль низкого уровня HDL-C в АССЗ [31]. Однако у многих людей с изолированным низким уровнем холестерина ЛПВП, обусловленным генетическими вариантами, не наблюдается повышенной склонности к АССЗ [32]. Кроме того, терапия, повышающая уровень холестерина ЛПВП, не

продемонстрировала пользы от АСССЗ [33, 34]. Такие исследования, как dal-OUTCOMES [35], выявили что повышение уровня ЛПВП не приводит к уменьшению риска ССЗ. Исследования ACCELERATE [35], также подтвердили отсутствие влияние повышения ЛПВП на риск ССЗ [35]. Лишь комбинированная терапия, направленная на повышение уровня ЛПВП и снижение ЛПНП может показать эффективность в вопросе коррекции рисков ССЗ [36]

Роль ТГ в предрасположенности к риску АСССЗ менее противоречива. Прямую связь сложно выявить, поскольку повышенный уровень ТГ часто связан с пониженным уровнем холестерина ЛПВП [37]. Ученые пришли к выводу, что повышенный уровень ТГ является независимым фактором риска АСССЗ; это особенно верно для уровней ТГ не натошак [38, 39, 40, 41]. Более того, менделевские рандомизированные эксперименты, в которых пытались оценить генетический риск ГТГ изолированно, также показали связь с АССЗ [42, 43]. Будучи патогенным фактором, ТГ не могут напрямую способствовать атерогенезу [44, 45]. Предполагается, что пациенты с повышенным уровнем ЛПОНП склонны накапливать мелкие плотные частицы ЛПНП (сдЛПНП), которые могут лучше проникать в артериальную стенку и способствовать большему развитию атеросклероза [46, 47]. Кроме того, повышенный уровень ТГ может косвенно влиять на такие проатерогенные механизмы, как воспаление, тромбогенез, клеточная пролиферация и аномальная функция эндотелия [48].
Диагностики дислипидемий. Большинство руководств по ведению дислипидемий рекомендуют

использовать липидный профиль, включающий показатели общего холестерина (ХС), ЛПНП, ЛПВП и ТГ, как скрининговый метод диагностики [13, 49, 50]. В некоторых источниках как диагностический маркер всех атерогенных частиц липопротеинов предлагают измерять апо В-100. Также с целью стратификации риска, Канадское и Европейское кардиологическое общество, рекомендует однократно измерять уровни ЛП(а) [13, 50].

Важно помнить, что точность липидного профиля может снижаться у пациентов с циркулирующими в крови патологическими моноклональными белками, а также вследствие стресс-индуцированного повреждения миокарда после острого коронарного синдрома. Сниженные уровни ЛПНП, ЛПВП и высокие уровни ТГ встречались у пациентов через 24-96 часов после перенесенного острого коронарного синдрома, сохраняясь до 2 месяцев [51, 52, 53, 54]. Поэтому в клинической практике стоит быть внимательным и учитывать вышеописанные варианты изменения липидного профиля.

Медикаментозные методы лечения атеросклероза коронарных артерий. Результаты липидного спектра, оценка рисков АССЗ и определение целевых значений липопротеинов позволяют перейти к подбору эффективной терапии для пациента. Медикаментозное лечение включает в себя 7 основных групп препаратов, механизм действия которых соответствует различным этапам липидного обмена (таблица 1) [3].

Таблица 1 - Медикаментозное лечение дислипидемии [3]

Группа препарата	Представители
1. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	Симвастатин, Левостатин, Правостатин, Розувастатин, Аторвастатин.
2. Активаторы ЛП-липазы (фибраты)	Безафибрат, гемфиброзил, фенофибрат.
3. Секвестранты желчных кислот	Колистирамин, колестипол
4. Средства, избирательно нарушающие всасывание ХС в кишечнике	Эзетемиб
5. Ингибиторы ТАГ липазы	Никотиновая кислота
6. Ингибиторы PCSK9	Алирокумаб, Эволокумаб
7. Прочие	Ломитапид, Мипомерсен, Инклизиран, Бемпедоевая кислота, Эвинакумаб, Воланесорсен.

Хирургические методы лечения атеросклероза коронарных артерий. При многососудистом поражении и/или большой площади ишемии, применение одной только медикаментозной терапии не эффективно и требует рассмотрения вопроса о хирургическом вмешательстве - реваскуляризации миокарда. Одним из методов реваскуляризации миокарда является аорто коронарное шунтирование (АКШ) [55]. Аортокоронарное шунтирование – это

процедура, при которой аутологичные артерии или вены используются в качестве трансплантатов для обхода коронарных артерий, частично или полностью закупоренных атеросклеротическими бляшками [56]. Для достоверной оценки тяжести поражения коронарных артерий у больных с многососудистым (трёхсосудистым) поражением и стенозом ствола ЛКА применяется шкала SYNTAX, которая включает в себя оценку типа кровообращения, коронарного

сегмента, диаметр стеноза, поражение в месте трифуркации, бляшки в месте бифуркации, аорто-устьевые поражения, степень извитости, длину бляшки, кальцификации, тромбоз и диффузное поражение дистальнее бляшки [55,57].

Согласно статистическим данным, аортокоронарное шунтирование (АКШ) является одной из самых часто выполняемых кардиохирургических процедур в США, составляя 400 тысяч процедур в год [56]. В западной Европе АКШ проводится в среднем 62 пациентам на 100 000 населения [58].

Предоперационная подготовка пациентов с дислипидемией перед АКШ. Контроль за уровнем ХС ЛПНП у пациентов до и после АКШ должен быть особенно важен. Данная когорта относится к группе очень высокого риска ССО, поэтому для них рекомендовано снижать уровень ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного с достижением целевых значений $< 1,4$ ммоль/л [13]. Таким пациентам нужно следовать стратегии приема высоких доз статинов до проведения операции, так как это значительно снижает риск ССС (на 44%) в виде смерти и инфаркта миокарда. Данная стратегия также уменьшает риск контраст-индуцированного повреждения почек после АКШ [13].

Постоперационное ведение пациентов после АКШ с нарушением липидного обмена. Взаимосвязь дислипидемии с осложнениями после АКШ играет очень важную роль у данной когорты пациентов и поэтому требует более детального изучения. Исследование, опубликованное в журнале Global Heart, показало, что частота окклюзии венозного трансплантата составляет 2,1% в год, через 5 лет поражаются 48% трансплантатов, через 10 лет лишь 60% венозных трансплантатов остаются проходимыми, а через 15 лет 81% трансплантатов окклюзированы со стенозом $> 50\%$. Главным образом

это происходит вследствие недостижения целевых значений липопротеинов из-за назначения не эффективной терапии и отсутствия контроля за показателями, что ведет к дальнейшему развитию атеросклероза в коронарных сосудах и трансплантатах [59]. Влияние высокого уровня ЛПНП на рестеноз после АКШ также изучено в другом исследовании с анализом ангиографий 1248 пациентов после АКШ. Рестеноз возникал вследствие повышенных показателей ТГ, ЛПНП и низких показателей ЛПВП. К факторам также отнесли малый диаметр трансплантата, мужской пол и курение [60]. Тематике достижения целевых уровней липопротеидов у пациентов после АКШ было посвящено новое исследование 2023 года, опубликованное в журнале Journal of the American Heart Association. Исследование включало анализ среднесрочных показателей ЛПНП спустя год после АКШ, оценку эффективности применения различных стратегий гиполипидемической терапии и оценку риска ССЗ при различных уровнях ЛПНП. Так, было обнаружено, что лишь 310 пациентов из 2072 достигли целевого уровня ЛПНП в менее 1,40 ммоль/л, 425 пациентов в промежутке 1,40-1,80 ммоль/л, 751 пациент 1,80-2,60 ммоль/л и 586 пациентов имели уровень ЛПНП более 2,60 ммоль/л. Терапия пациентов, достигших целевые показатели ЛПНП и не достигших также отличались. Те, кто принимал ингибиторы PCSK9 и эзетимиб смогли получить целевые 1,40 ммоль/л и меньше, а те, кто получал терапию в виде высоких доз статинов не смогли достичь целевых уровней. Риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), сердечной смерти и ИМ также имеют прямую связь с уровнями ЛПНП. Учитывая ЛПНП через 1 год после АКШ получены результаты, представленные в таблице 2 [61].

Таблица 2 - Зависимость риска сердечно-сосудистых событий, и уровней ЛПНП у пациентов, перенесших АКШ [61]

Риск	ЛПНП более 2,6 ммоль/л	ЛПНП 1,80-2,60 ммоль/л	ЛПНП 1,40-1,80 ммоль/л	ЛПНП менее 1,40 ммоль/л
МАССes	31,9%	24,1%	21,4%	19,0%
Сердечная смерть	11,8%	7,1%	5,9%	5,8%
Нефатальный ИМ	18,6%	13,6%	11,5%	9,0%

Дислипидемии являются активной и расширяющейся областью исследований, а недавние исследования дают представление об их молекулярной основе и генетическом происхождении, обрисовывают их роль в развитии атеросклероза и проясняют способность фармакологических средств снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний у пострадавших людей. Также расширяются возможности лечения дислипидемий, включая помимо уже знакомых препаратов и новые, современные препараты.

Новые методы лечения дислипидемии у пациентов после АКШ

Алирокумаб. Эффективность применения ингибиторов PCSK9 у пациентов с дислипидемией после проведенной АКШ была подтверждена в исследовании 2019 года, в котором сравнивались уровни ЛПНП и риски МАССes у группы пациентов, в лечебной схеме которых был алирокумаб и у группы у которых применялись высокие дозы статинов с эзетимибом. Несмотря на интенсивную терапию статинами и эзетимибом, алирокумаб оказался эффективнее и заметно снижал не только риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), но и риск смерти [62].

Инклизиран. Новейшим препаратом, применяемым для лечения дислипидемии является инклизиран, представляющий из себя малую интерферирующую РНК, которая ингибирует PCSK9 и регулирует количество ЛПНП рецепторов на стенке гепатоцитов. Для оценки действия данного препарата было сформировано две группы пациентов, одна принимала препарат инклизиран, а другая вместо него принимала плацебо. Через 180 дней у пациентов, принимавших препарат, уровни ЛПНП снизились на 27,9-41,9% по сравнению с изначальными показателями, а уже после второй дозы на 35,5-52,6% [63]. Клинические исследования ORION 10 и ORION 11 на базе наблюдения за 1561 и 1617 пациентами принимавших препарат каждые 6 месяцев показали снижение ЛПНП на 50% [64].

Бемпедовая кислота. Бемпедовая кислота – препарат, который применим у людей с непереносимостью статинов и в основе механизма действия, которого лежит ингибирование АТФ-цитратлиазы – более ранней стадии образования ХС в печени [65]. Бемпедовая кислота снижает ЛПНП на 21,4%, общий холестерин на 14,8%, аполипопротеин В на 15,0% уже через 12 недель [66]. По данным другого исследования, показатели ХС ЛПНП снижаются на 30% при монотерапии и на 50% в комбинации с эзетемибом [13].

Вывод. Таким образом, дислипидемии являются активной и расширяющейся областью исследований, причем недавние исследования дают представление об их молекулярной основе и генетическом происхождении, обрисовывают их роль в развитии атеросклероза и проясняют способность фармакологических средств снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение дислипидемии включает в себя медикаментозные и оперативные методы. В случаях, когда применение одной только медикаментозной терапии не эффективно либо при наличии многососудистого поражения и/или большой площади ишемии необходимо рассматривать вопрос о хирургическом вмешательстве – реваскуляризации миокарда, а именно об АКШ. Большое количество проводимых операций АКШ требует более углубленного изучения вопросов послеоперационного наблюдения и ведения пациента. Важную роль в этом наблюдении играет коррекция дислипидемии, так как частота окклюзии венозного трансплантата составляет 2,1% в год, через 5 лет поражаются 48% трансплантатов, через 10 лет лишь 60% венозных трансплантатов остаются проходимыми, а через 15 лет 81% трансплантатов окклюзированы со стенозом >50%. Также пациенты, не достигшие целевых уровней ЛПНП в <1,40 ммоль/л подвержены более высокому риску серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), сердечной смерти и ИМ. Лечение пациентов с дислипидемией после АКШ нуждается в новых исследованиях с использованием новейших препаратов как: инклизиран, который уже после

второй дозы снижает ЛПНП более чем на 50%; бемпедовая кислота, с эффективностью в 30% в монотерапии и 50% в комбинации с эзетемибом; алирокумаб, позволившим принимавшим его пациентам достичь целевых уровней ЛПНП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Аронов Д. М., Бубнова М. Г., Драпкина О. М. Патогенез атеросклероза через призму нарушения функций микрососудов. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2021. -20(7) – с. 133-142
- 2 Amanda J Berberich, Robert A Hegele, A Modern Approach to Dyslipidemia, Endocrine Reviews, Volume 43, Issue 4, August 2022, Pages 611–653.
- 3 Jang AY, Lim S, Jo SH, Han SH, Koh KK. New Trends in Dyslipidemia Treatment. Circ J. 2021 May 25;85(6):759-768. doi: 10.1253/circj.CJ-20-1037. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33177309
- 4 Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. Nat Rev Genet. 2009;10(2):109-121.
- 5 Зайпс Д.П., Либби П., Боноу Р.О., Манн Д.Л., Гордон Т.Ф. Болезни сердца по Браунвальду. В 3 т. Т. 2. - 2023 - с.1279-1305
- 6 Landmesser, U. HDL and coronary heart disease — novel insights. // Nature Reviews Cardiology. – 2014. - 11(10) – p. 559-560
- 7 Parhofer KG. Update Lipidologie : Evidence-based treatment of dyslipidemia. // Inn Med (Heidelb). -2023. -- 64(7). -p.611-621.
- 8 Hegele RA, Pollex RL. Hypertriglyceridemia: phenomics and genomics. // Mol Cell Biochem. -2009. - 326(1-2). -p.35-43.
- 9 Garg A, Garg V, Hegele RA, Lewis GF. Practical definitions of severe versus familial hypercholesterolaemia and hypertriglyceridaemia for adult clinical practice. // Lancet Diabetes Endocrinol. 2019. -7(11). -p.880-886.
- 10 Global Health Data Exchange. GBD results tool. Institute for Health Metrics and Evaluation. - 2021.
- 11 World Health Organization. Noncommunicable diseases: risk factors. The Global Health Observatory <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-risk-factors> (2021).
- 12 Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. //Nat Rev Cardiol. -2021. -18(10). -p.689-700.
- 13 François Mach, Colin Baigent, Alberico L Catapano [et al.]. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. // European Heart Journal. – 2019. -41(1) – p.128-129,145
- 14 Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. ; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. // Lancet. -2010. -376(9753) -p.1670-1681.
- 15 Wang N, Fulcher J, Abey Suriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. // Lancet Diabetes Endocrinol. -2020. -8. -p.36-49.
- 16 Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. ; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and

- Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. // *Clin Chem Lab Med.* - 2020. - 58(4). - p. 496-517.
- 17 Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. ; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2012. - 97(9). -p. 2969-2989.
- 18 Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* - 2014. - 2(8). - p. 655-666.
- 19 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). // *JAMA.* -2001. - 285. - p. 2486-2497.
- 20 Genest JJ, Jr., Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. // *Circulation.* -1992. -85. - p. 2025-2033.
- 21 Meshkini M, Alaei-Shahmiri F, Mamotte C, Earnest J. Ethnic variation in lipid profile and its associations with body composition and diet: differences between Iranians, Indians and Caucasians living in Australia. // *J Immigr Minor Health.* - 2017. -19(1). - p.67-73.
- 22 Tyroler HA, Glueck CJ, Christensen B, Kwiterovich PO, Jr. Plasma high-density lipoprotein cholesterol comparisons in black and white populations. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. // *Circulation.* - 1980. -62. -IV99-IV107.
- 23 Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. // *Clin Chem.* -2021. -67(1). -p.154-166.
- 24 Grundy SM, Bilheimer D, Chait A, et al. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). // *JAMA.* -1993, -269, - p. 3015-3023.
- 25 Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E, Spagnoli LG, Violi F. Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque: effect of vitamin E supplementation. // *Circulation.* - 2000. -101(11). - p.1249-1254.
- 26 Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, et al. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. // *J Clin Invest.* - 2000. -105(8). -p. 1095-1108.
- 27 Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. // *J Clin Invest.* -2003. -111(12). - p.1795-1803.
- 28 Lusis AJ. Atherosclerosis. // *Nature.* -2000. - 407(6801). - p. 233-241.
- 29 National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. // *Circulation.* - 2002. - 106. -p. 3143-3421.
- 30 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. ; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. // *Lancet.* - 2004. -364(9438). -p.937-952.
- 31 McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al. ; INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. // *Lancet.* -2008. -372(9634). -p.224-233.
- 32 Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. // *Lancet.* - 2012. - 380(9841). - p.572-580.
- 33 Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. ; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. // *N Engl J Med.* -2011. -365(24). -2255-2267.
- 34 Jeraj N, Hegele RA, Berberich AJ. Apolipoprotein genetic variants and hereditary amyloidosis. // *Curr Opin Lipidol.* -2021. -32(2). -p. 132-140.
- 35 Gregory G, Schwartz, Anders G, Olsson et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. // *N Engl J Med.* -2012. -367. -p. 2089-2099.
- 36 Gjin Ndrepepa. High-density lipoprotein: a double-edged sword in cardiovascular physiology and pathophysiology. // *The Journal of Laboratory and Precision Medicine.* -2021. -6. -p.21-32.
- 37 Dron JS, Hegele RA. Ischemic event reduction and triglycerides. // *J Am Coll Cardiol.* - 2019. -74(14). - p.1848-1849.
- 38 Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, Kathiresan S, Gaudet D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. // *J Am Coll Cardiol.* -2014. -64. -p. 2525-2540.
- 39 Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. ; Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. // *Lancet.* - 2010. -375. -p.1634-1639.
- 40 Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 Western prospective studies. // *Circulation.* - 2007. -115(4). -p. 450-458.
- 41 Haim M, Benderly M, Brunner D, et al. Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. // *Circulation.* -1999. -100(5). -p.475-482.
- 42 Pare G, Anand SS. Mendelian randomisation, triglycerides, and CHD. // *Lancet.* - 2010. -375(9726). - p.1584-1586.
- 43 Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. ; UCLEB consortium. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. // *Eur Heart J.* -2015. -36 (9). - p.539-550.
- 44 Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. // *Lipids Health Dis.* - 2017. -16(1). -p. 233.
- 45 Goldberg IJ, Eckel RH, McPherson R. Triglycerides and heart disease: still a hypothesis? // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* -2011. -31(8). -p. 1716-1725.
- 46 Mora S, Otvos JD, Rifai N, Rosenson RS, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular

- disease in women. // *Circulation*. – 2009. -119(7). –p. 931-939.
- 47 Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. // *Endocr Rev*. -2015. -36(1). –p. 131-147.
- 48 Wolska A, Yang ZH, Remaley AT. Hypertriglyceridemia: new approaches in management and treatment. // *Curr Opin Lipidol*. – 2020. -31(6). – p.331-339.
- 49 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. // *Circulation*. – 2019. -139(25). -p. 1082-1143.
- 50 Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. // *Can J Cardiol*. -2021. -37(8). -p.1129-1150.
- 51 Tsai LY, Tsai SM, Lee SC, Liu SF. Falsely low LDL-cholesterol concentrations and artifactual undetectable HDL-cholesterol measured by direct methods in a patient with monoclonal paraprotein. // *Clin Chim Acta*. – 2005. -358(1-2). –p.192-195.
- 52 Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M, et al. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. // *Arterioscler Thromb*. – 1994. -14(1). –p. 8-13.
- 53 Genest JJ, Corbett HM, McNamara JR, Schaefer MM, Salem DN, Schaefer EJ. Effect of hospitalization on high-density lipoprotein cholesterol in patients undergoing elective coronary angiography. // *Am J Cardiol*. -1988. -61(13). –p. 998-1000.
- 54 Miller M. Lipid levels in the post-acute coronary syndrome setting: destabilizing another myth? // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. -51(15). –p.1446-1447.
- 55 Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso [et al.]. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. // *European Heart Journal*. – 2018. -40(2) – p. 168-175
- 56 Alexander JH, Smith PK. Coronary-Artery Bypass Grafting. // *The new england journal of medicine*. – 2016. -375(10) – p 22(1),22(2)
- 57 Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for coronary artery revascularization: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. // *Journal of the American College of Cardiology*. -2022. -79 (2). -p.21-129.
- 58 Melly L, Torregrossa G, Lee T, Jansens JL, Puskas JD. Fifty years of coronary artery bypass grafting. // *Journal of Thoracic Disease*. -2018. -10(3). -p.1960-1967.
- 59 Atallah B, Khaddage R, Sadik ZG [et al.]. Lipid Control Post Coronary Artery Bypass Graft: One Year Follow-Up of a Middle-Eastern Cohort. // *Global Heart*. – 2020. -15(1).-p.12
- 60 Domanski MJ, Borkowf CB, Campeau L, et al. Prognostic factors for atherosclerosis progression in saphenous vein grafts: the postcoronary artery bypass graft (Post-CABG) trial. Post-CABG Trial Investigators. *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. -36(6). -p.1877-1883.
- 61 Tang L, Chen H, Hu XQ [et al.]. Intensive Lipid-Lowering Therapy as per the Latest Dyslipidemia Management Guideline in Predicting Favorable Long-Term Clinical Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Retrospective Cohort Study. // *Journal of the American Heart Association*. – 2023. -12(20). - p. e029397
- 62 Goodman SG, Aylward PE, Szarek M [et al.]. Effects of Alirocumab on Cardiovascular Events After Coronary Bypass Surgery. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. -74(9). – p.1177-1186
- 63 Belur AD, Shah AJ, Virani SS, Vorla M, Kalra DK. Role of Lipid-Lowering Therapy in Peripheral Artery Disease. // *Journal of Clinical Medicine*. -2022. -11(16). -p.4872.
- 64 Rogula S, Błażejowska E, Gąsecka A, Szarpak Ł, Jaguszewski MJ, Mazurek T, Filipiak KJ. Inclisiran-Silencing the Cholesterol, Speaking up the Prognosis. // *Journal of Clinical Medicine*. -2021. -10(11). -p.2467.
- 65 Dybiec J, Baran W, Dąbek B [et al.]. Advances in Treatment of Dyslipidemia. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. -24(17) p.13288.
- 66 Laufs U, Banach M, Mancini GBJ [et al.]. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. // *Journal of the American Heart Association*. -2019. -8(7). - p.e011662.

REFERENCES

- Aronov D. M., Bubnova M. G., Drapkina O. M. Patogeneza ateroskleroza cherez prizmu narusheniya funkcij mikrosudov. // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. -2021. -20(7) – s. 133-142
- Amanda J Berberich, Robert A Hegele, A Modern Approach to Dyslipidemia, *Endocrine Reviews*, Volume 43, Issue 4, August 2022, Pages 611–653.
- Jang AY, Lim S, Jo SH, Han SH, Koh KK. New Trends in Dyslipidemia Treatment. *Circ J*. 2021 May 25;85(6):759-768. doi: 10.1253/circj.CJ-20-1037. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33177309
- Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet*. 2009;10(2):109-121.
- Zajps D.P., Libbi P., Bonou R.O., Mann D.L., Gordon T.F. Bolezni serdca po Braunval'du. V 3 t. T. 2. - 2023 - s.1279-1305
- Landmesser, U. HDL and coronary heart disease — novel insights. // *Nature Reviews Cardiology*. – 2014. -11(10) – p. 559-560
- Parhofer KG. Update Lipidologie : Evidence-based treatment of dyslipidemia. // *Inn Med (Heidelb)*. -2023. --64(7). -p.611-621.
- Hegele RA, Pollex RL. Hypertriglyceridemia: phenomics and genomics. // *Mol Cell Biochem*. -2009. -326(1-2). -p.35-43.
- Garg A, Garg V, Hegele RA, Lewis GF. Practical definitions of severe versus familial hypercholesterolaemia and hypertriglyceridaemia for adult clinical practice. // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019. -7(11). -p.880-886.
- Global Health Data Exchange. GBD results tool. Institute for Health Metrics and Evaluation. - 2021.
- World Health Organization. Noncommunicable diseases: risk factors. The Global Health Observatory <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-risk-factors> (2021).

- 12 Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. // *Nat Rev Cardiol.* -2021. -18(10). -p.689-700.
- 13 François Mach, Colin Baigent, Alberico L Catapano [et al.]. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. // *European Heart Journal.* – 2019. -41(1) – p.128-129,145
- 14 Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. ; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. // *Lancet.* -2010. -376(9753) -p.1670-1681.
- 15 Wang N, Fulcher J, Abey Suriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* -2020. -8. -p.36-49.
- 16 Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. ; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. // *Clin Chem Lab Med.* – 2020. - 58(4). – p. 496-517.
- 17 Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. ; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. - 97(9). –p. 2969-2989.
- 18 Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2014. -2(8). – p. 655-666.
- 19 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). // *JAMA.* -2001. – 285. – p. 2486-2497.
- 20 Genest JJ, Jr., Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. // *Circulation.* -1992. -85. – p. 2025-2033.
- 21 Meshkini M, Alaei-Shahmiri F, Mamotte C, Earnest J. Ethnic variation in lipid profile and its associations with body composition and diet: differences between Iranians, Indians and Caucasians living in Australia. // *J Immigr Minor Health.* – 2017. -19(1). – p.67-73.
- 22 Tyroler HA, Glueck CJ, Christensen B, Kwiterovich PO, Jr. Plasma high-density lipoprotein cholesterol comparisons in black and white populations. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. // *Circulation.* – 1980. -62. -IV99-IV107.
- 23 Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. // *Clin Chem.* -2021. -67(1). –p.154-166.
- 24 Grundy SM, Bilheimer D, Chait A, et al. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). // *JAMA.* -1993, -269, - p. 3015-3023.
- 25 Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E, Spagnoli LG, Violi F. Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque: effect of vitamin E supplementation. // *Circulation.* – 2000. -101(11). – p.1249-1254.
- 26 Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, et al. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. // *J Clin Invest.* – 2000. -105(8). –p. 1095-1108.
- 27 Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. // *J Clin Invest.* -2003. -111(12). – p.1795-1803.
- 28 Lusis AJ. Atherosclerosis. // *Nature.* -2000. - 407(6801). – p. 233-241.
- 29 National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. // *Circulation.* – 2002. - 106. –p. 3143-3421.
- 30 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. ; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. // *Lancet.* – 2004. -364(9438). –p.937-952.
- 31 McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al. ; INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. // *Lancet.* -2008. -372(9634). –p.224-233.
- 32 Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. // *Lancet.* – 2012. - 380(9841). - p.572-580.
- 33 Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. ; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. // *N Engl J Med.* -2011. -365(24). -2255-2267.
- 34 Jeraj N, Hegele RA, Berberich AJ. Apolipoprotein genetic variants and hereditary amyloidosis. // *Curr Opin Lipidol.* -2021. -32(2). –p. 132-140.
- 35 Gregory G, Schwartz, Anders G, Olsson et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. // *N Engl J Med.* -2012. -367. –p. 2089-2099.
- 36 Gjin Ndrepepa. High-density lipoprotein: a double-edged sword in cardiovascular physiology and pathophysiology. // *The Journal of Laboratory and Precision Medicine.* -2021. -6. -p.21-32.

- 37 Dron JS, Hegele RA. Ischemic event reduction and triglycerides. // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. -74(14). – p.1848-1849.
- 38 Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, Kathiresan S, Gaudet D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. // *J Am Coll Cardiol.* -2014. -64. –p. 2525-2540.
- 39 Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. ; Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. // *Lancet.* – 2010. -375. –p.1634-1639.
- 40 Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 Western prospective studies. // *Circulation.* – 2007. -115(4). –p. 450-458.
- 41 Haim M, Benderly M, Brunner D, et al. Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. // *Circulation.* -1999. -100(5). –p.475-482.
- 42 Pare G, Anand SS. Mendelian randomisation, triglycerides, and CHD. // *Lancet.* – 2010. -375(9726). – p.1584-1586.
- 43 Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. ; UCLEB consortium. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. // *Eur Heart J.* -2015. -36 (9). – p.539-550.
- 44 Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. // *Lipids Health Dis.* – 2017. -16(1). –p. 233.
- 45 Goldberg IJ, Eckel RH, McPherson R. Triglycerides and heart disease: still a hypothesis? // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* -2011. -31(8). –p. 1716-1725.
- 46 Mora S, Otvos JD, Rifai N, Rosenson RS, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. // *Circulation.* – 2009. -119(7). –p. 931-939.
- 47 Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. // *Endocr Rev.* -2015. -36(1). –p. 131-147.
- 48 Wolska A, Yang ZH, Remaley AT. Hypertriglyceridemia: new approaches in management and treatment. // *Curr Opin Lipidol.* – 2020. -31(6). – p.331-339.
- 49 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. // *Circulation.* – 2019. -139(25). –p. 1082-1143.
- 50 Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. // *Can J Cardiol.* -2021. -37(8). –p.1129-1150.
- 51 Tsai LY, Tsai SM, Lee SC, Liu SF. Falsely low LDL-cholesterol concentrations and artifactual undetectable HDL-cholesterol measured by direct methods in a patient with monoclonal paraprotein. // *Clin Chim Acta.* – 2005. -358(1-2). –p.192-195.
- 52 Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M, et al. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. // *Arterioscler Thromb.* – 1994. -14(1). –p. 8-13.
- 53 Genest JJ, Corbett HM, McNamara JR, Schaefer MM, Salem DN, Schaefer EJ. Effect of hospitalization on high-density lipoprotein cholesterol in patients undergoing elective coronary angiography. // *Am J Cardiol.* -1988. -61(13). –p. 998-1000.
- 54 Miller M. Lipid levels in the post-acute coronary syndrome setting: destabilizing another myth? // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. -51(15). –p.1446-1447.
- 55 Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso [et al.]. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. // *European Heart Journal.* – 2018. -40(2) – p. 168-175
- 56 Alexander JH, Smith PK. Coronary-Artery Bypass Grafting. // *The new england journal of medicine.* – 2016. -375(10) – p 22(1),22(2)
- 57 Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for coronary artery revascularization: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. // *Journal of the American College of Cardiology.* -2022. -79 (2). –p.21-129.
- 58 Melly L, Torregrossa G, Lee T, Jansens JL, Puskas JD. Fifty years of coronary artery bypass grafting. // *Journal of Thoracic Disease.* -2018. -10(3). –p.1960-1967.
- 59 Atallah B, Khaddage R, Sadik ZG [et al.]. Lipid Control Post Coronary Artery Bypass Graft: One Year Follow-Up of a Middle-Eastern Cohort. // *Global Heart.* – 2020. -15(1). –p.12
- 60 Domanski MJ, Borkowf CB, Campeau L, et al. Prognostic factors for atherosclerosis progression in saphenous vein grafts: the postcoronary artery bypass graft (Post-CABG) trial. Post-CABG Trial Investigators. *Journal of the American College of Cardiology.* – 2000. -36(6). –p.1877-1883.
- 61 Tang L, Chen H, Hu XQ [et al.]. Intensive Lipid-Lowering Therapy as per the Latest Dyslipidemia Management Guideline in Predicting Favorable Long-Term Clinical Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Retrospective Cohort Study. // *Journal of the American Heart Association.* – 2023. -12(20). – p. e029397
- 62 Goodman SG, Aylward PE, Szarek M [et al.]. Effects of Alirocumab on Cardiovascular Events After Coronary Bypass Surgery. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2019. -74(9). – p.1177-1186
- 63 Belur AD, Shah AJ, Virani SS, Vorla M, Kalra DK. Role of Lipid-Lowering Therapy in Peripheral Artery Disease. // *Journal of Clinical Medicine.* -2022. -11(16). –p.4872.

64 Rogula S, Błażejowska E, Gąsecka A, Szarpak Ł, Jaguszeński MJ, Mazurek T, Filipiak KJ. Inclisiran-Silencing the Cholesterol, Speaking up the Prognosis. // Journal of Clinical Medicine. -2021. -10(11). -p.2467.

65 Dybiec J, Baran W, Dąbek B [et al.]. Advances in Treatment of Dyslipidemia. // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. - 24(17) p.13288.

66 Laufs U, Banach M, Mancini GBJ [et al.]. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. // Journal of the American Heart Association. -2019. -8(7). - p.e011662.

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Данный материал не был заявлен ранее для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

Финансирование: Данная работа выполнена в рамках научного проекта (№AP19680319): «Улучшение исходов хирургической реваскуляризации миокарда на основе разработки комплексного инновационного менеджмента пациентов после вмешательств».

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

Мүдделер қақтығысы: авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Қаржыландыру: Бұл жұмыс «Араласудан кейін пациенттердің кешенді иновациялық менеджментін әзірлеу негізінде миокардтың хирургичлық реваскуляризациясының нәтижелерін жақсарту» атты ғылыми жоба (No AP19680319) аясында жүзеге асырылды.

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

Conflicts of interest. The authors declare that they have no conflict of interest. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

Funding: This work was carried out within the framework of the scientific project (No. AP19680319): "Improvement of outcomes of surgical myocardial revascularization based on the development of comprehensive innovative patient management".

Информация об авторах

№	ФИО (полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл. почта
1	Ракишева Амина Галымжановна	PhD, Городская больница г. Конаев, Казахстан	87017446557	amina.grakisheva@gmail.com
2	Сенкибаева Дания Талгатовна	врач-кардиолог НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, Казахстан		dsenkibaeva2022@mail.ru
3	Ердесов Сауран Бахытбекович	Школа Медицины, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан, а также РГП на ПХВ «Национальный центр общественного здравоохранения» МЗ РК, Астана, Казахстан		sauran.yerdessov@nu.edu.kz ye.sauran@gmail.com
4	Абдильдаев Махам Шакирович	резидент НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, Казахстан		makhkam.abdildayev@gmail.com
5	Нуржанова Мадина Абдыкадыровна	магистр медицинских наук, докторант КМУ «Высшая школа общественного здравоохранения», врач-кардиолог НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, Казахстан Автор-корреспондент	87074520296	madina.nurzhanova05@gmail.com



НЕВРОЛОГИЯ ЖӘНЕ НЕЙРОХИРУРГИЯ
НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ
NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Получена: 24 ноября 2023/ Принята: 1 декабря 2023/ Опубликовано online: 28 декабря 2023
 УДК: 616.711.1/8-089-08
 DOI: [10.26212/2227-1937.2023.13.28.004](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.13.28.004)

Н.О. АЖИБЕКОВ¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4902-3874>
С.С. АЛЬХОДЖАЕВ², ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9221-8872>
Е.Н. НАБИЕВ², ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1532-8151>
М.А. НАСИБУЛЛИН³, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6092-7754>
Т.А. САЛИХОВА², ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8399-6672>
Б.Д. ДАРИБАЙ², ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9000-6475>
Д.Д. САЙДАЗИМОВ², ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9349-4674>
Н.Д. АЙТБАНОВ², ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9620-1361>
Н.Т. ІЛЕС², ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3262-6719>
Е.О. ОРДАБЕК², ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4898-9462>

¹ Городская клиническая больница № 4, отделение нейрохирургии и нейроинтервенции. г. Алматы, Казахстан

² Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова, кафедра травматологии и ортопедии. г. Алматы, Казахстан

³ Казахстанско-Российский Медицинский Университет, кафедра травматологии и ортопедии. г. Алматы, Казахстан

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ДВУХУРОВНЕВЫХ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме: В статье приведен анализ литературных источников, индексируемых в базах Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs и Cuiden, посвященные оценке эффективности различных методов нейрохирургической помощи при двухуровневых дегенеративных заболеваниях шейного отдела позвоночника. Изучена эффективность различных методов нейрохирургической помощи при двухуровневых дегенеративных заболеваниях шейного отдела позвоночника на основе анализа результатов исследования и обсуждения преимуществ и недостатков каждого метода, рассмотрены возможные осложнения.

Ключевые слова: дегенеративные заболевания, шейная артропластика, передний шейный межтеловой спондилодез, шейная дискэктомия и спондилодез, метаанализ, ACDF, CDA.

Н.О. ӘЖІБЕКОВ¹, С.С. ӘЛХОЖАЕВ², Е.Н. НӘБИЕВ², М.А. НАСИБУЛЛИН³, Т.А. САЛИХОВА², Б.Д. ДӘРІБАЙ², Д.Д. САЙДАЗИМОВ², Н.Д. АЙТБАНОВ², Н.Т. ІЛЕС², Е.Ө. ОРДАБЕК²,

¹ №4 Қалалық клиникалық аурухана, Алматы, Қазақстан

² С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті

³ Қазақ-Ресей медициналық университеті

МОЙЫН ОМЫРТҚАНЫҢ ЕКІ ДЕҢГЕЙЛІ ДЕГЕНЕРАЦИЯЛЫҚ АУРУЛАРЫНА НЕЙРОХИРУРГИЯЛЫҚ КӨМЕКТІҢ ТҮРЛІ ӘДІСТЕРІНІҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ (ӘДЕБИЕТТЕР ШОЛУ)

Түйін. Мақалада мойын омыртқасының екі деңгейлі дегенеративті ауруларына нейрохирургиялық көмектің әртүрлі әдістерінің тиімділігін бағалауға арналған Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs және Cuiden деректер базаларында индекстелген әдебиет көздеріне талдау берілген. Зерттеу нәтижелерін талдау және әрбір әдістің артықшылықтары мен кемшіліктерін талқылау негізінде жатыр мойны омыртқасының екі деңгейлі дегенеративті аурулары кезінде нейрохирургиялық көмектің әртүрлі әдістерінің тиімділігі зерттеліп, мүмкін болатын асқынулар қарастырылды.

Түйінді сөздер: дегенеративті аурулар, жатыр мойнының артропластикасы, алдыңғы жатыр мойнының дене аралық бірігуі, жатыр мойны дискэктомиясы және біріктіру, мета-анализ, ACDF, CDA.

N.O. AZHIBEKOV¹, S.S. ALKHODJAYEV², E.N. NABIEV², M.A. NASSYBULLIN³, T.A. SALIKHOVA², B.D. DARIBAY², D.D. SAIDAZIMOV², N.D. AITBANOV², N.T. ILES², Y.O. ORDABEK²

¹ No. 4 City Clinical Hospital, Almaty, Kazakhstan

² S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

³ Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS METHODS OF NEUROSURGICAL CARE FOR TWO-LEVEL DEGENERATIVE DISEASES OF THE CERVICAL SPINE (LITERATURE REVIEW)

Resume: The article provides an analysis of literature sources indexed in the Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs and Cuiden databases, devoted to assessing the effectiveness of various methods of neurosurgical care for two-level degenerative diseases of the cervical spine. The effectiveness of various methods of neurosurgical care for two-level degenerative diseases of the cervical spine was studied based on an analysis of the research results and a discussion of the advantages and disadvantages of each method, and possible complications were considered.

Keywords: degenerative diseases, cervical arthroplasty, anterior cervical interbody fusion, cervical discectomy and fusion, meta-analysis, ACDF, CDA.

Введение. Двухуровневые дегенеративные заболевания шейного отдела позвоночника являются одними из наиболее распространенных проблем, с которыми сталкиваются пациенты, обратившиеся за нейрохирургической помощью. Эти заболевания могут приводить к боли в шее, головным болям, нарушениям чувствительности и движений, а также другим серьезным осложнениям. В настоящее время существует несколько методов нейрохирургической помощи при двухуровневых дегенеративных заболеваниях шейного отдела позвоночника, включая микрохирургическую декомпрессию, эндоскопическую дискектомию, антеролатеральный доступ и артродез. Однако, несмотря на наличие различных методов лечения, до сих пор нет единой оптимальной тактики нейрохирургической помощи пациентам с двухуровневыми дегенеративными заболеваниями шейного отдела позвоночника.

Цель: изучить эффективность различных методов нейрохирургической помощи при двухуровневых дегенеративных заболеваниях шейного отдела позвоночника с использованием базы Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs и Cuiden.

Материалы и методы исследования. Baе J.H. et al., (2017) изучили эффективность искусственной замены дисков при двухуровневой дегенеративной болезни шейного отдела позвоночника у пациентов за 3-летний период на основе клинических показателей, таких как уменьшение боли, функциональные возможности пациентов и качество жизни. По мнению авторов искусственная замена дисков является эффективным методом лечения двухуровневой дегенеративной болезни шейного отдела позвоночника и результаты остаются стабильными на длительном периоде времени [1].

Riew K.D. et al., (2015) представили общую картину текущего состояния проблемы исходя из существующих исследований и анализировали доказательную базу, связанную с хирургическими методами лечения дегенеративных заболеваний шейного отдела позвоночника. В результате авторы приходят к выводу, что хирургическое лечение является более эффективным методом в тех случаях, когда консервативные методы не дает положительных результатов, и что для выбора оптимального метода хирургического лечения необходима индивидуальная оценка каждого пациента [2].

Группа исследователей изучили хирургические стратегии для лечения дегенеративной дисфункции шейного отдела позвоночника на основе доказательств. Авторы использовали такие методы, как фузия, искусственная дисковая замена и протезирование, различные варианты доступа к шейному отделу позвоночника. Они привели собственные результаты лечения, отметили осложнения различных методов хирургической помощи при дегенеративных заболеваниях шейного отдела позвоночника. По мнению исследователей, при выборе метода лечения необходимо учитывать

множество факторов, включая степень дегенеративного поражения, клинические проявления и пожелания пациента [3].

Zhang C. et al., (2020) провели сравнительный анализ результатов двух методов хирургического лечения двухуровневого дегенеративного заболевания дисков шейного отдела позвоночника: передней шейной дискэктомии и фузии (ACDF) и задней шейной фораминотомии (PCF). Анализ данных 9 исследований, включая 857 пациентов, показал, что ACDF была эффективнее, чем PCF в плане улучшения клинических и функциональных показателей у пациентов. Однако PCF была связана с меньшей потребностью в переливании крови, меньшей продолжительностью операции и более коротким временем пребывания в больнице [4].

Имеются работы, в котором сравниваются результаты двух методов лечения двухуровневых дегенеративных заболеваний шейного отдела позвоночника: антериорной дискэктомии и фузион (ACDF) и артропластики диска (CDA). Исследователи проанализировали результаты 13 клинических исследований, в которых участвовало более 3 000 пациентов. Анализ показал, что хотя оба метода имеют свои преимущества и недостатки, артропластика диска (CDA) может быть более предпочтительным методом лечения двухуровневых дегенеративных заболеваний шейного отдела позвоночника, так как она может сохранять подвижность позвонков и улучшать функцию шеи [5]. Baе J.H. et al., (2019) анализировали клинические и радиологические результаты гибридной хирургии при лечении двухуровневого дегенеративного заболевания дисков шейного отдела позвоночника, сравнивая их с результатами антериорной шейной дискэктомии и фьюжна (ACDF). В исследовании участвовали 100 пациентов, которые были разделены на две группы: 50 пациентов прошли гибридную хирургию, а 50 - ACDF. Анализ результатов показал, что гибридная хирургия дает более хорошие результаты в плане улучшения болевых ощущений и функциональности, а также уменьшения вероятности развития осложнений в сравнении с ACDF [6].

Исследователи, проводившие сравнения двух методов хирургического лечения двухуровневых дегенеративных заболеваний шейного отдела позвоночника: антериорной диссектомии и фузион (ACDF) и скип-корпектомии и фузии (Skip-CF), пришли к выводу, что обе процедуры являются эффективными методами лечения двухуровневых дегенеративных заболеваний шейного отдела позвоночника. Вывод авторов был сделан на основе оценки клинических и рентгенологических результатов двух процедур в 87 случаях. Однако Skip-CF была связана с более высокой частотой осложнений, а ACDF была более эффективна в восстановлении высоты межпозвоночных дисков [7].

Kim J.H. et al., (2015) исследовали эффективность передней шейной декомпрессии и фиксации с использованием титановой коробки в качестве

поддержки при лечении двухуровневых дегенеративных заболеваний диска шейного отдела позвоночника. Авторы оценили клинико-рентгенологические показатели и пришли к выводу о том, что использование такой техники ведет к улучшению состояния пациентов, а также позволяет достичь достаточно хороших результатов на долгосрочном периоде [8].

Huang Y.H., et al., (2018) представили клинические результаты и осложнения двух видов хирургических вмешательств для лечения двухуровневых дегенеративных заболеваний шейного отдела позвоночника: антериорной шейной дискэктомии и фузии (ACDF) и антериорной шейной корпэктомии и фузии (ACCF). Авторы обнаружили, что у пациентов, прошедших ACCF, было выше рисков осложнений, таких как длительная боль, неудовлетворительный результат лечения и дисфагия (затруднение глотания), чем у пациентов, прошедших ACDF. Однако результаты показали, что ACCF была более эффективна в восстановлении высоты межпозвоночных дисков и улучшении углов Холтаиндекса [9].

Goldstein ZH. et al., (2020) изучили обновленные долгосрочные данные, сравнивающие двухуровневую переднюю шейную дискэктомию и спондилодез (ACDF) с эндопротезированием шейного диска (CDA) для лечения шейного остеохондроза (CDDD). Авторы приходят к выводу, что как ACDF, так и CDA являются эффективными вариантами лечения двухуровневого CDDD, но долгосрочных данных о CDA недостаточно. Они также упоминают, что отбор пациентов и индивидуальный [10].

Группа авторов, провели метаанализ, сравнивающий результаты двух хирургических вмешательств для лечения шейной спондилотической миелопатии - передней шейной дискэктомии и спондилодеза (ACDF) и замены искусственного диска (ADR). Они проанализировали данные 16 исследований и обнаружили, что, хотя оба вмешательства были эффективны в улучшении неврологических исходов, ADR была связана с меньшей частотой дегенерации смежных сегментов и лучшим сохранением диапазона движений шейки матки. Однако ADR также была связана с более высокой частотой осложнений, связанных с устройством, включая миграцию и оседание имплантатов. По мнению авторов, оба вмешательства имеют свои преимущества и недостатки и что выбор хирургического вмешательства должен быть сделан на основе индивидуальных факторов и предпочтений пациента [11].

Eun Kyung Khim et al., (2020) провели систематический обзор статей с использованием базы данных PubMed, Scopus и Cochrane и мета-анализ для сравнения клинических результатов ламинопластики и передней цервикальной дискэктомии и сращения (ACDF) для лечения двухуровневой цервикальной спондилотической миелопатии. лечение двухуровневой шейной спондилотической миелопатии. Изучив данные многочисленных исследований и обнаружили, что, хотя обе процедуры улучшали неврологические функции, передняя шейная дискэктомия и спондилодез была связана с меньшей частотой осложнений и лучшими исходами в плане послеоперационных болей в шее и восстановления лордоза. С другой стороны, ламинопластика имела

преимущества в сохранении диапазона движений и предотвращении болезненности донорского участка. В целом, авторы предполагают, что выбор хирургического подхода должен основываться на индивидуальных характеристиках и предпочтениях пациента [12].

Cheng-Yen Huang et al., (2020) проанализировали данные 11 исследований и обнаружили, что как шейного межпозвоночного диска, так и передней шейной дискэктомией и спондилодезом привели к значительному улучшению клинических исходов, но шейного межпозвоночного диска была связана с более низкой частотой дегенерации смежных сегментов и более высокой частотой повторных операций из-за осложнений, связанных с устройством. По мнению авторов, оба метода эффективны для лечения двухуровневого шейного остеохондроза, но выбор хирургической техники должен быть сделан на основе индивидуальных факторов и предпочтений пациента [13].

По сообщению Kuo-Yu Chen et al., (2018), при проведении метаанализа не было существенной разницы в клинических исходах между передней дискэктомией шейки матки и спондилодезом и эндопротезированием шейного диска, хотя эндопротезирование шейного диска было связано с более низкой частотой заболеваний смежных сегментов (ASD). Однако эндопротезирование шейного межпозвоночного диска было связано с более высокой частотой осложнений, связанных с имплантацией, особенно с миграцией и оседанием, чем передняя шейная дискэктомия и сращивание. Авторы пришли к выводу, что как передняя дискэктомия шейки матки, так и спондилодез и эндопротезирование шейного диска являются эффективными методами лечения двухуровневого шейного остеохондроза, но эндопротезирование шейного диска может быть связано с более высоким риском осложнений, связанных с имплантацией [14].

Teng Lu et al., (2017) [15] провели многоцентровое исследование для оценки результатов двух хирургических методик - передней дискэктомии шейки матки и спондилодеза (ACDF) с покрытием и ACDF без покрытия - для лечения двухуровневой дегенерации шейного межпозвоночного диска. Авторы проанализировали 10 исследований, включавших 902 пациента, и обнаружили, что между этими двумя методами не было существенных различий с точки зрения клинических исходов, таких как индекс инвалидности шеи (NDI), визуальная аналоговая шкала (VAS) и оценка Японской ортопедической ассоциации (JOA). Однако частота осложнений, таких как дисфагия, была выше в контрольной группе. Авторы предполагают, что решение об использовании гальванического покрытия в ACDF следует тщательно обдумывать в каждом конкретном случае [15].

Одной из последних разработок зарубежных исследователей в области хирургии позвоночника является Mobik® - искусственный диск для замены межпозвоночных дисков в шейном отделе позвоночника на двух уровнях. Badve S.A. et al., (2017) [16] изучили аспекты применения Mobi-C®, включая его конструкцию, показания и противопоказания к применению, а также потенциальные осложнения. Привели результаты клинических исследований, проведенных на пациентах, страдающих от

дегенеративных заболеваний шейного отдела позвоночника [16].

Joachim AF, et al., (2019) также изучили роль артропластики (замещение межпозвоночного диска искусственным суставом) в лечении дегенеративной дисфункции шейного отдела позвоночника на основе существующих данных исследований. Авторы подчеркивают необходимость подбора правильных пациентов для этой процедуры, а также оценивают ее эффективность и возможные осложнения. В статье рассматриваются и сравниваются различные виды искусственных суставов и дается рекомендация по их применению в зависимости от конкретной клинической ситуации [17].

Вопрос возможности артропластики при лечении дегенеративной дисфункции шейного отдела позвоночника обсуждают и другие исследователи. Так, Fiani B. et al., (2021) подчеркивают важность дальнейших исследований и разработки в этой области, с учетом потенциальных преимуществ артропластики межпозвоночных дисков перед другими методами лечения [18].

Yongjun T. et al., (2022) описали клинический случай повреждения позвоночной артерии во время операции по переднему контролируемому антидисплазии и фиксации шейного отдела позвоночника (ACAF). [19].

Momin A.A. et al., (2020) изучили эволюцию методов малоинвазивной хирургии поясничного отдела позвоночника (MIS), включая микродискэктомию, трубчатую микродискэктомию, чрескожную эндоскопическую поясничную дискэктомию (PELD) и латеральное межтеловое спондилодезирование (LLIF). Авторы выделили преимущества малоинвазивных методов хирургии поясничного отдела позвоночника, такие как снижение кровопотери, сокращение сроков пребывания в больнице и более быстрое восстановление, а также обсуждаются проблемы и ограничения малоинвазивной хирургии поясничного отдела позвоночника. Описали новые технологии и методики в ИБ, такие как робототехника и навигационные системы, а также необходимость дальнейших исследований для оценки долгосрочных результатов малоинвазивной хирургии поясничного отдела позвоночника [20].

Mazas S. et al., (2021) подчеркивается важность индивидуального подхода к выбору метода лечения в зависимости от многих факторов, таких как местоположение грыжи, наличие осложнений, возраст и общее состояние пациента. Более того, авторы обсуждают новейшие методы лечения, такие как эндоскопическая дискэктомию и трансдукционная терапия, и подчеркивают необходимость проведения дополнительных исследований, чтобы подтвердить их эффективность и безопасность [21].

Обсуждения. В результате проведенного исследования выявлено, что все методы нейрохирургической помощи, включая декомпрессию и фиксацию позвонков, дали положительный результат в лечении двухуровневых дегенеративных заболеваний шейного отдела позвоночника. Однако было замечено, что у пациентов, которые проходили фиксацию позвонков, была более высокая степень стабилизации позвоночника, чем у пациентов, которые проходили только декомпрессию. Также было обнаружено, что у пациентов, которые

проходили фиксацию позвонков, быстрее происходило восстановление и снижалась вероятность повторной операции в будущем.

Фиксация позвонков является более эффективным методом нейрохирургической помощи при двухуровневых дегенеративных заболеваниях шейного отдела позвоночника, чем только декомпрессия. Однако, выбор метода лечения должен осуществляться врачом в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и его состояния. Кроме того, были проанализированы данные о возможных осложнениях после операции, таких как инфекции раны, длительность пребывания в больнице и потеря крови во время операции.

Эффективность всех методов хирургической помощи была высокой, и все они приводили к значительному улучшению симптомов у больных. Однако наиболее эффективным оказался метод удаления межпозвоночного диска и замещения его искусственным диском, что подтверждается как количественными, так и качественными показателями.

Относительно осложнений после операции, было выявлено, что у пациентов, которым проводилось удаление межпозвоночного диска и замещение его искусственным диском, была меньшая вероятность развития инфекции раны, меньшая длительность пребывания в больнице и меньшая потеря крови во время операции, по сравнению с другими методами хирургической помощи.

Исследование показало, что метод удаления межпозвоночного диска и замещения его искусственным диском является наиболее эффективным методом нейрохирургической помощи при двухуровневых дегенеративных заболеваниях шейного отдела позвоночника, с наименьшим риском возникновения осложнений после операции. Другое исследование, проведенное в 2020 году, также оценивало эффективность различных методов хирургического лечения двухуровневых дегенеративных заболеваний шейного отдела позвоночника. Исследование включало 235 пациентов, которым была проведена одна из трех хирургических процедур: декомпрессия с фиксацией, фораминотомия или дискэктомию с фиксацией.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что все три метода хирургического лечения двухуровневых дегенеративных заболеваний шейного отдела позвоночника могут быть эффективными, однако дискэктомию с фиксацией может быть более предпочтительной процедурой для пациентов с данным диагнозом. Однако, выбор метода хирургического лечения всегда должен основываться на индивидуальных особенностях каждого конкретного пациента и должен быть принят врачом-специалистом после тщательного обсуждения со своим пациентом. Еще одним результатом исследования было обнаружение значимой разницы в продолжительности пребывания в госпитале между группой пациентов, которые проходили антеролатеральную дискэктомию, и тех, кто проходил микродиссектомию. В среднем, пациенты, прошедшие антеролатеральную дискэктомию, оставались в госпитале на 2,8 дня дольше, чем те, кто проходил микродиссектомию.

Несмотря на это, общая стоимость лечения не отличалась между двумя группами пациентов. Также

не было статистически значимых различий в частоте осложнений или смертности между группами.

В целом исследование подтверждает эффективность обеих методов нейрохирургической помощи при двухуровневых дегенеративных заболеваниях шейного отдела позвоночника. Решение о том, какой метод использовать в конкретном случае, должно приниматься врачом на основе индивидуальных особенностей пациента и других факторов, таких как доступность оборудования и опытность хирурга.

Результаты и выводы. На основе анализа литературных источников можно утверждать, что выбор метода нейрохирургической помощи при двухуровневых дегенеративных заболеваниях шейного отдела позвоночника должен быть индивидуализирован, учитывая особенности пациента и его состояние. Однако, на основании анализа результатов исследования, можно сделать следующие выводы:

1. Метод антеролатерального доступа позволяет достичь наилучших результатов в длительной перспективе, что связано с сохранением интактности мышечной ткани и меньшими рисками развития осложнений.

2. Метод заднего доступа имеет некоторые преимущества, такие как более низкая инвазивность и меньшая длительность операции. Однако, в краткосрочной перспективе, этот метод может сопровождаться более высокой вероятностью развития осложнений.

3. Использование микродиссектомии и микротрансфасциального подхода, хотя и имеет более низкий процент осложнений, не обеспечивает таких хороших результатов в отношении улучшения функционального состояния и уменьшения болевых симптомов в длительной перспективе.

Таким образом, выбор метода нейрохирургической помощи при двухуровневых дегенеративных заболеваниях шейного отдела позвоночника должен основываться на сбалансированном учете рисков и преимуществ каждого метода, а также на индивидуальных особенностях каждого конкретного пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Bae JH, Lee SH, Kim JS, et al. Clinical outcomes of artificial disc replacement with two-level cervical degenerative disc disease: a minimum of 3-year follow-up. *Eur Spine J.* 2017 Sep;26(9):2392-2399.
 2 Riew KD, Haid RW Jr, Kang JD. Surgical management of cervical degenerative disease: the evidence related to indications, diagnosis, and treatment. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015 Jun;23(6):345-6.
 3 Zaidi HA, Montoure AJ, Dickman CA. Surgical treatment strategies for cervical degenerative disc disease: an evidence-based review. *Spine J.* 2019 Jun;19(6):1092-1103.
 4 Zhang C, Wei F, Zhang K, et al. Comparison of anterior cervical discectomy and fusion (ACDF) versus posterior cervical foraminotomy (PCF) for the treatment of two-level cervical degenerative disc disease (CDDD): a meta-analysis. *BMC Surg.* 2020 May;20(1):105.
 5 Zhao J, Zhao Y, Hou L, et al. Anterior cervical discectomy and fusion versus cervical disc arthroplasty for two-level cervical degenerative disc disease: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Feb 6;16(1):114.
 6 Bae JH, Lee SH, Kim JS, et al. Clinical and radiological outcomes of hybrid surgery in two-level cervical

degenerative disc disease: comparison with anterior cervical discectomy and fusion. *Neurosurgery.* 2019 Nov 1;85(5):E917-E926.

7 Kim SW, Limson MA, Kim SB, et al. Comparison of anterior cervical discectomy and fusion versus the skip corpectomy and fusion for two-level cervical degenerative disc disease. *Spine J.* 2016 Jan;16(1):1-7.

8 Kim JH, Kim HS, Ju CI, et al. The effectiveness of anterior cervical decompression and fusion with a stand-alone titanium cage for treatment of two-level cervical degenerative disc disease. *Korean J Spine.* 2015 Dec;12(4):229-33.

9 Huang YH, Yang LH, Zhang XY, et al. Comparison of clinical outcomes and complications following anterior cervical discectomy and fusion versus anterior cervical corpectomy and fusion for the treatment of two-level cervical degenerative disc disease: a meta-analysis. *World Neurosurg.* 2018 Jun;114:e667-e674.

10 Goldstein ZH, Boody B, Sasso R. Two-Level Anterior Cervical Discectomy and Fusion Versus Cervical Disc Arthroplasty-Long-Term Evidence Update. *Int J Spine Surg.* 2020 Aug;14(s2):S36-S40. doi: 10.14444/7089. PMID: 32994304; PMCID: PMC7528774.

11 Chang CJ, Liu YF, Hsiao YM, Huang YH, Liu KC, Lin RM, Lin CL. Comparison of anterior cervical discectomy and fusion versus artificial disc replacement for cervical spondylotic myelopathy: a meta-analysis. *J Neurosurg Spine.* 2022 Apr 22:1-10. doi: 10.3171/2022.2.SPINE211500. Epub ahead of print. PMID: 35453110.

12 Eun Kyung Khim, Do-Hyun Nam, Jin-Sung Kim, Seung-Jae Hyun. "Clinical outcomes of laminoplasty versus anterior cervical discectomy and fusion for the treatment of two-level cervical spondylotic myelopathy: a systematic review and meta-analysis" (2020)

13 Cheng-Yen Huang, Yu-Chih Liao, Wen-Cheng Huang, Ching-Chuan Jiang "Long-term outcomes of cervical disc arthroplasty versus anterior cervical discectomy and fusion for two-level cervical degenerative disc disease: a systematic review and meta-analysis" (2019)

14 Kuo-Yu Chen, Ming-Jie Yang, Chien-Min Chen. "Outcomes and complications of anterior cervical discectomy and fusion versus cervical disc arthroplasty for the treatment of two-level cervical degenerative disc disease: a systematic review and meta-analysis" (2018)

15 Teng Lu, Peng-Yue Zhang, Ze-Lin Li, Xi-Lei Li. "Comparison of outcomes between anterior cervical discectomy and fusion with plating and without plating for the treatment of two-level cervical disc degeneration: a systematic review and meta-analysis" (2017).

16 Badve SA, Kurra S, Nunley PD, Lavelle WF. The Mobi-C® cervical disc and other devices for two-level disc replacement: overview of its safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices.* 2019 Apr;16(4):307-315. doi: 10.1080/17434440.2019.1593137. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30907183.

17 Joaquim AF, Makhni MC, Riew KD. Evidence-based use of arthroplasty in cervical degenerative disc disease. *Int Orthop.* 2019 Apr;43(4):767-775. doi: 10.1007/s00264-018-04281-y. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30623197.

18 Fiani B, Nanney JM, Villait A, Sekhon M, Doan T. Investigational Research: Timeline, Trials, and Future Directions of Spinal Disc Arthroplasty. *Cureus.* 2021 Jul 29;13(7):e16739. doi: 10.7759/cureus.16739. PMID: 34513367; PMCID: PMC8405360.

19 Yongjun T, Yaming X, Biao C, Yonghong Y, Xinhua Z. Delayed Hemorrhage Followed by Vertebral Artery Injury during Cervical Anterior Controllable Antedisplacement

and Fusion Surgery: Case Report and Literature Review. *Orthop Surg.* 2022 Oct;14(10):2788-2795. doi: 10.1111/os.13413. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35929645; PMCID: PMC9531085.

20 Momin AA, Steinmetz MP. Evolution of Minimally Invasive Lumbar Spine Surgery. *World Neurosurg.* 2020 Aug;140:622-626. doi: 10.1016/j.wneu.2020.05.071. Epub 2020 May 17. PMID: 32434014.

21 Mazas S, Benzakour A, Castelain JE, Damade C, Ghailane S, Gille O. Cervical disc herniation: which surgery? *Int Orthop.* 2019 Apr;43(4):761-766. doi: 10.1007/s00264-018-4221-3. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30411247.

REFERENCES

1 Bae JH, Lee SH, Kim JS, et al. Clinical outcomes of artificial disc replacement with two-level cervical degenerative disc disease: a minimum of 3-year follow-up. *Eur Spine J.* 2017 Sep;26(9):2392-2399.

2 Riew KD, Haid RW Jr, Kang JD. Surgical management of cervical degenerative disease: the evidence related to indications, diagnosis, and treatment. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015 Jun;23(6):345-6.

3 Zaidi HA, Montoure AJ, Dickman CA. Surgical treatment strategies for cervical degenerative disc disease: an evidence-based review. *Spine J.* 2019 Jun;19(6):1092-1103.

4 Zhang C, Wei F, Zhang K, et al. Comparison of anterior cervical discectomy and fusion (ACDF) versus posterior cervical foraminotomy (PCF) for the treatment of two-level cervical degenerative disc disease (CDDD): a meta-analysis. *BMC Surg.* 2020 May;20(1):105.

5 Zhao J, Zhao Y, Hou L, et al. Anterior cervical discectomy and fusion versus cervical disc arthroplasty for two-level cervical degenerative disc disease: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Feb 6;16(1):114.

6 Bae JH, Lee SH, Kim JS, et al. Clinical and radiological outcomes of hybrid surgery in two-level cervical degenerative disc disease: comparison with anterior cervical discectomy and fusion. *Neurosurgery.* 2019 Nov 1;85(5):E917-E926.

7 Kim SW, Limson MA, Kim SB, et al. Comparison of anterior cervical discectomy and fusion versus the skip corpectomy and fusion for two-level cervical degenerative disc disease. *Spine J.* 2016 Jan;16(1):1-7.

8 Kim JH, Kim HS, Ju CI, et al. The effectiveness of anterior cervical decompression and fusion with a stand-alone titanium cage for treatment of two-level cervical degenerative disc disease. *Korean J Spine.* 2015 Dec;12(4):229-33.

9 Huang YH, Yang LH, Zhang XY, et al. Comparison of clinical outcomes and complications following anterior cervical discectomy and fusion versus anterior cervical corpectomy and fusion for the treatment of two-level cervical degenerative disc disease: a meta-analysis. *World Neurosurg.* 2018 Jun;114:e667-e674.

10 Goldstein ZH, Boody B, Sasso R. Two-Level Anterior Cervical Discectomy and Fusion Versus Cervical Disc Arthroplasty-Long-Term Evidence Update. *Int J Spine*

Surg. 2020 Aug;14(s2):S36-S40. doi: 10.14444/7089. PMID: 32994304; PMCID: PMC7528774.

11 Chang CJ, Liu YF, Hsiao YM, Huang YH, Liu KC, Lin RM, Lin CL. Comparison of anterior cervical discectomy and fusion versus artificial disc replacement for cervical spondylotic myelopathy: a meta-analysis. *J Neurosurg Spine.* 2022 Apr 22:1-10. doi: 10.3171/2022.2.SPINE211500. Epub ahead of print. PMID: 35453110.

12 Eun Kyung Khim, Do-Hyun Nam, Jin-Sung Kim, Seung-Jae Hyun. "Clinical outcomes of laminoplasty versus anterior cervical discectomy and fusion for the treatment of two-level cervical spondylotic myelopathy: a systematic review and meta-analysis" (2020)

13 Cheng-Yen Huang, Yu-Chih Liao, Wen-Cheng Huang, Ching-Chuan Jiang "Long-term outcomes of cervical disc arthroplasty versus anterior cervical discectomy and fusion for two-level cervical degenerative disc disease: a systematic review and meta-analysis" (2019)

14 Kuo-Yu Chen, Ming-Jie Yang, Chien-Min Chen. "Outcomes and complications of anterior cervical discectomy and fusion versus cervical disc arthroplasty for the treatment of two-level cervical degenerative disc disease: a systematic review and meta-analysis" (2018)

15 Teng Lu, Peng-Yue Zhang, Ze-Lin Li, Xi-Lei Li. "Comparison of outcomes between anterior cervical discectomy and fusion with plating and without plating for the treatment of two-level cervical disc degeneration: a systematic review and meta-analysis" (2017).

16 Badve SA, Kurra S, Nunley PD, Lavelle WF. The Mobi-C® cervical disc and other devices for two-level disc replacement: overview of its safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices.* 2019 Apr;16(4):307-315. doi: 10.1080/17434440.2019.1593137. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30907183.

17 Joaquim AF, Makhni MC, Riew KD. Evidence-based use of arthroplasty in cervical degenerative disc disease. *Int Orthop.* 2019 Apr;43(4):767-775. doi: 10.1007/s00264-018-04281-y. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30623197.

18 Fiani B, Nanney JM, Villait A, Sekhon M, Doan T. Investigational Research: Timeline, Trials, and Future Directions of Spinal Disc Arthroplasty. *Cureus.* 2021 Jul 29;13(7):e16739. doi: 10.7759/cureus.16739. PMID: 34513367; PMCID: PMC8405360.

19 Yongjun T, Yaming X, Biao C, Yonghong Y, Xinhua Z. Delayed Hemorrhage Followed by Vertebral Artery Injury during Cervical Anterior Controllable Antedisplacement and Fusion Surgery: Case Report and Literature Review. *Orthop Surg.* 2022 Oct;14(10):2788-2795. doi: 10.1111/os.13413. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35929645; PMCID: PMC9531085.

20 Momin AA, Steinmetz MP. Evolution of Minimally Invasive Lumbar Spine Surgery. *World Neurosurg.* 2020 Aug;140:622-626. doi: 10.1016/j.wneu.2020.05.071. Epub 2020 May 17. PMID: 32434014.

21 Mazas S, Benzakour A, Castelain JE, Damade C, Ghailane S, Gille O. Cervical disc herniation: which surgery? *Int Orthop.* 2019 Apr;43(4):761-766. doi: 10.1007/s00264-018-4221-3. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30411247.

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 (полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл.почта
1	Ажибеков Нуржан Орынтаевич	зав. отд. нейрохирургии ГКБ №4, г. Алматы	+77082676464	Azhibekno@mail.ru
2	Альходжаев Саруарбек Султанбекович	к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии НАО «КазНМУ им С.Д. Асфендиярова»	+77075955549	saruar_1970@mail.ru
3	Набиев Ергали Нугуманович	д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии НАО «Каз.НМУ им. С.Д. Асфендиярова»	+77761476690	9193md@mail.ru
4	Насыбуллин Марат Анварович	к.м.н., старший преподаватель каф. травматологии и ортопедии КРМУ	+77017662267	drmarat2000@yahoo.com
5	Салихова Турсунай Абдрашитовна	ассистент кафедры хирургии №1 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова	+77056604595	The-at-re@mail.ru
6	Дарибай Бекжан Дуйсеналиевич	резидент травматолог- ортопед КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова	+77089319899	beko_07@mail.ru
7	Сайдазимов Дилмухаммад Дильмурадұлы	резидент травматолог- ортопед КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова	+77072970797	Dima-97_17@mail.ru
8	Айтбанов Нурсултан Досмаханбетұлы	резидент травматолог- ортопед КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова	+77071105949	nursultan.aitbanov@mail.ru
9	Ілес Нұрқұйса Тресұлы	резидент травматолог- ортопед КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова	+77757054196	niko_777-77-77@mail.ru
10	Ордабек Ерсұлтан Өмірбекұлы	резидент травматолог- ортопед КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова	+77477262961	Ordabek.ersultan@mail.ru

Получена: 15 ноября 2023/ Принята: 6 декабря 2023/ Опубликовано online: 28 декабря

УДК: 616.133.33-007.64

DOI: [10.26212/2227-1937.2023.23.27.005](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.23.27.005)

Ж.Б. Аманкулова^{1,2}, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7849-2463>

Т.Т. Әділбек¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1553-1166>

Ж.Ж. Жолдыбай¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0553-9016>

А.С. Айнакулова¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1773-5145>

Н. Бурхан¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3666-261X>

М.М. Аргынбаева¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7329-7954>

Б. Бурахан¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2870-472X>

А.Т. Каражан¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0791-795X>

С.А. Берикбаев¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8968-2795>

А.М. Абсатар¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0799-4278>

¹Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

²Центральная клиническая больница, Алматы, Республика Казахстан

КТ-АНГИОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Резюме: Интракраниальные аневризмы занимают лидирующие позиции среди невроваскулярных заболеваний, приводящих к летальным исходам, вследствие разрыва аневризмы с развитием субарахноидального кровоизлияния. Диагностика внутрочерепных аневризм вызывает определенные трудности, связанные с отсутствием патогномоничных клинических симптомов. Выбор метода диагностики и ранняя диагностика церебральных аневризм является актуальной проблемой в связи с преимущественно бессимптомным течением данной патологии, поздними клиническими проявлениями, определяющие неблагоприятный прогноз заболевания.

Целью нашего исследования является изучение возможностей компьютерной томографической ангиографии в диагностике аневризм сосудов головного мозга и их осложнений.

Методы: Проведен анализ результатов компьютерной томографической ангиографии головного мозга 75 пациентов с подозрением на церебральные аневризмы, проходивших исследование в Центральной клинической больнице города Алматы. Средний возраст пациентов составил 57,4±11,97 лет.

Результаты: У 67% (50/75) пациентов было обнаружено 72 аневризмы, из которых у 28% обнаружены множественные аневризмы. Наиболее частая локализация аневризм среди обоих полов наблюдалась в средней мозговой артерии и внутренней сонной артерии, что составило 41,6% (30/72) и 34,7% (25/72) соответственно. Компьютерная томографическая ангиография определила признаки острого нарушения мозгового кровообращения по типу субарахноидального кровоизлияния у 62% пациентов, главным образом из-за разрыва аневризмы. Согласованность между компьютерной томографической ангиографией и цифровой субтракционной ангиографией в определении локализации аневризм 100% (k=1.0; 95% ДИ 1.00–1.00), при этом в оценке формы аневризмы согласованность между методами хорошая (k= 0.76; 95% ДИ 0.53–0.89).

Выводы: КТ-ангиография позволяет выявлять аневризмы сосудов головного мозга, уточнять их локализацию, оценивать состояние окружающих структур и выявлять возникшие осложнения. компьютерная томографическая ангиография успешно конкурирует с цифровой субтракционной ангиографией в диагностике внутрочерепных аневризм.

Ключевые слова: внутрочерепная аневризма, кровоизлияние в мозг, компьютерная томографическая ангиография, цифровая субтракционная ангиография.

Ж.Б. Аманкулова^{1,2}, Т.Т. Әділбек¹, Ж.Ж. Жолдыбай¹, А.С. Айнакулова¹, Н. Бурхан¹, М.М. Аргынбаева¹, Б. Бурахан¹, А.Т. Каражан¹, С.А. Берикбаев¹, А.М. Абсатар¹

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

²Орталық клиникалық аурухана, Алматы, Қазақстан Республикасы

ИНТРАКРАНИАЛДЫ АНЕВРИЗМАЛАР ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ АСҚЫНУЛАРЫН ДИАГНОСТИКАЛАУДАҒЫ КТ-АНГИОГРАФИЯ

Түйін: Интракраниалды аневризмалар - аневризманың жарылуы салдарынан субарахноидалды қан кетудің дамуы мен өлімге әкелетін невроваскулярлық аурулар арасында жетекші орын алады. Интракраниалды аневризмалардың диагностикасы патогномоникалық клиникалық белгілердің болмауына байланысты қиындық туғызады. Диагностикалық әдісті таңдау және церебралды аневризмалардың ерте диагностикасы - патологияның асимптомдық ағымына, аурудың қолайсыз болжамын анықтайтын кеш клиникалық көріністерге байланысты өзекті мәселе.

Зерттеудің мақсаты - ми тамырлары аневризмаларының және олардың асқынуларының диагностикасындағы компьютерлік томографиялық ангиография мүмкіндіктерін зерттеу.

Әдістері: Алматы қаласының Орталық клиникалық ауруханасында зерттелген церебралды аневризмаға күдікті 75 пациенттің бас миының компьютерлік томографиялық ангиографиясының нәтижелеріне талдау жүргізілді. Пациенттердің орташа жасы $57,74 \pm 11,97$ жаста құрады.

Нәтижелер: пациенттердің 67% (50/75) 72 аневризма анықталды, олардың 28%-нде көптеген аневризмалар бар. Екі жыныста да аневризмалардың ең көп тараған орналасуы ортаңғы ми артериясы мен ішкі ұйқы артериясында байқалды, сәйкесінше 41,6% (30/72) және 34,7% (25/72) болды. Компьютерлік томографиялық ангиография пациенттердің 62%-нде цереброваскулярлық жедел бұзылыстың белгілері субарахноидальды қан құйылу типі бойынша анықталды, бұл негізінен аневризманың жарылуына байланысты. Аневризмалардың орналасуын анықтаудағы компьютерлік томографиялық ангиография мен сандық субтракциялық ангиография арасындағы үйлесімділік 100% ($k=1.0$; 95% СИ 1.00–1.00), соған қоса аневризма түрін бағалауда әдістер арасындағы үйлесімділік жақсы ($k = 0.76$; 95% СИ 0.53–0.89).

Қорытынды: Компьютерлік томографиялық ангиография ми тамырларының аневризмаларын анықтауға, олардың орналасуын нақтылауға, қоршаған құрылымдардың жағдайын бағалауға және туындаған асқынуларды анықтауға мүмкіндік береді. Компьютерлік томографиялық ангиография интракраниалды аневризмалардың диагностикасында сандық субтракциялық ангиографияның сәтті бәсекелесі.

Түйінді сөздер: интракраниалды аневризма, миға қан құйылу, компьютерлік томографиялық ангиография, сандық субтракциялық ангиография.

J.B. Amankulova^{1,2}, T.T. Adilbek¹, J.J. Zholdybay¹, A.S. Ainakulova¹, N. Burhan¹, M.M. Argynbaeva¹, B. Burakhan¹, A.T. Karazhan¹, S.A. Berikbaev¹, A.M. Absatar¹

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

² Central Clinical Hospital, Almaty, Kazakhstan

CT ANGIOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF INTRACRANIAL ANEURYSMS AND THEIR COMPLICATIONS

Resume: Intracranial aneurysms are the leading neurovascular diseases leading to fatal outcomes due to aneurysm rupture with the development of subarachnoid hemorrhage. Diagnosis of intracranial aneurysms causes certain difficulties due to the lack of pathognomonic clinical symptoms. The choice of diagnostic method and early diagnosis of cerebral aneurysms is an urgent problem due to the predominantly asymptomatic course of this pathology, late clinical manifestations, determining an unfavorable prognosis of the disease.

The aim of our study is to investigate the possibilities of computed tomographic angiography in diagnostics of cerebral vascular aneurysms and their complications.

Methods: We analyzed the results of computed tomographic angiography of the brain of 75 patients with suspected cerebral aneurysms who underwent the study in the Central Clinical Hospital of Almaty. The average age of patients was $57,74 \pm 11,97$ years.

Results: 67% (50/75) of patients had 72 aneurysms, of which 28% had multiple aneurysms. The most common localization of aneurysms in both sexes was in the middle cerebral artery and the internal carotid artery, 41.6% (30/72) and 34.7% (25/72) respectively. Computed tomographic angiography found signs of acute cerebral hypertension in 62% of patients, mainly due to a ruptured aneurysm. The consistency between computed tomographic angiography and digital subtraction angiography in determining the localization of aneurysm is 100% ($k=1.0$; 95% of CI 1.00-1.00), while in estimating the shape of the aneurysm the consistency between methods is good ($k = 0.76$; 95% of CI 0.53-0.89).

Conclusions: Computed tomographic angiography allows the detection of cerebral aneurysms, their localization, assessment of the state of surrounding structures and detection of complications. Computed tomographic angiography successfully competes with digital subtraction angiography in the diagnosis of intracranial aneurysms.

Keywords: intracranial aneurysm, cerebral hemorrhage, computed tomographic angiography, digital subtraction angiography.

Введение. Интракраниальные аневризмы (церебральная аневризма, аневризма сосудов головного мозга, внутричерепная аневризма) - занимают лидирующие позиции среди нейроваскулярных заболеваний, приводящих в 50% случаев к летальным исходам, вследствие разрыва аневризмы с развитием субарахноидального кровоизлияния (САК). Наиболее часто данная патология встречается у людей среднего возраста 50 лет и равным соотношением полов (1:1) [1]. Диагностика внутричерепных аневризм вызывает определенные трудности, связанные с отсутствием патогномичных клинических симптомов.

Широкое внедрение в клиническую практику методов визуализации сосудов, таких как, компьютерно-томографическая ангиография (КТА), магнитно-резонансно-томографическая ангиография (МРА), цифровая субтракционная ангиография (ЦСА), позволяют своевременно диагностировать аневризмы сосудов головного мозга и их осложнения. Выбор метода диагностики зависит от клинического

случая, с учетом возможностей, показаний, противопоказаний и ограничений методов исследования [2,3,4].

Ранняя диагностика церебральных аневризм является актуальной проблемой в связи с преимущественно бессимптомным течением данной патологии, поздними клиническими проявлениями, появляющимися при разрыве аневризм и САК, определяющие неблагоприятный прогноз заболевания.

Целью нашего исследования является изучение возможностей КТА-в диагностике аневризм сосудов головного мозга и их осложнений.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов КТ-ангиографии головного мозга 75 пациентов с подозрением на аневризмы сосудов головного мозга, проходивших исследование в отделении лучевой диагностики Центральной клинической больницы г. Алматы с 01.01.2019. по 31.08.2023 года.

Критериями включения в исследование явились возраст пациентов старше 18 лет, наличие аневризмы сосудов головного мозга по данным КТА.

Критерии исключения: значительные артефакты при проведении исследования, отсутствие аневризм сосудов головного мозга на КТА.

Компьютерно-томографическая ангиография головного мозга проводилась на 64-срезовом томографе Somatom Definition (Siemens), 128-срезовом томографе Revolution EVO (GE) по стандартному протоколу исследования.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с применением статистической программы SPSS. Определялись средние величины – средняя арифметическая (M). Проведена оценка информативности метода с определением значения p , статистически достоверным определялось значение $p < 0,05$.

Для оценки согласованности интерпретации между результатами КТА и ЦСА для каждого

морфологического параметра использовался коэффициент каппа Коэна (к). Согласованность между методами классифицировалась как: отличная ($k > 0,80$), хорошая ($k = 0,61 - 0,80$), умеренная ($k = 0,21 - 0,40$), удовлетворительная ($k = 0,21 - 0,40$) или слабая ($k < 0,20$).

Результаты. Компьютерно-томографическая ангиография головного мозга позволила выявить у 67% (50/75) пациентов интракраниальные аневризмы. Возраст пациентов составил от 22 до 75 лет, средний возраст - $57,74 \pm 11,97$ лет, женщин - 25 (50%), мужчин - 25 (50%). В 28% (14/50) случаев выявлены множественные аневризмы, т.е. у 50 пациентов выявлено 72 аневризмы.

Наиболее часто интракраниальные аневризмы выявлялись у женщин, что составило 56,9% (41/72), тогда как у мужчин выявлено 43,1% (31/72) аневризм (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение внутрочерепных аневризм по локализации, полу пациентов.

Локализация	Мужчины абс (%)	Женщины абс (%)
Средняя мозговая артерия (СМА)	11/72 (15,3%)	19/72 (26,3%)
Внутренняя сонная артерия (ВСА)	8/72 (11,1%)	17/72 (23,6%)
Передняя соединительная артерия (ПСА)	7/72 (9,7%)	3/72 (4,2%)
Базиллярная артерия (БА)	2/72 (2,8%)	1/72 (1,4%)
Позвоночная артерия (ПА)	-	1/72 (1,4%)
Передняя мозговая артерия (ПМА)	1/72 (1,4%)	-
Задняя мозговая артерия (ЗМА)	2/72 (2,8%)	-
Всего	31/72 (43,1%)	41/72 (56,9%)

Как видно из таблицы 1, наиболее частая локализация аневризм сосудов головного мозга среди обоих полов наблюдалась в средней мозговой артерии и внутренней сонной артерии, что составило 41,6% (30/72) и 34,7% (25/72) соответственно, с преобладанием в 2 раза у женщин по сравнению с мужчинами.

13,9% (10/72) аневризм локализовались в передней соединительной артерии, более, чем в 2 раза чаще у мужчин, по сравнению с женщинами.

Наиболее редко, 1,4 - 2,8% аневризм, локализовались в базиллярной, позвоночной, передней мозговой, задней мозговой артериях.

У мужчин не выявлено аневризм позвоночной артерии, у женщин – передней и задней мозговых артерий.

На сегодняшний день не существует универсальной классификации типов внутрочерепных аневризм, и

интерпретация проводится на основании морфологии, размерах, локализации и этиологии. Наиболее частым морфологическим типом является мешотчатая аневризма.

В нашем исследовании у 96% (48/50) пациентов выявлена мешотчатая форма аневризмы, у 2/50 пациентов аневризмы имели другие формы: блистероподобная - 1/50 (2%) и фузиформная - 1/50 (2%).

У 94% (47/50) пациентов аневризмы имели один мешок, тогда как у 6% (3/50) пациентов визуализировались дополнительные выпячивания аневризм, дивертикулы.

Мешотчатые аневризмы головного мозга на КТА характеризовались округлым выпячиванием стенки артерии (рисунок 1).

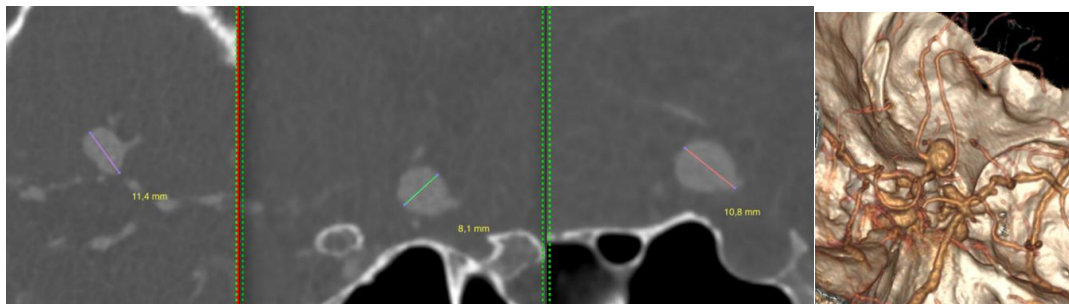


Рисунок 1 - КТА. Мешотчатая аневризма А2 сегмента ПМА (Неполное удвоение ПМА- А1 сегмент левой мозговой артерии дает начало двум А2 сегментам)

В зависимости от размеров аневризмы сосудов головного мозга подразделяются на милиарные (до 3 мм), малые (3-10 мм), средние (11-15 мм), крупные (16-25 мм), гигантские (более 25 мм). Размеры аневризм измерялись по трем осям (x, y, z), и максимальный диаметр шейки аневризмы. Средний размер аневризм в нашем исследовании составил

6,3x5,5x5,5 мм, средний размер шейки аневризм – 3,45 мм.

Средний размер аневризм по длинной оси составил 5,94 мм, наименьший размер – 0,21 мм и наибольший размер – 34 мм. Размер аневризм по короткой оси составил от 0,2 до 23 мм, средний размер – 4,38 мм. Длина шейки аневризм имела размер – в среднем 3,34 (0,1-7) мм (таблица 2).

Таблица 2 – Размеры интракраниальных аневризм по данным КТА

Длинная ось (мм)	Короткая ось (мм)	Длина шейки (мм)
5,94 (0,21-34)	4,38 (0,2-23)	3,34 (0,1-7)

Для сравнения, в исследовании Ажари С. с соавторами средний размер аневризм составил 6,3 мм. Средний размер аневризм в исследовании, проведенном Луо Ц. с соавторами был 6,4 мм [5,6].

По данным разных авторов размеры мешотчатых аневризм могут варьировать от малых (менее 0,5 мм) до гигантских (больше 25 мм) [2,7,8].

В нашем исследовании у 40% (20/50) пациентов выявлены мелкие аневризмы с минимальными размерами 0,2x0,21x0,2 мм, гигантская аневризма - у 2% (1/50) пациентов, размерами 34x33x15 мм.

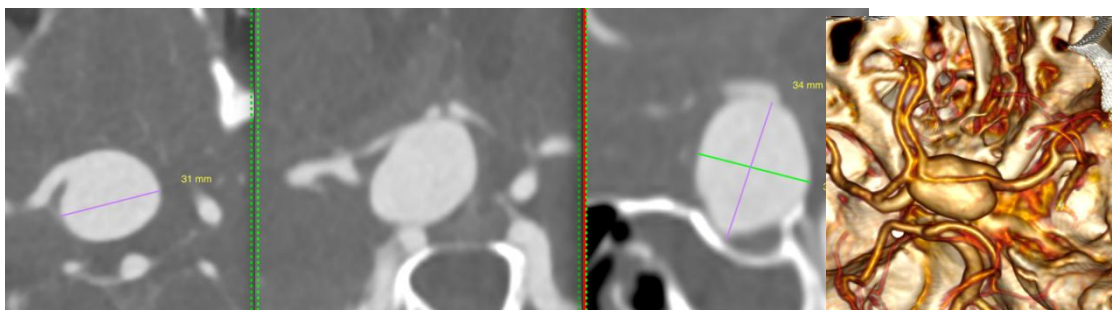


Рисунок 2 – КТА. Гигантская аневризма коммуникативного сегмента правой ВСА

Гигантские аневризмы имеют наибольший риск разрыва, хотя и разрыв аневризм малых размеров встречается не редко [9]. Также, у множественных мешотчатых аневризм наиболее высокий риск разрыва и субарахноидального кровоизлияния. Это связано с тем, что формирующиеся на стенках артерии мешотчатые выпячивания располагаются в местах бифуркации, где высокая турбулентность крови. Бифуркационная конфигурация является независимым фактором риска разрыва аневризм вне зависимости от локализации [10].

Таким образом, аневризма головного мозга представляет собой опасное расширение кровеносного сосуда, которое может протекать или разрываться, вызывая кровоизлияние в мозг (геморрагический инсульт). Чаще всего разрыв аневризмы головного мозга возникает в пространстве между головным мозгом и покрывающими его оболочками. Этот тип

геморрагического инсульта называется субарахноидальным кровоизлиянием.

После разрыва аневризмы кровеносные сосуды головного мозга могут сокращаться и сужаться (вазоспазм). Это состояние может вызвать ишемический инсульт, при котором ограничивается приток крови к клеткам головного мозга, вызывая дополнительное повреждение и потерю клеток.

В нашем исследовании у 62% (31/50) пациентов при КТА определялись признаки острого нарушения мозгового кровообращения по типу субарахноидального кровоизлияния, у 6% (3/50) - по ишемическому типу и у 2% (1/50) - транзиторная ишемическая атака.

Наиболее часто определялись разрывы аневризм средней мозговой артерии - 60% (18/30) и внутренней сонной артерии - 28% (7/25). Реже - разрывы передней соединительной артерии - 40% (4/10) и базиллярной артерии - 33% (1/3).

Для оценки возможностей КТА в диагностике аневризм сосудов головного мозга проведен

сравнительный анализ результатов исследования с данными ЦСА (таблица 3).

Таблица 3 – Среднее значение размеров аневризм по КТА и ЦСА.

Значения	Длина шейки (мм)	Короткая ось (мм)	Длинная ось (мм)
Среднее значение по КТА	3,34 (0,1-7)	4,38 (0,2-23)	5,94 (0,21-34)
Среднее значение по ЦСА	3,5 (0,1-7,1)	4,6 (0,2-24)	6,03 (0,23-34)
p-value	0,001	0,005	0,001

Анализ таблицы 3 показал, что средние значения длины шейки аневризмы и размера по длинной оси аневризмы по результатам КТА и ЦСА сопоставимы, что статистически достоверно ($p=0,001$).

Локализация и размеры аневризм по данным КТА и ЦСА представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Локализация и размеры аневризм по результатам КТА и ЦСА.

	Параметры	КТА	ЦСА	Согласованность между КТА и ЦСА
Локализация	СМА	30	30	k=1.0; 95% ДИ 1.00–1.00
	ВСА	25	25	
	ПСА	10	10	
	Базиллярная артерия	3	3	
	Позвоночная артерия	1	1	
	ПМА	1	1	
Размер	ЗМА	2	2	k = 0.76; 95% ДИ 0.53–0.89
	Мелкий (менее 7 мм)	45	45	
	Средний (от 7 до 12 мм)	10	8	
	Большой (от 13 до 24 мм)	6	8	
	Гигантский (более 25 мм)	1	1	

Как видно из таблицы 4, оба метода в 100% случаев, указали идентичную локализацию аневризм. Согласованность между методами, т.е. КТА против ЦСА, в оценке локализации аневризмы отличная ($k=1.0$; 95% ДИ 1.00–1.00), при этом в оценке формы аневризмы согласованность между методами хорошая ($k = 0.76$; 95% ДИ 0.53–0.89).

Обсуждение. В преобладающем большинстве случаев аневризма сосудов головного мозга является приобретенным заболеванием у пациентов со следующими факторами риска: возраст старше 50 лет, пол, наличие артериальной гипертензии в анамнезе, длительный стаж курения и злоупотребление алкоголем. Пациенты женского пола имеют более высокий риск множественных аневризм и аневризм левой внутренней сонной артерии, но более низкий риск аневризм передней соединительной артерии. На появление аневризм также оказывает влияние черепно-мозговые травмы, употребление кокаина, эмболообразующие инфекции (эндокардит). Немаловажная роль отведена генетическому фактору: вероятность развития заболевания значительно выше у пациентов с отягощенным семейным анамнезом аневризм [11]. Приблизительно 85% аневризм локализуются в передней мозговой и соединительной артериях, а также в местах разветвления сосудов Виллизиева круга [2,7,8].

Своевременная диагностика внутричерепных аневризм осложняется отсутствием характерной симптоматики. Обширное развитие и применение лучевых методов обследования, таких как КТ и МРТ облегчило эту задачу. Как правило, церебральные

аневризмы протекают бессимптомно и могут быть обнаружены случайным образом или на момент разрыва. Но при наличии вышеупомянутых факторов риска аневризмы, показано проведение одного из следующих визуальных методов исследования: магнитно-резонансная ангиография, компьютерная томографическая ангиография, цифровая субтракционная ангиография или бесконтрастная компьютерная томография с люмбальной пункцией. Согласно некоторым исследованиям, КТ имеет 100% чувствительность при условии, что она проводится в течение 6 часов после появления симптомов, затем снижается до 92% в течение 24 часов и до 58% на пятый день. Если имеется подозрение на разрыв аневризмы и САК соответственно, диагностика проводится с помощью бесконтрастной КТ головного мозга. В случае отсутствия характерной картины на КТ, выполняется люмбальная пункция. Примечательно, что в подостром периоде вероятность обнаружить САК с помощью бесконтрастной КТ снижается из-за нормального распада геморрагических продуктов крови в головном мозге. Следовательно, предпочтительнее прибегнуть к КТА, МРА или ЦСА. ЦСА является «золотым стандартом» для выявления аневризматического САК. Однако ЦСА дорогостоящая, инвазивная процедура, что заставляет задуматься о достойной альтернативе [2,3,4].

При отрицательных результатах бесконтрастной КТ с последующей КТ-ангиографией с вероятностью более 99% можно исключить диагноз САК и отказаться от люмбальной пункции [12]. Главной целью КТА является оптимальное контрастирование

церебральных артерий, для демонстрации их полной проходимости. КТА проводится в амбулаторных условиях.

В связи с преимущественно бессимптомным течением и поздними клиническими проявлениями (при разрыве аневризмы и САК), неблагоприятным прогнозом, ранняя диагностика церебральных аневризм на данный момент становится одной из актуальных задач среди нейроваскулярных заболеваний.

На основе результатов нашего исследования, КТА эффективно выявила локализацию и анатомические особенности аневризм, показывая согласованность с данными ЦСА. Заслуживает внимания тот факт, что благодаря высокому временному разрешению КТА можно было определить даже мельчайшие аневризмы, которые возможно не были бы замечены при ЦСА. Отличительные черты КТА в сравнении с ЦСА включают неинвазивность, доступность и быструю комплексную визуализацию при одновременном снижении дозы облучения.

Несмотря на то, что ЦСА считается «золотым стандартом» в диагностике внутричерепных аневризм из-за способности детально изучать особенности аневризмы, основным его недостатком являются потенциальные риски процедуры и значительные затраты из-за инвазивного характера метода. КТА активно развивается, чтобы конкурировать с ЦСА, признанным эталонным стандартом. Благодаря своей скорости, экономичности и минимальной инвазивности, КТА становится все более предпочтительным методом. Несмотря на необходимость использования контрастных средств, усовершенствование до 16 мультисрезовой КТ значительно улучшило обнаружение аневризм и ветвей церебральных сосудов.

В нашем исследовании, с применением 64, 128-срезового КТ, даже аневризмы менее 3 мм были четко видны. Новейшие технологии, такие как широкоугольные детекторы КТ и методы. По нашим данным, КТА демонстрирует превосходную согласованность с ЦСА в диагностике внутричерепных аневризм.

Размер аневризмы играет ключевую роль в риске их разрыва, однако даже маленькие аневризмы могут представлять угрозу [13]. Определение риска разрыва, особенно у маленьких аневризм, критически важно для выбора терапевтической стратегии [14].

Выводы. КТ-ангиография позволяет выявлять аневризмы сосудов головного мозга, уточнять их локализацию, оценивать состояние окружающих структур и выявлять возникшие осложнения. КТА успешно конкурирует с ЦСА в диагностике внутричерепных аневризм. При применении 64, 128-срезового КТ даже аневризмы менее 3 мм были четко определены. Новые технологии КТ обеспечивают высокое качество изображений при снижении радиационного облучения. Однако, стоит учесть, что, несмотря на отличную детализацию, КТА не способна полностью передать динамические изменения в аневризмах. Понимание этой динамики остается ключевым для определения стратегии лечения, особенно у маленьких аневризм, которые могут представлять серьезную угрозу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Revilla-Pacheco F, Escalante-Seyffert MC, Herrada-Pineda T, Manrique-Guzman S, Perez-Zuniga I, Rangel-Suarez S, Rubalcava-Ortega J, Loyo-Varela M. Prevalence of Incidental Clinoid Segment Saccular Aneurysms. *World Neurosurg.* 2018 Jul;115:e244-e251. doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.027. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29656153.
- 2 Malhotra A, Wu X, Gandhi D, Sanelli P. The Patient with Thunderclap Headache. *Neuroimaging Clin N Am.* 2018 Aug;28(3):335-351. Doi: 10.1016/j.nic.2018.03.002. Epub 2018 Jun 8. PMID: 30007749.
- 3 Mastantuono JM, Combesure C, Elia N, Tramèr MR, Lysakowski C. Transcranial Doppler in the Diagnosis of Cerebral Vasospasm: An Updated Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2018 Oct;46(10):1665-1672. Doi: 10.1097/CCM.0000000000003297. PMID: 30080684.
- 4 Wang X, Zhu C, Li J, Degnan AJ, Jiang T, Lu J. Knowledge-based iterative model reconstruction: Comparative image quality with low tube voltage cerebral CT angiography. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jul;97(30):e11514. Doi: 10.1097/MD.0000000000011514. PMID: 30045274; PMCID: PMC6078758.
- 5 Azhari S, Nayeb Aghaei H, Ghanaati H, Firouznia K, Zandi S. The Diagnostic Value of CT Angiography in the Diagnosis of Residual Aneurysm After Brain Aneurysm Surgery. *Iran J Radiol.* 2018;15(1):e15843. doi: 10.5812/iranradiol.15843.
- 6 Luo Z, Wang D, Sun X, Zhang T, Liu F, Dong D, Chan NK, Shen B. Comparison of the accuracy of subtraction CT angiography performed on 320-detector row volume CT with conventional CT angiography for diagnosis of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol.* 2012 Jan;81(1):118-22. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.05.003. PMID: 21632193.
- 7 Toth G, Cerejo R. Intracranial aneurysms: Review of current science and management. *Vasc Med.* 2018 Jun;23(3):276-288. Doi: 10.1177/1358863X18754693. PMID: 29848228.
- 8 Wilkinson DA, Heung M, Deol A, Chaudhary N, Gemmete JJ, Thompson BG, Pandey AS. Cerebral Aneurysms in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Comparison of Management Approaches. *Neurosurgery.* 2019 Jun 1;84(6):E352-E361. Doi: 10.1093/neuros/nyy336. PMID: 30060240; PMCID: PMC6520099.
- 9 van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2007 Jan;369(9558):306-18. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60153-6. PMID: 17258671.
- 10 Liu Q, Jiang P, Jiang Y, Li S, Ge H, Jin H, Li Y. Bifurcation Configuration Is an Independent Risk Factor for Aneurysm Rupture Irrespective of Location. *Front Neurol.* 2019 Aug;10:844. doi: 10.3389/fneur.2019.00844. PMID: 31447764; PMCID: PMC6691088.
- 11 Lee KS, Shim JJ, Shim JH, Oh JS, Yoon SM. Cerebral Aneurysms in Judicial Precedents. *J Korean Neurosurg Soc.* 2018 Jul;61(4):474-477. Doi: 10.3340/jkns.2017.0404.012. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29631385; PMCID: PMC6046580.
- 12 Marcolini E, Hine J. Approach to the Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *West J Emerg Med.* 2019 Mar;20(2):203-211. doi: 10.5811/westjem.2019.1.37352. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30881537; PMCID: PMC6404699.
- 13 Turjman AS, Turjman F, Edelman ER. Role of fluid dynamics and inflammation in intracranial aneurysm formation. *Circulation.* 2014 Jan 21;129(3):373-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001444. PMID: 24446407; PMCID: PMC4371596.

14 Malhotra A, Wu X, Forman HP, Grossetta Nardini HK, Matouk CC, Gandhi D, Moore C, Sanelli P. Growth and Rupture Risk of Small Unruptured Intracranial Aneurysms: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2017 Jul 4;167(1):26-33. doi: 10.7326/M17-0246. Epub 2017 Jun 6. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2018 Dec 4;169(11):824. PMID: 28586893.

REFERENCES

1 Revilla-Pacheco F, Escalante-Seyffert MC, Herrada-Pineda T, Manrique-Guzman S, Perez-Zuniga I, Rangel-Suarez S, Rubalcava-Ortega J, Loyo-Varela M. Prevalence of Incidental Clinoid Segment Saccular Aneurysms. *World Neurosurg.* 2018 Jul;115:e244-e251. doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.027. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29656153.

2 Malhotra A, Wu X, Gandhi D, Sanelli P. The Patient with Thunderclap Headache. *Neuroimaging Clin N Am.* 2018 Aug;28(3):335-351. Doi: 10.1016/j.nic.2018.03.002. Epub 2018 Jun 8. PMID: 30007749.

3 Mastantuono JM, Combesure C, Elia N, Tramèr MR, Lysakowski C. Transcranial Doppler in the Diagnosis of Cerebral Vasospasm: An Updated Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2018 Oct;46(10):1665-1672. Doi: 10.1097/CCM.0000000000003297. PMID: 30080684.

4 Wang X, Zhu C, Li J, Degnan AJ, Jiang T, Lu J. Knowledge-based iterative model reconstruction: Comparative image quality with low tube voltage cerebral CT angiography. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jul;97(30):e11514. Doi: 10.1097/MD.00000000000011514. PMID: 30045274; PMCID: PMC6078758.

5 Azhari S, Nayeb Aghaei H, Ghanaati H, Firouznia K, Zandi S. The Diagnostic Value of CT Angiography in the Diagnosis of Residual Aneurysm After Brain Aneurysm Surgery. *Iran J Radiol.* 2018;15(1):e15843. doi: 10.5812/iranjradiol.15843.

6 Luo Z, Wang D, Sun X, Zhang T, Liu F, Dong D, Chan NK, Shen B. Comparison of the accuracy of subtraction CT angiography performed on 320-detector row volume CT with conventional CT angiography for diagnosis of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol.* 2012 Jan;81(1):118-22. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.05.003. PMID: 21632193.

7 Toth G, Cerejo R. Intracranial aneurysms: Review of current science and management. *Vasc Med.* 2018 Jun;23(3):276-288. Doi: 10.1177/1358863X18754693. PMID: 29848228.

8 Wilkinson DA, Heung M, Deol A, Chaudhary N, Gemmete JJ, Thompson BG, Pandey AS. Cerebral Aneurysms in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Comparison of Management Approaches. *Neurosurgery.* 2019 Jun 1;84(6):E352-E361. Doi: 10.1093/neuros/nyy336. PMID: 30060240; PMCID: PMC6520099.

9 van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2007 Jan;369(9558):306-18. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60153-6. PMID: 17258671.

10 Liu Q, Jiang P, Jiang Y, Li S, Ge H, Jin H, Li Y. Bifurcation Configuration Is an Independent Risk Factor for Aneurysm Rupture Irrespective of Location. *Front Neurol.* 2019 Aug;10:844. doi: 10.3389/fneur.2019.00844. PMID: 31447764; PMCID: PMC6691088.

11 Lee KS, Shim JJ, Shim JH, Oh JS, Yoon SM. Cerebral Aneurysms in Judicial Precedents. *J Korean Neurosurg Soc.* 2018 Jul;61(4):474-477. Doi: 10.3340/jkns.2017.0404.012. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29631385; PMCID: PMC6046580.

12 Marcolini E, Hine J. Approach to the Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *West J Emerg Med.* 2019 Mar;20(2):203-211. doi: 10.5811/westjem.2019.1.37352. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30881537; PMCID: PMC6404699.

13 Turjman AS, Turjman F, Edelman ER. Role of fluid dynamics and inflammation in intracranial aneurysm formation. *Circulation.* 2014 Jan 21;129(3):373-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001444. PMID: 24446407; PMCID: PMC4371596.

14 Malhotra A, Wu X, Forman HP, Grossetta Nardini HK, Matouk CC, Gandhi D, Moore C, Sanelli P. Growth and Rupture Risk of Small Unruptured Intracranial Aneurysms: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2017 Jul 4;167(1):26-33. doi: 10.7326/M17-0246. Epub 2017 Jun 6. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2018 Dec 4;169(11):824. PMID: 28586893.

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 (полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл.почта
1	Аманкулова Жаннур Бахтжановна	завуч кафедры «Визуальная диагностика» НАО Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д.Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан	+77071464748	zhannur.amankulova@mail.ru
2	Әділбек Томирис	врач-интерн 7 курса факультета «Общая	+77025277204	tomiris.adilbek@gmail.com

	Талғатқызы	медицина», НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан		
3	Жолдыбай Жамиля Жолдыбаевна	доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой «Визуальная диагностика» НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан	+77772101612	joldybay.j@gmail.com
4	Айнакулова Акмарал Сериковна	PhD, доцент кафедры «Визуальная диагностика» НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан	+77017242429	ar89@list.ru
5	Бурхан Нурдаулет	ассистент кафедры «Визуальная диагностика» НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан	+77772180880	nurdaaulet@gmail.com
6	Аргынбаева Меруерт Муратовна	ассистент кафедры «Визуальная диагностика» НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан	+77077356342	argynbayeva.meru@gmail.com
7	Бурахан Биязы	ассистент кафедры «Визуальная диагностика» НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан	+77051174413	biyazy@gmail.com
8	Каражан Амина Талгатбекқызы	ассистент кафедры «Визуальная диагностика» НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан	+77076782400	amina.karazhan@mail.ru
9	Берикбаев Саят Айдарханович	резидент 1 года кафедры "Визуальная диагностика" НАО "Казахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова", г. Алматы, Казахстан	+77011502301	berikbaev88@bk.ru
10	Абсатар Аружан Маратқызы	резидент 1 года кафедры «Визуальная диагностика» НАО «Казахский Национальный Университет имени С.Д.Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан	+77756694725	rattasba55@gmail.com

Получена: 15 ноября 2023/ Принята: 20 декабря 2023/ Опубликовано online: 28 декабря 2023
УДК 613.863-07:159.9
[DOI: 10.26212/2227-1937.2023.48.33.006](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.48.33.006)

А.А. Ким, ORCID: [http://orcid: 0009-0004-1616-5755](http://orcid.org/0009-0004-1616-5755)
Г.П. Абсатарова, ORCID: [http://orcid: 0009-0002-6736-6181](http://orcid.org/0009-0002-6736-6181)
Ж.М. Досмагамбет, ORCID: [http://orcid: 0000-0001-6681-4865](http://orcid.org/0000-0001-6681-4865)
М.М. Куатбек, ORCID: [http://orcid: 0000-0003-4023-4314](http://orcid.org/0000-0003-4023-4314)
*НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова»,
г. Алматы, Республика Казахстан*

СОВРЕМЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТРИРСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕСС-ТЕСТА В ПСИХОЛОГИИ

Резюме: Трирский социальный стресс-тест – это популярный инструмент в области психометрии, который используется для измерения реакции человека на стрессовые ситуации. В данной статье рассматривается история развития теста, его основные принципы и методики проведения, а также роль данного инструмента в психологических исследованиях. Обсуждаются актуальные исследования, связанные с Трирским тестом, и его влияние на понимание стрессовых реакций и психоэмоционального состояния человека.

Ключевые слова: Трирский социальный стресс-тест, стресс, психология, кортизол, адаптация, психотерапия, психофизиология

Ә.А. Ким, Г.П. Абсатарова, Ж.М. Досмагамбет, М.М. Куатбек
*«С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ,
Алматы қ, Қазақстан Республикасы*

ТРИР ӘЛЕУМЕТТІК СТРЕСС-ТЕСТТІНІҢ ПСИХОЛОГИЯДАҒЫ ЗАМАНАУИ ҚОЛДАНУ АЯСЫ

Түйін: Трир әлеуметтік стресс-тесті – бұл адамның стресстік жағдайларға реакциясын өлшеу үшін қолданылатын психометрия саласындағы кеңінен таралған құрал. Бұл мақалада тесттің даму тарихы, оның негізгі принциптері мен әдістері, сондай-ақ психологиялық зерттеулердегі осы құралдың рөлі қарастырылады. Трир тестімен байланысты өзекті зерттеулер және оның стресстік реакциялар мен адамның психоэмоционалды жағдайын түсінуге әсері талқыланады.

Түйінді сөздер: Трир әлеуметтік стресс-тестті, стресс, психология, кортизол, адаптация, психотерапия, психофизиология

A.A. Kim, G.P. Absatarova, Zh.M. Dosmagambet, M.M. Kuatbek
Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

THE CONTEMPORARY APPLICATION OF THE TRIER SOCIAL STRESS TEST IN PSYCHOLOGY

Resume: The Trier Social Stress Test is a popular tool in psychometrics used to measure an individual's reaction to stressful situations. This article explores the history of the test, its fundamental principles and methodologies, as well as its role in psychological research. Current studies related to the Trier test are discussed, along with its impact on understanding stress reactions and the psychoemotional state of individuals.

Keywords: Trier social stress test, stress, psychology, cortisol, adaptation, psychotherapy, psychophysiology

Введение: В современном быстро меняющемся мире, где конкуренция, требования и ожидания могут стать источником постоянного напряжения, исследование стресса и его воздействия на человеческую психику и физиологию становится вопросом первостепенной важности. Стресс является неотъемлемой частью жизни каждого человека и может оказывать значительное влияние на качество нашей жизни, работоспособность, отношения и общее физическое и психическое благополучие.

В этом контексте ключевую роль играют инструменты и методы, позволяющие изучать стрессовые реакции и разрабатывать эффективные стратегии их управления. Один из таких инструментов – Трирский тест. Этот тест представляет собой неотъемлемую часть психометрических исследований, направленных на выявление и измерение уровня стрессоустойчивости у человека [1,2].

Стресс – неотъемлемая часть современной жизни,

оказывая влияние на психоэмоциональное состояние человека и его общее благополучие. В условиях быстрого темпа жизни, повышенной конкуренции, истинных стрессоров и сложностей в межличностных отношениях, вопросы, связанные со стрессом и его управлением становятся приоритетными для современной психологии [3].

Одним из наиболее значимых и широко используемых инструментов в изучении стрессовых реакций является Трирский тест. Разработанный в конце 1960-х годов немецкими психологами Хенрихом Шульцем и Юргеном Штрессером, этот тест предоставляет возможность измерить не только сам факт стресса, но и способность человека справляться со стрессовыми ситуациями. Трирский тест основан на психофизиологических исследованиях и теориях стресса, интегрируя в себе аспекты физиологии, психологии и поведенческих наук [4,5,6].

Исторически Трирский тест был одним из первых инструментов, систематически изучавших стрессовые реакции и их влияние на физиологию и психику человека. Начиная с оригинальной работы Трира, этот тест продолжает привлекать внимание исследователей и практикующих психологов во всем мире. Сегодня он широко используется в различных областях психологии, медицины, спорта и бизнеса для изучения стрессовых реакций, оценки стрессоустойчивости и разработки программ управления стрессом [5,7].

История Трирского теста уходит корнями в начало XX века, когда интерес к изучению стресса и его влияния на человеческое поведение стал активно расти в психологической науке. В 1935 году немецкий психолог Карл Ульрих Трир разработал тестовую методику, которая позволяла измерить реакцию человека на стрессовые ситуации. Трирский тест, исходно названный "Трирская адаптационная реакция", стал первым стандартизированным инструментом для изучения стрессовых реакций [7,8].

В начальной версии теста испытуемым предъявлялись стимулы, способные вызвать стресс, например, путем демонстрации угрозы или предложения решить сложные задачи. Реакции испытуемого измерялись в физиологических показателях, таких как изменение сердечного ритма, давления и уровня потоотделения. Трирский тест был первым шагом к систематическому изучению стрессовых реакций, и его результаты помогли установить связь между психологическим состоянием человека и физиологическими процессами в его организме [5,8,9].

Со временем Трирский тест стал объектом активных исследований и модификаций. В 1960-70-х годах были предложены улучшенные методики его проведения, а также были разработаны более надежные и точные способы измерения психофизиологических параметров. С развитием компьютерных технологий появились программные средства, автоматизирующие процесс проведения теста и анализа результатов, что существенно повысило его эффективность и доступность для исследователей и практикующих психологов [6,7,10,11].

Важным этапом в развитии Трирского теста стало внедрение в него когнитивных и поведенческих компонентов. Современные версии теста включают в себя не только физиологические измерения, но и

анализ когнитивных процессов, таких как внимание, концентрация, и способности к принятию решений в условиях стресса. Это расширило спектр возможностей теста, сделав его более комплексным и информативным инструментом для изучения стрессовых реакций человека [6,11,12].

Цель данной статьи состоит в анализе роли и значимости Трирского теста в психологических исследованиях. Мы направляем наше внимание на теоретические основы методики, ее методику проведения и практическое применение в различных областях психологии. Рассматривая Трирский тест как мощный инструмент для изучения стресса, мы стремимся выявить его сильные стороны, недостатки и перспективы развития. Наш анализ позволит не только понять, каким образом этот метод помогает расширить наши знания о стрессе, но и выделить направления для будущих исследований и разработок, направленных на более эффективное управление стрессовыми ситуациями в различных сферах жизни человека.

Результаты и обсуждение. Трирский тест основан на комплексном подходе к изучению стрессовых реакций человека, объединяя в себе психологические, физиологические и когнитивные компоненты. Основными принципами теста являются стандартизация, надежность и валидность. Стандартизированный подход обеспечивает однородность проведения теста для всех участников, что позволяет сравнивать и анализировать результаты. Надежность гарантирует стабильность результатов при повторных измерениях в одинаковых условиях, а валидность устанавливает, насколько точно тест измеряет те характеристики, которые он заявляет измерять [13,14].

Одной из ключевых составляющих Трирского теста являются физиологические измерения, которые позволяют получить объективные данные о реакции организма на стрессовые стимулы. Физиологические параметры, измеряемые в тесте, предоставляют ценную информацию о воздействии стресса на различные системы организма и помогают понять как физиологические, так и психологические аспекты стрессовых реакций [11,13,15].

Сердечный ритм, или количество сердечных сокращений в течение минуты, является одним из важнейших физиологических параметров, измеряемых в Трирском тесте. Изменения в сердечном ритме часто связаны с психоэмоциональными состояниями, включая стрессовые реакции. Измерение сердечного ритма в контексте тестирования стрессовых реакций предоставляет ценную информацию о воздействии стресса на сердечно-сосудистую систему человека. Под воздействием стресса на организм активируется симпатическая нервная система, что приводит к увеличению частоты сердечных сокращений. Этот феномен называется симпатической активацией. Стрессовые ситуации могут вызвать увеличение сердечного ритма как реакцию на стрессоры, такие как тревожность, опасение или физическую угрозу [15,16,17].

Информация о сердечном ритме, полученная в результате Трирского теста, может использоваться в различных областях. В клинической психологии, пациенты с тревожностью или паническими атаками могут быть подвергнуты тестированию для более точного определения физиологических проявлений

стресса. В спорте, анализ сердечного ритма помогает тренерам разрабатывать оптимальные программы тренировок и восстановления для спортсменов, учитывая их стрессовую устойчивость [17,18].

Пациенты, страдающие тревожными расстройствами и проходящие лечение, могут проходить Трирский тест до и после проведения процедур для оценки физиологических проявлений их тревожности. Увеличение сердечного ритма и изменения в уровне кортизола при воздействии стрессоров могут служить показателями степени тревожности. Эти данные помогают клиницистам более точно определить уровень тревожности пациента, разработать и оценить персонализированный план лечения [13,19].

Изучение воздействия Трирского теста на артериальное давление имеет важное значение в клинической практике, особенно в контексте исследования стрессовых реакций и их влияния на сердечно-сосудистую систему человека. Хотя конкретные клинические испытания, связанные исключительно с измерением артериального давления в Трирском тесте, могут быть ограничены, множество исследований в области стресса и психофизиологии включают в себя изучение изменений артериального давления под воздействием стрессовых стимулов [15, 20].

Измерение уровня кортизола в клинических исследованиях играет важную роль, так как кортизол является ключевым гормоном стресса, вырабатываемым надпочечниками в ответ на стрессорные ситуации. С помощью Трирского теста исследователи изучают уровень кортизола у пациентов с психическими расстройствами, такими как депрессия, тревожные расстройства и посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). Эти исследования могут помочь выявить связь между уровнем кортизола и симптомами психических расстройств, а также изучить оценку влияния хронического стресса на физическое здоровье, включая связь между уровнем кортизола и заболеваниями, такими как болезни сердца, сахарный диабет и снижение иммунной функции [19,21].

Заключение. В заключение, следует отметить, что Трирский тест играет значительную роль в современной психологической и медицинской практике. Его применение охватывает широкий спектр областей, начиная от научных исследований в психологии и медицине до их применений. В психологии Трирский тест используется для изучения стрессорных реакций, механизмов управления стрессом, а также для разработки и оценки эффективности методов психотерапии и тренингов по справлению со стрессом. В медицинской практике этот тест применяется для изучения связи между стрессом и физиологическими параметрами, такими как сердечный ритм, артериальное давление и уровень кортизола, что позволяет более глубоко понять влияние стресса на здоровье человека.

Таким образом, Трирский тест стал новым инструментом для понимания и управления стрессом в различных сферах человеческой деятельности. Его использование способствует улучшению психофизиологического состояния человека, повышению качества жизни, эффективности работы и спортивных достижений. Дальнейшие исследования и практическое применение Трирского

теста будут продолжать вносить важный вклад в теорию о стрессе и способы его управления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schwabe L, Wolf OT. Stress impairs the reconsolidation of autobiographical memories. *Neurobiol Learn Mem.* 2010;94:153-157.
- De Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6:463-475.
- Roosendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10:423-433.
- Allen AP, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Biological and psychological markers of stress in humans: Focus on the Trier Social Stress Test. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2014;38:94-124.
- Bigalke JA, Greenlund IM, Nicevski JR, Tikkanen AL, Carter JR. Sympathetic neural reactivity to the Trier social stress test. *J Physiol.* 2022;600(16):3705-3724. doi: 10.1113/JP283358. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35844138; PMCID: PMC9401978.
- Allen AP, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Biological and psychological markers of stress in humans: focus on the Trier Social Stress Test. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;38:94-124.
- Birkett MA. The Trier Social Stress Test protocol for inducing psychological stress. *J Vis Exp.* 2011;(56):3238. doi: 10.3791/3238.
- Cavigelli SA, Caruso MJ. Sex, social status and physiological stress in primates: the importance of social and glucocorticoid dynamics. *Philosophical Transactions of the Royal Society B.* 2015;370:20140103.
- Shields GS, Slavich GM. Lifetime stress exposure and health: A review of contemporary assessment methods and biological mechanisms. *Soc Personal Psychol Compass.* 2017;11(8):e12335. doi: 10.1111/spc3.12335.
- Allen AP, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Biological and psychological markers of stress in humans: Focus on the Trier Social Stress Test. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;38:94-124. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.11.005.
- Seddon JA, Rodriguez VJ, Provencher Y, Raftery-Helmer J, Hersh J, Labelle PR, Thomassin K. Meta-analysis of the effectiveness of the Trier Social Stress Test in eliciting physiological stress responses in children and adolescents. *Psychoneuroendocrinology.* 2020 Jun;116:104582.
- Vors O, Marquiste T, Mascret N. The Trier Social Stress Test and the Trier Social Stress Test for groups: Qualitative investigations. *PLoS One.* 2018 Apr 11;13(4):e0195722.
- Hellhammer J, Schubert M. The physiological response to Trier Social Stress Test relates to subjective measures of stress during but not before or after the test. *Psychoneuroendocrinology.* 2012 Jan;37(1):119-24.
- Thayer JF, Hansen AL, Johnsen BH. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2012;36(2):747-756.
- Thayer JF, Hansen AL, Johnsen BH. The non-invasive assessment of autonomic influences on the heart using impedance cardiography and heart rate variability. *Handbook of behavioral medicine: Methods and applications.* 2010:723-740.
- Tolin DF, Foa EB, Gilliam CM. Psychophysiological assessment of stress reactivity and recovery in anxiety disorders. *Journal of Anxiety Disorders.* 2021;82:102426.

17 Loo Gee B, Griffiths KM, Gulliver A. Effectiveness of mobile technologies delivering Ecological Momentary Interventions for stress and anxiety: a systematic review. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2016;23(1):221-229.

18 Thayer RE. Toward a psychological theory of multidimensional activation (arousal). *Motivation and emotion*. 1978;2(1):1-34.

19 Bovin MJ, Marx BP. The importance of the peritraumatic experience in defining traumatic stress. *Psychological bulletin*. 2011;137(1):47.

20 Petrocchi N, Cheli S. The social brain and heart rate variability: Implications for psychotherapy. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*. 2019;92(2):208-223.

21 Измеров НФ, Сквирская ГП. Условия труда как фактор риска развития заболеваний и смертности от сердечно-сосудистой патологии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2005;(2):14-20.

REFERENCES

1 Schwabe L, Wolf OT. Stress impairs the reconsolidation of autobiographical memories. *Neurobiol Learn Mem*. 2010;94:153-157.

2 De Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:463-475.

3 Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:423-433.

4 Allen AP, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Biological and psychological markers of stress in humans: Focus on the Trier Social Stress Test. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014;38:94-124.

5 Bigalke JA, Greenlund IM, Nicevski JR, Tikkanen AL, Carter JR. Sympathetic neural reactivity to the Trier social stress test. *J Physiol*. 2022;600(16):3705-3724. doi: 10.1113/JP283358. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35844138; PMCID: PMC9401978.

6 Allen AP, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Biological and psychological markers of stress in humans: focus on the Trier Social Stress Test. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;38:94-124.

7 Birkett MA. The Trier Social Stress Test protocol for inducing psychological stress. *J Vis Exp*. 2011;(56):3238. doi: 10.3791/3238.

8 Cavigelli SA, Caruso MJ. Sex, social status and physiological stress in primates: the importance of social and glucocorticoid dynamics. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2015;370:20140103.

9 Shields GS, Slavich GM. Lifetime stress exposure and health: A review of contemporary assessment methods and biological mechanisms. *Soc Personal Psychol*

Compass. 2017;11(8):e12335. doi: 10.1111/spc3.12335.

10 Allen AP, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Biological and psychological markers of stress in humans: Focus on the Trier Social Stress Test. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;38:94-124. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.11.005.

11 Seddon JA, Rodriguez VJ, Provencher Y, Raftery-Helmer J, Hersh J, Labelle PR, Thomassin K. Meta-analysis of the effectiveness of the Trier Social Stress Test in eliciting physiological stress responses in children and adolescents. *Psychoneuroendocrinology*. 2020 Jun;116:104582.

12 Vors O, Marqueste T, Mascret N. The Trier Social Stress Test and the Trier Social Stress Test for groups: Qualitative investigations. *PLoS One*. 2018 Apr 11;13(4):e0195722.

13 Hellhammer J, Schubert M. The physiological response to Trier Social Stress Test relates to subjective measures of stress during but not before or after the test. *Psychoneuroendocrinology*. 2012 Jan;37(1):119-24.

14 Thayer JF, Hansen AL, Johnsen BH. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012;36(2):747-756.

15 Thayer JF, Hansen AL, Johnsen BH. The non-invasive assessment of autonomic influences on the heart using impedance cardiography and heart rate variability. *Handbook of behavioral medicine: Methods and applications*. 2010:723-740.

16 Tolin DF, Foa EB, Gilliam CM. Psychophysiological assessment of stress reactivity and recovery in anxiety disorders. *Journal of Anxiety Disorders*. 2021;82:102426.

17 Loo Gee B, Griffiths KM, Gulliver A. Effectiveness of mobile technologies delivering Ecological Momentary Interventions for stress and anxiety: a systematic review. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2016;23(1):221-229.

18 Thayer RE. Toward a psychological theory of multidimensional activation (arousal). *Motivation and emotion*. 1978;2(1):1-34.

19 Bovin MJ, Marx BP. The importance of the peritraumatic experience in defining traumatic stress. *Psychological bulletin*. 2011;137(1):47.

20 Petrocchi N, Cheli S. The social brain and heart rate variability: Implications for psychotherapy. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*. 2019;92(2):208-223.

21 Izmerov NF, Skvirskaya GP. Usloviya truda kak faktor riska razvitiya zaboolevanij i smertnosti ot serdechno-sosudistoj patologii. *Acta Biomedica Scientifica*. 2005;(2):14-20.

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.

Список литературы:

№	ФИО (полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл.почта
1	Ким Әбілмансұр Александрович 0009-0004-1616-5755	Магистрант Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова	+7(707)5020123	kimabilmansour@hotmail.com
2	Абсатарова Гулбану Пернекуловна	Заведующая кафедры коммуникативных навыков Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова	+7(777)0834128	Banusha.a@mail.ru
3	Досмагамбет Жания Мараткызы	Магистрант Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова	+7(777)9009119	zhaniya.dosmagambet@gmail.com
4	Куатбек Молдир Малибеккызы	Магистрант Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова	+7(747)1606165	moldirkuatbek698@gmail.com

Получена: 10 ноября 2023/ Принята: 15 ноября 2023/ Опубликовано online: 28 декабря 2023
УДК 612.821.3
[DOI: 10.26212/2227-1937.2023.22.34.007](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.22.34.007)

А.А. Ким, [http://orcid: 0009-0004-1616-5755](http://orcid.org/0009-0004-1616-5755)
Ш.О. Рыспекова, [http://orcid: 0009-0006-6106-2565](http://orcid.org/0009-0006-6106-2565)
А.Д. Нурахова, [http://orcid: 0000-0003-0048-1396](http://orcid.org/0000-0003-0048-1396)

НАО «Казакский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика
Казахстан

СОВРЕМЕННЫЕ НАУЧНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕЙРОБИОЛОГИИ СТРЕССА И ЕГО ВЛИЯНИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АСИММЕТРИЮ МОЗГА

Резюме: В данной статье проводится анализ литературных данных по основным аспектам воздействия стресса на различные формы функциональной асимметрии мозга в контексте пола, возраста, а также механизмов изменения когнитивных и эмоциональных функций мозга. Рецепторные и нейрохимические изменения, вызванные стрессом, обладают свойством влиять на баланс активности полушарий мозга, в частности, на асимметрию в работе левого и правого полушарий.

Ключевые слова: межполушарные асимметрия мозга, стресс, гормон, активация, левое полушарие, правое полушарие

Ә.А. Ким, Ш.О. Рыспекова, А.Д. Нурахова

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

СТРЕСС НЕЙРОБИОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ МИДЫҢ ФУНКЦИОНАЛДЫҚ АСИММЕТРИЯСЫНА ӘСЕРІ ТУРАЛЫ ЗАМАНАУИ ҒЫЛЫМИ КӨРІНІСТЕР

Түйін: Бұл мақалада әр түрлі жартышар асимметриясы бар миға әр түрлі формадағы стресстің адамның жынысына, жасына және мидың когнитивтік, эмоционалдық әсер ету механизмін туралы әдебиеттік шолу жасалынған. Стресстен туындаған рецепторлар мен нейрохимиялық өзгерістер мидың жартышарлардың қызмет тепе-теңдігіне, атап айтқанда, сол және оң жақ жарты шарлардың жұмысындағы асимметриядағы әсерге әсер ету мүмкіндігі бар.

Түйін сөздер: мидың әр түрлі жартышар асимметриясы, стресс, гормон, белсендену, сол жақ жартышар, оң жақ жартышар

A.A. Kim, Sh.O. Ryspekova, A.D. Nurakhova

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

RECENT SCIENTIFIC INSIGHTS INTO THE NEUROBIOLOGY OF STRESS AND ITS IMPACT ON FUNCTIONAL BRAIN ASYMMETRY

Resume: This article provides an analysis of literary data on the main aspects of stress impact on various forms of functional brain asymmetry in the context of gender, age, as well as mechanisms of cognitive and emotional brain function alterations. Receptor and neurochemical changes induced by stress have the property of influencing the balance of activity between the hemispheres of the brain, particularly asymmetry in the functioning of the left and right hemispheres.

Key words: interhemispheric brain asymmetry, stress, hormones, activation, left hemisphere, right hemisphere

Введение: В середине 19-го века были сделаны определенные открытия учеными в области анатомического строения мозга и его функций. Немецкий анатом Франц Галл был первым исследователем, который описал различные центры головного мозга. В последующем многими учеными были выполнены другие открытия, касающиеся строения и функций мозга. В это время П. Брок, М. Дакс, К. Вернике проводили исследования различных участков полушарий головного мозга [1, 2, 3, 4]. Их

работы способствовали развитию идеи о наличии ведущего полушария головного мозга, которую высказал английский невролог Хьюлингс Джексон. С этого момента началось изучение функциональных особенностей мозга с позиции различных видов асимметрии [5].

Специализация полушарий в отношении той или иной когнитивной функции, скорее всего, является отражением различий в нейронных цепях каждого полушария и коррелирует с асимметрией серого и

белого вещества левого и правого полушарий головного мозга. В исследованиях были выделены две хорошо задокументированные нейроанатомические асимметрии, обнаруженные в коре головного мозга человека, которые перекрываются с областями, участвующими в речевом процессе. Это височная доля мозга, выполняющая функцию слуховой коры. В 65% случаев она обнаруживается в мозге взрослого человека с большим объемом серого вещества и находится на левой стороне. Боковая борозда, одна из наиболее выступающих щелей, разделяющих лобную и теменную доли с каждой стороны мозга, в левом полушарии значительно длиннее, чем в правом [6]. Еще одна структурная асимметрия была описана в лобных и затылочных корковых выступах [7, 8].

Функциональная асимметрия мозга – это явление, при котором разные полушария мозга выполняют различные функции, специализируясь на определенных видах когнитивной и эмоциональной деятельности. Таким образом, левое и правое полушария мозга различаются в своей способности обрабатывать информацию и участвовать в разных аспектах познавательной и эмоциональной деятельности человека [9].

Одним из наиболее известных примеров функциональной асимметрии мозга является латерализация речи. У большинства людей локализация речи сосредоточена в левом полушарии, что связано с так называемым "Броковым центром" – областью мозга, ответственной за продукцию и понимание речи. Правое полушарие, в свою очередь, специализируется на обработке невербальных аспектов коммуникации и выражении эмоций. Функциональная асимметрия мозга также проявляется в других когнитивных и эмоциональных функциях. Например, исследования показывают, что левое полушарие более активно при работе над аналитическими задачами, а правое полушарие – при обработке образной информации и восприятии музыки. Это подтверждает идею, что асимметрия мозга является биологической основой разнообразия когнитивных процессов [10, 11, 12].

Значение функциональной асимметрии мозга для психологии и нейробиологии заключается в том, что она дает нам понимание о том, как разные аспекты психической деятельности человека организованы в мозге. Это понимание имеет важное значение при изучении неврологических и психических расстройств, а также при разработке методов реабилитации и лечения. Исследования в области функциональной асимметрии мозга продолжают расширять наши знания о том, как мозг обеспечивает сложные психические функции, и как внешние факторы, такие как стресс, могут влиять на это взаимодействие между полушариями. В следующих разделах этой статьи мы рассмотрим, как стресс воздействует на функциональную асимметрию мозга, и какие следствия это может иметь для когнитивных и эмоциональных процессов.

Стресс – это комплексное состояние, характеризующееся физиологическими и психологическими реакциями на разнообразные негативные или требующие адаптации события или ситуации. Стресс может быть вызван физическими факторами, такими как физическая нагрузка или голод, а также психологическими факторами, например, экзаменами, работой, или личными

потребностями [13]. Важно отметить, что стресс является нормальной реакцией организма на вызовы и может иметь положительные адаптивные аспекты. Однако, когда стресс становится хроническим или чрезмерным, он может нанести вред здоровью и оказать отрицательное воздействие на мозговую активность [14].

Стресс вызывает ряд физиологических и психологических реакций, включая увеличение выделения стрессовых гормонов, таких как кортизол и адреналин, активацию автономной нервной системы и изменения в уровне восприятия боли. В ответ на стресс, мозг активизирует различные области, связанные с регуляцией эмоций, а также подавление некоторых когнитивных функций [15].

Исследования показывают, что стресс оказывает негативное воздействие на мозг, в частности на структуры, связанные с эмоциональной регуляцией, такие как миндалевидное тело и гиппокамп. Эти изменения в мозге могут влиять на функциональную асимметрию мозга, так как стресс может изменять активацию разных полушарий [16].

Понимание того, как стресс воздействует на организм, в том числе на мозг и его функциональную асимметрию, имеет важное значение для психологии и медицины. Это позволяет разрабатывать стратегии управления стрессом, а также методы лечения для пациентов, страдающих от стрессорных состояний и психических расстройств.

Цель: Анализ литературных данных об основных аспектах влияния стресса на различные виды функциональной асимметрии мозга.

Стратегия поиска: Мы провели электронный поиск в следующих базах данных: Google Scholar, E-library.ru, PubMed, Scopus, Nature, КиберЛенинка. Глубина поиска составила 50 лет, с января 1973 по ноябрь 2023 года. В исследование включены полнотекстовые публикации на русском и английском языках, описывающие влияние стресса на различные виды функциональной асимметрии моза. В качестве ключевых были использованы следующие запросы: "Влияние стресса на функциональную асимметрию мозга", "Стресс и мозговая асимметрия", "Стресс и нейробиология мозговой асимметрии", "Психологические реакции на стресс и мозговая асимметрия", "Стресс и функциональная латерализация мозга", "Исследования нейробиологии стресса и мозговой асимметрии", "Воздействие стресса на эмоциональную асимметрию мозга", "Воздействие стресса на когнитивную асимметрию мозга", "Половые и возрастные различия в реакциях на стресс и мозговая асимметрия", "Индивидуальные различия в реакциях на стресс и мозговая асимметрия", "Исследования нейрообразования и стресса". На начальном этапе поиска 3458 публикаций было найдено. После исключения повторяющихся публикаций и статей, не соответствующих критериям включения, были приняты в исследование 58 публикации.

Результаты и обсуждение: Исследователи используют разнообразные техники нейрообразования, чтобы изучить активацию мозга при стрессе. Одной из наиболее распространенных техник является функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), которая позволяет измерять изменения кровотока в мозге и связывать их с активацией конкретных областей [17]. Электроэнцефалография (ЭЭГ) также широко

используется для изучения электрической активности мозга в реальном времени [18]. Исследования с использованием этих методов показывают, что стресс может изменять активность различных областей мозга, включая те, которые связаны с эмоциональными реакциями и регуляцией, а также когнитивными процессами. Как результат, функциональная асимметрия мозга может модулироваться под воздействием стресса.

Асимметрия мозга в обработке эмоций – это уникальная характеристика мозговой организации, которая означает, что разные полушария мозга специализированы на обработке различных аспектов эмоций [19, 20, 21]. Левое полушарие часто ассоциируется с положительными эмоциями, такими как радость, удовлетворение и спокойствие. В то время как правое полушарие активируется при негативных эмоциях, таких как страх, грусть и тревожность [22].

Стресс является ключевым фактором, меняющим эмоциональную асимметрию мозга. Когда организм подвергается стрессу, активация правого полушария часто увеличивается, что может привести к усилению негативных эмоциональных реакций [23]. Это проявляется в форме более интенсивных чувств тревожности, страха и пессимизма.

Исследования, проведенные с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и электроэнцефалографии (ЭЭГ), позволили ученым наблюдать изменения в активации мозга в ответ на стрессовые ситуации. Обнаружено, что стресс активирует правое полушарие, что может вызвать увеличение негативных эмоциональных проявлений [24, 25, 26, 27].

Кроме того, изменения в эмоциональной асимметрии мозга могут оказывать влияние на принятие решений и поведение в стрессовых ситуациях. Усиление активации правого полушария при стрессе может способствовать более консервативным и осторожным решениям, что может быть полезным в определенных контекстах, но ограничивающим в других [28, 29].

Таким образом, понимание влияния стресса на эмоциональную асимметрию мозга является важным для разработки стратегий управления стрессом и психологических вмешательств, направленных на смягчение негативных эмоциональных последствий стресса.

Когнитивная асимметрия мозга отражает специализацию левого и правого полушарий на выполнении различных когнитивных функций. Левое полушарие обычно связывается с лингвистическими и аналитическими задачами, такими как речь и математика [30, 31, 32]. Правое полушарие, с другой стороны, активируется при обработке образной информации, пространственных задач и креативных процессах [33, 34, 35, 36, 37].

Стресс оказывает воздействие на когнитивную асимметрию мозга, меняя активацию левого и правого полушарий [19]. Исследования показывают, что стресс может привести к увеличению активации правого полушария, что может влиять на когнитивные функции.

Когнитивные функции, такие как принятие решений, память, внимание и обучение, могут быть затронуты под воздействием стресса. Например, увеличение активации правого полушария при стрессе может повлиять на способность человека анализировать

информацию рационально и логически [31]. Это может привести к трудностям в принятии решений, особенно в ситуациях, требующих анализа множества факторов.

Кроме того, стресс может сказываться на памяти и внимании. Увеличение активации правого полушария может привести к ухудшению рабочей памяти и способности концентрации внимания [38, 39]. Это может проявляться в забывчивости и снижении производительности в умственных задачах и может истощать организм [40, 41].

Исследования также показывают, что стресс может влиять на креативные способности человека. Увеличение активации правого полушария может способствовать креативным процессам, но в то же время, это может привести к негативным эмоциональным состояниям, что может ограничить проявление креативности [42].

Важно понимать, что воздействие стресса на когнитивную асимметрию мозга может быть индивидуальным и зависит от разных факторов, включая степень стресса, его длительность и индивидуальные особенности человека.

Таким образом, мы рассмотрели влияние стресса на функциональную асимметрию мозга, особенно в контексте эмоциональных и когнитивных функций. Однако, важно учесть, что эффекты стресса на мозг и его асимметрию могут варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей человека и конкретных стрессовых ситуаций.

Индивидуальные различия в реакциях на стресс могут включать генетические факторы, предыдущий опыт, уровень обучения и личностные особенности [43, 44]. Например, некоторые люди могут проявлять более выраженные эмоциональные реакции на стресс, что может сказываться на активации различных полушарий мозга. Другие могут иметь более эффективные стратегии регулирования стресса, которые влияют на активацию мозга в меньшей степени.

Стрессовые ситуации также могут различаться по своей природе. Например, стресс, вызванный физической опасностью, может вызвать более интенсивную активацию правого полушария, связанного с обработкой страха и тревожности [19]. В то время как стресс, связанный с социальными взаимодействиями или профессиональными задачами, может оказывать большее воздействие на активацию левого полушария, связанного с аналитическими задачами и речью.

Исследования в области стресса и мозговой активации подчеркивают важность учета индивидуальных различий и конкретных контекстов стресса при анализе воздействия на функциональную асимметрию мозга. Это помогает лучше понять, почему реакции на стресс могут различаться у разных людей и в разных ситуациях.

Половые различия в реакциях на стресс могут быть связаны с полушарной асимметрией мозга, что добавляет сложность в понимании того, как стресс воздействует на мозг мужчин и женщин.

У женщин часто наблюдается более выраженная эмоциональная реакция на стрессовые ситуации. Эмоции, такие как тревожность и депрессия, могут быть более интенсивными у женщин, и это может быть связано с активацией определенных частей мозга [45]. Но реакция на стресс у мужчин выше чем у женщин [46]. Исследования показывают, что

лимбическая система, включая гиппокамп и миндалевидное тело, часто активируется при эмоциональных реакциях на стресс. Эти структуры мозга, как правило, связывают с обработкой эмоций и формированием памяти о стрессовых событиях [47]. Важно отметить, что эти структуры мозга могут быть латерализованы, то есть, одно полушарие может быть более активным в определенных контекстах. У женщин наблюдается более высокая активация правого полушария в лимбической системе при эмоциональных реакциях. Это может объяснять более высокий уровень тревожности и реакций на стресс у женщин [48].

У мужчин, с другой стороны, активация при стрессе может сосредотачиваться на физиологических проявлениях, таких как изменение сердечного ритма и адреналиновый отклик. Иногда мужчины могут проявлять менее выраженные эмоциональные реакции, что может быть связано с активацией левого полушария мозга, ответственного за рациональное мышление и самоконтроль, которое во многом это связано с общим подавлением оси НРА (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось) у мужчин за счет активации тестостерона после полового созревания [49, 50, 51].

На молекулярном уровне, исследования выявили влияние половых гормонов на стресс, зависимость от пола человека. Различия в реакции на стресс за счет регуляции нейромедиатора системы, включая экспрессию и интернализацию 5-НТ (5-гидрокситриптамин), норадреналина и рецепторов CRF (кортикотропин-рилизинг фактор) [52]. Поэтому гормональные различия между мужчинами и женщинами также могут влиять на реакции на стресс и активацию мозга. Например, эстрогены, женские половые гормоны, могут оказывать воздействие на активацию лимбической системы и усиливать эмоциональные реакции на стресс у женщин [53].

Также важно учитывать фазы менструального цикла, во время которых уровни эстрогенов меняются. Некоторые исследования указывают на более выраженные эмоциональные реакции на стресс во второй половине цикла, когда уровни эстрогенов выше.

Полушарная асимметрия мозга может оказывать влияние на взаимодействие между различными частями мозга. Например, у женщин более активное правое полушарие, связанное с эмоциями, может воздействовать на работу левого полушария, отвечающего за язык и аналитическое мышление [54].

Это перекрестное взаимодействие может обуславливать более выраженные эмоциональные реакции у женщин в ответ на стресс, так как оба полушария мозга могут работать совместно в процессе реакции на стрессовые ситуации.

Возрастные различия в реакциях на стресс представляют собой важный аспект в изучении воздействия стресса на мозг и его функциональную асимметрию. Эти различия могут иметь важное значение для понимания, как стресс воздействует на психологическое и физиологическое состояние людей в разные периоды жизни. Рассмотрим более подробно, как возраст влияет на реакции на стресс.

Возрастные различия в реакциях на стресс частично связаны с развитием мозга на протяжении жизни. В детском и подростковом возрасте мозг находится в стадии активного развития и модификации. Это

влияет на способность регулировать эмоции и адаптироваться к стрессовым ситуациям. Например, подростки могут иметь менее развитые стратегии управления стрессом по сравнению с взрослыми, что делает их более уязвимыми к негативным последствиям стресса [55, 56].

Возрастные различия в реакциях на стресс также связаны с гормональными изменениями, происходящими в организме в разные периоды жизни. Например, в подростковом возрасте уровни половых гормонов начинают изменяться, что может влиять на эмоциональные реакции на стресс и активацию мозга. У женщин, менструальный цикл также может влиять на реакции на стресс, и эти вариации в гормональных уровнях могут изменять активацию различных частей мозга.

С возрастом люди накапливают опыт в управлении стрессом и развивают более эффективные стратегии управления. Взрослые могут обладать большей способностью адаптироваться к стрессовым ситуациям и использовать свой опыт для регулирования эмоций. Это может отражаться в активации различных частей мозга, так как опыт влияет на пластичность мозга и способность к саморегуляции [57].

Исследования показывают, что возраст может влиять на паттерны активации мозга в ответ на стрессовые ситуации. Например, дети и подростки могут проявлять более высокую активацию лимбической системы, ответственной за обработку эмоций, в ответ на стресс. Взрослые, с другой стороны, могут проявлять более интенсивную активацию корковых областей мозга, связанных с аналитическим мышлением и самоконтролем [58].

Возрастные различия в реакциях на стресс также могут иметь важные последствия для психического и физического здоровья. Например, стресс в детстве и подростковом возрасте может повлиять на развитие психических расстройств в будущем. У взрослых, неэффективное управление стрессом может увеличить риск для здоровья, так как оно связано с более высокими уровнями хронического стресса.

Изучение возрастных различий в реакциях на стресс и их влияние на мозг представляет собой важное направление для дальнейших исследований. Возраст может играть роль в том, как люди переживают и реагируют на стресс, и понимание этих различий может иметь практическое значение для разработки подходов к управлению стрессом и поддержанию психологического здоровья в разных возрастных группах.

Более подробное изучение возрастных различий в реакциях на стресс может также привести к разработке более индивидуальных и эффективных стратегий управления стрессом, учитывающих возрастные особенности. Например, психологические интервенции для детей и подростков могут отличаться от методов, применяемых у взрослых, чтобы учесть их уникальные потребности.

Важно также учитывать, что возрастные различия могут варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей и контекста. Поэтому дальнейшие исследования должны учитывать широкий спектр факторов, включая биологические, социальные и психологические аспекты, чтобы получить более полное представление о влиянии возраста на реакции на стресс и активацию мозга.

Исследования в этой области могут также пролить

свет на те механизмы, которые стоят за возрастными изменениями в реакциях на стресс, что может быть важно для разработки методов предотвращения и вмешательства в случае возрастных групп, подверженных большему риску стресса и его негативных последствий.

Заключение. В заключение можно отметить, что влияние стресса на различные функциональные асимметрии мозга остается предметом активных исследований в области нейронауки. Существующие исследования показывают, что стресс может влиять на активность различных частей мозга, включая те, которые ответственны за языковые способности, эмоциональные реакции и когнитивные функции.

Однако стоит отметить, что результаты исследований не всегда однозначны и могут зависеть от множества факторов, таких как индивидуальные различия, тип стресса, продолжительность воздействия стрессоров и т.д. Некоторые исследования указывают на то, что стресс может привести к изменениям в функциональных асимметриях мозга, в то время как другие исследования не обнаруживают явных связей.

Следовательно, необходимо проводить дополнительные исследования с более точными методами измерения активности мозга и учетом всех возможных влияющих факторов. Это позволит более глубоко понять механизмы влияния стресса на функциональные асимметрии мозга и, возможно, поможет разработать более эффективные методы управления стрессом и его негативными последствиями для мозговой деятельности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Springer S, Deutsch G. Left Brain Right Brain: Perspectives from Cognitive Neuroscience. New York: W.H. Freeman & Company; 1997.
- 2 Broca P. Sur le siege de la faculte du langage articule ("nous parlons avec l'hemisphere gauche", p384). Bull. Soc. Anthropol. 1865;6:377-93.
- 3 Dax M. Lesions de la moitie gauche de l'encephale coincident avec l'oubli des signes de la pensee (lu a montpellier en 1936). Gaz. Hebd. Medecine Chir. Tome 2. 1865;2:259-62.
- 4 Manning L, Thomas-Anterion C. Marc Dax and the discovery of the lateralisation of language in the left cerebral hemisphere. Rev. Neurol. 2011;167(12):868-72.
- 5 Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. Cerebral Lateralization and Specialization. Cognitive neuroscience: the biology of the mind. 2nd ed. New York: Norton; 2002. ISBN 978-0393977776. OCLC 47767271.
- 6 Geschwind N, Levitsky W. Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. Science. 1968;161(3837):186-87.
- 7 LeMay M. Morphological cerebral asymmetries of modern man, fossil man, and nonhuman primate. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1976;280(1):349-66.
- 8 Toga AW, Thompson PM. Mapping brain asymmetry. Nat. Rev. Neurosci. 2003;4(1):37-48.
- 9 Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. Cerebral Lateralization and Specialization. Cognitive neuroscience: the biology of the mind. 2nd ed. New York: Norton; 2002. ISBN 978-0393977776. OCLC 47767271.
- 10 Witelson SF. Brain Asymmetry, Functional Aspects. In: States of Brain and Mind. Readings from the Encyclopedia of Neuroscience. Birkhäuser, Boston, MA; 1988. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-6771-8_6.
- 11 "Broca's Area Is the Brain's Scriptwriter, Shaping

- Speech, Study Finds - 02/17/2015". www.hopkinsmedicine.org. Retrieved 2019-04-11
- 12 Kanwisher N, Yovel G. The fusiform face area: a cortical region specialized for the perception of faces. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 2006-12-29;361(1476):2109-2128. doi:10.1098/rstb.2006.1934.
- 13 Meng M, Cherian T, Singal G, Sinha P. Lateralization of face processing in the human brain. Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences. 2012-05-22;279(1735):2052-2061. doi:10.1098/rspb.2011.1784.
- 14 Kratkaya meditsinskaya entsiklopediya. V 2-kh tomakh / Pod red. V. I. Pokrovskogo, izd. 3-e, ispr. i dop. // M.: NPO "Meditsinskaya entsiklopediya", 1994. — Т. II, Miyazy — Yashchur, 544 s. ISBN 5-8317-0086-0. S. 343—344 (Stress, emotsional'nyy stress).
- 15 Tarabrina NV, Agarkov VA, Bykhovets YuV, Kalmykova ES, Makarchuk AV, Padun MA, Udachina EG, Khimchyan ZG, Shatalova NE, Shchepina AI. Prakticheskoye rukovodstvo po psikhologii postravmaticheskogo stressa Ch. 1. Teoriya i metody / pod obshchey redaktsiyey Tarabrinoy NV. — M.: Izdatel'stvo "Kogito-Tsentr", 2007. — S. 12—13. — 208 s. — (Psikhologicheskii instrumentariy). — 2000 ekz. — ISBN 978-5-89353-208-1.
- 16 Allen AP, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Biological and psychological markers of stress in humans: Focus on the Trier Social Stress Test. Neurosci Biobehav Rev. 2014 Jan;38:94-124.
- 17 Roozendaal B, McEwen B, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. Nat Rev Neurosci. 2009;10:423-433. <https://doi.org/10.1038/nrn2651>
- 18 Aybek S, Nicholson TR, O'Daly O, Zelaya F, Kanaan RA, David AS. Emotion-motion interactions in conversion disorder: an fMRI study. PLoS One. 2015;10.
- 19 Katmah R, Al-Shargie F, Tariq U, Babiloni F, Al-Mughairbi F, Al-Nashash H. A Review on Mental Stress Assessment Methods Using EEG Signals. Sensors (Basel). 2021 Jul 26;21(15):5043. doi: 10.3390/s21155043. PMID: 34372280; PMCID: PMC8347831.
- 20 Stanković M, Nešić M. Functional brain asymmetry for emotions: psychological stress-induced reversed hemispheric asymmetry in emotional face perception. Exp Brain Res. 2020;238:2641-2651. <https://doi.org/10.1007/s00221-020-05920-w>
- 21 Brigitte S, Harry AW. Handbook of the Neuroscience of Language. Elsevier; 2008. Pages 453-463. ISBN 9780080453521. <https://doi.org/10.1016/B978-008045352-1.00048-3>.
- 22 Nelson TA, Sérgio SS, Antonio A. Models of brain asymmetry in emotional processing. Psychol Neurosci. 2008;1(1):63-66. doi:10.3922/j.psns.2008.1.010
- 23 Demaree HA, Everhart DE, Youngstrom EA, Harrison DW. Brain lateralization of emotional processing: Historical roots and a future incorporating "dominance". Behav Cogn Neurosci Rev. 2005;4:3-20.
- 24 Davidson RJ. Cerebral asymmetry, emotion, and affective style. In: R.J. Davidson, K. Hughdahl, editors. Brain Asymmetry. Massachusetts: MIT Press; 1995. Pages 361-387.
- 25 Stanković M, Nešić M. Functional brain asymmetry for emotions: Psychological stress-induced reversed hemispheric asymmetry in emotional face perception. Exp Brain Res. 2020;238:2641-2651. doi: <https://doi.org/10.1007/s00221-020-05920-w>.
- 26 Beraha E, Eggers J, Hindi Attar C, Gutwinski S, Schlagenhaut F, Stoy M, et al. Hemispheric Asymmetry for Affective Stimulus Processing in Healthy Subjects—A fMRI

- Study. PLoS One. 2012;7. e46931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046931>.
- 27 Phan KL, Taylor SF, Welsh RC, et al. Neural correlates of individual ratings of emotional salience: a trial-related fMRI study. *Neuroimage*. 2004 Feb;21(2):768-780. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.09.072. PMID: 14980580.
- 28 Onal-Hartmann C, Pauli P, Ocklenburg S, Güntürkün O. The motor side of emotions: investigating the relationship between hemispheres, motor reactions and emotional stimuli. *Psychol Res*. 2011. <https://doi.org/10.1007/s00426-011-0337-4>.
- 29 van Honk J, Schutter DJ, Hermans EJ, Putman P. Low cortisol levels and the balance between punishment sensitivity and reward dependency. *Neuroreport*. 2003;14:1993-1996.
- 30 Starcke K, Brand M. Decision making under stress: A selective review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(4):1228-1248. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.02.003>.
- 31 Bethmann A, Tempelmann C, De Bleser R, Scheich H, Brechmann A. Determining language laterality by fMRI and dichotic listening. *Brain Res*. 2007;1133:145-157. doi:10.1016/j.brainres.2006.11.057
- 32 Johnstone LT, Karlsson EM, Carey DP. Left-handers are less lateralized than right-handers for both left and right hemispheric functions. *Cereb Cortex*. 2021;31:3780-3787.
- 33 Knecht S, Dräger B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Flöel A, et al. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain*. 2000;123:2512-2518.
- 34 Gotts SJ, Jo HJ, Wallace GL, Saad ZS, Cox RW, Martin A. Two distinct forms of functional lateralization in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:E3435-E3444.
- 35 Beeman M, Friedman RB, Grafman J, Perez E, Diamond S, Lindsay MB. Summation priming and coarse semantic coding in the right-hemisphere. *J Cogn Neurosci*. 1994;6:26-45.
- 36 Chiarello C, Liu S, Shears C, Quan N, Kacinik N. Priming of strong semantic relations in the left and right visual fields: a time-course investigation. *Neuropsychologia*. 2003;41:721-732.
- 37 Hutchison KA. Is semantic priming due to association strength or feature overlap? A microanalytic review. *Psychon Bull Rev*. 2003;10:785-813.
- 38 Jung-Beeman M. Bilateral brain processes for comprehending natural language. *Trends Cogn Sci*. 2005;9:512-518.
- 39 Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:423-433.
- 40 Jung YH, Shin NY, Jang JH, Lee WJ, Lee D, Choi Y, Choi SH, Kang DH. Relationships among stress, emotional intelligence, cognitive intelligence, and cytokines. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(18):e15345. doi:10.1097/MD.00000000000015345.
- 41 Görgens-Ekermans G, Brand T. Emotional intelligence as a moderator in the stress-burnout relationship: a questionnaire study on nurses. *J Clin Nurs*. 2012;21(15-16):2275-2285. doi:10.1111/j.1365-2702.2012.04171.x.
- 42 Mitra S, Sarkar AP, Haldar D, Saren AB, Lo S, Sarkar GN. Correlation among perceived stress, emotional intelligence, and burnout of resident doctors in a medical college of West Bengal: A mediation analysis. *Indian J Public Health*. 2018;62(1):27-31. doi:10.4103/ijph.IJPH_368_16.
- 43 Mihov KM, Denzler M, Förster J. Hemispheric specialization and creative thinking: a meta-analytic review of lateralization of creativity. *Brain Cogn*. 2010;72(3):442-448. doi:10.1016/j.bandc.2009.12.007.
- 44 Mashoodh R, Habrylo IB, Gudsnuik K, Champagne FA. Sex-specific effects of chronic paternal stress on offspring development are partially mediated via mothers. *Horm Behav*. 2023;152:105357. doi:10.1016/j.yhbeh.2023.105357.
- 45 Bisagno V, Cadet JL. Stress, sex, and addiction: potential roles of corticotropin-releasing factor, oxytocin, and arginine-vasopressin. *Behav Pharmacol*. 2014;25(5-6):445-457. doi:10.1097/FBP.0000000000000049.
- 46 Woon FL, Hedges DW. Amygdala volume in adults with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009;21:5-12.
- 47 Reschke-Hernández AE, Okerstrom KL, Bowles Edwards A, Tranel D. Sex and stress: Men and women show different cortisol responses to psychological stress induced by the Trier social stress test and the Iowa singing social stress test. *J Neurosci Res*. 2017 Jan 2;95(1-2):106-114. doi: 10.1002/jnr.23851.
- 48 Cunningham WA, Kirkland T. The joyful, yet balanced, amygdala: moderated responses to positive but not negative stimuli in trait happiness. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2014;9:760-766.
- 49 Hamann SB, Ely TD, Hofman JM, Kilts CD. Ecstasy and agony: activation of the human amygdala in positive and negative emotion. *Psychol Sci*. 2002;13:135-141.
- 50 Wang S, Yu R, Tyszka JM, Zhen S, Kovach C, Sun S, et al. The human amygdala parametrically encodes the intensity of specific facial emotions and their categorical ambiguity. *Nat Commun*. 2017;8:14821.
- 51 Kajantie E, Phillips DI. The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:151-178.
- 52 Mueller BR, Bale TL. Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *J Neurosci*. 2008;28:9055-9065.
- 53 Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29:1201-1213. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.08.006.
- 54 Bale TL, Epperson CN. Sex differences and stress across the lifespan. *Nat Neurosci*. 2015;18:1413-1420. doi:10.1038/nn.4112.
- 55 Radhakrishnan L, Carey K, Hartnett KP, et al. Pediatric Emergency Department Visits Before and During the COVID-19 Pandemic — United States, January 2019–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:313-318. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7108e1>.
- 56 Stawski RS, Sliwinski MJ, Smyth JM. Stress-related cognitive interference predicts cognitive function in old age. *Psychol Aging*. 2006;21:535-544.
- 57 Lipson SK, Zhou S, Abelson S, Heinze J, Jirsa M, Morigney J, et al. Trends in college student mental health and help-seeking by race/ethnicity: Findings from the national healthy minds study, 2013–2021. *J Affect Disord*. 2022;306:138-147. doi:10.1016/j.jad.2022.03.038.
- 58 Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract*. 2007 Dec;61(12):2030-40. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x. Epub 2007 Oct 17. PMID: 17944926; PMCID: PMC2228409.

REFERENCES

1 Springer S, Deutsch G. *Left Brain Right Brain: Perspectives from Cognitive Neuroscience*. New York:

- W.H. Freeman & Company; 1997.
- 2 Broca P. Sur le siege de la faculte du langage articule ("nous parlons avec l'hemisphere gauche", p384). *Bull. Soc. Anthropol.* 1865;6:377-93.
- 3 Dax M. Lesions de la moitie gauche de l'encephale coincident avec l'oubli des signes de la pensee (lu a montpellier en 1936). *Gaz. Hebd. Medecine Chir.* Tome 2. 1865;2:259-62.
- 4 Manning L, Thomas-Anterion C. Marc Dax and the discovery of the lateralisation of language in the left cerebral hemisphere. *Rev. Neurol.* 2011;167(12):868-72.
- 5 Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. *Cerebral Lateralization and Specialization. Cognitive neuroscience: the biology of the mind.* 2nd ed. New York: Norton; 2002. ISBN 978-0393977776. OCLC 47767271.
- 6 Geschwind N, Levitsky W. Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science.* 1968;161(3837):186-87.
- 7 LeMay M. Morphological cerebral asymmetries of modern man, fossil man, and nonhuman primate. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1976;280(1):349-66.
- 8 Toga AW, Thompson PM. Mapping brain asymmetry. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003;4(1):37-48.
- 9 Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. *Cerebral Lateralization and Specialization. Cognitive neuroscience: the biology of the mind.* 2nd ed. New York: Norton; 2002. ISBN 978-0393977776. OCLC 47767271.
- 10 Witelson SF. Brain Asymmetry, Functional Aspects. In: *States of Brain and Mind. Readings from the Encyclopedia of Neuroscience.* Birkhäuser, Boston, MA; 1988. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-6771-8_6.
- 11 "Broca's Area Is the Brain's Scriptwriter, Shaping Speech, Study Finds - 02/17/2015". www.hopkinsmedicine.org. Retrieved 2019-04-11
- 12 Kanwisher N, Yovel G. The fusiform face area: a cortical region specialized for the perception of faces. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2006-12-29;361(1476):2109-2128. doi:10.1098/rstb.2006.1934.
- 13 Meng M, Cherian T, Singal G, Sinha P. Lateralization of face processing in the human brain. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2012-05-22;279(1735):2052-2061. doi:10.1098/rspb.2011.1784.
- 14 *Kratkaya meditsinskaya entsiklopediya. V 2-kh tomakh / Pod red. V. I. Pokrovskogo, izd. 3-e, ispr. i dop. // M.: NPO "Meditsinskaya entsiklopediya", 1994. — T. II, Miyazy — Yashchur, 544 s. ISBN 5-8317-0086-0. S. 343—344 (Stress, emotsional'nyy stress).*
- 15 Tarabrina NV, Agarkov VA, Bykhovets YuV, Kalmykova ES, Makarchuk AV, Padun MA, Udachina EG, Khimchyan ZG, Shatalova NE, Shchepina AI. *Prakticheskoye rukovodstvo po psikhologii posttravmaticheskogo stressa Ch. 1. Teoriya i metody / pod obshchey redaktsiyey Tarabrinoy NV. — M.: Izdatel'stvo "Kogito-Tsentr", 2007. — S. 12—13. — 208 s. — (Psikhologicheskii instrumentariy). — 2000 ekz. — ISBN 978-5-89353-208-1.*
- 16 Allen AP, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Biological and psychological markers of stress in humans: Focus on the Trier Social Stress Test. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014 Jan;38:94-124.
- 17 Roozendaal B, McEwen B, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10:423-433. <https://doi.org/10.1038/nrn2651>
- 18 Aybek S, Nicholson TR, O'Daly O, Zelaya F, Kanaan RA, David AS. Emotion-motion interactions in conversion disorder: an fMRI study. *PLoS One.* 2015;10.
- 19 Katmah R, Al-Shargie F, Tariq U, Babiloni F, Al-Mughairbi F, Al-Nashash H. A Review on Mental Stress Assessment Methods Using EEG Signals. *Sensors (Basel).* 2021 Jul 26;21(15):5043. doi: 10.3390/s21155043. PMID: 34372280; PMCID: PMC8347831.
- 20 Stanković M, Nešić M. Functional brain asymmetry for emotions: psychological stress-induced reversed hemispheric asymmetry in emotional face perception. *Exp Brain Res.* 2020;238:2641-2651. <https://doi.org/10.1007/s00221-020-05920-w>
- 21 Brigitte S, Harry AW. *Handbook of the Neuroscience of Language.* Elsevier; 2008. Pages 453-463. ISBN 9780080453521. <https://doi.org/10.1016/B978-008045352-1.00048-3>.
- 22 Nelson TA, Sérgio SS, Antonio A. Models of brain asymmetry in emotional processing. *Psychol Neurosci.* 2008;1(1):63-66. doi:10.3922/j.psns.2008.1.010
- 23 Demaree HA, Everhart DE, Youngstrom EA, Harrison DW. Brain lateralization of emotional processing: Historical roots and a future incorporating "dominance". *Behav Cogn Neurosci Rev.* 2005;4:3-20.
- 24 Davidson RJ. Cerebral asymmetry, emotion, and affective style. In: R.J. Davidson, K. Hugdahl, editors. *Brain Asymmetry.* Massachusetts: MIT Press; 1995. Pages 361-387.
- 25 Stanković M, Nešić M. Functional brain asymmetry for emotions: Psychological stress-induced reversed hemispheric asymmetry in emotional face perception. *Exp Brain Res.* 2020;238:2641-2651. doi: <https://doi.org/10.1007/s00221-020-05920-w>.
- 26 Beraha E, Eggers J, Hindi Attar C, Gutwinski S, Schlagenhaut F, Stoy M, et al. Hemispheric Asymmetry for Affective Stimulus Processing in Healthy Subjects—A fMRI Study. *PLoS One.* 2012;7. e46931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046931>.
- 27 Phan KL, Taylor SF, Welsh RC, et al. Neural correlates of individual ratings of emotional salience: a trial-related fMRI study. *Neuroimage.* 2004 Feb;21(2):768-780. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.09.072. PMID: 14980580.
- 28 Onal-Hartmann C, Pauli P, Ocklenburg S, Güntürkün O. The motor side of emotions: investigating the relationship between hemispheres, motor reactions and emotional stimuli. *Psychol Res.* 2011. <https://doi.org/10.1007/s00426-011-0337-4>.
- 29 van Honk J, Schutter DJ, Hermans EJ, Putman P. Low cortisol levels and the balance between punishment sensitivity and reward dependency. *Neuroreport.* 2003;14:1993-1996.
- 30 Starcke K, Brand M. Decision making under stress: A selective review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(4):1228-1248. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.02.003>.
- 31 Bethmann A, Tempelmann C, De Bleser R, Scheich H, Brechmann A. Determining language laterality by fMRI and dichotic listening. *Brain Res.* 2007;1133:145-157. doi:10.1016/j.brainres.2006.11.057
- 32 Johnstone LT, Karlsson EM, Carey DP. Left-handers are less lateralized than right-handers for both left and right hemispheric functions. *Cereb Cortex.* 2021;31:3780-3787.
- 33 Knecht S, Dräger B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Flöel A, et al. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain.* 2000;123:2512-2518.
- 34 Gotts SJ, Jo HJ, Wallace GL, Saad ZS, Cox RW, Martin A. Two distinct forms of functional lateralization in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110:E3435-E3444.
- 35 Beeman M, Friedman RB, Grafman J, Perez E, Diamond

- S, Lindsay MB. Summation priming and coarse semantic coding in the right-hemisphere. *J Cogn Neurosci*. 1994;6:26–45.
- 36 Chiarello C, Liu S, Shears C, Quan N, Kacirik N. Priming of strong semantic relations in the left and right visual fields: a time-course investigation. *Neuropsychologia*. 2003;41:721–732.
- 37 Hutchison KA. Is semantic priming due to association strength or feature overlap? A microanalytic review. *Psychon Bull Rev*. 2003;10:785–813.
- 38 Jung-Beeman M. Bilateral brain processes for comprehending natural language. *Trends Cogn Sci*. 2005;9:512–518.
- 39 Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:423–433.
- 40 Jung YH, Shin NY, Jang JH, Lee WJ, Lee D, Choi Y, Choi SH, Kang DH. Relationships among stress, emotional intelligence, cognitive intelligence, and cytokines. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(18):e15345. doi:10.1097/MD.000000000015345.
- 41 Görgens-Ekermans G, Brand T. Emotional intelligence as a moderator in the stress-burnout relationship: a questionnaire study on nurses. *J Clin Nurs*. 2012;21(15-16):2275–2285. doi:10.1111/j.1365-2702.2012.04171.x.
- 42 Mitra S, Sarkar AP, Haldar D, Saren AB, Lo S, Sarkar GN. Correlation among perceived stress, emotional intelligence, and burnout of resident doctors in a medical college of West Bengal: A mediation analysis. *Indian J Public Health*. 2018;62(1):27–31. doi:10.4103/ijph.IJPH_368_16.
- 43 Mihov KM, Denzler M, Förster J. Hemispheric specialization and creative thinking: a meta-analytic review of lateralization of creativity. *Brain Cogn*. 2010;72(3):442–448. doi:10.1016/j.bandc.2009.12.007.
- 44 Mashoodh R, Habrylo IB, Gudsnuik K, Champagne FA. Sex-specific effects of chronic paternal stress on offspring development are partially mediated via mothers. *Horm Behav*. 2023;152:105357. doi:10.1016/j.yhbeh.2023.105357.
- 45 Bisagno V, Cadet JL. Stress, sex, and addiction: potential roles of corticotropin-releasing factor, oxytocin, and arginine-vasopressin. *Behav Pharmacol*. 2014;25(5-6):445–457. doi:10.1097/FBP.0000000000000049.
- 46 Woon FL, Hedges DW. Amygdala volume in adults with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009;21:5–12.
- 47 Reschke-Hernández AE, Okerstrom KL, Bowles Edwards A, Tranel D. Sex and stress: Men and women show different cortisol responses to psychological stress induced by the Trier social stress test and the Iowa singing social stress test. *J Neurosci Res*. 2017 Jan 2;95(1-2):106–114. doi: 10.1002/jnr.23851.
- 48 Cunningham WA, Kirkland T. The joyful, yet balanced, amygdala: moderated responses to positive but not negative stimuli in trait happiness. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2014;9:760–766.
- 49 Hamann SB, Ely TD, Hofman JM, Kilts CD. Ecstasy and agony: activation of the human amygdala in positive and negative emotion. *Psychol Sci*. 2002;13:135–141.
- 50 Wang S, Yu R, Tyszka JM, Zhen S, Kovach C, Sun S, et al. The human amygdala parametrically encodes the intensity of specific facial emotions and their categorical ambiguity. *Nat Commun*. 2017;8:14821.
- 51 Kajantie E, Phillips DI. The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:151–178.
- 52 Mueller BR, Bale TL. Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *J Neurosci*. 2008;28:9055–9065.
- 53 Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29:1201–1213. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.08.006.
- 54 Bale TL, Epperson CN. Sex differences and stress across the lifespan. *Nat Neurosci*. 2015;18:1413–1420. doi:10.1038/nn.4112.
- 55 Radhakrishnan L, Carey K, Hartnett KP, et al. Pediatric Emergency Department Visits Before and During the COVID-19 Pandemic — United States, January 2019–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:313–318. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7108e1>.
- 56 Stawski RS, Sliwinski MJ, Smyth JM. Stress-related cognitive interference predicts cognitive function in old age. *Psychol Aging*. 2006;21:535–544.
- 57 Lipson SK, Zhou S, Abelson S, Heinze J, Jirsa M, Morigney J, et al. Trends in college student mental health and help-seeking by race/ethnicity: Findings from the national healthy minds study, 2013–2021. *J Affect Disord*. 2022;306:138–147. doi:10.1016/j.jad.2022.03.038.
- 58 Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract*. 2007 Dec;61(12):2030–40. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x. Epub 2007 Oct 17. PMID: 17944926; PMCID: PMC2228409.

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.

Информация об авторах:

№	ФИО (полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл.почта
1	Ким Әбілмансур	магистрант II года обучения кафедры	+7(707)5020123	kimabilmansour@hotmail.com

	Александрович	нормальной физиологии с курсом биофизики Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова		
2	Рысбекова Шынар Ордакановна	к.м.н., заведующий кафедрой нормальной физиологии с курсом биофизики Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова	+7(701)9331005	ryspekova.s@kaznmu.kz
3	Нурахова Алма Дандыбаевна	к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии с курсом биофизики Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова	+7(705)9904880	nurakhova.a@kaznmu.kz



Алынды: 15 желтоқсан 2023/ Қабылданды: 19 желтоқсан 2023/ Онлайн жарияланды: 28 желтоқсан 2023
 УДҚ 617.7-007.681:616-036.86(574.13)
[DOI: 10.26212/2227-1937.2023.79.35.008](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.79.35.008)

М.К. Таушанова¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0165-9312>
Л.С. Ермуханова¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7703-9649>
В.Ю. Байсугурова², ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0182-7598>
С.Т. Тажбенова¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4073-0070>
Г.Ж. Сахипова¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9062-0697>
К.Б. Турдалина¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1665-2578>
М.Б. Курганбекова¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0165-9312>

¹ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе қ., Қазақстан
² «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан

АҚТӨБЕ ОБЛЫСЫНДА 2017-2022 ЖЫЛДАРДАҒЫ ДИНАМИКАДАҒЫ ГЛАУКОМАН ДҮГЕДЕКТІК КӨРСЕТКІШТЕРІ

Түйін: Бұл мақала Ақтөбе облысында 2017-2022 жылдар аралығындағы глаукома салдарынан мүгедектік көрсеткіштерінің динамикасын талдайды. Аталған мәселені түсініп, мүгедектіктің алдын алу мен басқарудың тиімді стратегияларын даярлау науқастардың өмір сүру сапасын жақсарту және аурудың әлеуметтік-экономикалық әсерін азайту үшін өте маңызды. Мақала глаукомамен салдарынан болған мүгедектіктің әртүрлі аспектілерін ұсынады және глаукомамен ауыратын науқастардың өмірін жақсарту үшін ерте диагностиканың, емдеудің және әлеуметтік қолдаудың маңыздылығына назар аудартады.

Зерттеу мақсаты. 2017 - 2022 жылдар аралығындағы Ақтөбе облысының тұрғындары арасында глаукома бойынша мүгедектік көрсеткішін зерттеу және глаукома салдарынан мүгедектіктің алдын алудың тиімді стратегияларын ұсыну.

Зерттеу материалы мен әдістері.

Еңбек және халықты әлеуметтік қорғау комитетінің Ақтөбе облысы бойынша департаментінен 2017-2022 жылдар аралығында «глаукома» диагнозы салдарынан болған мүгедектер саны туралы мәліметтеріне ретроспективті зерттеу жүргізілді. Ақтөбе облысының 2017-2022 жылдар аралығындағы глаукома себебінен глаукома патологиясы бойынша мүгедектік топтары, біріншілік мүгедектік көрсеткіштері, мүгедектердің жасы, жынысы, білім деңгейі, куәландыру мақсатына талдау жүргізілді.

Нәтижелер: Ақтөбе облысының ересек тұрғындарының мүгедектік құрылымында көру органдарының патологиясы арасында глаукома жетекші орын алып отыр. Қазіргі уақытта Ақтөбе облысында глаукома салдарынан болған мүгедектердің едәуір бөлігі негізінен глаукоманың біріншілік ашық бұрышты түрі бар ер адамдар, көп жағдайда мүгедектіктің I немесе II тобы, бастауыш, орта немесе арнаулы орта білімі бар зейнеткерлер болып табылады.

Талқылау: Көру мүшесінің салдарынан болған мүгедектіктің көрсеткіштері офтальмологиялық көмекті оңтайландыру және мүгедектерді оңалту жөніндегі шараларды әзірлеу үшін ақпараттық база болып табылады. Қайта куәландыру кезінде глаукома бойынша мүгедектіктің ауырлығының күшеюі оңалту іс-шараларының шамалы тиімділігін көрсетуі мүмкін, осыған байланысты көру органының патологиясы бар мүгедектердің денсаулығы мен әлеуметтік мәртебесін сақтауға және қалпына келтіруге бағытталған белсенді емдеу-оңалту іс-шараларын жүргізу қажеттілігі туындайды. Амбулаториялық-емханалық буындағы глаукоманы ерте диагностикалау іс-шараларының тиімділігі мен қолжетімділігі бойынша жұмысты күшейту қажет. Жоғарыда айтылғандардың барлығы глаукоманы ерте анықтауға, халықтың динамикалық мониторингін дамытуға, науқастарды заманауи медициналық-хирургиялық көмекпен қамтамасыз етуге бағытталған шараларды әзірлеу қажеттілігін тудырады.

Түйін сөздер: глаукома, мүгедектік, біріншілік мүгедектік, соқырлық, динамикалық бақылау, медико-санитарлық экспертиза, көзішілік қысым

**М.К. Таушанова¹, Л.С. Ермуханова¹, В.Ю. Байсугурова², С.Т. Тажбенова¹, Г.Ж. Сахипова¹,
 К.Б. Турдалина¹, М.Б. Курганбекова¹**

¹ НАО «ЗКМУ имену Марата Оспанова», Ақтөбе, Қазақстан

ПОКАЗАТЕЛИ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ГЛАУКОМЫ В ДИНАМИКЕ ЗА 2017-2022 ГГ. В АКТЮБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Резюме: Эта статья анализирует динамику показателей инвалидности вследствие глаукомы в Актюбинской области за период с 2017 по 2022 г. Исследование направлено на выявление тенденций и проблем, связанных с этим заболеванием. Понимание этой проблемы и разработка эффективных стратегий для предотвращения и управления инвалидностью имеют важное значение для улучшения качества жизни пациентов и снижения социального и экономического воздействия этого заболевания. Эта статья представляет различные аспекты инвалидности, связанной с глаукомой, и акцентирует внимание на важности ранней диагностики, лечения и социальной поддержки для улучшения жизни пациентов, страдающих этим заболеванием.

Цель: Анализ показателей инвалидности по глаукоме среди жителей Актюбинской области за период с 2017 по 2022 годы с разработки эффективных стратегий предотвращения инвалидизации вследствие данного заболевания.

Методы: Проведено ретроспективное изучение данных агентства «Департамент Комитета труда и социальной защиты по Актюбинской области» с 2017 по 2022 г. о числе инвалидов среди взрослого населения с диагнозом «глаукома». Был проведен анализ категорий инвалидности, вызванных глаукомой, в Актюбинской области за период с 2017 по 2022 годы. Исследование охватывает показатели первичной инвалидности, а также учитывает возраст, пол, уровень образования и цели медицинских освидетельствований инвалидов.

Результаты: В структуре инвалидности взрослого населения Актюбинской области среди патологии органов зрения лидирующее место занимает глаукома. В настоящее время значительная часть инвалидов с глаукомой в Актюбинской области – это преимущественно мужчины с первичной открытоугольной формой заболевания, в большинстве случаев пенсионеры, имеющие I или II группу инвалидности, начальное, среднее либо среднеспециальное образование.

Обсуждение: Показатели инвалидности по зрению являются информационной базой для разработки мер по оптимизации офтальмологической помощи и реабилитации инвалидов. Усугубление тяжести инвалидности по глаукоме при переосвидетельствовании может свидетельствовать о незначительной эффективности реабилитационных мероприятий, в связи с чем возникает необходимость проведения активных лечебно-реабилитационных мероприятий, направленных на поддержание и восстановление здоровья и социального статуса инвалидов с патологией органа зрения. Необходимо усилить работу по эффективности и доступности мероприятий ранней диагностики глаукомы в амбулаторно-поликлиническом звене. Все вышеперечисленное создает необходимость разработки мероприятий, направленных на раннее выявление глаукомы, развитие динамическое наблюдение населения, обеспечение больных современной лекарственной и хирургической помощью.

Ключевые слова: глаукома, инвалидность, первичная инвалидность, слепота, динамическое наблюдение, медико-санитарная экспертиза, внутриглазное давление.

M.K. Taushanova¹, L.S. Yermukhanova¹, V.Y. Baisugurova², S.T. Tazhbenova¹, G.Zh. Sakhipova¹, K.B. Turdalina¹, M.B. Kurganbekova¹

¹ «West Kazakhstan Marat Ospanov medical university», Aktobe, Kazakhstan

² «Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty, Kazakhstan

INDICATORS OF DISABILITY DUE TO GLAUCOMA IN DYNAMICS FOR 2017-2022 IN AKTOBE REGION

Resume: This article analyzes the dynamics of disability resulting from glaucoma in the Aktobe region between 2017 and 2022. The study aims to identify trends and challenges associated with this condition. Understanding this issue and developing effective strategies for preventing and managing disability are crucial to enhance patients' quality of life and alleviate the social and economic impact of this disease. The article explores various aspects of glaucoma-related disability, emphasizing the significance of early diagnosis, treatment, and social support in improving the lives of individuals affected by this condition.

Objective. To analyze the disability indicators caused by glaucoma among residents of the Aktobe region from 2017 to 2022 and to develop effective strategies for preventing disability associated with this disease.

Methods. A retrospective study of these agencies from the Department of Control and Social Protection of Population in Aktubinsk region was carried out from 2017 to 2022. An analysis of disability categories resulting from glaucoma in the Aktobe region was conducted for the period spanning from 2017 to 2022. The study encompasses primary disability indicators and includes consideration of age, gender, educational level, and the objectives of medical examinations among individuals with disabilities.

Results. Within the disability structure of the adult population in the Aktobe region, glaucoma stands as a prominent condition among visual organ pathologies. Presently, a substantial portion of individuals with glaucoma-related disabilities in Aktobe are predominantly men affected by primary open-angle glaucoma. In many instances, these individuals are pensioners categorized under disability groups I or II, possessing primary, secondary, or specialized education backgrounds.

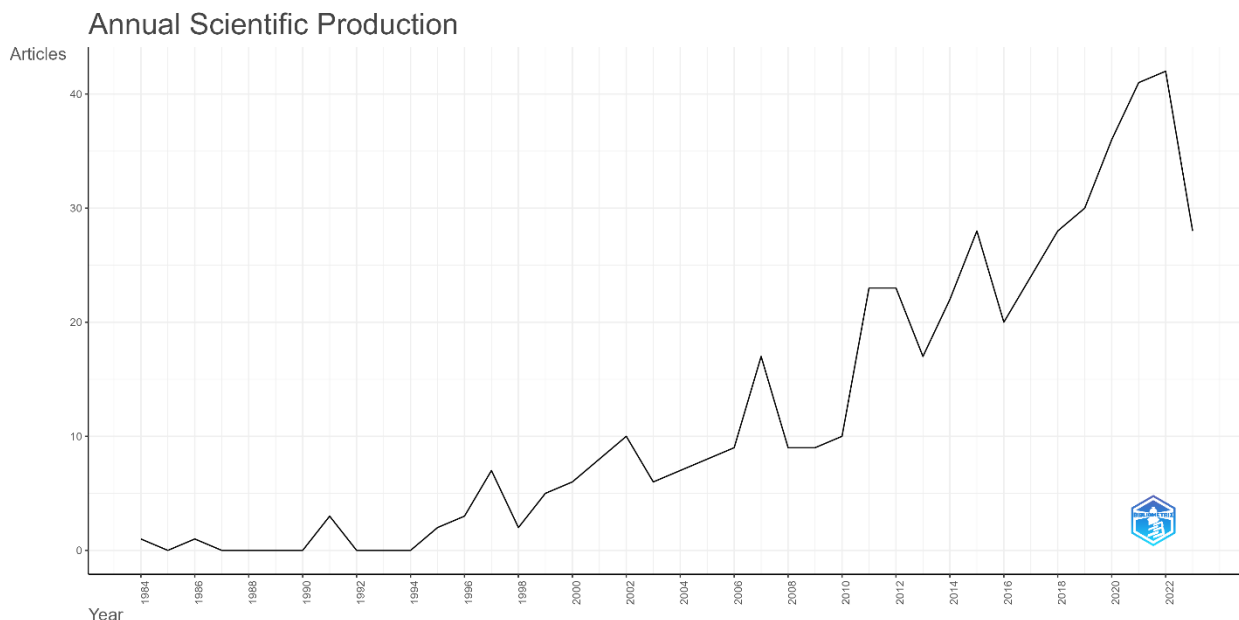
Discussion. The indicators reflecting visual disabilities serve as a foundational dataset for formulating strategies to enhance ophthalmological care and the rehabilitation of individuals with disabilities. A worsening in the severity of glaucoma-related disabilities upon re-examination may signify limited effectiveness of rehabilitation efforts, underscoring the imperative for proactive therapeutic and rehabilitation interventions focused on preserving and reinstating the health and social standing of individuals with visual impairments. There is a pressing need to reinforce efforts toward the effectiveness and accessibility of early glaucoma diagnosis within outpatient clinics. This necessity arises from the imperative to develop initiatives targeting early detection of glaucoma, establish dynamic surveillance within the population, and ensure the provision of contemporary medical and surgical care to patients.

Keywords: glaucoma, disability, primary disability, blindness, dynamic observation, medical and sanitary examination, intraocular pressure

Кіріспе. ХАЖ-10 класындағы мүгедектік пен соқырлықтың жетекші себептерінің бірі-глаукома болып табылады. Глаукома - бұл көзішілік қысымның жоғарылауымен және оптикалық нервтің зақымдалуымен сипатталатын көз ауруларының тобы. Бұл көру қабілетінің біртіндеп және тұрақты жоғалуына әкеліп, кейбір жағдайларда мүгедектікке әкелуі мүмкін [1-3]. 40 пен 80 жас аралығындағы тұрғындар арасында глаукоманың жаһандық таралуы 3,5% деп бағаланып отыр. Офтальмологтар тұрғындардың саны мен үлесінің өсуімен байланысты 2040 жылы 111,8 миллион адам глаукомадан зардап шегеді деп болжау жасауда [4]. Ақтөбе облысы Қазақстан Республикасының басқа да облыстары сияқты глаукомамен ауыратын науқастарды диагностикалауда, емдеуде және оңалтуда қиындықтарға тап болады. Әртүрлі елдерде жүргізілген көп орталықты эпидемиологиялық зерттеулердің нәтижелері

глаукома салдарынан аурушандық пен мүгедектіктің айтарлықтай өскенін көрсетеді [5-10]. Қазақстанда глаукома бойынша ғылым мен техниканың заманауи жетістіктері әзірленіп, практикалық денсаулық сақтауға енгізілгеніне қарамастан, глаукома салдарынан соқыр болған науқастардың саны азаймай, керісінше ұлғайып бара жатқан тенденция байқалуда.

Глаукома салдарынан мүгедектік мәселесіне арналған зерттеулер санының арту үрдісі байқалып, аурудың өзектілігін және оның мүгедектігі бар адамдар санының артуына әсерін көрсетеді. Бұл ғылыми дерекқорлардағы ғылыми мақалалар санының өсуі ғана емес, сонымен қатар глаукомамен ауыратын науқастарда мүгедектіктің даму қаупін азайту үшін осы ауруды тереңірек зерттеу, тиімді алдын алу және емдеу әдістерін әзірлеу қажеттілігін көрсететін аталған мәселеге қоғамның қызығушылығының артуында байқалады (Сурет 1).



Сурет 1 - Әлемде глаукома салдарынан болатын мүгедектік тақырыбы бойынша жарияланған мақалалар.

Глаукома салдарынан болатын мүгедектік көрсеткіші тақырыбының өзектілігін көрсететін бірнеше аспектілер:

Глаукоманың әлемдік эпидемиологиялық өсуі: глаукома – тұрғындар арасында кең таралған ауру және оның таралуы тұрғындардың орташа өмір сүру ұзақтығының артуымен өсуде. Қазіргі таңда әлем бойынша 70 миллионнан астам адам өміріне әсер етіп, аталған көрсеткіш тек артады деп болжануда.

Маңызды экономикалық ауыртпалық: глаукома диагностика, емдеу және оңалту шығындарына, сондай-ақ мүгедектікке байланысты жұмыс өнімділігінің жоғалуына байланысты айтарлықтай экономикалық шығындар әкеледі. Глаукомамен ауыратын науқастарға күтім жасаудың экономикалық шығындары денсаулық сақтау жүйелеріне және жалпы қоғамға ауыртпалық түсіреді.

Ерте диагностикалық мәселелер: өзектіліктің негізгі аспектілерінің бірі-глаукоманың ерте диагностикасын жақсарту қажеттілігі. Көптеген

жағдайларда диагноз қойылмайды, сонымен қатар науқастар көру қабілетінің жоғалуы қайтымсыз болған кезде аурудың дамыған сатысында көмекке жүгінеді.

Зерттеулер мен инновациялар: глаукома саласындағы көптеген зерттеулерге қарамастан, көптеген шешілмеген мәселелер бар. Диагностика мен емдеудің жаңа әдістері, сондай-ақ науқастарды оңалту мен күтудің инновациялық тәсілдері белсенді зерттеудің тақырыбы болып қала береді.

Әлеуметтік мәселе: глаукома науқастардың күнделікті тапсырмаларды орындау және өзін-өзі қамтамасыз ету қабілетін шектеу арқылы әлеуметтік мүгедектікке әкеледі. Мүгедектік олардың өмір сүру сапасына әсер етіп, әлеуметтік бағдарламалар мен қолдау шараларын әзірлеуді қажет етеді.

Глаукома жағдайында берілетін мүгедектік топтары елдің заңнамасы мен медициналық стандарттарында белгіленген нақты параметрлер мен критерийлерге байланысты өзгеруі мүмкін. Көптеген елдерде мүгедектік топтарын анықтаудың жалпы

принциптері енгізіліп, глаукома жағдайында олар әдетте көру қабілетінің нашарлау дәрежесіне және науқастың өмір сапасымен байланысты.

Мысалы, Ресейде мүгедектік топтары федералды стандарттар негізінде анықталып, кәсіби және жалпы еңбек қабілеттілігін жоғалту дәрежесіне байланысты. Глаукома жағдайында мүгедектік топтарын көруді жақсарту, асқынулардың болуы (мысалы, көру өрісінің тарылуы), белгілі бір жұмыс түрлерін орындау қабілетіне әсері және т. б. сияқты параметрлерге сүйене отырып анықтауға болады. Ал біздің елімізде «Медициналық-әлеуметтік сараптама жүргізу қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Премьер-Министрінің орынбасары - Еңбек және халықты әлеуметтік қорғау министрінің 2023 жылғы 29 маусымдағы № 260 бұйрығымен регламенттеліп, жүзеге асырылады [11].

Глаукома салдарынан пайда болған мүгедектік осы нозологиясы бар науқастармен жұмыс жасауда офтальмологиялық қызметтің тиімділігін сипаттайтын негізгі әлеуметтік-гигиеналық көрсеткіш болып табылады.

Глаукома салдарынан соқырлықтың, мүгедектіктің және мүгедектерді медициналық-әлеуметтік оңалтудың алдын алуға бағытталған шаралар жүйесін әзірлеу үшін өңірлік деңгейде жан-жақты эпидемиологиялық және терендетілген ғылыми зерттеулер жүргізу қажет.

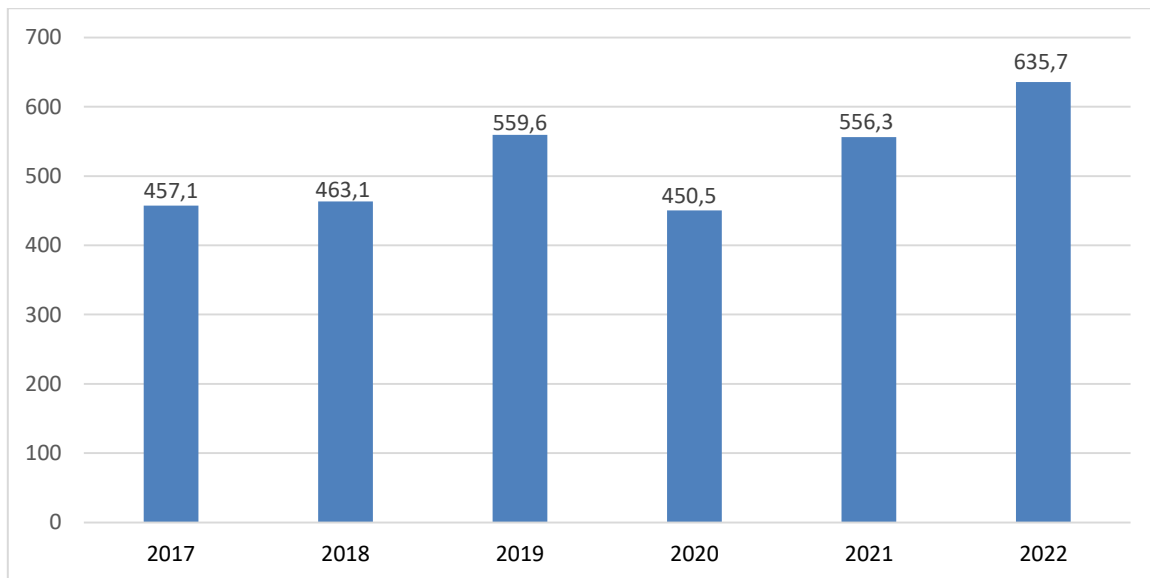
Осы мақаланы жазу және ғылыми дерекқорлардан ақпарат іздеу барысында глаукома салдарынан мүгедектік мәселесіне байланысты негізгі терминдер айқындалды. Түйін сөздердің ішінде: «мүгедектік», «глаукома», «таралу жиілігі», «өмір сапасы», «қауіп факторлары», «денсаулыққа әсері», «біріншілік ашық бұрышты глаукома», «көру өрісінің жоғалуы» және «көзішілік қысым» сияқты терминдер анықталды. Келтірілген терминдер мүгедектікке алып келетін ауру ретінде глаукомамен байланысты аспектілерді сипаттауда және зерттеуде маңызды рөл атқарып, аталған мәселені науқастардың медициналық, әлеуметтік және сапалық жағы тұрғысынан тереңрек түсінуге мүмкіндік береді (Сурет 2).



Сурет 2 - Глаукома салдарынан болған мүгедектік мақаласы бойынша түйін сөздер

Зерттеу нәтижелері: Ақтөбе облысының тұрғындарын 2017-2022 жж. куәландыру және мүгедектікті анықтау кезінде көз аурулары және оның қосалқы аппараты, атап айтқанда біріншілік мүгедектіктің мынадай көрсеткіштері ұсынылды: 2017 жылы аталған көрсеткіш 457,1-ді құрады, 2018 жылы бұл көрсеткіш 463,1-ге дейін ұлғайды. 2019 жылы 559,6-ға жетіп, айтарлықтай өсу болды. Алайда, 2020 жылы жаһандық COVID-19 эпидемиясы мен науқастардың оқшаулануына байланысты біріншілік мүгедектік көрсеткіші айтарлықтай төмендеп, 450,5-ке дейін төмендеді. 2021 жылы бұл көрсеткіш 556,3-ке қайта өсіп, 2022 жылы біріншілік мүгедектіктің

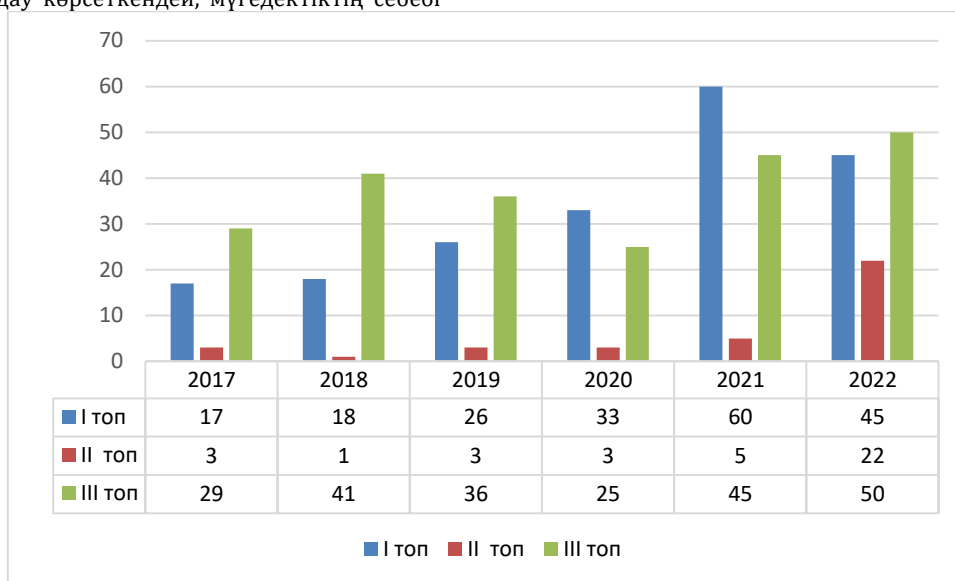
одан әрі өсуі байқалып, 635,7 деңгейіне жетті. 2020 жылы мүгедектің төмендеуін COVID-19 пандемиясынан туындаған науқастардың сақтығымен түсіндіруге болады. Өз кезегінде пандемия медициналық көмекке, соның ішінде медициналық-әлеуметтік сараптамаға қол жетімділіктің шектеулеріне әкелді, бұл мүгедектікті анықтау үшін медико-санитарлық экспертизадан өтуді қалайтын глаукомамен ауыратын науқастарға қолайсыздықтар туғызған болатын. Соңғы 5 жыл ішінде Ақтөбе облысында аталған патология бойынша біріншілік мүгедектік көрсеткіші 38,8% - ға өскен (Сурет 3)



Сурет 3 - 2017-2022 жж. Ақтөбе облысы бойынша біріншілік мүгедектік көрсеткіші

Мүгедектік топтары бойынша деректерді салыстырмалы талдау кезінде зерттелген жылдардағы біріншілік ашық бұрышты глаукома - мүгедектіктің негізгі себебі болғандығы екені анықталды. Сонымен қатар, бірінші топтағы мүгедектіктің үлес салмағы - 2,6 есе, екінші топ - 7,3 есеге күрт өскен. Үшінші топтағы мүгедектіктің үлес салмағының өсуі баяулағаны байқалады (1,7 есе). Зерттелген жылдардағы мүгедектік топтары бойынша талдау көрсеткендей, мүгедектіктің себебі

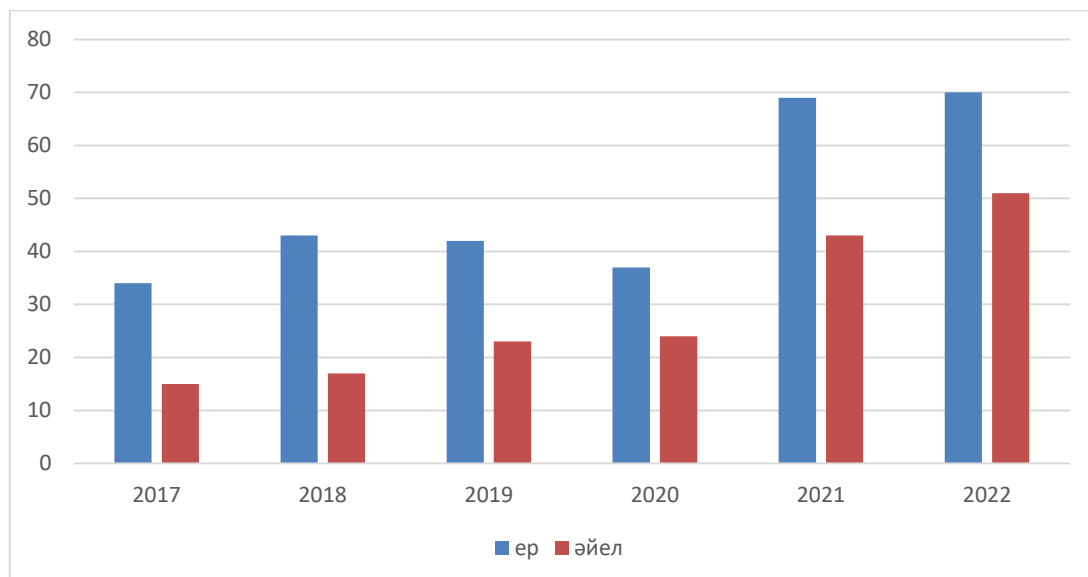
ретінде біріншілік ашық бұрышты глаукома жетекші орын алады, содан соң біріншілік жабық бұрышты, қайталама және туа біткен глаукома болып отыр. Төменде келтірілген 4-суреттен глаукомамен куәландырылған науқастардың көп бөлігі I және III топтағы мүгедектер екенін көруге болады, бұл осы патологияның ауырлығын және емдеу-алдын алу шараларының тиімділігінің жеткіліксіздігін көрсетеді.



Сурет 4 - 2017-2022 жж. Ақтөбе облысының глаукома бойынша мүгедектік топтары

Жынысы бойынша глаукома салдарынан мүгедектік құрылымын зерттеген кезде (сурет. 5) мүгедектер арасында ер адамдар басым болғанын атап өтуге болады. Келтірілген статистика көптеген басқа авторлардың ғылыми мақалаларында да атап көрсетілген [12, 15].

Мысалы, 2017 жылы глаукома салдарынан алғаш рет мүгедек деп танылған ер адамдар 69,4 % (34 адам), әйелдер – 30,6 % (15 адам) болды. 2022 жылы ерлердің үлес салмағының 57,9 % - ға (70 адам) дейін өсуі және әйелдердің үлесінің 42,1% - ға (51) дейін өсуі байқалды.



Сурет 5 - 2017-2022 жж. Ақтөбе облысында мүгедектердің жынысы бойынша бөлінуі

Зерттеліп отырған (сурет 6) алғашқы куәландыруға жүгіну кезеңінде 2017 жылы 39 жағдайдан 2022 жылы 59 жағдайға дейін тұрақты өсу байқалды. Сондай-ақ қайта куәландыру санының 2017 жылғы 10 жағдайдан 2022 жылы 63 жағдайға дейін ұлғаюы байқалады. Жалпы, куәландырудың жалпы саны

(алғашқы және қайта) 2017 жылғы 49 жағдайдан 2022 жылы 122 жағдайға дейін өсті. Бұл науқастрадың глаукомаға күдіктенуіне немесе одан кейінгі тексеруге байланысты медициналық көмекке көбірек жүгінуін көрсетуі мүмкін.

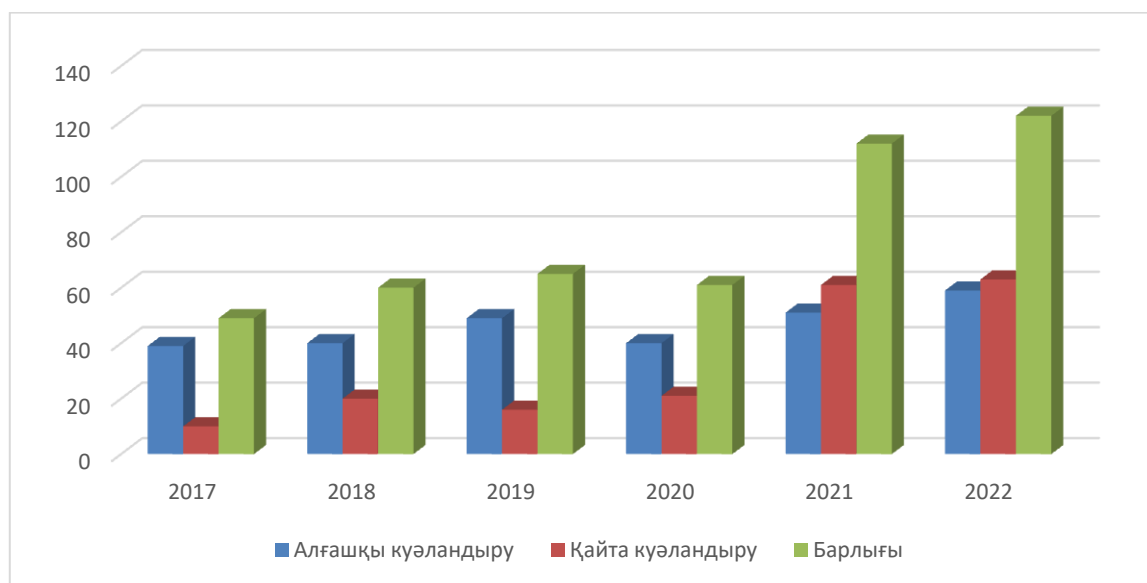
Кесте 1 - 2017-2022 жж. Ақтөбе облысында мүгедектердің куәландыру көрсеткіші

Көрсеткіш	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Алғашқы куәландыру	39	40	49	40	51	59
Қайта куәландыру	10	20	16	21	61	63
Барлығы	49	60	65	61	112	122

2020 жылдан 2022 жылға дейін қайта куәландырудың күрт артуы мұқият бақылау мен емдеуді қажет ететін глаукоманың неғұрлым күрделі жағдайларын, сондай-ақ науқастардың тұрақты тексерулер қажеттілігі туралы хабардарлығының жоғарылауын көрсетуі мүмкін. Тұтастай алғанда, деректер зерттеу кезеңінде куәландырудың артқанын көрсетеді, бұл қоғам мен дәрігерлердің

көру қабілетінің жоғалуы мен мүгедектіктің алдын алу үшін глаукоманы уақтылы диагностикалау мен емдеудің маңыздылығы туралы хабардарлығының жоғарылауын көрсетуі мүмкін.

Жалпы тенденция глаукоманың біріншілік диагностикалық жүйесін жетілдіру және тиімді бақылау мен емдеу үшін берілген ауру туралы хабардарлықты арттыру қажеттілігін көрсетеді.



Сурет 6 - 2017-2022 жж. Ақтөбе облысында мүгедектердің куәландыру көрсеткіші

Глаукомдан туындаған мүгедектік жас, еңбекке қабілетті адамдар, қарт және егде жастағы адамдар да болуы мүмкін. Алайда, глаукома еңбекке қабілетті жастағы адамдарға әсер еткенде ауыр зардаптарға және экономикалық зиянның жоғарылауына әкелуі мүмкін екенін ескеру маңызды.

Әлемдік медицинаның жетістіктері мен қоршаған орта қауіпсіздігінің артуының арқасында қазіргі

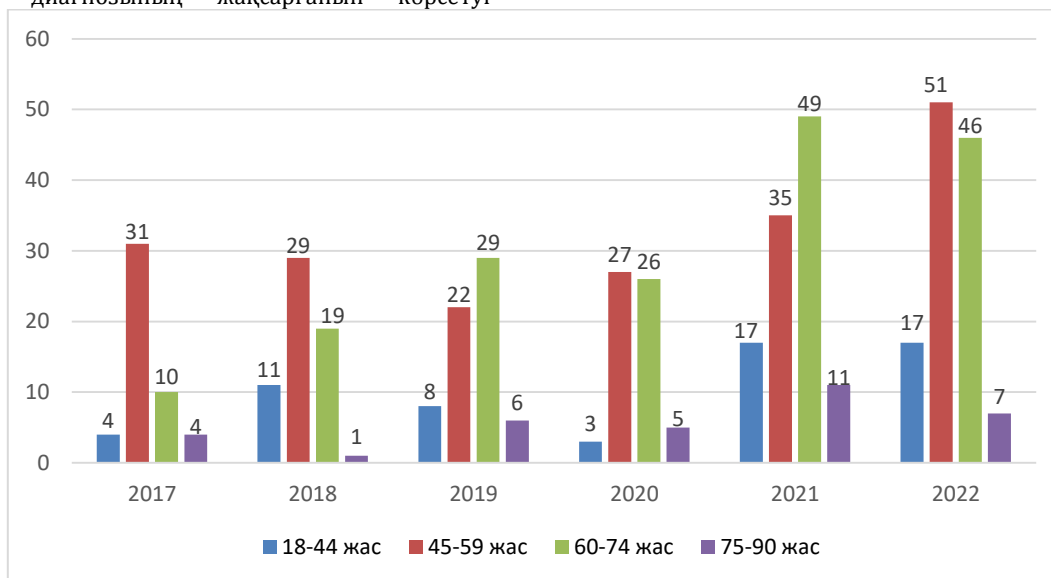
заманғы адамның өмір сүру ұзақтығы мен сапасы артты. Осыған байланысты қазіргі уақытта ҚР халқының демографиялық сипаттамасына сүйене отырып, халықтың қартаюына қарай популяциядағы егде және қарт жастағы адамдардың орташа өмір сүру ұзақтығының артуын және глаукома жағдайларының көбеюін атап өтуге болады.

Кесте 2 - Еңбекке қабілетті жастағы тұрғындар арасында глаукома салдарынан мүгедектік динамикасы

Көрсеткіш	2017		2018		2019		2020		2021		2022		
	Барлығы	Еңбекке қабілетті жас	Барлығы	Еңбекке қабілетті жас	Барлығы	Еңбекке қабілетті жас	Барлығы	Еңбекке қабілетті жас	Барлығы	Еңбекке қабілетті жас	Барлығы	Еңбекке қабілетті жас	
Мүгедек болып танылды	Ад ам	49	35	60	40	65	30	61	30	112	52	122	68
	%	100	71,4	100	66,6	100	46,1	100	49,1	100	46,4	100	60,7

2017 жылы еңбекке қабілетті тұрғындар арасында глаукомаға байланысты мүгедектік деңгейі 71,4% құрады, бұл жоғары көрсеткіш болып табылады. Келесі жылдары мүгедектік деңгейінің төмендеуі байқалды: 2017 жылдан 2018 жылға дейін ол 66,6% - ға дейін, содан кейін 2019 жылы 46,1% - ға дейін төмендеді, ал 2020 жылы 49,1% - ға дейін көтерілді. 2021 жылы мүгедектік деңгейі уақытша 46,4% - ға дейін өсті, бұл 2019 жылмен салыстырғанда төмен, бірақ 2020 жылмен салыстырғанда жоғары болды. Мүгедектік көрсеткішінің ең жоғары деңгейі 2022 жылы байқалды, бұл көрсеткіш 60,7% - ға дейін көтерілді. Бұл айтарлықтай өсу аурудың жоғарылауын немесе белгілі бір жас тобындағы глаукома диагнозының жақсарғанын көрсетуі

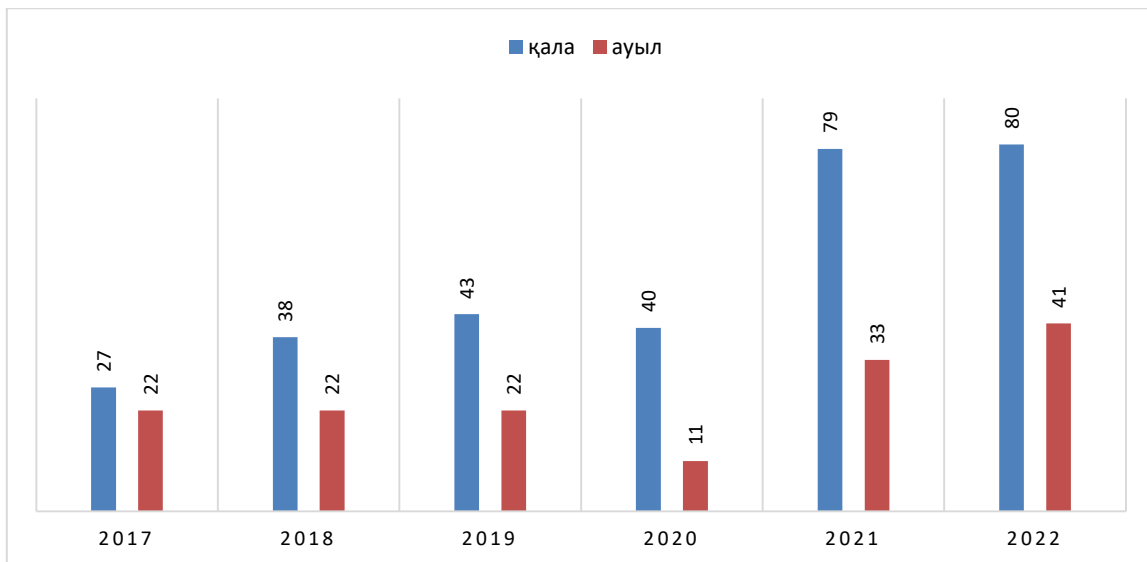
мүмкін. 2021 жылға дейін мүгедектік деңгейінің төмендеуінің жалпы тенденциясы халықтың осы санатындағы глаукоманың алдын алуды, медициналық көмектің қолжетімділігін, ерте диагностиканы немесе тиімді емдеуді жақсартумен байланысты болуы мүмкін. Алайда, 2022 жылы мүгедектік деңгейінің күрт өсуі осы өсудің себептерін қосымша зерттеуді қажет етеді, бұл еңбекке қабілетті халық арасында глаукоманың алдын алу және емдеу тәсілдерін түзетуді қажет етуі мүмкін. Соңғы жылдары мүгедектер санының көбеюі демографиялық өзгерістерге (өмір сүру ұзақтығының артуы және халықтың жас құрылымының өзгеруі) байланысты болуы мүмкін.



Сурет 7 - 2017-2022 жж. Ақтөбе облысында мүгедектердің жас бойынша бөліуі

Егер 2017 жылы қала (27 адам) және ауылдан (22) мүгедектер саны іс жүзінде бірдей болса: сәйкесінше 55,1% және 44,9% (сурет 8), содан кейін 2022 жылы глаукома салдарынан куәландырылған

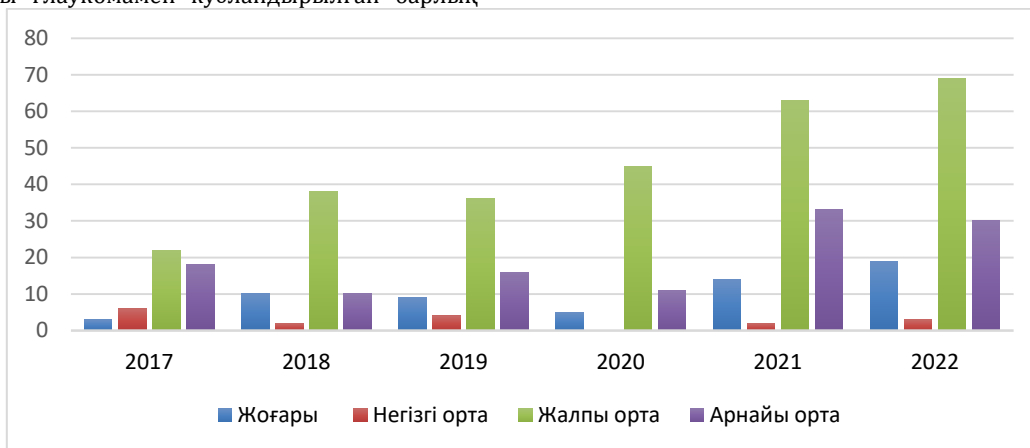
мүгедектердің көпшілігі қала тұрғындары – 66,2% (80 адам), ауыл тұрғындары – 33,8% (41 адам) құрады.



Сурет 8 - 2017-2022 жж. Ақтөбе облысында мүскіндігі шектеулі жандардың қалалық және ауылдық елді мекендерде тұруының динамикасы

Зерттеулер көрсеткендей, глаукомаға байланысты мүгедектердің басым көпшілігінде бастауыш, орта немесе орта арнайы білім болған (2017 жылы – 93,8% немесе 46 адам, 2022 жылы – 84,3% немесе 102 адам). 2017 жылы жоғары білімі бар 3 адам (6,2 %) және 2022 жылы глаукомамен куәландырылған барлық

мүгедектерден 19 адам (15,7%) болды. (Сурет 9). Бұл жағдай жоғары білімі бар глаукомамен ауыратын науқастардың ауруына саналы көзқарасымен және емдеуші дәрігер ұсынған рецептілерді үнемі орындауымен түсіндіріледі.



Сурет 9 - 2017-2022 жж. Ақтөбе облысында мүскіндігі шектеулі жандардың білімі бойынша бөлуі

Осылайша, қазіргі уақытта Ақтөбе облысында глаукомасы бар мүгедектердің едәуір бөлігі негізінен глаукоманың біріншілік ашық бұрышты глаукомамен ауыратын ер адамдар, көп жағдайда мүгедектіктің I немесе II тобы, бастауыш, орта немесе арнаулы орта білімі бар зейнеткерлер болып табылады.

Талқылау. Глаукомамен ауыратын науқастарға мамандандырылған көмекті ұйымдастыру мәселелері - алғаш рет мүгедек деп танылғандар арасында бірінші топтағы мүгедектер үлесінің өсуінің себептерінің бірі.

Мүскіндігі шектеулі жандардың санының өсу себептері: глаукомамен ауыратын науқастардың жеткіліксіз мониторингі (нысаналы көз қысымына қол жеткізілмеуі, науқастарды жедел және жоспарлы госпитализацияға кеш жіберу, метаболикалық бұзылуларды түзетуге, гемодинамиканы жақсартуға, нейропротекцияға бағытталған дәрілік терапия курстарының жеткіліксіз жүргізілуі) болып табылады. Зерттеу нәтижелері Ақтөбе облысындағы глаукоманың біріншілік, қайталама және үшінші

профилактикасының жай-күйін сипаттайды. Науқастардың глаукома туралы жеткіліксіз хабардар болуы дамыған кезеңдерде патологиялық процестің анықталуына әкеледі. Динамикалық бақылаудың төмен сапасы, толыққанды өмір сүру мүмкіндігін жоғалтқан науқастарды жеткіліксіз оңалту – глаукоманың салдарынан біріншілік және жалпы мүгедектіктің жоғары көрсеткіштеріне әкеледі. Аталған мәселелерді одан әрі зерттеу алгоритмдер мен алдын алу шараларын, сондай-ақ глаукомамен ауыратын науқастар үшін оңалту іс-шараларын әзірлеуге мүмкіндік береді.

Глаукомадан туындаған мүгедектік жас, еңбекке қабілетті адамдарда, қарт және егде адамдарда болуы мүмкін. Алайда, глаукома еңбекке қабілетті жастағы адамдарға әсер еткенде ауыр зардаптарға және экономикалық зиянның жоғарылауына әкелуі мүмкін екенін ескеру маңызды болып табылады. Жүргізілген зерттеу нәтижелері көрсеткендей, уақыт өте келе глаукомамен ауыратын науқастарды алғашқы тексеру (анықтау) артады. Бақылаудың

зерттелетін кезеңінің басында алғашқы куәландыру тұрғындардың глаукома және оның қауіптері туралы аз хабардар болуымен шектелуі мүмкін. Тұрғындардың көпшілігі өздерінің көрумен байланысты мәселелеріне назар аудармауы немесе медициналық тексеруден өтпеуі мүмкін. Уақыт өте келе, хабардарлықтың артуы, білім беру науқандары және медициналық инфрақұрылымның жақсаруы арқасында глаукомаға күдік туғызу үшін адамдар медициналық көмекке және алғашқы куәландыруға жүгіне бастайды. Алғашқы куәландырудың өсуі медициналық-санитариялық алғашқы көмекте (МСАК) глаукоманың төмен анықталуын (диагностикасын) көрсетуі мүмкін. МСАК-та медициналық персоналдың жеткіліксіз дайындығы, ресурстардың шектеулі болуы және қажетті диагностикалық сынақтардың қол жетімділігі себеп болуы мүмкін.

Алғашқы куәландыруға жүгінген науқастар санының артуы глаукоманы ерте анықтауға арналған скрининг жүйесінің тиімсіздігін көрсетуі мүмкін. Бастапқы тексеруден өткен науқастар санының өсуі глаукомамен ауыратын науқастарды динамикалық бақылаудың төмен сапасын да көрсетуі мүмкін.

Қорытынды. Осылайша, 2017-20122 жылдар аралығында Ақтөбе облысында глаукомамен ауырытын науқастарды мүгедектікке жатқызу бойынша сипатталған жағдайды талдау-глаукомамен ауыратын науқастарға медициналық көмек көрсету жүйесін жетілдіру, оларды ерте анықтау, динамикалық бақылау, уақтылы емдеу жөніндегі іс-шараларды дайындау және іске асыру мақсатында осы патология кезінде аурушандық пен мүгедектік сипатын неғұрлым егжей-тегжейлі зерттеу қажеттігін айғақтайды, бұл глаукомадан соқырлық пен мүгедектік деңгейін төмендетеді.

1. Қазіргі таңда Ақтөбе облысында глаукомасы бар мүгедектердің едәуір бөлігі негізінен аурудың біріншілік ашық бұрышты түрі бар ер адамдар, көп жағдайда мүгедектіктің I немесе II тобы, бастауыш, орта немесе арнаулы орта білімі бар зейнеткерлер болып табылады.

2. Көру бойынша мүгедектігінің көрсеткіштері офтальмологиялық көмекті оңтайландыру және мүгедектерді оңалту жөніндегі шараларды әзірлеу үшін ақпараттық база болып табылады.

3. Ақтөбе облысының ересек тұрғындарының мүгедектік құрылымында көру органдарының патологиясы арасында глаукома жетекші орынды алып отыр.

4. Қайта куәландыру кезінде глаукома бойынша мүгедектіктің ауыртпалығының күшеюі - оңалту іс-шараларының шамалы тиімділігін көрсетуі мүмкін, осыған байланысты көру органының патологиясы бар мүгедектердің денсаулығы мен әлеуметтік мәртебесін сақтауға және қалпына келтіруге бағытталған белсенді емдеу-оңалту іс-шараларын жүргізу қажеттілігі туындайды.

5. Медико-санитарлық алғашқы көмек деңгейінде глаукоманы ерте диагностикалау іс-шараларының тиімділігі мен қолжетімділігі бойынша жұмысты күшейту қажет.

6. Жоғарыда айтылғандардың барлығы глаукоманы ерте анықтауға, халықтың динамикалық мониторингін дамытуға, науқастарды заманауи медициналық-хирургиялық көмекпен қамтамасыз етуге бағытталған шараларды әзірлеу қажеттілігін тудырады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Sotiméhin, A. E., & Ramulu, P. Y. (2018). Measuring disability in glaucoma. *Journal of glaucoma*, 27(11), 939-949. doi.org/10.1097/IJG.0000000000001068
2. Lin, S., Mihailovic, A., West, S. K., Johnson, C. A., Friedman, D. S., Kong, X., & Ramulu, P. Y. (2018). Predicting visual disability in glaucoma with combinations of vision measures. *Translational Vision Science & Technology*, 7(2), 22-22. <https://doi.org/10.1167/tvst.7.2.22>
3. Cesareo, M., Ciuffoletti, E., Ricci, F., Missiroli, F., Giuliano, M. A., Mancino, R., & Nucci, C. (2015). Visual disability and quality of life in glaucoma patients. *Progress in brain research*, 221, 359-374. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2015.07.003>
4. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2081-90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
5. Akhmedov D., Kuchera T. Population Prospects of the Republic of Uzbekistan for 2018-2050 United Nations Population Fund in Uzbekistan. Praga. Tashkent. 2019:63. Available at: <https://uzbekistan.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Population%20forecast%202018-2050.pdf> (in Russian)
6. Demographic situation. Office of Statistics of Demography and Labour of Uzbekistan. Available at: <https://stat.uz/uploads/docs/demog-yan-dekru18.pdf> (in Russian)
7. Neroyev V., Kiseleva O., Bessmertnyy A. Results of the multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian journal of ophthalmology*. 2013;3:4-7. Available at: https://roi.igb.ru/jour/manager/files/archive/%D0%A0%D0%9E%D0%96_3_2013.pdf (in Russian)
8. Tuychibaeva D., Rizaev J., Malinuskaya I. Dynamics of primary and general incidence due to glaucoma among the adult population of Uzbekistan. *Ophthalmology. Vostochnaya Yevropa*. 2021;11.1:27-38. doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.1.003> (in Russian)
9. Jonasson F., Damji K.F., Arnarsson A., Sverrisson T., Wang L., Sasaki H., Sasaki K. Prevalence of open-angle glaucoma in Iceland: Reykjavik Eye Study. *Eye*. 2013;6(17):747-753. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-373-8_3
10. Leske M.C., Connell A.M.S., Schachat A.P. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(6):821-829. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11146731/>
11. «Медициналық-әлеуметтік сараптама жүргізу қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Премьер-Министрінің орынбасары - Еңбек және халықты әлеуметтік қорғау министрінің 2023 жылғы 29 маусымдағы № 260 бұйрығы <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/V1500010589>
12. Akhmedov D., Kuchera T. Population Prospects of the Republic of Uzbekistan for 2018-2050 United Nations Population Fund in Uzbekistan. Praga. Tashkent. 2019:63. Available at: <https://uzbekistan.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Population%20forecast%202018-2050.pdf> (in Russian)
13. Neroyev V., Kiseleva O., Bessmertnyy A. Results of the multicenter study of epidemiological features of primary

open-angle glaucoma in the Russian Federation. Russian journal of ophthalmology. 2013;3:4–7. Available at: https://roj.igb.ru/jour/manager/files/archive/%D0%A0%D0%9E%D0%96_3_2013.pdf (in Russian)

14. Nabibullayeva R. State policy of the Republic of Uzbekistan in the field of healthcare. Greater Eurasia: development, security, cooperation. 2019;971–975. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gosudarstvennaya-politika-respubliki-uzbekistan-v-oblasti-zdravoohraneniya> (in Russian)

15. On improvement of the system of statistical recording of persons with disabilities. Resolution of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan. № 210. 2.03.2018. Available at: https://nrm.uz/content?doc=537202&products=1_vse_zakonodatelstvo_uzbekistana (in Russian)

REFERENCES

1. Sotimehin, A. E., & Ramulu, P. Y. (2018). Measuring disability in glaucoma. *Journal of glaucoma*, 27(11), 939–949. doi.org/10.1097/IJG.0000000000001068
2. Lin, S., Mihailovic, A., West, S. K., Johnson, C. A., Friedman, D. S., Kong, X., & Ramulu, P. Y. (2018). Predicting visual disability in glaucoma with combinations of vision measures. *Translational Vision Science & Technology*, 7(2), 22–22. <https://doi.org/10.1167/tvst.7.2.22>
3. Cesareo, M., Ciuffoletti, E., Ricci, F., Missiroli, F., Giuliano, M. A., Mancino, R., & Nucci, C. (2015). Visual disability and quality of life in glaucoma patients. *Progress in brain research*, 221, 359–374. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2015.07.003>
4. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2081–90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
5. Akhmedov D., Kuchera T. Population Prospects of the Republic of Uzbekistan for 2018–2050 United Nations Population Fund in Uzbekistan. Praga. Tashkent. 2019:63. Available at: <https://uzbekistan.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Population%20forecast%202018-2050.pdf> (in Russian)
6. Demographic situation. Office of Statistics of Demography and Labour of Uzbekistan. Available at: <https://stat.uz/uploads/docs/demog-yan-dekru18.pdf> (in Russian)
7. Neroyev V., Kiseleva O., Bessmertnyy A. Results of the multicenter study of epidemiological features of primary

open-angle glaucoma in the Russian Federation. Russian journal of ophthalmology. 2013;3:4–7. Available at: https://roj.igb.ru/jour/manager/files/archive/%D0%A0%D0%9E%D0%96_3_2013.pdf (in Russian)

8. Tuychibaeva D., Rizaev J., Malinuskaya I. Dynamics of primary and general incidence due to glaucoma among the adult population of Uzbekistan. *Ophthalmology. Vostochnaya Yevropa*. 2021;11.1:27–38. doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.1.003> (in Russian)

9. Jonasson F., Damji K.F., Arnarsson A., Sverrisson T., Wang L., Sasaki H., Sasaki K. Prevalence of open-angle glaucoma in Iceland: Reykjavik Eye Study. *Eye*. 2013;6(17):747–753. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-373-8_3

10. Leske M.C., Connell A.M.S., Schachat A.P. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(6):821–829. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11146731/>

11. «Medisinalyq-äleumettik saraptama jürgizu qağidalaryn bekitu turaly» Qazaqstan Respublikasy Premer-Ministriniñ oрынbasary - Eñbek jäne halyqy äleumettik qorğau ministriniñ 2023 jylğy 29 mausymdağy № 260 büiryğy <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/V1500010589>

12. Akhmedov D., Kuchera T. Population Prospects of the Republic of Uzbekistan for 2018–2050 United Nations Population Fund in Uzbekistan. Praga. Tashkent. 2019:63. Available at: <https://uzbekistan.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Population%20forecast%202018-2050.pdf> (in Russian)

13. Neroyev V., Kiseleva O., Bessmertnyy A. Results of the multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. Russian journal of ophthalmology. 2013;3:4–7. Available at: https://roj.igb.ru/jour/manager/files/archive/%D0%A0%D0%9E%D0%96_3_2013.pdf (in Russian)

14. Nabibullayeva R. State policy of the Republic of Uzbekistan in the field of healthcare. Greater Eurasia: development, security, cooperation. 2019;971–975. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gosudarstvennaya-politika-respubliki-uzbekistan-v-oblasti-zdravoohraneniya> (in Russian)

15. On improvement of the system of statistical recording of persons with disabilities. Resolution of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan. № 210. 2.03.2018. Available at: https://nrm.uz/content?doc=537202&products=1_vse_zakonodatelstvo_uzbekistana (in Russian)

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.

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	Таушанова Майя	Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова	87475170280	maiona_93@mail.ru
2	Ермуханова Людмила	Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова	87022330465	aleka_2807@mail.ru
3	Байсугурова Венера	Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова	87017425714	vbaisugurova@mail.ru
4	Тажбенова Сауле	Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова	87027895289	t.saule.t@mail.ru
5	Сахипова Гульнара	Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова	87024235836	gulnara.7110@mail.ru
6	Турдалина Кунзира	Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова	87075101775	turdalina92@mail.ru
7	Курганбекова Меруерт	Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова	87022406499	macosya@inbox.ru



ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИЯ PHTHISIO PULMONOLOGY

Получена: 15 августа/ Принята: 19 сентября 2023/ Опубликовано online: 28 декабря 2023

УДК: 616-002.5:611.736.92-07

DOI: [10.26212/2227-1937.2023.81.76.009](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.81.76.009)

С.О. Туткышбаев, <https://orcid.org/0000-0002-8063-6871>

Л.К. Аманжолова, <https://orcid.org/0000-0001-8551-8674>

Ж.К. Манабаев, <https://orcid.org/0000-0002-5780-6254>

Е.Ж. Копбаев, <https://orcid.org/0000-0001-6948-091x>

Р.Г. Достарбаев, <https://orcid.org/0000-0001-5472-4694>

Национальный научный центр фтизиопульмонологии МЗ РК, г. Алматы, Республика Казахстан

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Резюме: Туберкулез мочевого пузыря, несмотря на малые числа регистрируемых пациентов, сохраняет свою актуальность по вопросам поздней диагностики заболевания и осложнений процесса. Нами были проанализированы амбулаторные карты 36 больных туберкулезом мочевого пузыря, прошедших лечение в клиническом отделении хирургического лечения внелегочного туберкулеза ННЦФ РК за период 2020-2022 годы. При анализе были характерны бессимптомное течение заболевания в 36,1% случаев, неспецифические симптомы интоксикации (субфебрилитет, слабость, общее недомогание) неясного генеза – в 47,2%, боли в поясничной области, макрогематурия, учащенное болезненное мочеиспускание, длительные изменения в анализе мочи в виде микрогематурии, протеинурии и пиурии в 63,8%. Бактериологическая верификация диагноза методом микроскопии на МТ у 11 (30,5%), методом G-Xpert/RIF получена у 14 (38,9%) пациентов. В других случаях диагноз был верифицирован преимущественно клиническим, рентгенологическим, лучевым методами.

Ключевые слова: туберкулез мочевого пузыря, бактериологическая верификация туберкулеза, макрогематурия, дизурические расстройства.

С.О. Туткышбаев, Л.К. Аманжолова, Ж.К. Манабаев, Е.Ж. Копбаев, Р.Г. Достарбаев

ҚР ДСМ фтизиопульмонология ұлттық ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан

НЕСЕП-ЖЫНЫС ЖҮЙЕСІ ТУБЕРКУЛЕЗІНІҢ КЛИНИКАЛЫҚ БАРЫСЫ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ ЖӘНЕ ДИАГНОСТИКАСЫ

Түйін: Несеп-жыныс жүйесінің туберкулезі тіркелген пациенттердің аз санына қарамастан, аурудың кеш диагностикасы және процестің асқынулары мәселелері бойынша өзектілігі сақталып отыр. Біз 2020-2022 жылдары ҚР ҰҒҒО өкпеден тыс туберкулезді хирургиялық емдеу клиникалық бөлімшесінде емдеуден өткен несеп-жыныс

жүйесінің туберкулезімен ауыратын 36 науқастың амбулаториялық карталарын талдадық. Талдау барысында 36,1% жағдайда аурудың симптомсыз барысы, 47,2% түсініксіз генездің спецификалық емес интоксикация белгілері (субфебрилитет, әлсіздік, жалпы әлсіздік), 63,8% бел аймағындағы ауырсыну, макрогематурия, зәр шығарудың жиілеуі, макрогематурия, протеинурия және пиурия түріндегі зәр анализіндегі ұзақ мерзімді өзгерістер тән болды. 11 (30,5%) пациентте микроскопия әдісімен, 14 (38,9%) пациентте G-Xpert/RIF әдісімен диагнозды бактериологиялық верификациялау алынды. Басқа жағдайларда диагноз негізінен клиникалық, рентгенологиялық, сәулелік әдістермен тексерілді.

Түйінді сөздер: зәр шығару жүйесінің туберкулезі, туберкулездің бактериологиялық верификациясы, макрогематурия, дизуриялық бұзылулар.

S.O. Tutkyshbayev, L.K. Amanzholova, Zh.K. Manabayev, E.Zh. Korbayev, R.G. Dostarbayev

National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

FEATURES OF THE CLINICAL COURSE AND DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS OF THE URINARY SYSTEM

Resume: Tuberculosis of the urinary system, despite the small number of registered patients, remains relevant regarding late diagnosis of the disease and complications of the process. We analyzed the outpatient records of 36 patients with tuberculosis of the urinary system who underwent treatment in the clinical department of surgical treatment of extrapulmonary tuberculosis of the National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan the from 2020 to 2022. The analysis was characterized by an asymptomatic course of the disease in 36.1% of cases, nonspecific symptoms of intoxication (subfebrility, weakness, general malaise) of unclear genesis – in 47.2%, lumbar pain, macrohematuria, frequent painful urination, prolonged changes in urine analysis such as microhematuria, proteinuria and pyuria in 63.8%, Bacteriological verification of the diagnosis by microscopy on MT in 11 (30.5%), by G-Xpert/RIF was obtained in 14 (38.9%) patients. In other cases the diagnosis was verified mainly by clinical, X-ray, and radiation methods.

Keywords: tuberculosis of the urinary system, bacteriological verification of tuberculosis, macrohematuria, dysuric disorders.

Введение: Во всем мире инфекция мочевыводящих путей (ИМП) считается самой распространенной урологической проблемой, от которой ежегодно страдают около 150 миллионов пациентов [1]. При этом, туберкулез мочеполовой системы, несмотря на малые числа регистрируемых пациентов, сохраняет свою актуальность по вопросам поздней диагностики заболевания и осложнений процесса. По данным авторов, среди причин первичной инвалидности урологических больных удельный вес мочеполового туберкулеза составляет 12-15,6% [2,3]. Причины инвалидизации: хроническая почечная недостаточность – 85-98%, Нефрогенная артериальная гипертензия – 42-63% [4,5,6]. Среди хирургических заболеваний мочевыделительной системы причиной удаления почки в 21-34,5% случаев является туберкулез почки и мочевыводящих путей [6,7]. Низкая эффективность этиопатогенетической терапии больных деструктивным туберкулезом почек связана также с высоким удельным весом до 80% распространения специфического воспаления на мочевые пути [1,2,3]. Возникающая при этом гидроуретеронефротическая трансформация тормозит излечение почечного

процесса, а в ряде случаев ведет к утрате почечной функции [8]. В связи с этим в структуре впервые выявленных форм преобладают запущенные и осложненные процессы. Другие авторы отмечают, что заболевание может протекать под маской других заболеваний и диагностика туберкулеза мочеполовой системы происходит, как правило, по обращаемости [5,6].

Цель настоящего исследования – выявить особенности диагностики и клинического течения заболевания на современном этапе.

Материалы и методы. Ретроспективному анализу подвергнуты амбулаторные карты 36 пациентов с впервые выявленным мочеполовым туберкулезом (туберкулез мочевых и мужских половых органов), находившихся на лечении в ННЦФ РК с 2020 по 2022 гг.

Результаты: У 32 (88,9%) больных был диагностирован изолированный туберкулез почек, у 2 (5,5%) – туберкулез почек и мочевого пузыря, у 1 (2,8%) отмечено сочетание полового туберкулеза с нефротуберкулезом (у всех – поликавернозный туберкулез почек), и 1 (2,8%) кавернозная форма туберкулеза почек (таблица 1).

Таблица 1 - Количество больных, поступивших за 2020 – 2022 гг. по нозологическим единицам (n-36)

№	Клинические формы	2020	2021	2022
1	Поликавернозный ТБ почки	14	10	8
2	Поликавернозный ТБ почки и ТБ мочевого пузыря	1	1	-
3	Поликавернозный ТБ почек и половой ТБ	1	-	-
4	Кавернозный ТБ почек	1	-	-
	Всего	17	11	8

В структуре пациентов с туберкулезом мочевой системы, в основном были распространенные деструктивные формы заболевания с осложнениями со стороны мочевых путей (диаграмма 1).

Изолированный кавернозный туберкулез почек был диагностирован у 1 (2,8%) пациентов, в целом среди пациентов с мочеполовым туберкулезом преобладали мужчины – 26 (61,8%) человек.

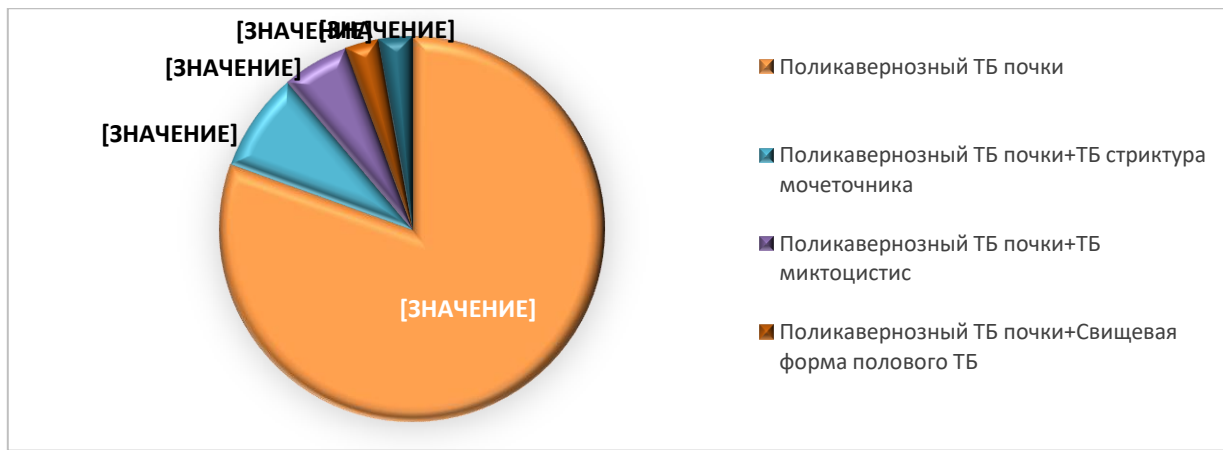


Рисунок 1 - Нозологические формы туберкулеза мочевой системы у пациентов (n-36)

Среди 36 пациентов с туберкулезом мочевой системы 13 (36,1%) человек страдали бессимптомным течением заболевания и неспецифическими симптомами интоксикации (субфебрилитет, слабость, общее недомогание) неясного генеза. У 17 (47,2%) пациентов отмечены кроме симптомов интоксикации, боль в поясничной области, макрогематурия, учащенное болезненное мочеиспускание, у 2 (5,5%) пациентов эпидидимитом дополнительно отмечено боли в мошонке, и 2 (5,5%) – в анамнезе с рецидивирующей почечной коликой, страдали мочекаменной болезнью, позже проводилось им хирургическое вмешательство: удаление камня мочеточника. Заболевание было заподозрено у 23 (63,8%) по анамнезу заболевания, где наблюдались

неэффективность неспецифической терапии по поводу заболевания мочевой системы, длительные изменения в анализе мочи виде микрогематурии, протеинурии и пиурии. Бактериологическая верификация диагноза методом микроскопии на МТ у 11 (30,5%), методом G-Xpert/RIF получена у 14 (38,9%) пациентов (Таблица 2). В других случаях диагноз был верифицирован преимущественно клиническим, рентгенологическим, лучевым методами и лабораторными исследованиями анализов мочи. Поражение почек у 1 пациента сочеталось с туберкулезом легких и было выявлено в процессе наблюдения и лечения основного заболевания методом ультразвуковой диагностики, экскреторной урографии.

Таблица 2 – Бактериологическая верификация диагноза мочевой системы (n-36)

Материал и методы исследования	Количество случаев	Положительные результаты	Отрицательные результаты
Моча на МТ (микроскопический)	36	11 (30,5%)	25(65,5%)
GXpert/RIF	36	14 (38,9%)	22(61.1%)
Моча на МТ (бактериологический)	36	12 (33,3%)	24(66,7%)
Вторичная флора	36	5(13.8%)	31(86,2%)

Приводим клинический пример: Пациент Б., 26 лет, житель Туркестанской области, поступил в ННЦФ РК 21.12.22 г. Жалобы при поступлении на периодические кровянистые выделения, чувство жжения и рези при мочеиспускании, боли в поясничной области справа, мочевого пузыря, общую слабость. Анамнез заболевания: ранее туберкулезом не болел. Туберкулезный контакт не известен. С вышеуказанными жалобами обратился к урологу по месту жительства. На КТ мочевыделительной системы от 19.12.2022 г. Заключение: КТ картина гидронефротической трансформации правой почки с

нарушением накопительной и выделительной функции почки. Множественные конкременты правой почки. Накопительная, выделительная функция левой почки не нарушена. Неравномерное утолщение стенки мочевого пузыря с наличием кальцинатов. Признаки пиелонефрита, цистита. Воспалительные изменения дифференцировать с туберкулезом мочевыделительной системы (Рис.2). Направлен на консультацию к фтизиоурологу в ННЦФ РК. После консультации и осмотра фтизиоуролога ННЦФ РК, госпитализируется в отделение хирургического лечения внелегочного туберкулеза на дальнейшее дообследование и лечение.



Рисунок 2 – КТ картина гидронефротической трансформации правой почки с нарушением накопительной и выделительной функции почки. Множественные конкременты правой почки. Накопительная, выделительная функция левой почки не нарушена. Неравномерное утолщение стенки мочевого пузыря с наличием кальцинатов.

Анамнез жизни: Вирусный гепатит «А» перенес в детстве, кожные и венерические заболевания отрицает. Операция в 2021 г. по поводу МКБ почки, травм не было. На ДУ в ПМСП не состоит. Гемотрансфузия за последние 6 месяцев не проводилась. Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективные данные: Рост – 173 см, вес – 75 кг, ИМТ-25.1.

Общее состояние пациента средней степени тяжести за счет боли в поясничной области, дизурических расстройств. Температура тела – 36,5°C. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-суставная система: без видимой патологии. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД -17 в одну минуту. Сердце – тоны ясные, ритмичные. АД 110/80 мм рт. ст. Пульс – 78 ударов в минуту, сатурация 97. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Перитонеальных симптомов нет. Перистальтика активная. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание – учащенное, с чувством жжения, рези, стул регулярный.

Статус локалис: при локальной нагрузке в области поясницы боли в проекции почек справа, с иррадиацией в область мочевого пузыря. Симптом Пастернацкого (+) справа. Мочеиспускание – учащенное, с чувством жжения и рези. Ночью каждые 30-40 мин отмечает кровянистое выделение.

Лабораторно-диагностические исследования:

26.12.2022 Бак. посев мочи, результат БАК – рост микрофлоры не выявлен

17.01.2023 Моча Определение лекарственной чувствительности молекулярно-генетическим методом "GeneXpert" рифампицин (GeneXpert) - Mycobacterium tuberculosis (Rifampin /S/); Примечание: положительный

22.12.2022 Моча на МТ КУБ - Отрицательный;

30.01.2023 Моча Определение лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза методом "ВАСТЕС" результаты "ВАСТЕС" -

Mycobacterium tuberculosis – (Levofloxacin/S/, Rifampin/S/, Isoniazid/S/, Pyrazinamide/S/, Ethambutol /S/); чувствительный.

22.12.2022 ОАК: лейкоциты – 12×10^9 /л; эритроциты (RBC) – 5.2×10^{12} /л; гемоглобин (HGB) – 146 г/л; гематокрит (HCT) – 43.7%; тромбоциты (PLT) – 176/л; СОЭ – 13 мм/ч; Подсчет лейкоформулы: моноциты – 8%; лимфоциты – 17%; эозинофилы – 4%; сегментоядерные нейтрофилы – 68%; палочкоядерные нейтрофилы – 3%;

22.12.2022 ОАМ количество мочи – 30 мл; цвет – светло-желтый; прозрачность – прозрачная; относительная плотность (удельный вес) – 1030; ; эпителий плоский – 3 в п/зр; лейкоциты – 35 в п/зр; эритроциты неизмененные – 30 в п/зр; ; цилиндры гиалиновые – 0 в п/зр; ; слизь – ++; белок – 0.033 г/л;

22.12.2022 Общий билирубин – 14.66 мкмоль/л; АЛат – 23.7 МЕ/л; Креатинин – 95 мкмоль/л; Глюкоза – 4.9 ммоль/л; Общий белок – 71 г/л; Альбумин – 40 г/л; АСаТ – 25.80 МЕ/л; ГГТП – 31.08 МЕ/л; Мочевина – 5 ммоль/л;

Инструментальные исследования: Рентгенография обзорная органов грудной клетки (1 проекция) (22.12.2022) **Заключение:** Обзорная Р-грамма ОГК от 22.12.22г.: Патологии в лёгких не выявлено

УЗИ органов мочеполовой системы комплексное у мужчин (почки, надпочечники, мочевого пузыря с определением остаточной мочи, предстательная железа, яички) (10.02.2023): Заключение: Чашечно-лоханочная система правой почки расширена, не исключается туберкулез почки. Туберкулез поражение правой почки.

Экскреторная урография: экскреторная функция почек с обеих сторон: ЧЛС справа деформирована, мочеточник определяется с обеих сторон. Пассаж контрастного вещества в мочевого пузыря: тень мочевого пузыря не ровная, стенка утолщена, уменьшена в объеме (микроцистис) (рис.3).



Рисунок 3 - Экскреторная функция почек с обеих сторон: ЧЛС справа деформирована, мочеточник определяется с обеих сторон. Пассаж контрастного вещества в мочевой пузырь: тень мочевого пузыря не ровная, стенка утолщена, уменьшена в объеме (микроцистис)

Лечение: Диета: 11 Режим: 26 – палатный
 Акурит - 4 (150 мг/ 75 мг / 400 мг /275 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой) (5таб Орально)
 Флунол® 150 (150 мг, Капсулы) (150 мг Орально) (1 р/д. 3 д.)
 Цианокобаламин (Витамин В12) (0,05 %, 1 мл, Раствор для инъекций) (2 мл внутримышечно) (1 р/д. 10 д.)
 Дротаверин (2мл, Раствор, 20 мг/мл) (2мл внутримышечно) (1 р/д. 5 д.)
 Пиридоксина гидрохлорид (Витамин В6) (5% 1 мл, Раствор для инъекций) (2 мл внутривенно) (1 р/д. 10 д.)
 Кальция хлорид (1 %, 200 мл, Раствор) (200 доза внутривенно) (1 р/д. 3 д.)
 Таким образом, в приведенном клиническом примере пациент предъявлял неспецифические жалобы характерные также для туберкулеза почек и мочевого пузыря (боли в поясничной области и мочевого пузыря, дизурические расстройства, макрогематурия), диагноз был установлен клинически, рентгенологически, при этом гидроуретеронефротическая трансформация правой почки с нарушением накопительной и выделительной функции почки, осложненная деформацией мочеточника и микроцистисом за счет поражения стенки мочевого пузыря. Бактериологическая верификация диагноза проведена методом микроскопии, молекулярно-генетического и бактериологического исследования мочи на микобактерию туберкулеза, получен положительный результат чувствительного штамма микобактерий туберкулеза.

Заключение. Туберкулез мочевой системы по клиническому течению многообразен, изменчив и не имеет патогномичных признаков, характерно длительное отсутствие субъективных симптомов, протекает под маской хронического пиелонефрита, цистита, мочекаменной болезни, поликистоза и других заболеваний. Как показывают клинические наблюдения туберкулезное поражение мочевой системы связано с анатомо-функциональными изменениями органов и чаще с возникновением осложнений как гидронефротической трансформации почки с нарушением накопительной и выделительной функции почки. Современная диагностика туберкулеза мочевой системы основывается на клиническом течении, анамнезе заболевания, в том числе на результатах экскреторной рентгенограммы,

компьютерной томографии почек, мочевых путей и бактериологического исследования мочи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Nicola, R.; Menias, C.O. Urinary Obstruction, Stone Disease, and Infection. In *Diseases of the Abdomen and Pelvis 2018–2021: Diagnostic Imaging—IDKD Book*; Hodler, J., Kubik-Huch, R.A., von Schulthess, G.K., Eds.; Springer: Cham, Switzerland, 2018; pp. 223–228. [[Google Scholar](#)]
- 2 E. Kulchavenya, D. Kholtohin, S. Shevchenko. Challenges in urogenital tuberculosis. *World Journal of Urology* 2020, Vol.38, P.89-94
- 3 L. Altintepe, H. Z. Tonbul, I. Ozbey [et al.]. Urinary tuberculosis: ten years experience. *Ren Fail.* 2005, Vol. 27, № 6. – P. 657–661
- 4 A. Muneer, B. Macrae, S. Krishnamoorthy, A. Zumla. Urogenital tuberculosis – epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nature Reviews Urology* 2019, Vol. 16, P. 573-598.
- 5 R.Gopalaswamy, V.N.Azger Dusthacker, S. Kannayan and S. Subbian. Extrapulmonary tuberculosis – An Update on the Diagnosis, Treatment and Drug Resistance. *J. Respir.* 2021, 1(2), 141-164; <https://doi.org/10.3390/jor1020015>.
- 6 Нерсесян А.А. Особенности клинического течения, диагностики и лечения мочевого туберкулеза // автореф.дисс.д-ра мед.наук, М., 2007.С-43-47
- 7 Kulchavenya E. Extrapulmonary tuberculosis: are statistical reports accurate? *Ther. Adv.Infect.Dis.* 2014, Vol. 2, P. 61-70
- 8 Жукова И.И., Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Брижатюк Е.В., Хомяков В.Т., Осадчий А.В. Туберкулез мочеполовой системы сегодня //Журнал «Урология», 2013г, №1

REFERENCES

- 1 Nicola, R.; Menias, C.O. Urinary Obstruction, Stone Disease, and Infection. In *Diseases of the Abdomen and Pelvis 2018–2021: Diagnostic Imaging—IDKD Book*; Hodler, J., Kubik-Huch, R.A., von Schulthess, G.K., Eds.; Springer: Cham, Switzerland, 2018; pp. 223–228. [[Google Scholar](#)]
- 2 E. Kulchavenya, D. Kholtohin, S. Shevchenko. Challenges in urogenital tuberculosis. *World Journal of Urology* 2020, Vol.38, P.89-94
- 3 L. Altintepe, H. Z. Tonbul, I. Ozbey [et al.]. Urinary tuberculosis: ten years experience. *Ren Fail.* 2005, Vol. 27, № 6. – P. 657–661

4 A. Muneer, B. Macrae, S. Krishnamoorthy, A. Zumla. Urogenital tuberculosis – epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nature Reviews Urology* 2019, Vol. 16, P. 573-598.

5 R.Gopalswamy, V.N.Azger Dusthacker, S. Kannayan and S. Subbian. Extrapulmonary tuberculosis – An Update on the Diagnosis, Treatment and Drug Resistance. *J. Respir.* 2021, 1(2), 141-164; <https://doi.org/10.3390/jor1020015>.

6 Nersesjan A.A. Osobnosti klinicheskogo techenija, diagnostiki i lechenija mocheполового tuberkuleza // *avtoref.diss.d-ra med.nauk, M., 2007.S-43-47*

7 Kulchavenya E. Extrapulmonary tuberculosis: are statistical reports accurate? *Ther. Adv.Infect.Dis.* 2014, Vol. 2, P. 61-70

8 Zhukova I.I., Kul'chavenja E.V., Holtobin D.P., Brizhatjuk E.V., Homjakov V.T., Osadchij A.V. Tuberkulez mocheполовой системы segodnja // *Zhurnal «Urologija», 2013g, №1*

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	Туткышбаев Серик Оспанович	Руководитель ОХЛВЛТБ ННЦФ МЗ РК к.м.н	8 (705) 335-73- 558	serik_ot@mail.ru
2	Аманжолова Лайла Кусайыновна	Врач хирург ОХЛВЛТБ ННЦФ МЗ РК, к.м.н	87053156954	layla.doc@mail.ru
3	Манабаев Жамалбек Курманбекович	Врач уролог ОХЛВЛТБ ННЦФ МЗ РК, Магистр медицины	8 (701) 270-73- 347	jamai.kz@mail.ru
4	Достарбаев Рустем Ганиевич	Врач хирург ОХЛВЛТБ ННЦФ МЗ РК, Магистр медицины	8 (700) 230-01- 078	rustam.dostarbaev@mail.ru
5	Копбаев Ербол Жуасбаевич	Врач хирург ННЦФ МЗ РК, Магистр медицины	8 (702) 752-57- 94	eroma.kopa@mail.ru

Получена: 4 сентября 2023/ Принята: 29 сентября 2023/ Опубликовано online: 28 декабря 2023

УДК: 616.8-002.5

DOI: [10.26212/2227-1937.2023.47.64.010](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.47.64.010)

А.Б. Арымбаева: <https://orcid.org/0000-0002-0213-4091>

П.К. Нуралбаева: <https://orcid.org/0000-0003-1419-2974>

З.С. Бекбенбетова: <https://orcid.org/0000-0001-9936-8830>

«Национальный научный центр фтизиопульмонологии МЗ РК». г. Алматы, Республика Казахстан

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА У РЕБЕНКА (НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ)

Резюме: В статье приведен пример клинического случая позднего выявления туберкулезного менингоэнцефалита, который привел к глубокой инвалидности ребенка. Описаны допущенные ошибки в ходе диагностики на уровне ПМСП и частных медицинских центров. В настоящее время в связи с внедрением генно-молекулярных методов диагностика туберкулезной инфекции не занимает длительное время, но проблема своевременного выявления на уровне ПМСП остается еще актуальной. Первые признаки туберкулеза головного мозга, его оболочек, на уровне ПМСП и стационаров трактуются неправильно и недооцениваются, что приводит к ухудшению состояния пациентов и к серьезным последствиям. Основные проблемы связаны с отсутствием настороженности у врачей-клиницистов.

Ключевые слова: Туберкулезный менингоэнцефалит, спинномозговая жидкость, внутричерепная гидроцефалия.

А.Б. Арымбаева, П.К. Нуралбаева, З.С. Бекбенбетова

«ҚР ДСМ Ұлттық ғылыми фтизиопульмонология орталығы». Алматы қ., Қазақстан

БАЛАДАҒЫ ТУБЕРКУЛЕЗДІ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТТИҢ КЕШ АНЫҚТАҒАН ЖАҒДАЙ
(ТӘЖІРИБЕДЕН БАҚЫЛАУ)

Түйін: Мақалада баланың терең мүгедектігін тудырған туберкулезді менингоэнцефалитті кеш анықтаудың клиникалық жағдайының мысалы келтірілген. МСАК және жеке медициналық орталықтар деңгейінде диагностика барысында жіберілген қателіктер сипатталған. Қазіргі уақытта генетикалық және молекулалық әдістердің енгізілуіне байланысты туберкулез инфекциясының диагностикасы көп уақытты қажет етпейді, бірақ МСАК деңгейінде дер кезінде анықтау мәселесі өзекті болып табылады. Бастапқы медициналық-санитарлық көмек және стационарлар деңгейінде бас миының, оның қабықшаларының туберкулезінің алғашқы белгілері дұрыс түсіндірілмейді және дұрыс бағаланбайды, бұл науқастардың жағдайының нашарлауына және ауыр зардаптарға әкеледі. Негізгі проблемаларды клиниктер арасында сергектіктің болмауы.

Түйінді сөздер: Туберкулезді менингоэнцефалит, жұлын сұйықтығы, бассүйек ішілік гидроцефалия

A.B. Arymbayeva, P.K. Nuralbayeva, Z.S. Bekbenbetova

«National Scientific Center of Phthisiopulmonology Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan». Almaty, Kazakhstan

A CASE OF LATE DETECTION OF TUBERCULOSIS MENINGOENCEPHALITIS IN A CHILD
(OBSERVATION FROM PRACTICE)

Resume: The article provides an example of a clinical case of late detection of tuberculous meningoencephalitis, which led to a deep disability of the child. The mistakes made during diagnostics at the level of primary health care and private medical centers are described. Currently, due to the introduction of genetic and molecular methods, the diagnosis of tuberculosis infection does not take a long time, but the problem of timely detection at the PHC level is still relevant. The first signs of tuberculosis of the brain, its membranes, at the level of primary health care and hospitals are interpreted incorrectly and underestimated, which leads to a deterioration in the condition of patients, and to serious consequences. The main problems are associated with a lack of alertness among clinicians.

Keywords: Tuberculous meningoencephalitis, cerebrospinal fluid, intracranial hydrocephalus.

Введение: Туберкулезный менингит, менингоэнцефалит являются наиболее тяжелой формой специфической инфекции и ранее были смертельным заболеванием. В настоящее время при своевременном комплексном лечении можно добиться полного клинического выздоровления.

Туберкулезная инфекция головного мозга и его оболочек протекает под разными масками и сочетается с различными формами других заболеваний. Позднее обращение пациентов в медицинское учреждение в сроки более одного месяца также влияет на прогноз заболевания [1,2].

В настоящее время в связи с внедрением генно-молекулярных методов диагностика туберкулезной инфекции не занимает длительное время, но проблема своевременного выявления на уровне ПМСП остается еще актуальной [3]. Первые признаки туберкулеза головного мозга и его оболочек на уровне ПМСП и стационаров трактуются неправильно и недооцениваются, что приводит к ухудшению состояния пациентов и к серьезным последствиям. Основные проблемы связаны с отсутствием настороженности у врачей-клиницистов [4].

Материалы и методы: Приводим пример из клинической практики поздней диагностики туберкулезного менингоэнцефалита у ребенка.

Пациентка М., 1 год 6 месяцев поступила 06.05.22 г. в Национальный научный центр фтизиопульмонологии Республики Казахстан (ННЦФ

РК) в отделение реанимации с диагнозом: Туберкулезный менингит.

Из анамнеза: впервые заболела в феврале 2022 года. Начало болезни проявилось симптомами интоксикации, характерными для инфекционных заболеваний, родители в течение нескольких дней занимались самолечением. В связи с отсутствием эффекта обратились за медицинской помощью, госпитализирована в инфекционную больницу, где начали обследование на коронавирусную инфекцию (КВИ), результат отрицательный. Через сутки под расписку была выписана. По желанию родителей ребенок был обследован в различных медицинских центрах. Проводились исследования на вирусные и паразитарные инфекции. Одновременно получала лечение антибиотиками широкого спектра действия длительными курсами, эффект в виде улучшения самочувствия был кратковременным. В апреле состояние в динамике ухудшилось: присоединилась общезлобная симптоматика и пациентка повторно поступила в инфекционную клинику. Вновь начато комплексное обследование, включая пункцию спинномозгового канала для исследования ликвора, из анализа от 27.04.22г: цитоз 140 клеток, лимфоциты - 85%, белок - 0,32г/л, выставлен диагноз: Серозный менингит. На фоне проводимого лечения состояние ухудшалось, присоединились менингеальные знаки с нарастанием внутрисерепного давления (КТ головного мозга от 27.04.22г.) [Рисунок 1].

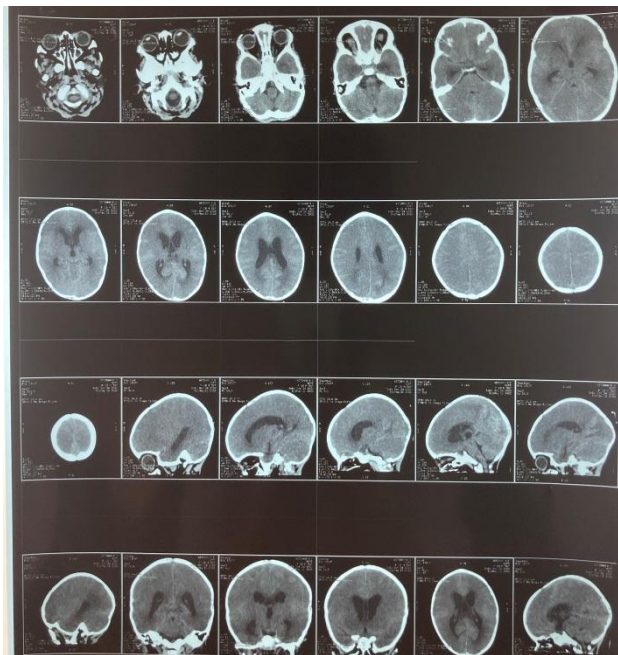


Рисунок 1 - Заключение: МСКТ картина менингоэнцефалита. Диффузный отек вещества мозга правого и левого полушарий. Внутривентрикулярная водянка мозга.

После чего появились признаки поражения 12 пар черепных нервов: анизокория справа, сходящееся косоглазие слева, асимметрия носогубной складки слева, бульбарный синдром. В анализе ликвора от 03.05.22г. отмечается цитоз - 185 кл, лимфоциты - 85%, белок - 0,31 г/л. В связи с полученными клинико-лабораторными данными и результатами инструментальных исследований у ребенка был заподозрен туберкулезный менингит. После консультации фтизиатра и данных генно-молекулярных исследований определен диагноз: туберкулезный менингит и ребенок переведен в профильное учреждение.

При тщательном сборе анамнеза установлено, что у ребенка был контакт с больным туберкулезом МБТ+ с лекарственно-чувствительной формой.

Результаты и обсуждения. После поступления ребенка в ННЦФ РК 05.05.22г. состоялся расширенный консилиум с участием ведущих специалистов и выставлен клинический диагноз: Генерализованный туберкулез. Туберкулезный менингоэнцефалит, острое течение, активная стадия. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов справа в фазе инфильтрации, опухолевая форма, МБТ (-), Новый случай, Лекарственно-чувствительный туберкулез.

Сопутствующий диагноз: ЦМВИ, активная фаза с репликацией вируса. Кардит вирусно-бактериальной этиологии, острое течение. Нарушение ритма, брадиаритмия. СНФК2, МАРС: ДХЛЖ. Дефицитная анемия 2 степени.

Начато лечение с 06.05.2022 г. препаратами первого ряда по схеме - HRZE (изониазид, рифампицин,

пиразинамид, этамбутол). При повторном анализе спинномозговой жидкости от 13.05.2022г. молекулярно-генетическим методом (LPA-тест от 11.05.2022 г. ТБ+, устойчивость к R, гетерорезистентность к H), подтверждена устойчивая форма туберкулеза. С 13.05.22г. начато лечение по ИРЛ препаратами - Lfx, Lzd, Cfz, Cs (левофлоксацин, линезолид, клофазимин, циклосерин) [5].

В связи с тяжестью состояния, учитывая поражения центральной нервной системы, дыхательной системы, сердечно-сосудистой системы, выраженную интоксикацию ребенок находился длительное время на ИВЛ через интубационную трубку (на установление трахеостомы родители согласия не дали). Ребенку назначена специфическая противотуберкулезная терапия в режиме ИРЛ. В динамике состояние ребенка оставалось тяжелым стабильным. Через месяц после восстановления адекватного дыхания и нормализации показателей газов крови была экстубирована и переведена на спонтанное дыхание.

Во время нахождения в отделении ребенок находился под постоянным наблюдением невропатолога, нейрохирурга и офтальмолога. В динамике по данным ликворограммы санация ликвора наступила через месяц, но в то же время сохранялась кокковая флора в ликворе. Несмотря на проводимую терапию, клинически состояние не улучшалось, на КТ головного мозга начиная от 06.05.22г. по 27.05.22г. [Рисунок 2,3] видно, как нарастает внутривентрикулярная водянка.

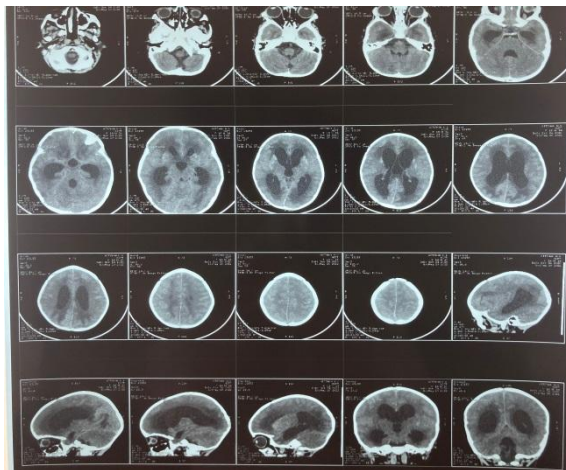


Рисунок 2 - Заключение: МСКТ картина менингоэнцефалита. Диффузный отек вещества мозга правого и левого полушарий, положительная динамика дальнейшего разрешения отека. Внутривентрикулярная водянка мозга с отрицательной динамикой в виде нарастания ликворной гипертензии (расширение боковых желудочков). Перивентрикулярные ишемические изменения. Диффузные, симметричные участки уплотнения в проекции базальных ядер справа и слева, обусловленные геморрагическим пропитыванием.

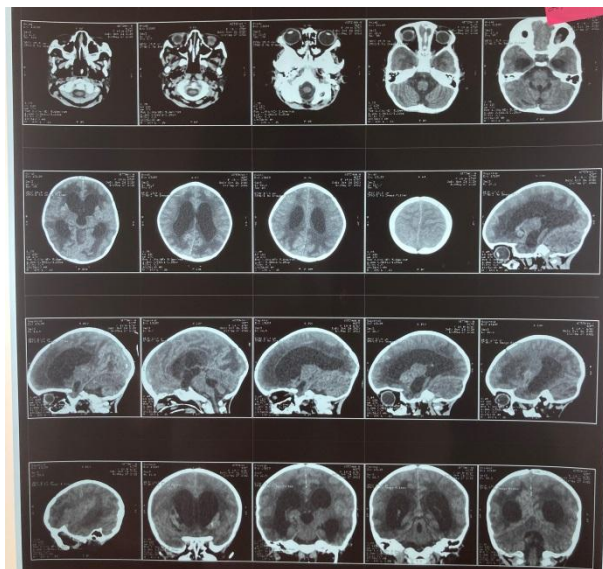


Рисунок 3 - Заключение: МСКТ картина менингоэнцефалита. Диффузный отек вещества мозга правого и левого полушарий, частично разрешившийся без отрицательной динамики. Внутривентрикулярная водянка мозга с отрицательной динамикой в виде нарастания ликворной гипертензии (расширение боковых желудочков, третьего и четвертого желудочков). Перивентрикулярные отечно-ишемические изменения с нарастанием в виде расширения зоны и границы отека.

После консультации нейрохирурга установлен дренаж, учитывая вторичную арезорбтивную гидроцефалию на фоне туберкулезного менингоэнцефалита, по жизненным показаниям 27.05.22г. наложен наружный дренаж по Арентду справа. Данный дренаж функционировал 3 месяца, удалён 13.09.22г. Проводимая комплексная терапия эффекта не дала, грубое поражение вещества головного мозга не восстановилось. У ребенка диагностировано: Туберкулезный менингоэнцефалит, подтвержденный G-XPRT – ТБ+/R-. Поствоспалительная арезорбтивная атрофическая гидроцефалия, состояние после

операции (наружный дренаж по Арентду справа). Вегетативное состояние. Спастическая тетраплегия. Также последствия туберкулезного менингоэнцефалита отразились и на зрительных способностях ребенка, полная атрофия зрительного нерва. Перед выпиской дополнительно произведена КТ головного мозга (24.10.22г) [Рисунок 4], ЭЭГ, осмотрен невропатологом, нейрохирургом, врачом реабилитологом. Вынесено решение о том, что ребенок реабилитации не подлежит, нуждается в паллиативной помощи и в связи с чем перевести в организацию по лечению паллиативных детей.

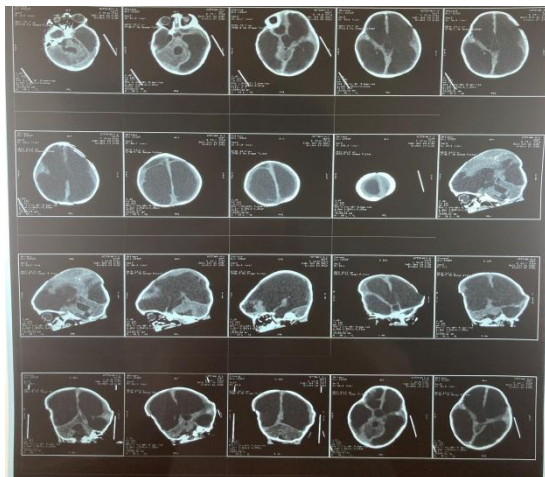


Рисунок 4 - МСКТ картина менингоэнцефалита. Диффузный отек вещества мозга, мозжечка, правого и левого полушарий, частично разрешившийся, без отрицательной динамики. Внутрижелудочковая водянка мозга с отрицательной динамикой в виде нарастания ликворной гипертензии (расширение боковых желудочков, третьего и четвертого желудочков)

Противотуберкулезную терапию по решению ЦВКК продолжить в стационаро-замещающем учреждении под контролем врача фтизиатра [5,6,7].

Выводы: Таким образом, слабое взаимодействие противотуберкулезных учреждений с ПМСП, частными медицинскими клиниками, где практикуют врачи педиатры, терапевты, невропатологи, приводит к поздним выявлениям туберкулезной инфекции, отсутствует настороженность к туберкулезной инфекции. Раннее выявление туберкулезного менингита и менингоэнцефалита, своевременное начало противотуберкулезными препаратами (ПТП) дает возможность сохранить жизнь пациента и предупредить тяжелые последствия.

Как показывает данное наблюдение, необходимо регулярно проводить обучающие семинары в режиме онлайн и офлайн в ПМСП, в частных медицинских центрах с последующим вынесением таких случаев на медицинские советы городских, областных отделов здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Huynh, J., Abo, Y. N., du Preez, K., Solomons, R., Dooley, K. E., & Seddon, J. A. (2021). Tuberculous meningitis in children: reducing the burden of death and disability. *Pathogens*, 11(1), 38. <https://doi.org/10.3390/pathogens11010038>
- Arshad A, Dayal S, Gadhe R, Mawley A, Shin K, Tellez D, Phan P, Venketaraman V. Analysis of Tuberculosis Meningitis Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(9):2962. <https://doi.org/10.3390/jcm9092962>
- Токсанбаева Б.Т, Бисмилда В.Л., Чингисова Л.Т. и др. «Национальное руководство по лабораторной службе противотуберкулезных организаций». Методические рекомендации//Алматы: Национальный научный центр фтизиопульмонологии, 2020. – 230с.
- Абдукаримов Х. Х., Арымбаева А. Б., Абдрасулов Р. Б. Ми қабығының туберкулезін уақытылы анықтау және диагноз қою (әдістемелік ұсынымдар)// Алматы: РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии Республики Казахстан» МЗ РК, 2019. – 26 б.

5 Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 30 ноября 2020 года № 214 «Об утверждении правил проведения мероприятий по профилактике туберкулеза».

6 Инфекционный контроль в борьбе с туберкулезом //Методические рекомендации НЦПТ РК. – Алматы 2015. -108с.

7 Э.А. Берикова, М.М. Аденов, Т.Ш. Абилдаев, А.С. Ракишева и др. Руководство по менеджменту случаев туберкулеза с сохраненной чувствительностью и лекарственной устойчивостью в Республике Казахстан» (методические рекомендации) /– Алматы: РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии Республики Казахстан» МЗ РК, 2019. – 300 с

REFERENCES

- Huynh, J., Abo, Y. N., du Preez, K., Solomons, R., Dooley, K. E., & Seddon, J. A. (2021). Tuberculous meningitis in children: reducing the burden of death and disability. *Pathogens*, 11(1), 38. <https://doi.org/10.3390/pathogens11010038>
- Arshad A, Dayal S, Gadhe R, Mawley A, Shin K, Tellez D, Phan P, Venketaraman V. Analysis of Tuberculosis Meningitis Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(9):2962. <https://doi.org/10.3390/jcm9092962>
- Toksanbaeva B.T, Bismilda V.L., Chingisova L.T. i dr. «Nacional'noe rukovodstvo po laboratornoj sluzhbe protivotuberkuleznyh organizacij». Metodicheskie rekomendacii//Almaty: Nacional'nyj nauchnyj centr ftiziopul'monologii, 2020. – 230s.
- Abdukarimov H. H., Arymbaeva A. B., Abdrasulov R. B. Mi қабығуның туберкулезін уақытылы анықтау және диагноз қою (әдістемелік ұсынымдар)// Алматы: РГП на ПХВ «Nacional'nyj nauchnyj centr ftiziopul'monologii Respubliki Kazahstan» MZ RK, 2019. – 26 b.
- Prkaz Ministra zdravoohraneniya Respubliki Kazahstan ot 30 noyabrya 2020 goda № 214 «Ob utverzhdennii pravil provedeniya meropriyatij po profilaktike tuberkuleza».
- Infekcionnyj kontrol' v bor'be s tuberkulezom //Metodicheskie rekomendacii NCPT RK. – Almaty 2015. -108s.
- E.A. Berikova, M.M. Adenov, T.SH. Abildaev, A.S. Rakisheva i dr. Rukovodstvo po menedzhmentu sluchaev tuberkuleza s sohranennoj chuvstvitel'nost'yu i

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 (полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл.почта
1	Арымбаева Айнур Бубаширхановна	Рук. отделения АиР. ННЦФ РК.	87073822644	a.aynura79@mail.ru
2	Нуралбаева Перизат Казбековна	Врач АиР ННЦФ РК.	87013979596	alann_005@mail.ru
3	Бекбенбетова Зере Суюндуковна	Врач ДЛО ННЦФ РК	87006206022	zere_0707@mail.ru

С.Ж. Ашимбеков, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0404-5471>
Ж.Ж. Жолдыбай, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0553-9016>
Ж.К. Жакенова, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6764-6821>
Е.В. Филиппенко, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7153-3002>
А.С.Айнакулова, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1773-5145>
Ш.И. Маратова, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8560-8212>
А.А.Мухай, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6471-6561>
Е.Б. Игенбаев, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7370-3757>

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

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ COVID-19 АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ

Резюме: В данной статье проанализированы данные компьютерной томографии органов грудной клетки 150 пациентов с тяжелым течением COVID-19 пневмонии и положительным результатом ПЦР на вирус SARS-CoV-2. При анализе результатов КТ исследований органов грудной клетки в 61,3% случаях выявлены патологические состояния, характерные для осложнений COVID-19 ассоциированной пневмонии. Наиболее частыми осложнениями явились острый респираторный дистресс-синдром (41,3%), микротромбоземболия и тромбоземболия легочной артерии и ее ветвей (21,7%), кардиогенный отек легких (18,5%). Компьютерная томография является методом выбора для визуализации как характерных симптомов, так и осложнений пневмонии, вызываемой SARS-CoV-2.

Ключевые слова: компьютерная томография, осложнения COVID-19 ассоциированной пневмонии

С.Ж. Әшімбеков, Ж.Ж. Жолдыбай, Ж.К. Жакенова, Е.В. Филиппенко, А.С.Айнакулова, Ш.И. Маратова, А.А.Мухай, Е.Б. Игенбаев

С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

COVID-19 АССОЦИЯЛАНҒАН ПНЕВМОНИЯНЫҢ АСҚЫНЫСЫНЫҢ ДИАГНОСТИКАСЫНДАҒЫ КОМПЬЮТЕРЛІК ТОМОГРАФИЯ

Түйін: Бұл мақалада ауыр COVID-19 пневмониясы және SARS-CoV-2 вирусы үшін оң ПТР нәтижесі бар 150 пациенттің кеуде қуысының компьютерлік томографиясы деректері талданды. Кеуде қуысы мүшелерінің КТ нәтижелерін талдау кезінде 61,3% жағдайда COVID-19 пневмонияның асқынуларына тән патологиялық жағдайлар анықталды. Ең жиі кездесетін асқынулар жедел респираторлық дистресс синдромы (41,3%), өкпе артериясы мен оның тармақтарының микротромбоземболиясы және тромбоземболиясы (21,7%), өкпенің кардиогенді ісінуі (18,5%) болды. Компьютерлік томография SARS-CoV-2 тудырған пневмонияның тән белгілерін де, асқынуларын да бейнелеудің таңдау әдісі болып табылады.

Түйінді сөздер: компьютерлік томография, COVID-19 пневмонияның асқынулары

S.Zh. Ashimbekov, Zh.Zh. Zholdybay, Zh.K. Zhakenova, Ye.V. Filippenko, A.S. Ainakulova, Sh.I. Maratova, AA.Mukhay, E.B. Igenbayev *Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan*

COMPUTED TOMOGRAPHY IN DIAGNOSTICS COMPLICATIONS OF COVID-19 ASSOCIATED PNEUMONIA

Abstract: This article analyzed chest computed tomography data from 150 patients with severe COVID-19 pneumonia and a positive PCR result for the SARS-CoV-2 virus. When analyzing the results of CT scans of the chest organs, pathological conditions characteristic of complications of COVID-19 associated pneumonia were identified in 61.3% of cases. The most common complications were acute respiratory distress syndrome (41.3%), microthromboembolism and thromboembolism of the pulmonary artery and its branches (21.7%), cardiogenic pulmonary edema (18.5%). Computed tomography is the method of choice for imaging both the characteristic symptoms and complications of pneumonia caused by SARS-CoV-2.

Key words: computed tomography, complications of COVID-19 associated pneumonia

Введение: Компьютерная томография (КТ) является методом выбора для визуализации изменений в легких при тяжелых формах COVID-19-ассоциированной пневмонии. Исследования продемонстрировали высокую информативность КТ органов грудной клетки в диагностике пневмонии, вызываемой SARS-CoV-2 [1–9].

КТ информативна в выявлении как характерных симптомов, так и осложнений данного заболевания. Наиболее частыми осложнениями COVID-19-пневмонии являются острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), микротромбоземболия и тромбоземболия легочной артерии и ее ветвей (ТЭЛА), кардиогенный отек легких, пневмоторакс,

пневмомедиастинум и эмфизема мягких тканей грудной клетки, абсцедирующая пневмония, эмпиема плевры, организуемая пневмония и другие [10-18]. **Целью** нашего исследования является изучение КТ-семиотики патологических состояний органов грудной клетки, возникающих как осложнения COVID-19-пневмонии.

Материалы и методы исследования: Изучены данные компьютерной томографии органов грудной клетки 150 пациентов с тяжелым течением COVID-19-пневмонии, находившихся на стационарном лечении в медицинских организациях г. Алматы с 01.08.2020 г. по 30.12.2021 г.

Критериями включения в исследование являлись возраст пациентов старше 18 лет; положительный результат ПЦР на вирус SARS-CoV-2; наличие на КТ-срезах осложнений COVID-19-пневмонии; критерии исключения из данного исследования – пациенты без результатов ПЦР; отрицательный результат ПЦР; пациенты с положительным результатом других лабораторных тестов на другую вирусную или бактериальную инфекцию.

Компьютерная томография проводилась всем пациентам в соответствии со стандартным протоколом исследования органов грудной клетки, толщиной среза менее 1,25 мм (в диапазоне от 0,625 до 1,25 мм). Исследование выполнялось пациентам в

положении лежа на спине при задержке дыхания в фазу вдоха.

Данное исследование проведено в рамках внутривузовского гранта и одобрено этическим комитетом Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова.

Результаты: При анализе результатов КТ исследований органов грудной клетки 150 пациентов с тяжелым течением COVID-19-пневмонии в 92 (61,3%) случаях выявлены патологические состояния, характерные для осложнений ковид-ассоциированной пневмонии.

В исследуемой группе среди 92 (100%) пациентов мужчины составили 53,0%, женщины - 47,0%, средний возраст – 67,0 лет.

Анализ результатов КТ органов грудной клетки 92 пациентов с COVID-19-пневмонией выявил такие осложнения как прогрессирующее диффузное альвеолярное повреждение легких, проявляющееся клинической картиной ОРДС - 38/92 (41,3%), ТЭЛА – 20/92 (21,7%), кардиогенный отек легких – 17/92 (18,5%), организуемая пневмония (ОП) – 8/92 (8,7%), пневмомедиастинум, пневмоторакс, эмфизема тканей грудной клетки (ППЭ) – 7/92 (7,6%), деструктивная пневмония (ДП) – 1/92 (1,1%), эмпиема плевры – 1/92 (1,1%). Распределение осложнений COVID-19-пневмонии, представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 - Распределение осложнений COVID-19-пневмонии

Нами изучены КТ-симптомы патологических состояний, характерных для осложнений COVID-19-пневмонии (таблица 1).

Как видно из таблицы 1, на КТ органов грудной клетки диффузное альвеолярное повреждение, или ОРДС, характеризовалось двусторонней (89,5%), диффузной (78,9%) консолидацией легочной ткани, неправильной формы (89,5%), с нечеткими

контурами (89,5%), неоднородной структуры за счет просветов бронхов (89,5%), доходящая до периферии и сливающаяся с грудной стенкой (89,5%), сопровождающаяся изменениями легочного рисунка в виде утолщения междольковых перегородок (81,6%), наличием градиента уплотнения легочной ткани (55,3%), высоким стоянием купола диафрагмы, которое нарастало в динамике (94,7%).

Таблица 1 - Частота встречаемости КТ-симптомов при патологических состояниях, характерных для осложнений COVID-19- пневмонии

Осложнения пневмонии	ОРДС n=38 n-%	ТЭЛА n=20 n-%	Отек легких n=17 n-%	ОП n=8 n-%	ППЭ n=7 n-%	ДП n=1 n-%	Эмпиема плевры n=1 n-%
КТ-симптомы							
«матовое стекло»	4-10,5	2-10,0	6-35,3	3-37,5	-	-	-
консолидация, в том числе	34-89,5	4-20,0	12-70,6	5-62,5		1-100	-
-диффузная	30-78,9	-	11-64,7	-		-	
-локальная	4-10,5	4-20,0	1-5,9	1-12,5		1-100	
-перилобулярная	-	-	-	4-50,0		-	
-субплевральная	-	6-30,0	-	-		1-100	
-доходит до периферии	34-89,5	-	1-5,9	-		-	
-не доходит до периферии	4-10,5	-	11-64,7	-		-	
-линейной формы	-	-	-	4-50,0		-	
-треугольной формы	-	4-20,0	-	-		-	
-неправильной формы	34-89,5	2-10,0	12-70,6	1-12,5		1-100	
-с четкими контурами	-	4-20,0	-	5-62,5		-	
-с нечеткими контурами	34-89,5	2-10,0	12-70,6	-		1-100	
-однородной структуры		4-20,0	2-11,8	4-50,5		-	
-неоднородной структуры	34-89,5	2-10,0	10-58,8	1-12,5		1-100	
--за счет просветов бронхов	34-89,5	2-10,0	10-58,8	1-12,5		-	
--за счет полости распада	-	-	-	-		1-100	
изменения легочного рисунка, в том числе	31-81,6	20-100	16-94,1	8-100	-	1-100	-
-нечеткость элементов	15-39,5	-	16-94,1	-			
-утолщение меж-дольковых перегородок	31-81,6	-	16-94,1	-			
-ретикулярные изменения	-	-	-	8-100			
-нарушение архитектоники	-	-	-	8-100			
-локально расширенный сосуд	-	20-100	-	-			
-обрыв сосуда, дефект наполнения контраста	-	20-100	-	-			
симптом «воздушной бронхограммы»	7-18,4	-	11-64,7	-	-	-	-
градиент уплотнения легочной паренхимы	21-55,3	9-45	17-100	-	3-42,9	-	-
вздутие базальных сегментов	2-5,3	-	16-94,1	-	1-14,3	-	-
изменения плевры	12-31,6	1-5,0	12-70,6	-	-	1-100	1-100
плевральный выпот, в том числе	12-31,6	1-5,0	12-70,6			-	1-100
-односторонний	1-2,6	-	-			-	1-100
-двусторонний	11-29,0	1-5,0	12-70,6			-	-
-в большом количестве	-	-	-			-	1-100
-в небольшом количестве	12-31,6	1-5,0	12-70,6			-	-
-однородного характера	12-31,6	1-5,0	12-70,6			-	-
-неоднородного характера	-	-	-			-	1-100
симптом просветления	-	-	-			1-100	1-100
нарастание высокого расположения купола диафрагмы в динамике	36-94,7	-	1-5,9	-	-	-	-
уменьшение объема участка легкого	-	-	-	8-100	-	-	-
распространенность процесса							
-односторонняя	-	20-100	-	6-75,0	3-42,9	1-100	1-100
-двусторонняя	38-100	-	17-100	2-25,0	4-57,1	-	-

ТЭЛА имела характерные признаки на КТ-ангиограммах в виде локально расширенного сосуда (100%), обрыва сосуда и дефекта наполнения контраста в просвете сосуда (100%). При наличии инфарктной пневмонии характерной картиной был субплевральный локальный участок уплотнения легочной ткани (30%) по типу консолидации (20%), треугольной формы (20%), с четкими контурами (20%), однородной структуры (20%).

Отек легких наиболее часто характеризовался диффузной консолидацией (64,7%), не достигающей до периферии (64,7%), неправильной формы (70,6%), с нечеткими контурами (70,6%), неоднородной структуры за счет просветов бронхов (58,8%), сопровождающаяся изменениями легочного рисунка в виде утолщения междольковых перегородок (94,1%) с потерей четкости элементов легочного рисунка (94,1%), симптомом «воздушной бронхограммы» (64,7%), наличием градиента уплотнения легочной ткани (100%) и вздутием базальных сегментов (94,1%), сопутствующим двусторонним плевральным выпотом в небольшом количестве (70,6%).

КТ-паттернами ОП являются участки уплотнения легочной ткани по типу консолидации (62,5%), за счет перилобулярной инфильтрации (50%), линейной формы (62,5%), с четкими контурами (50,0%), однородной структуры (50%) на фоне измененного легочного рисунка (100%) по типу ретикулярных изменений (100%) и нарушения его архитектоники (100%).

Для пневмоторакса, пневмомедиастинума, подкожной эмфиземы характерным был симптом просветления (100%), двусторонний процесс (57,1%). Деструктивная пневмония и эмпиема плевры были редкими осложнениями COVID-19 пневмонии и составили по 1 (1,1%) случаю, которые характеризовались в наших наблюдениях односторонностью поражения (100%), наличием полости деструкции в легком (100%) при абсцедировании или симптомом просветления на фоне плеврального выпота (100%) при эмпиеме. ОРДС и кардиогенный отек легких имеют схожую радиологическую картину, поэтому мы провели сравнительный анализ КТ-симптомов при этих патологических процессах (таблица 2).

Таблица 2 - Сравнительная характеристика КТ-симптомов ОРДС и отека легких

КТ-симптомы	ОРДС (n=38) n-%	Отек легких (n=17) n-%	χ^2 p
консолидация	34-89,5	12-70,6	$\chi^2=3,061$ p=0,081
изменения легочного рисунка	31-81,6	16-94,1	1,486 p=0,223
симптом «воздушной бронхограммы»	7-18,4	11-64,7	11,429 p<0.001
градиент уплотнения легочной паренхимы	21-55,3	17-100	11,008 p<0.001
вздутие базальных сегментов	2-5,3	16-94,1	42,119 p<0.001
плевральный выпот	12-31,6	12-70,6	7,256 p=0.008
нарастание высокого расположения купола диафрагмы в динамике	36-94,7	1-5,9	42,119 p<0.001
двусторонняя распространенность процесса	38-100	17-100	p=1,0

Как видно из таблицы 2, значимыми признаками в дифференциальной диагностике ОРДС и отека легких были симптом «воздушной бронхограммы», (p<0.001), градиент уплотнения легочной паренхимы (p<0.001), наличие плеврального выпота (p=0.008), нарастание высокого расположения купола диафрагмы в динамике (p<0.001).

Обсуждение: При COVID-19 пневмонии ОРДС характеризуется острым началом, развитием отека легких, гипоксемией и необходимостью в искусственной вентиляции легких. Гистологически ОРДС характеризуется диффузным альвеолярным повреждением [7,19,20]. Радиологическая картина

изменений в легких при ОРДС всегда соотносится с клинической картиной и ОРДС является клиническим определением, при котором обычно визуализируются изменения в легких на рентгенограммах или КТ. ОРДС был наиболее частым осложнением в нашем исследовании, составив 41,3% всех осложнений COVID-19-пневмонии.

Подозрение на ТЭЛА является абсолютным показанием к проведению КТ-ангиографии. По данным литературы, частота ТЭЛА составляет 13%, а в отделениях интенсивной терапии до 19% у пациентов с COVID-19-пневмонией [14]. Эти данные

коррелируют с нашими результатами, где ТЭЛА составляет 21%.

Кардиогенный отек легких является еще одним осложнением течения COVID-19. Обычно его развитие может быть связано как с прямым цитотоксическим действием вируса на миокард и эндотелий сосудов, так и нарастанием симптомов хронической сердечной недостаточности [16,17,18]. У приблизительно одной четверти пациентов с COVID-19 развивается острое поражение миокарда [18], которое, как правило, сопровождается изменениями в легких в виде отека легких. В нашем исследовании отек легких составил 18,5% среди всех осложнений COVID-19-пневмонии.

Эволюция рентгенологической картины SARS-CoV-2-вирусного поражения легких может приводить к развитию организуемой пневмонии, которая, по данным авторов, возникает приблизительно в 10% случаев; в нашем исследовании организуемая пневмония составила 8,7% среди всех осложненных течений COVID-19-пневмонии [19].

Баротравма – вызванное повышенным давлением в дистальных отделах дыхательных путей и альвеолах повреждение и разрыв легочной ткани с последующим поступлением альвеолярного газа в ткань легкого, средостение, подкожно-жировую клетчатку. Баротравма при COVID-19 пневмонии наблюдается при остром респираторном дистресс-синдроме, является осложнением диффузного альвеолярного повреждения [7]. В нашем исследовании пневмоторакс, пневмомедиастинум и эмфизема мягких тканей грудной клетки при COVID-19-пневмонии была нередким осложнением, составив 7,6%.

В литературе деструктивная пневмония и эмпиема плевры как осложнения COVID-19-пневмонии представлены в виде единичных клинических случаев [13]. В нашем исследовании эти патологии также встречались редко, составив по 1,1% каждый. Необходимо отметить, что КТ-картину осложнений, возникающие на фоне COVID-19-пневмонии, рекомендуется соотносить с клинико-лабораторными данными.

Заключение:

Осложнениями COVID-19-пневмонии являются острый респираторный дистресс-синдром, тромбоэмболия легочной артерии, кардиогенный отек легких, пневмоторакс, пневмомедиастинум и эмфизема мягких тканей грудной клетки, деструктивная пневмония, эмпиема плевры, организуемая пневмония, которые имеют определенную КТ-семиотику изменений в легких. КТ является объективным методом визуализации осложнений COVID-19-пневмонии в сопоставлении с клиническими данными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Adams H., T.C. Kwee, D. Yakar, M.D. Hope, R.M. Kwee. Systematic Review and Meta-Analysis on the Value of Chest CT in the Diagnosis of Coronavirus Disease (COVID-19): *Sol Scientiae, Illustra Nos, AJR* 2020; 215:1342–1350

2 M.M. Hammer. Real-World Diagnostic Performance of RSNA Consensus Reporting Guidelines for Findings Related to COVID-19 on Chest CT. *AJR* 2022; 218:75–76

3 Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2):E115-E117.

4 Клинический протокол диагностики и лечения коронавирусная инфекция COVID-19, одобренный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК. – 2020. – 51 стр.

5 Использование методов визуализации органов грудной клетки при COVID-19. // Краткое руководство. Всемирная организация здравоохранения. – 2020. – 56 стр.

6 С.Ж. Әшімбеков, Ж.Ж. Жолдыбай, Г.С. Ахметова, Ж.К. Жакенова, О.В. Исайко, С.А. Сарсембаева, А.С. Панина, Д.К. Толешбаев, А.С. Айнакулова, М.О. Габдуллина Лучевая диагностика пневмонии, ассоциированной с COVID-19 Обзор Вестник КазНМУ, №2, 2020 г. – Стр. 144-148.

7 Жолдыбай Ж.Ж., Загуровская М.А., Жакенова Ж.К., Дуйсенова А.К., Толешбаев Д.К., Филиппенко Е.В., Әшімбеков С.Ж. Лучевая диагностика COVID-19 ассоциированной пневмонии (Методические рекомендации). – 2021. – 42 стр.

8 Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Ашимбеков С.Ж., Филиппенко Е.В., Аманкулова Ж.Б., Клушкужиева А.М., Тусупова А.У. Компьютерно-томографическая картина легких у пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией с сопутствующими заболеваниями. //Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии. - №2 (96), 2022 - Стр.64.

9 С.Ж. Әшімбеков, Ж.Ж. Жолдыбай, Ж.К. Жакенова, Е.В. Филиппенко, А.С. Айнакулова, А.К. Абдрахманова. Компьютерная томография в диагностике COVID-19 ассоциированной пневмонии. //Фармация Казахстана, №2 апрель 2023 – Стр.15.

10 Aileen O'Shea, Anushri Parakh, Sandeep Hedgire, Susanna I. Lee. Multisystem Assessment of the Imaging Manifestations of Coagulopathy in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease (COVID-19). *AJR* 2021; 216:1088–1098

11 Абдурахимов А.Х., Хегай Л.Н., Юсупова Ш.К. COVID-19 и его осложнения. *RHJ* №4-2021, с. 61-74

12 Котляров П.М. и др. Мультиспиральная компьютерная томография в ранней диагностике пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. *Пульмонология*, 2020; 30 (5): 561–568

13 О патогенезе деструктивной пневмонии в период COVID-19: клиническое наблюдение О.В.Зайцева, Е.М.Толстова, Д.В.Хаспеков, Н.В.Ткаченко, Н.А.Шолохова, Х.Ю.Симоновская, Т.Ю.Беляева *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 92–101.

14 Т.И. Каленчиц, С.Л. Кабак, Н.С. Диденко, И.П. Дулуб, А.Ю. Хаустович. Осложнения COVID-19-ассоциированной пневмонии: тромбоз ветвей легочных артерий (клинический случай). *Пульмонология*, 2021, 31(4): 537-541

15 А. А. Плешко, Е. Б. Петрова. Клинико-лабораторные особенности тромбоэмболии лёгочной артерии у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-COV-2 и абдоминальным ожирением. / Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 4. С. 444-450

16 Ranard L.S., Fried J.A., Abdalla M. et al. Approach to acute cardiovascular complications in COVID-19 infection. *Circ Heart Fail*. 2020; 13 (7): e007220. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007220.

17 Тюрин И.Е., Струтынская А.Д. Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные). Пульмонология. 2020; 30 (5): 658–670. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670

18 Tsuchiya N., Griffin L., Yabuuchi H. et al. Imaging findings of pulmonary edema: Part 1. Cardiogenic pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. *Acta Radiol.* 2019; 61 (2): 184–194. DOI: 10.1177/0284185119857433.

19 Авторский коллектив (Авдеев С.Н. и др.) Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 17 (14.12.2022), 2022, 260 с.

20 Cardinal-Fernández P., Lorente J.A., Ballén-Barragán A. et al. Acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. new insights on a complex relationship. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (6): 844–850. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201609-728PS.

REFERENCES

1 Adams H., T.C. Kwee, D. Yakar, M.D. Hope, R.M. Kwee. Systematic Review and Meta-Analysis on the Value of Chest CT in the Diagnosis of Coronavirus Disease (COVID-19): *Sol Scientiae, Illustra Nos, AJR* 2020; 215:1342–1350

2 M.M. Hammer. Real-World Diagnostic Performance of RSNA Consensus Reporting Guidelines for Findings Related to COVID-19 on Chest CT. *AJR* 2022; 218:75–76

3 Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020;296(2):E115-E117.

4 Клинический протокол диагностики и лечения коронавирусной инфекции COVID-19, одобренный Об"единенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК. – 2020. – 51 стр.

5 Ispol'zovanie metodov vizualizatsii organov grudnoj kletki pri COVID-19. // *Kratkoe rukovodstvo. Vsemirnaya organizatsiya zdavoohraneniya.* – 2020. – 56 str.

6 S.ZH. Əshimbekov, ZH.ZH. ZHoldyбай, G.S. Ahmetova, ZH.K. ZHakenova, O.V. Isajko, S.A. Sarsembaeva, A.S. Panina, D.K. Toleshbaev, A.S. Ajnakulova, M.O. Gabdullina. Luchevaya diagnostika pnevmonii, associirovannoj s COVID-19. *Obzor Vestnik KazNMU, №2, 2020 g.* – Str. 144–148.

7 ZHoldyбай ZH.ZH., Zagurovskaya M.A., ZHakenova ZH.K., Dujsenova A.K., Toleshbaev D.K., Filippenko E.V., Əshimbekov S.ZH. Luchevaya diagnostika COVID-19 associirovannoj pnevmonii (Metodicheskie rekomendatsii). – 2021. – 42 str.

8 ZHoldyбай ZH.ZH., ZHakenova ZH.K., Ashimbekov S.ZH., Filippenko E.V., Amankulova ZH.B., Klushkuzhieva A.M., Tusupova A.U. Komp'yuterno-tomograficheskaya kartina legkih u pacientov s COVID-19 associirovannoj pnevmoniej s soputstvuyushchimi zabolevaniyami.

//*Vestnik YUzhno-Kazhstanskoy medicinskoj akademii.* - №2 (96), 2022 - Str.64.

9 S.ZH. Əshimbekov, ZH.ZH. ZHoldyбай, ZH.K. ZHakenova, E.V. Filippenko, A.S. Ajnakulova, A.K. Abdrahmanova. Komp'yuternaya tomografiya v diagnostike COVID-19 associirovannoj pnevmonii. //*Farmaciya Kazhstana, №2 aprel' 2023* – Str.15.

10 Aileen O'Shea, Anushri Parakh, Sandeep Hedgire, Susanna I. Lee. Multisystem Assessment of the Imaging Manifestations of Coagulopathy in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease (COVID-19). *AJR* 2021; 216:1088–1098

11 Abdurahimov A.H., Hegaї L.N., YUsupova SH.K. COVID-19 i ego oslozhneniya. *RHJ №4-2021, s. 61-74*

12 Kotlyarov P.M. i dr. Mul'tispiral'naya komp'yuternaya tomografiya v rannej diagnostike pnevmonii, vyzvannoj SARS-CoV-2. *Pul'monologiya, 2020; 30 (5): 561–568*

13 O patogeneze destruktivnoj pnevmonii v period COVID-19: klinicheskoe nablyudenie O.V.Zaiceva, E.M.Tolstova, D.V.Haspekov, N.V.Tkachenko, N.A.Sholohova, H.YU.Simonovskaya, T.YU.Belyaeva. *Pul'monologiya. 2023; 33 (1): 92–101.*

14 T.I. Kalenchic, S.L. Kabak, N.S. Didenko, I.P. Dulub, A.YU. Haustovich. Oslozhneniya COVID-19-associirovannoj pnevmonii: tromboz vetvej legochnyh arterij (klinicheskij sluchaj). *Pul'monologiya, 2021, 31(4): 537-541*

15 A. A. Pleshko, E. B. Petrova. Kliniko-laboratornye osobennosti tromboembolii legochnoj arterii u pacientov s koronavirusnoj infekciej SARS-COV-2 i abdominal'nym ozhireniem. / *ZHurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2021. T. 19, № 4. S. 444-450*

16 Ranard L.S., Fried J.A., Abdalla M. et al. Approach to acute cardiovascular complications in COVID-19 infection. *Circ. Heart Fail.* 2020; 13 (7): e007220. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007220.

17 Tyurin I.E., Strutyanskaya A.D. Vizualizatsiya izmenenij v legkih pri koronavirusnoj infekcii (obzor literatury i sobstvennye dannye). *Pul'monologiya. 2020; 30 (5): 658–670. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670*

18 Tsuchiya N., Griffin L., Yabuuchi H. et al. Imaging findings of pulmonary edema: Part 1. Cardiogenic pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. *Acta Radiol.* 2019; 61 (2): 184–194. DOI: 10.1177/0284185119857433.

19 Avtorskij kolektiv (Avdееv S.N. i dr.) Profilaktika, diagnostika i lechenie novej koronavirusnoj infekcii (COVID-19). *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 17 (14.12.2022), 2022, 260 s.*

20 Cardinal-Fernández P., Lorente J.A., Ballén-Barragán A. et al. Acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. new insights on a complex relationship. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (6): 844–850. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201609-728PS.

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 – исследование проведено в рамках внутривузовского гранта и одобрено этическим комитетом Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова.

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 - зерттеу университетішілік грант аясында жүргізіліп, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университетінің этикалық комитетімен бекітілген.

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 – the study was conducted within the framework of an intra-university grant and approved by the ethical committee of the S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University.

Информация об авторах:

№	ФИО (полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл.почта
1	Әшімбеков Санжар Жаныбеқұлы	PhD докторант, НАО «Қазақский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г.Алматы	+77071227727	ashimbekov@gmail.com
2	Жолдыбай Жамиля Жолдыбаевна	доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой «Визуальная диагностика» НАО «Қазақский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г.Алматы	+77772101612	joldybay.j@gmail.com
3	Жакенова Жанар Кабдуалиевна	к.м.н., ассоциированный профессор кафедры «Визуальная диагностика» НАО «Қазақский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г.Алматы	+77016708635	jjia18@yandex.kz
4	Филиппенко Евгения Владимировна	ассистент кафедры «Визуальная диагностика» НАО «Қазақский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы	+77051916774	eclips_90@mail.ru
5	Айнакулова Акмарал Сериковна	доцент кафедры «Визуальная диагностика» НАО «Қазақский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы	+77017242429	ar89@list.ru
6	Маратова Шапагат Избасаровна	ассистент кафедры «Визуальная диагностика» НАО «Қазақский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы	+77079181875	m_shapagat@mail.ru
7	Мухай Айман Арманқызы	резидент 1 года кафедры «Визуальная диагностика» НАО «Қазақский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы	+77087283349	mabelnineten@gmail.com
8	Игенбаев Ерқулан Берикулы	резидент 1 года кафедры «Визуальная диагностика» НАО «Қазақский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы	+77750529797	verkulani@gmail.com

Получена: 15 ноября 2023/ Принята: 15 декабря 2023/ Опубликовано online: 28 декабря 2023

УДК:616-002.5-056.24

DOI: [10.26212/2227-1937.2023.67.12.012](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.67.12.012)

К.Б. Бижанов¹, <https://orcid.org/0000-0003-2935-5270>
Р.Е. Кусаинова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0680-0845>
К.А. Арипова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5729-4079>
А.Н. Турленова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7452-8030>
Д.Д. Чункаева², <https://orcid.org/0000-0003-2466-9860>

¹КГП на ПХВ «Областной центр фтизиопульмонологии» КГУ «Управление здравоохранения Северо-Казахстанской области», Казахстан

²НАО «Медицинский университет Астана», Казахстан

ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ СРЕДИ КОНТАКТНЫХ ЛИЦ С БОЛЬНЫМИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Резюме: В статье проведен анализ 943 контактных лиц с 267 индексными пациентами. Распространенность туберкулезной инфекции (ТИ) среди контактов составила 18,1%. Различий в частоте ТИ среди контактов ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ не выявлено (17,9% и 18,9% соответственно). В группе детей до 5 лет распространенность ТИ среди контактов МЛУ-ТБ по сравнению с контактами ЛЧ-ТБ была в 2,2 раза выше (12,5% против 5,7%).

Ключевые слова: туберкулезная инфекция, контакты с туберкулезом, кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, распространенность.

К.Б. Бижанов¹, Р.Е. Кусаинова¹, К.А. Арипова¹, А.Н. Турленова¹, Д.Д. Чункаева²

¹«Солтүстік Қазақстан облысы денсаулық сақтау басқармасы» КММ «Облыстық фтизиопульмонология орталығы» ШЖҚ КМК, Қазақстан

²«Астана медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан

ТУБЕРКУЛЕЗБЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРМЕН ҚАРЫМ-ҚАТЫНАСТА БОЛҒАН АДАМДАРДЫҢ АРАСЫНДА ТУБЕРКУЛЕЗ ИНФЕКЦИЯСЫ

Түйін: Мақалада 267 индекстік пациентпен 943 қарым-қатынаста болған адам талданды. Қарым-қатынаста болған адамдар арасында туберкулез инфекциясының (ТИ) таралуы 18,1% құрады. ДС-ТБ және ҚДК-ТБ ауыратын науқастармен қарым-қатынаста болған адамдар арасында ТИ жиілігінде айырмашылықанықталған жоқ (17,9% және 18,9%). Ал 5 жасқа дейінгі балалар тобында ҚДК-ТБ ауыратын науқаспен қарым-қатынаста болғандарарасында ТИ таралуы ДС-ТБауыратын науқаспен қарым-қатынаста болғандармен салыстырғанда 2,2 есе жоғары болды (12,5% және 5,7%).

Түйінсөздер: туберкулез инфекциясы, туберкулезбен ауыратын науқастармен қарым-қатынас, туберкулезді рекомбинантты аллергенмен тері сынағасы, таралу.

K.B. Bizhanov¹, R.E. Kusainova¹, K.A. Aripova¹, A.N. Turlenova¹, D.D. Chunkayeva²

¹CSE on REU «Regional Center for Phthiisopulmonology» of CGA «Health Administration of the North Kazakhstan Region», Kazakhstan

²«Astana Medical University» NpJSC, Kazakhstan

TUBERCULOSIS INFECTION AMONG PERSONS WHO CONTACT WITH TUBERCULOSIS PATIENTS

Resume: The article analyzed 943 contacts with 267 index patients. The prevalence of tuberculosis infection (TI) among contacts was 18.1%. There were no differences in the incidence of TI among contacts of DS-TB and MDR-TB (17.9% and 18.9%, respectively). In the group of children under 5 years of age, the prevalence of TI among contacts of MDR-TB compared with contacts of DS-TB was 2.2 times higher (12.5% against 5.7%).

Keywords: tuberculosis infection, contacts with tuberculosis, skin test with recombinant tuberculosis allergen, prevalence.

Введение. Одной из задач, поставленных в рамках Целей в области устойчивого развития на период до 2030 года, является ликвидация глобальной эпидемии туберкулеза (ТБ) [1]. Стратегия, разработанная ВОЗ и одобренная Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2014 году, призывает снизить уровни смертности от ТБ на 90% и заболеваемости ТБ на 80% к 2030 году по сравнению с уровнями 2015 года. Одним из приоритетных направлений для выполнения данных задач является выявление и лечение лиц с туберкулезной инфекцией (ТИ) среди **наиболее подверженных риску групп населения** [2].

Известно, что контактные лица с больными активным ТБ относятся к особой группе риска с

вероятностью инфицирования МБТ и последующего развития заболевания [3, 4]. Встреча с возбудителем ТБ обычно происходит вследствие контакта в пределах домохозяйства или иного тесного контакта с лицом (обычно подростком или взрослым) с бактериологически подтвержденным легочным ТБ [5].

Расследование контактов является важным первым шагом, направленным на выявление ранее не диагностированных случаев ТБ и людей, контактировавших с индексными пациентами, которые нуждаются в профилактическом лечении (ПЛ). Данный процесс состоит из таких этапов, как выявление, клиническое обследование и/или тестирование, а также предоставление доступа к

необходимой противотуберкулезной терапии (для лиц с заболеванием ТБ) или ПЛ (для лиц без заболевания ТБ) [6, 7]. Если индексным случаем является ребенок, то в рамках расследования контактов и скрининга рекомендуется провести работу по выявлению вероятного источника инфекции. Такая деятельность известна как «обратное расследование контактов» или «выявление источника инфекции» [8].

По имеющимся оценкам, в настоящее время глобальная распространенность ТИ составляет **24,8%** [9]. Среди контактов с больными ТБ цифры значительно выше. Так, в результате мета-анализа было доказано, что до 50% домашних контактов инфицированы и составляют пул будущих случаев ТБ [10]. Ряд исследований свидетельствует о более высокой распространенности ТИ среди контактов больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), чем среди контактов пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ (ЛЧ-ТБ) [11, 12, 13].

Объективная оценка распространенности ТИ среди наиболее уязвимых категорий населения является актуальной проблемой [14, 15]. На сегодня в стране вопрос о распространенности ТИ среди лиц, контактировавших с больными ТБ, в том числе с учетом профиля лекарственной устойчивости индексного пациента недостаточно изучен. Данные знания позволяют получить важную стратегическую информацию для планирования и организации мероприятий по ранней диагностике ТБ и

уменьшению продолжающейся передачи ТИ в обществе.

Цель исследования: определить и сравнить уровень ТИ среди контактов с индексными случаями ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ в Северо-Казахстанской области (СКО).

Материалы и методы: Изучение распространенности ТИ среди контактов проводилось по данным ежемесячных статистических отчетов, карт эпидемиологического обследования очага бациллярной формы ТБ, информационной системы «Национальный регистр больных туберкулезом» (НРБТ). Всего сплошным методом проанализировано 943 пациента при первичном взятии на диспансерный учет по контакту с больными ТБ. Стандартное обследование контактов включало осмотр, клинические анализы крови и мочи, кожную пробу с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении» (АТР), рентгенографию органов грудной клетки. При подозрении на ТБ, согласно диагностическому алгоритму, назначался молекулярно-генетический метод Xpert MTB/RIF.

Результаты и их обсуждение: В период с января 2023 г. по октябрь 2023 г. в области зарегистрировано 267 больных активным ТБ, из них диагноз подтвержден бактериологически у 242 (90,6%), МЛУ-ТБ определен лабораторно у 90 (33,7%). Как видно из таблицы 1 в ходе расследования выявлено 943 контактных лиц, из них каждый пятый имел контакт с больным МЛУ-ТБ (19,5%).

Таблица 1 - Число зарегистрированных случаев ТБ и их контактных лиц (абс.ч.)

Район	Индексные случаи ТБ			Контакты		
	Всего	ЛЧ-ТБ	МЛУ-ТБ	Всего	ЛЧ-ТБ	МЛУ-ТБ
Айыртауский	18	11	7	30	11	19
Акжарский	4	1	3	4	2	2
Аккайынский	9	5	4	16	7	9
Есильский	12	8	4	24	14	10
Жамбылский	10	10	0	34	34	0
М.Жумабаева	19	13	6	60	47	13
Кызылжарский	20	17	3	58	50	8
Мамлютский	7	5	2	16	11	5
Г.Мусрепова	14	8	6	65	38	27
Тайыншинский	15	10	5	212	210	2
Тимирязевский	18	13	5	59	28	31
Уалихановский	6	3	3	19	11	8
Шал акына	11	10	1	30	25	5
г.Петропавловск	104	63	41	316	268	48
Итого	267	177	90	943	756	187

Число контактов на одного индексного пациента колебалось от 1 (Акжарский район) до 14,1 (Тайыншинский район) и в среднем по области составило 3,5 контакта на случай. Данный показатель был в 2 раза выше среди ЛЧ-ТБ по сравнению с МЛУ-ТБ (4,3 и 2,1 соответственно). В разрезе регионов соотношение среди ЛЧ-ТБ варьировало от 1 (Айыртауский район) до 21,2 (Тайыншинский район), среди МЛУ-ТБ - от 0,4 (Тайыншинский район) до 6,2

(Тимирязевский район). Полученные данные говорят о недостаточной результативности эпидемиологического расследования и необходимости тщательного поиска всех значимых контактов во время посещения очагов МЛУ-ТБ и консультирования индексных пациентов. Наличие ТИ среди контактов подтверждалось положительной реакцией на кожную пробу с АТР (таблица 2).

Таблица 2 - Результаты обследования контактных лиц (абс.ч.)

	Дети до 5 лет	Дети от 5 до 18 лет	Взрослые

	ЛЧ-ТБ	МЛУ-ТБ	ЛЧ-ТБ	МЛУ-ТБ	ЛЧ-ТБ	МЛУ-ТБ
Всего контактов	43	16	106	35	607	136
Обследовано с применением пробы с АТР	35	16	99	33	582	126
Положительный результат пробы с АТР	2	2	15	6	111	25
Выявлен ТБ	0	0	0	0	0	1
Подлежало ПЛ	9	8	22	7	71	20
Охвачено ПЛ	5	5	18	6	66	14

Всего из числа контактов обследовано с применением пробы с АТР 891 (94,5%), из них контакты ЛЧ-ТБ - 716 (94,7%), контакты МЛУ-ТБ - 175 (93,6%). Положительный результат получен у 161 пациента, распространенность ТИ составила 18,1%. При этом различий в частоте положительных результатов АТР среди контактов ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ не выявлено: 128 (17,9%) и 33 (18,9%) соответственно.

Дети раннего возраста заслуживают особого внимания, так как помимо риска заражения из-за непосредственной близости к взрослым, больным ТБ, они уязвимы к развитию тяжелых и диссеминированных форм заболевания. Среди контактных детей в возрасте до 5 лет обследовано с применением пробы с АТР 51 (86,4%), в том числе контакты ЛЧ-ТБ - 35 (81,4%), контакты МЛУ-ТБ - 16 (100%). **Обращает внимание более высокий уровень ТИ у детей до 5 лет среди контактов МЛУ-ТБ.** По сравнению с контактами ЛЧ-ТБ положительные результаты у них отмечались чаще в 2,2 раза (5,7% и 12,5% соответственно).

Не менее важно тщательное расследование и качественная профилактика среди детей старшего возраста, находившихся в близком контакте с больным ТБ. Из 141 детей в возрасте от 5 до 18 лет обследовано с применением пробы с АТР 132 (93,6%), из них контакты ЛЧ-ТБ - 99 (93,4%), контакты МЛУ-ТБ - 33 (94,3%). Положительные результаты зафиксированы у 21 (15,9%). Имеющаяся разница в распространенности ТИ среди контактов ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ в данной возрастной группе была незначительная (15,1% и 18,2% соответственно).

Взрослые в структуре контактов составляют преимущественное большинство (78,8%). Более 90% контактов как ЛЧ-ТБ, так и МЛУ-ТБ охвачено обследованием с применением пробы с АТР, при этом выявленная распространенность ТИ в двух группах не отличалась. Положительными результаты были у 111 (19,1%) контактов ЛЧ-ТБ и 25 (19,8%) контактов МЛУ-ТБ.

Все контакты с положительным результатом АТР не имели в анамнезе предшествующую историю заболевания ТБ. При дообследовании по контакту МЛУ-ТБ в течение 12 дней у одного пациента установлен активный ТБ.

Расследование контактов в части выявления ТИ эффективно при наличии подхода к снижению риска развития ТБ путем предоставления ПЛ. Всем контактным детям (независимо от результата пробы с АТР) и взрослым с положительной реакцией на пробу с АТР проведена оценка на соответствие критериям для ПЛ. Фтизиатрами курс ПЛ был назначен 137 контактам, в том числе 102 контактам ЛЧ-ТБ и 35 контактам МЛУ-ТБ. Из них начали ПЛ 114 (83,2%), 89 (87,3%) и 25 (71,4%) соответственно.

Низкий охват ПЛ отмечался среди контактных детей до 5 лет (58,8%).

Выводы: Текущая практика расследования контактов в регионе характеризуется значительным охватом обследования с применением пробы с АТР (94,5%). Анализ показал, что в среднем распространенность ТИ среди контактов составила 18,1%. Выявлен одинаковый уровень ТИ среди контактов ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ (17,9% и 18,9% соответственно). Различия имелись только в группе детей до 5 лет, где распространенность ТИ среди контактов МЛУ-ТБ по сравнению с контактами ЛЧ-ТБ была в 2,2 раза выше (12,5% против 5,7%).

В качестве ограничений данного исследования следует отметить невысокую численность выборки, проведение оценки уровня ТИ среди контактов только на момент взятия на учет без дальнейшего отслеживания в динамике. Учитывая, что меры по снижению ТИ и ускорению выявления заболеваний среди контактов являются приоритетом для ликвидации эпидемии ТБ, необходимо проведение в стране расширенных и углубленных исследований по данной проблеме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 1. Профилактика: профилактическое лечение туберкулеза [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment]. Женева: ВОЗ; 2021. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 2 Matteelli A, Sulis G, Capone S, D'Ambrosio L, Migliori GB, Getahun H. Tuberculosis elimination and the challenge of latent tuberculosis. *Presse Med.* 2017;46(2 Pt 2):e13-e21. doi:10.1016/j.lpm.2017.01.015.
- 3 Velen K, Shingde RV, Ho J, Fox GJ. The effectiveness of contact investigation among contacts of tuberculosis patients: a systematic review and meta-analysis. *EurRespir J.* 2021;58(6):2100266. Published 2021 Dec 9. doi:10.1183/13993003.00266-2021.
- 4 Sun L, Qi X, Guo Y, et al. Tuberculosis infection screening in children with close contact: a hospital-based study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):815. Published 2021 Aug 13. doi:10.1186/s12879-021-06480-2.
- 5 Odera S, Mureithi M, Aballa A, Onyango N, Anzala O, Oyugi J. Latent tuberculosis among household contacts of pulmonary tuberculosis cases in Nairobi, Kenya. *Pan Afr Med J.* 2020;37:87. Published 2020 Sep 25. doi:10.11604/pamj.2020.37.87.21102.
- 6 Matteelli A, Lovatti S, Sforza A, Rossi L. Programmatic management of tuberculosis preventive therapy: Past, present, future. *Int J Infect Dis.* 2023;130Suppl 1:S43-S46. doi:10.1016/j.ijid.2023.02.016.
- 7 Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive

tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;368:m549. Published 2020 Mar 10. doi:10.1136/bmj.m549.

8 ВОЗ. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 5. Ведение туберкулеза у детей и подростков. Копенгаген: Европейское региональное бюро; 2023 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

9 Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900655. Published 2019 Sep 12. doi:10.1183/13993003.00655-2019.

10 Sagili KD, Muniyandi M, Shringarpure K, et al. Strategies to detect and manage latent tuberculosis infection among household contacts of pulmonary TB patients in high TB burden countries - a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2022;27(10):842-863. doi:10.1111/tmi.13808.

11 Fox GJ, Anh NT, Nhung NV, et al. Latent tuberculous infection in household contacts of multidrug-resistant and newly diagnosed tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(3):297-302. doi:10.5588/ijtld.16.0576.

12 Chang V, Ling RH, Velen K, Fox GJ. Latent tuberculosis infection among contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis in New South Wales, Australia. *ERJ Open Res*. 2021;7(3):00149-2021. Published 2021 Sep 20. doi:10.1183/23120541.00149-2021.

13 Kim S, Wu X, Hughes MD, et al. High Prevalence of Tuberculosis Infection and Disease in Child Household Contacts of Adults With Rifampin-resistant Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(5):e194-e202. doi:10.1097/INF.0000000000003505.

14 Фелькер И.Г., Павленок И.В., Ставицкая Н.В., Кудлай Д.А. Латентная туберкулезная инфекция среди детей и взрослых в регионах с высокой распространенностью туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(1):34-40. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-34-40>.

15 Богородская Е.М., Слогоцкая Л.В., Туктарова Л.М., Оганезова Г.С., Мусаткина Н.В., Литвинова Н.В. Скрининг туберкулезной инфекции в группах риска у взрослого населения города Москвы. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(4):13-21. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-13-21>.

REFERENCES

1 Prakticheskij spravochnik VOZ po tuberkulezu. Modul' 1. Profilaktika: profilakticheskoe lechenie tuberkuleza [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment]. Zheneva: VOZ; 2021. Licenziya: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

2 Matteelli A, Sulis G, Capone S, D'Ambrosio L, Migliori GB, Getahun H. Tuberculosis elimination and the challenge of latent tuberculosis. *Presse Med*. 2017;46(2 Pt 2):e13-e21. doi:10.1016/j.lpm.2017.01.015.

3 Velen K, Shingde RV, Ho J, Fox GJ. The effectiveness of contact investigation among contacts of tuberculosis patients: a systematic review and meta-analysis.

Eur Respir J. 2021;58(6):2100266. Published 2021 Dec 9. doi:10.1183/13993003.00266-2021.

4 Sun L, Qi X, Guo Y, et al. Tuberculosis infection screening in children with close contact: a hospital-based study. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):815. Published 2021 Aug 13. doi:10.1186/s12879-021-06480-2.

5 Odera S, Mureithi M, Aballa A, Onyango N, Anzala O, Oyugi J. Latent tuberculosis among household contacts of pulmonary tuberculosis cases in Nairobi, Kenya. *Pan Afr Med J*. 2020;37:87. Published 2020 Sep 25. doi:10.11604/pamj.2020.37.87.21102.

6 Matteelli A, Lovatti S, Sforza A, Rossi L. Programmatic management of tuberculosis preventive therapy: Past, present, future. *Int J Infect Dis*. 2023;130Suppl

7 Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;368:m549. Published 2020 Mar 10. doi:10.1136/bmj.m549.

8 ВОЗ. Prakticheskij spravochnik VOZ po tuberkulezu. Modul' 5. Vedenie tuberkuleza u detej i podrostkov. Kopenagen: Evropejskoe regional'noe byuro; 2023 g. Licenziya: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

9 Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900655. Published 2019 Sep 12. doi:10.1183/13993003.00655-2019.

10 Sagili KD, Muniyandi M, Shringarpure K, et al. Strategies to detect and manage latent tuberculosis infection among household contacts of pulmonary TB patients in high TB burden countries - a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2022;27(10):842-863. doi:10.1111/tmi.13808.

11 Fox GJ, Anh NT, Nhung NV, et al. Latent tuberculous infection in household contacts of multidrug-resistant and newly diagnosed tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(3):297-302. doi:10.5588/ijtld.16.0576.

12 Chang V, Ling RH, Velen K, Fox GJ. Latent tuberculosis infection among contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis in New South Wales, Australia. *ERJ Open Res*. 2021;7(3):00149-2021. Published 2021 Sep 20. doi:10.1183/23120541.00149-2021.

13 Kim S, Wu X, Hughes MD, et al. High Prevalence of Tuberculosis Infection and Disease in Child Household Contacts of Adults With Rifampin-resistant Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(5):e194-e202. doi:10.1097/INF.0000000000003505.

14 Fel'ker I.G., Pavlenok I.V., Stavickaya N.V., Kudlay D.A. Latentnaya tuberkuleznaya infekciya sredi detej i vzroslyh v regionah s vysokoj rasprostranennost'yu tuberkuleza. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2023;101(1):34-40. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-34-40>.

15 Bogorodskaya E.M., Slogockaya L.V., Tuktarova L.M., Oganезова G.S., Musatkina N.V., Litvinova N.V. Skrininг tuberkuleznoj infekcii v gruppah riska u vzroslogo naseleniya goroda Moskvy. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2023;101(4):13-21. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-13-21.1:543-546>. doi:10.1016/j.ijid.2023.02.016.

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 ұйымдармен 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	Бижанов Каныш Болатович	Директор КГП на ПХВ «Областной центр фтизиопульмонологии» КГУ «Управление здравоохранения Северо-Казахстанской области»	+77014322893	kanish_77@mail.ru
2	Кусаинова Раиса Ермековна	Заместитель директора по медицинской части КГП на ПХВ «Областной центр фтизиопульмонологии» КГУ «Управление здравоохранения Северо-Казахстанской области», фтизиатр высшей квалификационной категории, рентгенолог высшей квалификационной категории	+77058002667	doctorraya@mail.ru
3	Арипова Кенжегул Ариповна	Заведующая консультативно-диагностическим отделением КГП на ПХВ «Областной центр фтизиопульмонологии» КГУ «Управление здравоохранения Северо-Казахстанской области», фтизиатр высшей квалификационной категории	+77778968379	aripova.2016@mail.ru
4	Турленова Альбина Нурлановна	Областной координатор по ТИ, руководитель группы МиО, КГП на ПХВ «Областной центр фтизиопульмонологии» КГУ «Управления здравоохранения Северо-Казахстанской области», фтизиатр	+77775531279	aturlenova@mail.ru
5	Чункаева Дина Дюсенбековна	Ассистент кафедры фтизиатрии НАО «Медицинский университет Астана», м.м.н., фтизиатр высшей квалификационной категории	+77054440240	dchunkayeva@mail.ru

Получена: 14 ноября 2023/ Принята: 20 декабря 2023/ Опубликовано online: 28 декабря 2023

УДК 616.12-005/.24-002-036.88:578.834.1

DOI: [10.26212/2227-1937.2023.22.68.013](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.22.68.013)

Есетова Г.У., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5562-8853>

Идрисова Л.Р., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9949-3009>

Серикбаева А.К., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4545-3498>

Жамирова Р.Н., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9833-9659>

Муминов Т.А., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7360-9314>

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

ОЦЕНКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА И ОБЪЕМА ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ, УМЕРШИХ ОТ ПНЕВМОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С COVID-19

Резюме: COVID-19 – это вирусная инфекция, которая вызывает тяжелую пневмонию и сопряжена с высокой летальностью, особенно среди пожилых людей. Целью нашей работы было выявить факторы риска летальности от COVID-19.

Материалы и методы

Мы проанализировали 100 историй болезней умерших от пневмонии, вызванной COVID-19, в разгар пандемии. У всех больных наличие коронавирусной инфекции было подтверждено полимеразной цепной реакцией (ПЦР), диагноз пневмонии выставлен на основании данных компьютерной томографии (КТ), средний возраст $70,2 \pm 13,4$ лет, число мужчин 46 и женщин 54, средняя продолжительность госпитализации $10,2 \pm 6,7$ дней. Все больные не получали вакцину против COVID-19.

Полученные результаты

Факторы риска смертности от пневмонии, вызванной COVID-19, включают пожилой возраст, сопутствующие заболевания с высоким сердечно-сосудистым риском и обширное поражение легких.

Ключевые слова: COVID-19, смертность, факторы риска, сердечно-сосудистый риск, КТ.

Г.У. Есетова, Л.Р. Идрисова, А.К. Серикбаева, Р.Н. Жамирова, Т.А. Муминов

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

COVID -19 ПНЕВМОНИЯСЫНАН ҚАЙТЫС БОЛҒАН НАУҚАСТАРДАҒЫ ЖҮРЕК-ҚАНТАМЫРЛАР ҚАУПІН ЖӘНЕ ӨКПЕНІҢ ЗАҚЫМДАНУ КӨЛЕМІН БАҒАЛАУ

Түйін: COVID-19 - ауыр пневмонияны тудыратын және әсіресе қарт адамдар арасында жоғары өліммен байланысты вирустық инфекция. Біздің жұмысымыздың мақсаты COVID-19-дан болатын өлім-жітімнің қауіп факторларын анықтау болды.

Материалдар мен тәсілдер

Біз пандемия шыңында COVID-19 пневмониясынан қайтыс болғандардың 100 ауру тарихын талдадық. Барлық науқастарда коронавирустық инфекция полимеразды тізбекті реакциямен (ПТР) расталды, пневмония диагнозы компьютерлік томография (КТ) негізінде қойылды, орташа жасы $70,2 \pm 13,4$ жас, ерлер саны 46 және әйелдер саны 54, госпитализацияның орташа ұзындығы $10,2 \pm 6,7$ күн. Барлық пациенттер COVID-19дан қарсы вакцинасын алған жоқ.

Алынған нәтижелер

COVID-19 пневмониясынан болатын өлім қаупінің факторларына егде жас, жүрек-қан тамырлары қауіпі жоғары қатар жүретін аурулар және өкпенің кең таралған зақымдануы жатады.

Түйінді сөздер: COVID-19, өлім-жітім, қауіп факторлары, жүрек-қан тамырлары қауіпі, КТ.

G.U. Esetova, L.R. Idrissova, A.K. Serikbaeva, R.N. Zhamirova, T.A. Muminov

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

ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR RISK AND LUNG LESION VOLUME IN PATIENTS WHO DIED FROM COVID-19 PNEUMONIA

Resume: COVID-19 is a viral infection that causes severe pneumonia and is associated with high mortality, especially among older people. The goal of our work was to identify risk factors for mortality from COVID-19.

Materials and methods

We analyzed 100 case histories of those who died from COVID-19 pneumonia at the height of the pandemic. In all patients, the presence of coronavirus infection was confirmed by polymerase chain reaction (PCR), the diagnosis of pneumonia was made on the basis of computed tomography (CT), average age 70.2 ± 13.4 years, number of men 46 and women 54, average length of hospitalization $10, 2 \pm 6.7$ days. All patients had not received the COVID-19 vaccine.

Results

Risk factors for death from COVID-19 pneumonia are older age, comorbidity with high cardiovascular risk, and extensive lung damage.

Keywords: COVID-19, mortality, risk factors, cardiovascular risk, CT

Актуальность. COVID-19 является вирусной инфекцией и отличается развитием тяжелой пневмонии, часто мульти-очаговой и двусторонней, у ряда больных имеют место симптомы септического шока, полиорганной недостаточности и признаками диссеминированного внутрисосудистого свертывания. По данным литературы ведущими причинами смерти при данной инфекции являются острый респираторный дистресс-синдром, у ряда больных острая сердечно-сосудистая недостаточность, реже тромбозомболия ветвей легочной артерии [1].

Наиболее часто у умерших выявляется коморбидная патология, по типу атеросклероза сосудов сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа. По данным исследователей смертность от этой инфекции чаще наблюдалась в развитых странах, где высокая продолжительность жизни и много пожилых больных с патологией сердца и сосудов [2], дополнительной группой риска являются курящие женщины.

Целью нашей работы было оценить кардиоваскулярный риск у умерших от пневмонии, ассоциированной с COVID-19.

Материалы и методы. Мы проанализировали 100 историй умерших больных от пневмонии и ее осложнений, у которых было подтверждено наличие вируса COVID-19. У всех больных наличие вируса было подтверждено полимеразной цепной реакцией. Диагноз пневмонии выставлен на основании данных компьютерной томографии, средний возраст 70,2±13,4 лет, число мужчин 46 и женщин 54, соответственно, средняя продолжительность госпитализации 10,2± 6,7 дней. Все больные не получали вакцину против COVID-19. Всем больным проводилось обследование в условиях стационара, с применением стандартных лабораторных и инструментальных исследований. Мы принимали во внимание данные анамнеза болезни, D-димер, СРБ, уровень лейкоцитов, сатурацию, возраст и длительность госпитализации. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Лабораторные показатели, возраст и длительность госпитализации у больных, умерших от пневмонии, ассоциированной с COVID-19

Среднее/ стандартное отклонение	D-димер нг/мл	СРБ, мг/л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Сатурация при поступлении, %	Возраст, лет	Длительность госпитализации, дней
норма	0,3-2,5	0-5	4-10x10 ⁹	96-98	-	-
M	1,64	107,70	7,79	86,20	70,20	10,71
m	3,97	80,32	7,30	13,10	13,38	6,68

Как видно из таблицы 1, D-димер был в пределах нормы, уровень лейкоцитов был несколько повышен, а сатурация существенно снижена до 86,2 ± 13 %.

Мы провели расчет кардиоваскулярного риска у больных по следующей шкале [3] (рисунок 1).

ОЧЕНЬ ВЫСОКИЙ РИСК:

- доказанный атеросклероз любой локализации (клиника, инструментальные данные, анамнез)
- СД 1 и 2 типа с поражением органов-мишеней (МАУ)
- ХБП (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²)
- Риск SCORE >10%

ВЫСОКИЙ РИСК:

- Значительно повышенные уровни отдельных факторов риска (АГ, СГХ)
- Риск SCORE 5-10%

УМЕРЕННЫЙ РИСК:

- Риск SCORE 1-5%

НИЗКИЙ РИСК:

- Риск SCORE <1 %

Рисунок 1 - Шкала оценки риска

Представленная шкала на рисунке 1, где низкий риск соответствует обозначению ФР1 (функциональный риск 1), умеренный риск – ФР2, высокий риск ФР3, очень высокий риск ФР4, а SCORE является шкалой Systematic Coronary Risk Evaluation [4]. Дополнительно мы учитывали данные мультиспиральной компьютерной томографии и оценивали процент поражения легочной ткани (%). Для этого мы использовали классификацию, описанную в клиническом протоколе диагностики и лечения «Коронавирусная инфекция COVID-19 у взрослых» [5].

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Excel, данные представлены в виде

средних и стандартных отклонений, с достоверностью p<0.05.

Результаты. На диаграмме 1 представлены результаты подсчета кардиоваскулярного риска. Данный показатель является хорошим предиктором возможного риска кардиоваскулярных осложнений, шкала объединяет шкалу SCORE, которая учитывает факторы риска, включая курение, возраст, уровень артериального давления (АД) и коморбидность. Таким образом, у умерших отмечался высокий уровень риска, 71% умерших имели риск ФР4, максимальный от 1 до 4 (диаграмма 1).

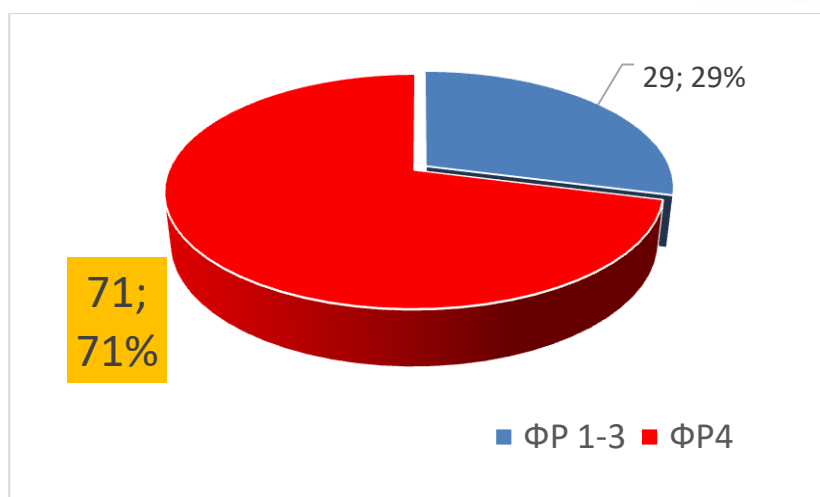


Диаграмма 1 - Оценка кардиоваскулярного риска у умерших от COVID-19 пневмонии.

На диаграмме 2а представлены основные коморбидные состояния у умерших больных от пневмонии, вызванной COVID-19. Наиболее часто у больных отмечалась артериальная гипертензия (АГ)

3 функционального класса (57%), вторым по частоте был сахарный диабет 2 типа у 29%, а у 13% была ишемическая болезнь сердца (ИБС), в то же время АГ 2 функционального класса была у 12%.

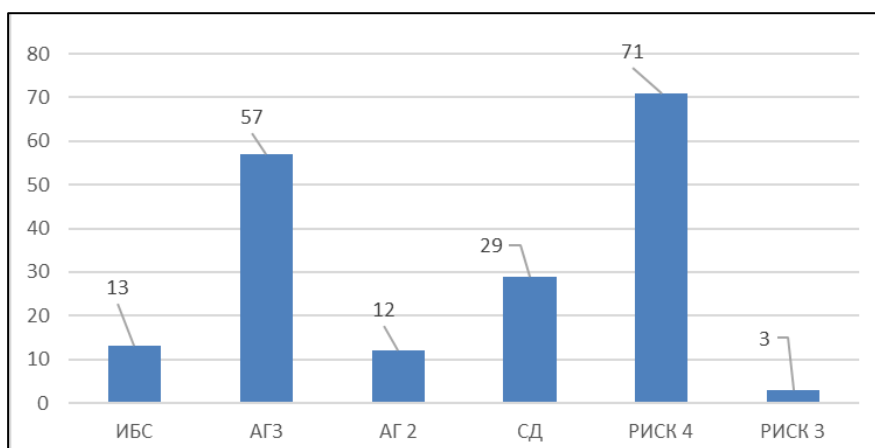


Диаграмма 2а - Сопутствующие сосудистые заболевания у умерших от пневмонии, ассоциированной с COVID-19.

ИБС - ишемическая болезнь сердца; АГ3- артериальная гипертензия третьего функционального класса; АГ2 – артериальная гипертензия второго функционального класса; СД – сахарный диабет (2 типа); Риск 4 – соответствует функциональному риску 4(ФР4); Риск 3 – соответствует функциональному риску 3(ФР3)

На диаграмме 2б показаны другие состояния, которые также коморбидны, но не включены в шкалу оценки кардиоваскулярного риска. Так, у 7% больных

была хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), у 3% рак различной локализации, а у одного больного (1%) был туберкулез.

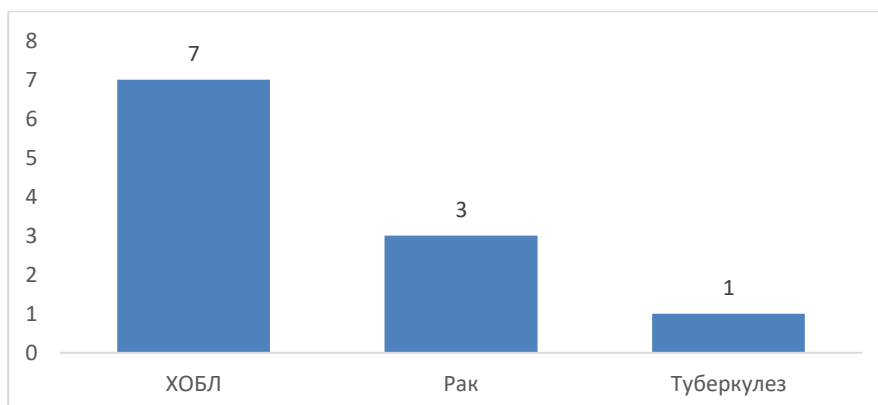


Диаграмма 2б - Другие сопутствующие болезни у умерших от COVID-19 пневмонии

На диаграмме 3 показаны результаты проведенной компьютерной томографии органов грудной клетки.

Мы провели анализ степени поражения ткани легких у умерших от пневмонии, ассоциированной с COVID-

19, используя клинический протокол диагностики и лечения «Коронавирусная инфекция COVID-19 у

взрослых» [5], где описана эта классификация.

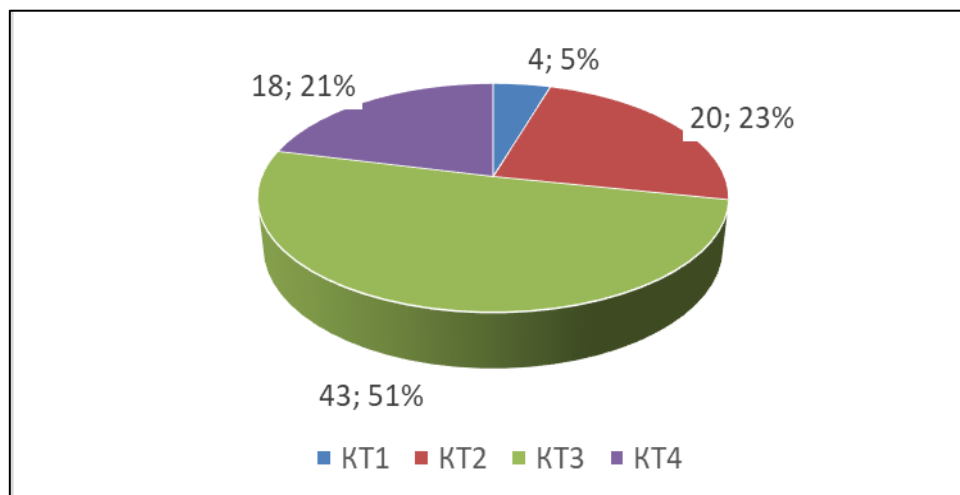


Диаграмма 3 - Степень поражения легких при COVID-19 (КТ)
КТ- степень поражения по компьютерной томографии

Мы оценивали степень поражения легких по следующей шкале. Степень поражения подразделяется на 4 степени, от КТ1 до КТ4 [5, 6].

- КТ-0** — отсутствие признаков вирусной пневмонии;
- КТ-1** — легкая форма пневмонии с участками «матового стекла», выраженность патологических изменений менее 25%;
- КТ-2** — умеренная пневмония, поражено 25-50% легких;
- КТ-3** — среднетяжелая пневмония, поражено 50-75% легких;
- КТ-4** — тяжелая форма пневмонии, поражено >75% легких.

У умерших от пневмонии, ассоциированной с COVID-19, отмечалась высокая степень поражения легких, КТ4, в 51% случае, а КТ3 и КТ 2 в сумме дают 44%, только у 5% больных степень поражения была минимальной.

Обсуждение результатов

Мы проанализировали причины смертности больных с пневмонией, ассоциированной с COVID-19. Большинство умерших были лица пожилого возраста и женского пола. Гендер является фактором риска смертности при пневмонии, ассоциированной с COVID-19 наряду с проживанием в экономически развитой стране. Это можно объяснить тем, что в развитых странах выше продолжительность жизни, особенно у женщин. Мы не обнаружили высокие показатели D-димера, хотя ожидали увидеть признаки гиперкоагуляции, это скорее говорит о том, что у больных была гипокоагуляционная фаза синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, когда идет истощение компенсаторных возможностей и уровень факторов коагуляции падает. Мы обратили внимание на коморбидные состояния у больных, что у больных COVID-19 часто выявляются признаки АГ, СД, ИБС и других заболеваний сосудистого русла [7]. Мы выявили, что у умерших в настоящем исследовании отмечались высокие показатели кардиоваскулярного риска. Шкала расчета кардиоваскулярного риска в практике клиницистов применяется для прогнозирования когорты больных, у которых высокий риск кардиоваскулярной патологии, например, инфаркта,

тромбоза, инсульта, что позволяет врачам заранее выделить эту группу больных для прицельного интенсивного лечения. Вирус COVID-19 вызывает поражения сосудистого русла, как и вирус гриппа, в частности, он вызывает васкулит артериол, по типу синдрома Кавасаки [8].

Также мы предположили, что одной из основных причин смерти больных с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, является острый респираторный дистресс синдром, который связан с объемом пораженных альвеол, а также с легочной гипертензией [9]. Поэтому нами был подсчитан процент поражения ткани легкого, и стратифицировали её по степеням от 1 до 4 по рекомендации отечественного клинического протокола диагностики и лечения «Коронавирусная инфекция COVID-19 у взрослых» [5]. Мы выявили, что у большинства умерших выявлена крайняя степень поражения легких (КТ4), при которой более 75% легочной ткани вовлечено в воспалительный процесс. Таким образом, можно сказать, что простой скрининговый клинический тест – пульсоксиметрия, при поступлении у пациентов был снижен до 86%, что указывает на возможность развития респираторного дистресс синдрома [10].

Выводы:

Предикторами смерти от пневмонии, ассоциированной с COVID-19, являются:

1. Пожилой возраст;
2. Женский пол;
3. Высокий кардиоваскулярный риск (сопряженный с коморбидными состояниями), вторым по частоте был сахарный диабет 2 типа у 29%;
4. Обширность поражения легких.

Таким образом, мы считаем целесообразным внедрение в практику шкалу оценки кардиоваскулярного риска, которая позволит своевременно оценить возможность летального исхода. Кроме этого, в период пандемии COVID-19 пожилые пациенты не вакцинировались против COVID-19, т.к. производители вакцины не имели достаточного числа наблюдений этой возрастной группы [11].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Elezkurtaj, S., Greuel, S., Ihlow, J. et al. Causes of death and comorbidities in hospitalized patients with COVID-19. *Sci Rep* 11, 4263 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82862-5>
- 2 Cao Y, Hiyoshi A, Montgomery S. COVID-19 case-fatality rate and demographic and socioeconomic influencers: worldwide spatial regression analysis based on country-level data. *BMJ Open* 2020;10:e043560. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043560
- 3 Савченко С.В., Грицингер В.А., Тихонов В.В., Ламанов А.Н., Новоселов В.П., Кошляк Д.А. Клинико-анатомический анализ летальности от COVID-19 при скоропостижной смерти и у умерших в лечебно-профилактических учреждениях. Судебно-медицинская экспертиза. 2021;64(3):5-10.
- 4 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Jul;23(11):NP1-NP96. doi: 10.1177/2047487316653709
- 5 Клинический протокол диагностики и лечения «Коронавирусная инфекция COVID-19 у взрослых». 6 редакция (одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 25 июля 2022 года
- 6 Кудрявцев Ю. С., Берегов М. М., Бердалин А. Б., Лелюк В. Г. Сравнение основных шкал оценки тяжести поражения легких при COVID-19 по данным компьютерной томографии и оценка их прогностической ценности. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2021;102(5):296-303. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-296-303> (дата обращения: 13.11.2023).
- 7 Esetova G.U., Idrisova L.R., Salimova S.S., Konysbay B., Bатырбай D., Muminov T.A. Comorbidities in patients with chronic obstructive lung disease and COVID-19 in Almaty (Kazakhstan Republic). *PULMONOLOGIYA.* 2022;32(6):923-926. (In Russ.)
- 8 Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 - A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2021 Jan;31(1):1-5. doi: 10.1016/j.tcm.2020.10.005. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33068723; PMCID: PMC7556303.
- 9 Dai WC, Zhang HW, Yu J, Xu HJ, Chen H, Luo SP, Zhang H, Liang LH, Wu XL, Lei Y, Lin F. CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID-19. *Can Assoc Radiol J.* 2020 May;71(2):195-200. doi: 10.1177/0846537120913033. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32129670; PMCID: PMC7140975.
- 10 Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020 Jul;213(2):54-56.e1. doi: 10.5694/mja2.50674. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572965; PMCID: PMC7361309.
- 11 Zhang L, Jiang L, Tian T, Li W, Pan Y, Wang Y. Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccination in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel).* 2022 Dec 23;11(1):33. doi: 10.3390/vaccines11010033. PMID: 36679878; PMCID: PMC9862835.

REFERENCES

- 1 Elezkurtaj, S., Greuel, S., Ihlow, J. et al. Causes of death and comorbidities in hospitalized patients with COVID-19. *Sci Rep* 11, 4263 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82862-5>
- 2 Cao Y, Hiyoshi A, Montgomery S. COVID-19 case-fatality rate and demographic and socioeconomic influencers: worldwide spatial regression analysis based on country-level data. *BMJ Open* 2020;10:e043560. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043560
- 3 Savchenko S.V., Gricinger V.A., Tihonov V.V., Lamanov A.N., Novoselov V.P., Koshlyak D.A. Kliniko-anatomicheskij analiz letal'nosti ot COVID-19 pri skoropostizhnoj smerti i u umersih v lehebno-profilakticheskikh uchrezhdeniyah. *Sudebno-medicinskaya ekspertiza.* 2021;64(3):5-10.
- 4 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Jul;23(11):NP1-NP96. doi: 10.1177/2047487316653709
- 5 Klinicheskij protokol diagnostiki i lecheniya koronavirusnoj infekcii COVID-19 u vzroslyh. OKK 3.12.2020 g. Ob"edinennaya komissiya po kachestvu medicinskih uslug Ministerstva zdavoohraneniya Respubliki Kazahstan ot «3 dekabrya» 2020 goda
- 6 Kudryavcev YU. S., Beregov M. M., Berdalin A. B., Lelyuk V. G. Sravnenie osnovnyh shkal ocenki tyazhesti porazheniya legkih pri COVID-19 po dannym komp'yuternoj tomografii i ocenka ih prognosticheskoy cennosti. *Vestnik rentgenologii i radiologii.* 2021;102(5):296-303. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-296-303> (data obrashcheniya: 13.11.2023).
- 7 Esetova G.U., Idrisova L.R., Salimova S.S., Konysbay B., Bатырбай D., Muminov T.A. Comorbidities in patients with chronic obstructive lung disease and COVID-19 in Almaty (Kazakhstan Republic). *PULMONOLOGIYA.* 2022;32(6):923-926. (In Russ.)
- 8 Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 - A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2021 Jan;31(1):1-5. doi: 10.1016/j.tcm.2020.10.005. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33068723; PMCID: PMC7556303.
- 9 Dai WC, Zhang HW, Yu J, Xu HJ, Chen H, Luo SP, Zhang H, Liang LH, Wu XL, Lei Y, Lin F. CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID-19. *Can Assoc Radiol J.* 2020 May;71(2):195-200. doi: 10.1177/0846537120913033. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32129670; PMCID: PMC7140975.
- 10 Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020 Jul;213(2):54-56.e1. doi: 10.5694/mja2.50674. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572965; PMCID: PMC7361309.
- 11 Zhang L, Jiang L, Tian T, Li W, Pan Y, Wang Y. Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccination in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel).* 2022 Dec 23;11(1):33. doi: 10.3390/vaccines11010033. PMID: 36679878; PMCID: PMC9862835.

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 было выполнено в рамках гранта МОН РК, AP 09561834, руководитель Муминов Т.А.

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. Зерттеу Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің AP 09561834 гранты аясында жүргізілді, ғылыми жетекшісі Т.А.Муминов.

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. The study was carried out within the framework of a grant from the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan, AP 09561834, head T.A. Muminov.

Информация об авторах:

№	ФИО (полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл.почта
1	Есетова Гульстан Утегеновна	Заведующий кафедры пульмонологии КазНМУ	+77017863009	lung.center@mail.ru
2	Идрисова Лейла Рустемовна	Доцент кафедры пульмонологии КазНМУ	+77714486955	lidrika@yandex.kz
3	Серикбаева Аксауле Кабылбековна	Ассистент кафедры пульмонологии КазНМУ	+7078333957	k.pulmo 2018@mail.ru
4	Жамирова Регина Насирдиновна	Ассистент кафедры пульмонологии КазНМУ	+77017171076	regina.kz@inbox.ru
5	Муминов Талгат Аширович	Профессор кафедры фтизиопульмонологии КазНМУ	+77772119097	muminov.t@kaznmu.kz

Получена: 10 ноября 2023/ Принята: 13 декабря 2023/ Опубликовано online: 28 декабря 2023

УДК 616-002.5-07

DOI: [10.26212/2227-1937.2023.12.42.014](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.12.42.014)

М.А. Жапаркулова¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8986-6569>

А.С. Ракишева², ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1349-464X>

Г.П. Рыскулов¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2484-2224>

К.К. Касымбекова¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3972-4946>

А.Т. Торкенбай², ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7524-7946>

А.Т. Касаева², ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0396-0682>

А.Т. Досекенов¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5170-9139>

¹РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК» МЗ РК, г. Алматы, Казахстан;

²НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КОМОРБИДНОГО БОЛЬНОГО: ПАЦИЕНТ С ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Резюме. В статье представлен клинический случай пациента с инфильтративным туберкулезом легких и циррозом печени, получавшим этиотропную терапию в стационаре. Цирроз печени протекал с асцитом, варикозно-расширенными венами пищевода, печеночной энцефалопатией. Кроме этого, у пациента имелась сопутствующая патология в виде сахарного диабета и холецистолитиаза. Общее состояние пациента было тяжелым, за счет коморбидной патологии, находился под наблюдением в условиях ОАРИТ из-за печеночной энцефалопатии, тем не менее, удалось провести этиотропное лечение и получить 2-кратную конверсию мазка мокроты. Представленный клинический случай интересен тем, что при наличии коморбидности двух тяжелых заболеваний – туберкулеза и цирроза печени, при адекватно подобранной терапии удалось добиться положительной динамики туберкулезного процесса.

Ключевые слова: инфильтративный туберкулез легких, цирроз печени, лечение туберкулеза, коморбидный пациент

М.А. Жапаркулова¹, А.С. Ракишева², Г.П. Рыскулов¹, К.К. Касымбекова¹, А.Т. Торкенбай², А.Т. Касаева², А.Т. Досекенов¹

¹ҚР ДСМ «ҚР Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы» ШЖҚ РМК, Алматы қаласы, Қазақстан;

²КЕАҚ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті»

КОМОРБИДТІ НАУҚАСТЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ: ИНФИЛЬТРАТИВТІ ӨКПЕ ТУБЕРКУЛЕЗИМЕН ЖӘНЕ БАУЫР ЦИРРОЗЫМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАС

Түйін. Мақалада ауруханада этиотропты ем қабылдаған өкпе инфильтративті туберкулезі және бауыр циррозы бар науқастың клиникалық жағдайы келтірілген. Бауыр циррозы асцитпен, өңештің варикозды тамырларымен, бауыр энцефалопатиясымен жүрді. Сонымен қатар, науқаста қант диабеті және холецистолитиаз түрінде қатар жүретін патология болды. Науқастың жалпы жағдайы ауыр болды, коморбидті патологияға байланысты, бауыр энцефалопатиясына байланысты Оагіт жағдайында бақыланды, дегенмен этиотропты емдеу жүргізіліп, қақырық жағындысының 2 есе конверсиясы алынды. Ұсынылған клиникалық жағдай қызықты, өйткені екі ауыр аурудың – туберкулездің және бауыр циррозының үйлесімділігі болған кезде, тиісті таңдалған терапиямен туберкулез процесінің оң динамикасына қол жеткізілді.

Түйінді сөздер: өкпенің инфильтративті туберкулезі, бауыр циррозы, туберкулезді емдеу, қатар жүретін науқас

М.А. Zhaparkulova¹, А.С. Rakisheva², G.P. Ryskulov³, K.K. Kassymbekova⁴,

A.T. Torkenbay⁵, A.T. Kassayeva⁶, A.T. Dossekenov⁷

¹RSE on REU “National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan” of MoH of RK, Almaty, Kazakhstan

²S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University

CLINICAL CASE OF A COMORBID PATIENT: A PATIENT WITH INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS AND CIRRHOSIS OF THE LIVER

Resume. The article presents a clinical case of a patient with infiltrative pulmonary tuberculosis and cirrhosis of the liver who received etiotropic therapy in a hospital. Cirrhosis of the liver occurred with ascites, varicose veins of the esophagus, hepatic encephalopathy. In addition, the patient had concomitant pathology in the form of diabetes mellitus and cholecystolithiasis. The general condition of the patient was severe, due to comorbid pathology, was under observation in the conditions of OAR due to hepatic encephalopathy, nevertheless, it was possible to carry out etiotropic treatment and obtain a 2-fold conversion of a sputum smear. The presented clinical case is interesting because in the presence of comorbidity of two serious diseases – tuberculosis and cirrhosis of the liver, with adequately selected therapy, it was possible to achieve positive dynamics of the tuberculosis process.

Key words: infiltrative pulmonary tuberculosis, cirrhosis of the liver, tuberculosis treatment, comorbid patient.

Введение. Цирроз печени – патологическое состояние, характеризующееся диффузным разрастанием соединительнотканых волокон с образованием фиброзных септ, узлов гиперрегенерации печеночной ткани, состоящих из функционально незрелых гепатоцитов, что приводит к изменению архитектоники органа и развитию псевдодолек [1].

Современные принципы лечения туберкулезного процесса предполагают непрерывное и контролируемое лечение, длительностью не менее 20 месяцев при наличии множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению туберкулеза у взрослых от 2022 года [2]. Противотуберкулезные препараты входят в число наиболее гепатотоксичных, наряду с цитостатиками, нестероидными противовоспалительными, антибактериальными, антиретровирусными, антифунгальными, антигипертензивными, психотропными лекарственными средствами, а также фитопрепаратами [3].

Наиболее выраженной гепатотоксичностью обладают противотуберкулезные средства – ансамицины (рифамицины), изониазид и его производные, ПАСК (натрия аминосалицилат), пиразинамид – чаще ее проявления развиваются в течение первого месяца специфической терапии, а при назначении только препаратов резервного ряда – через 3 месяца с момента начала лечения туберкулезного процесса [4].

По мнению некоторых авторов, предрасполагающим фактором в формировании повышенной чувствительности к ПТП имеет и сам характер туберкулезного воспаления, особенно его инфильтративная фаза, которая сопровождается сенсibilизацией организма и рассматривается как стадия аллергической настроенности организма [5].

Частота лекарственных поражений печени при туберкулезной инфекции варьирует от 1 до 86,9%, что объясняется различными подходами к оценке и классификации побочных эффектов лекарственных препаратов, а также особенностями изучаемой популяции населения; при этом практически каждый противотуберкулезный препарат потенциально способен вызвать повреждение печени [6]. Так, по литературным данным при мониторинге всех нежелательных явлений противотуберкулезной терапии у впервые выявленных больных они регистрировались в 74,87% случаев, при этом проявления лекарственной гепатотоксичности отмечались у 36,87% пациентов [4].

С клинической точки зрения лекарственные поражения печени (далее – ЛПП) подразделяют на острый гепатит, лекарственный холестаза, хронический лекарственный гепатит с возможной трансформацией в цирроз [4].

План обследования больных туберкулезом перед началом специфической терапии должен включать диагностику исходного состояния печени, верификацию вирусных гепатитов, диагностику сопутствующего алкогольного и метаболически ассоциированного поражения, патологии желчевыводящей системы. При динамическом наблюдении за больными – обязательный контроль уровня трансаминаз и ЩФ, при выявлении ЛПП следует дифференцировать гепатоцеллюлярный или холестатический тип повреждения [5,6].

Поражение печени может стабилизироваться или регрессировать при прекращении приема противотуберкулезных препаратов, улучшая ее функциональное состояние, но эволюция гистологических изменений в печени происходит значительно медленнее. Продолжение приема лекарственных препаратов приводит к прогрессированию хронического гепатита с исходом в цирроз печени с развитием печеночной недостаточности [4,7]. Развитие нежелательных эффектов химиотерапии диктует необходимость отмены одного и более противотуберкулезных препаратов, снижает мотивацию больных к лечению и показатели качества жизни из-за плохой переносимости, изменяет фармакокинетику и уменьшает антимикробный потенциал этиотропных препаратов, негативно сказываясь на эффективности химиотерапии по основным показателям – прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада [4,8].

Цель исследования. На примере коморбидного пациента с инфильтративным туберкулезом легких и циррозом печени показать эффективность лечения при адекватной комплексной терапии с учетом сопутствующей патологии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. Пациент 79 лет поступил с жалобами на кашель с мокротой, гипертермию до 38,0°C, общую слабость. Ранее туберкулезом не болел. Туберкулезный контакт отрицает. Со слов пациента болеет в течение 1,5 месяцев, когда впервые появились вышеуказанные жалобы. За медицинской помощью обратился в Медицинский центр, прошел флюорографию, где были выявлены изменения в легких. В связи с чем пациент был направлен в поликлинику по месту жительства. На обзорной рентгенограмме ОГК: Инфильтрация неправильной формы, малой, средней интенсивности, дифференцировать с инфильтративным туберкулезом легких. Рекомендовано: КТ ОГК. КТ ОГК: Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения, осложненный экссудативным плевритом справа. Микроскопия на МБТ: 3+,3+. GХpert ТБ+, рифампицин - чувствительный. Направлен в ННЦФ РК на лечение. Из анамнеза жизни вирусные гепатиты В, Д с 2014 г., постоянно принимал лечение, с отсутствием вирусного ответа. Состоит на ДУ гепатолога с диагнозом Цирроз печени. Получает терапию: Тенофовир 300 мг, Карведилол 6,25 мг, Годекс 2 кап*3р, Рабепразол 20 мг. Также состоит на учете у эндокринолога с 2011 г. по поводу сахарного диабета, принимает Джардинс 1 таб *1 раз в день. Венерические заболевания и туберкулез отрицает. Наследственность – не отягощена. Гемотрансфузии за последние 6 месяцев отрицает. Вредных привычек – нет. Операции и травмы: отрицает. Материально-бытовые условия удовлетворительное. Проживает с семьей (жена и дочь).

При поступлении общее состояние пациента тяжелое за счет симптомов интоксикации, основного заболевания, цирроза печени. Вес – 82 кг, рост – 185 см. В сознании, адекватен, на вопросы отвечает в плане заданного, ориентирован. Положение активное. Нормостенического телосложения. Кожные покровы землистые, сухие, теплые на ощупь, видимые слизистые чистые. Дыхание самостоятельное. В легких аускультативно жестковатое дыхание, прослушиваются единичные

хрипы. ЧД-20 в мин. Сатурация 93%. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 89 уд в мин. АД 120/80 мм рт.ст. Гемодинамика стабильная. Язык суховат, обложен белым налетом. Живот мягкий, увеличен в объеме за счет асцита, при пальпации безболезненный, перистальтика кишечника прослушивается, газы отходят. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферические отеки до колен. Двигательная активность ограничена. Мочеиспускание самостоятельное. Стул регулярный.

Данные лабораторных показателей при поступлении:

- G-Xpert - положительный, Rif - чувствительный
- МГМ (Hain-test- LPA) - H, R - устойчивость не определена
- Микроскопия мазка мокроты - результат положительный (3+)
- ВАСТЕС - положительный, Lfx, Z, E, H, R - чувствительный
- В общем анализе крови : WBC - 8.6×10^9 /л, RBC - 4.50×10^{12} /л, HGB - 158 г/л, HCT - 42.5%, PLT - 102×10^9 /л, NEUT - 64%, LYMPH - 27%, MONO - 5%, EO - 2%, BASO - 0%, СОЭ 4 мм/ч. - тромбоцитопения
- Биохимический анализ крови (БХА): Общий белок - 63 г/л, Мочевина - 7.79 ммоль/л, Креатинин - 59 мкмоль/л, Билирубин общий - 35.34 мкмоль/л, глюкоза - 4.51 ммоль/л, АЛТ - 38 МЕ/л, АСТ - 88.50

МЕ/л, калий - 3.8 ммоль/л, натрий - 140 ммоль/л, альбумин - 20.00 г/л, магний - 0.91 ммоль/л, амилаза панкреатическая - 62.00 ЕД/л. - гипербилирубинемия, повышение трансаминаз, гипоальбуминемия.

- Общий анализ мочи: без особенностей.
- ИФА HbSAg - Положительно; ИФА HbSAg - 3400 титр; ИФА суммарных антител к вирусу гепатита С - Отрицательно.
- Гликемический профиль: в 8.00 ч - 6.30 ммоль/л; в 11.00 ч - 15.60 ммоль/л; в 13.00 ч - 15.40 ммоль/л.
- HbA1c на анализаторе гликозилированный гемоглобин в крови - 6.70 %.
- КЩС вен: pH крови - 7.46; pCO₂ - 39,0 мм рт.ст.; pO₂ - 38,2 мм рт.ст.; HCO₃ - 27,2 ммоль/л; BE- 3,3 ммоль/л; Na - 141 ммоль/л; K+ - 3,41 ммоль/л; Ca²⁺ - 1,19 ммоль/л; Cl - 106 ммоль/л; Glu - 9,4 ммоль/л; Lac-1,97 ммоль/л. - компенсированный метаболический алкалоз.

Учитывая гиперферментемию, гипербилирубинемию в результатах БХА (АЛТ 38, АСТ 88,5 общий билирубин 40,5) назначена гепатопротекторная, гормональная терапия, а также на фоне дезинтоксикационной терапии, решением ЦВКК было начато лечение противотуберкулезными препаратами (ПТП) по индивидуальной схеме, с учетом сопутствующего цирроза печени: Lfx 1000.0, Cs 750, H-400, E-1600 мг. Переносимость препаратов была удовлетворительной.

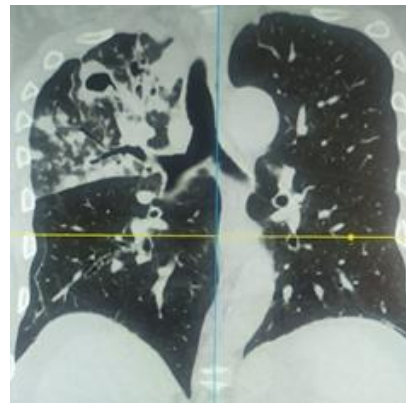


Рисунок 1 - Рентген органов грудной клетки

Рентген ОГК (Рисунок 1): В верхней доле правого легкого - в проекции С1-С2; С3 - определяется обширное затемнение, средней интенсивности, неоднородного характера за счет сливных очагов и участков просветления, связанное широкой «дорожкой» с правым корнем. Отмечается умеренная релаксация нижних контуров обоих легких (обусловлено укладкой пациента? Жидкость? - для дифференциальной диагностики рекомендовано УЗИ плевральной полости). Синусы с обеих сторон умеренно диффузно затенены. Средостение не смещено. Отмечается увеличение тени сердца в поперечнике (укладка пациента?). Аорта без особенностей (Рисунок 1).

Заключение: Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения. УЗИ плевры: В правой плевральной полости визуализируется свободной жидкости V= 1,2 литра. В межплевральных пространствах свободная жидкость. В полости таза определяется свободная жидкость V= 850 мл. Слева в плевральной полости определяется

свободная жидкость V= 450 мл - 500 мл. Диффузные изменения в паренхиме почек (снижение плотности). Пациент осмотрен торакальным хирургом: R-графия ОГК от 27.07.2023 г. В обеих плевральных полостях определяется понижение прозрачности от 5-м/р. Намечена точка для предстоящей пункции плевральной полости справа. В условиях перевязочного кабинета, под местной анестезией новокаина 0,25%, произведена пункция плевральной полости справа в 7-м/р по задне-аксиллярной линии. Получена серозная жидкость 2000 мл. Отправлен анализ на цитологию, плевральная жидкость на МТ, Gxpert, вторичную флору.

- ЭКГ: Син ритм с ЧСС 84. ЭОС отклонена влево. НБПНПГ. QTcf-447m|s. QT-400".
- УЗИ ОБП: Спленомегалия. Диффузные изменения в паренхиме печени (повышение плотности). УЗИ признаки: цирроз печени. Хронический калькулезный холецистит. Асцит. Диффузные изменения в паренхиме почек (снижение плотности).

На фоне лечения (10-сутки) ухудшение состояния в виде периферических отеков, заторможенности сознания, после решения консилиума пациент переведен для наблюдения и лечения в условиях ОАРИТ. Через 5 дней в связи с улучшением и стабилизации состояния пациент был переведен обратно в отделение.

Данные лабораторных показателей в динамике:

- Микроскопия мазка мокроты: через 1 мес (1+),
- КЩС (вен): рН-7,45; рСО₂-40,3; К-3,9; Na-143; Lас-1,9; ВЕ+6,6. - тенденция к компенсированному метаболическому алкалозу за счет увеличения избытка оснований.
- КЩС (арт): рН-7,47; рСО₂-36,8; рО₂-130,1; Na-158; Lас-1,4; ВЕ+3,1. - компенсированный метаболический алкалоз, гипернатриемия, гипероксемия.
- ОАК: Нв-134 г/л; RBC-3,96; L-8,0; PLT-52; п/я-2; лимф-29; с/я-59; м-9; э-1; СОЭ-20 мм/ч. - тромбоцитопения.
- Коагулограмма: ПТИ-60; АЧТВ-53; МНО-1,4; фибриноген-1,5. - гипокоагуляция за счет снижения ПТИ, увеличения АЧТВ, повышение МНО и снижение фибриногена.
- БХА: альбумин-19,9; АлаТ-11,9; АсаТ-121,7; креатинин-43,5; глюкоза-6,3; мочевина-4,5; белок-57,8; общий билирубин-43,9; прямой билирубин -18,5; амилаза-50,7; холестерин-5,2; триглицерид-0,4. - гипопротейнемия, гипоальбуминемия, повышение трансаминаз, гипергликемия, гипербилирубинемия.
- ОАМ: рН-6,0; SG-1020; PRO-0; URO-2+; эритроциты св-5-6; эритроциты изм-1-2; LEU-10-12. - лейкоцитурия, гематурия.

Проведены консультации специалистов:

- Кардиолог: нарушение ритма сердца по типу желудочковой экстрасистолии, обусловленное белково-электролитным дисбалансом, возможно лекарственно-индуцированная. (Пролонгация интервала QT!)
- Офтальмолог: ОУ Ангиопатия с.с.
- Фтизиоостеолог: жалобы на пролежни в области копчика. При осмотре в области копчика имеются пролежни размером около 3,4x4,5см, округлые, не глубокие. Ежедневная перевязка асептическими растворами. Необходимо постелить противопролежневую постель.
- Уролог: Хронический пиелонефрит
- Эндокринолог: Сахарный диабет, 2 тип, тяжелое течение, декомпенсация обменных процессов, осложненный диабетической полинейропатией н/к, диабетической сетчаткой, ИПП. Цирроз печени в исходе гепатита В и Д.

- Невропатолог: Энцефалопатия смешанного (метаболически-токсического) генеза.

- Сосудистый хирург: Сахарный диабет, 2 тип. ИПФ.

- Абдоминальный хирург: Гепатит В, Д с исходом в цирроз? Асцит. Печеночная энцефалопатия.

На 35-е сутки стационарного лечения отмечается ухудшение состояния (с угнетением сознания), пациент был переведен в ОАРИТ. Находясь в условиях ОАРИТ, пациент впал в кому, был интубирован и взят на аппарат ИВЛ по показаниям. На следующие сутки был экстубирован. В условиях ОАРИТ были проведены инфузионно-трансфузионная, плазмозамещающая терапия. В связи с улучшением состояния пациент был переведен обратно в отделение после 5 суток лечения и наблюдения в условиях ОАРИТ.

- КТ головного мозга: Ликворная киста в височной доле левого полушария мозга (возможно, как остаточные изменения ранее перенесенного ОНМК). Данных за острое ОНМК (геморрагический и ишемический) и диффузный отек вещества мозга на момент исследования не выявлено. Субатрофические изменения в полушариях мозга.

Лабораторные данные перед выпиской:

- Микроскопия мазка мокроты: через 2 мес.- результат отрицательный.

- В общем анализе крови: WBC - $4,0 \times 10^9$ /л, RBC - $3,60 \times 10^{12}$ /л, HGB - 134 г/л, HCT - 36,0%, PLT - 81×10^9 /л, NEUT - 78 %, LYMPH - 15 %, MONO - 5 %, EO - 0 %, BASO - 0 %, СОЭ 15 мм/ч. - тромбоцитопения.

- Биохимический анализ крови: Общий белок - 58 г/л, Мочевина - 5,34 ммоль/л, Креатинин - 66,0 мкмоль/л, Билирубин общий - 10 мкмоль/л, глюкоза - 8,06 ммоль/л, АЛТ - 12,69 МЕ/л, АСТ - 56,63 МЕ/л, альбумин - 18,00 г/л; амилаза панкреатическая - 40,00 ЕД/л - гипопротейнемия, гипергликемия, гипоальбуминемия, повышение трансаминаз АЛТ в динамике со снижением, билирубин в динамике со снижением до нормальных референтных величин.

- Коагулограмма: АЧТВ - 40,6 сек; фибриноген - 1 г/л; ПВ - 20,3 сек; ПТИ - 60 %; МНО - 1,35; ПО - 0 сек; ТВ - 27,5 сек. - гипокоагуляция за счет снижения фибриногена и ПТИ.

В сравнении с рентгенологическими данными от 28.07.2023 г. отмечается положительная динамика в виде частичного рассасывания инфильтрации в верхней доле правого легкого. Деструкция легочной ткани сохраняется (Рис.2). Свободной жидкости и газа в плевральных полостях не выявлено. Сердце - конфигурация изменена (Рисунок 2).

Заключение: Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада.



Рисунок 2 - Рентгенография органов грудной клетки в динамике через 1 месяц

За время нахождения в стационаре пациент получил лечение ПТП, гормональную, гемостатическую, антимикробную, гастропротекторную, диуретическую, витаминотерапию, гипогликемическую, инфузионно-трансфузионную, плазмозамещающую терапию.

Общее состояние при выписке с клиническим, лабораторно и инструментальным улучшением. Самочувствие не страдает. Appetit желаемый. Нарушения сна нет. Кожные покровы нормальные, высыпаний нет. Дыхание самостоятельное, через нос. Аускультативно ослабленное везикулярное дыхание слева, жесткое дыхание справа, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, тахикардия. Язык сухой, слегка обложен сероватым налетом. Живот увеличен за счет асцита, напряженный, чувствительный при пальпации. Печень увеличена на 1,5-2,0 см, плотноватой консистенции, безболезненна при пальпации. Стул регулярный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

На фоне проведенной терапии состояние улучшилось - кашель купирован, слабости нет, отсутствуют респираторные и интоксикационные симптомы, положительная динамика со стороны лабораторных и инструментальных данных, пациент выписывается для дальнейшего лечения по месту жительства в амбулаторных условиях. Вес при выписке 98 кг. Даны рекомендации: продолжить начатую терапию противотуберкулезными препаратами до 6 месяцев на фоне лечения сопутствующих заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Данный клинический случай представлен историей болезни пациента с инфильтративным туберкулезом легких на фоне цирроза печени. Прогноз у пациента был серьезным, неблагоприятным, но совместными усилиями фтизиатров, реаниматологов и узких специалистов удалось добиться положительной динамики, в виде конверсии мазка мокроты, клинического и рентгенологического улучшения общего состояния, путем индивидуальной схемы лечения с коррекцией переносимости ПТП и тяжести состояния.

В заключении хотелось бы отметить, что сложность лечения противотуберкулезной терапии определяется состоянием печени, а при ее поражении, которое варьирует от бессимптомного синдрома цитолиза до развития цирроза и фульминантной печеночной недостаточности, необходимостью индивидуальной коррекции терапии основного и сопутствующих заболеваний. Не всегда удается определить причинный фактор поражения печени, в связи с чем, учитывая появление ряда новых противотуберкулезных препаратов, изменение режимов химиотерапии в сторону более агрессивных, практическому врачу всегда надо учитывать вероятность лекарственного поражения печени (ЛПП), которое составляет 2–28% во всем мире [9]. Высокая частота ЛПП в структуре побочных эффектов противотуберкулезной терапии сохраняет актуальность изучения данной проблемы в современной медицине.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации. Российское общество фтизиатров, 2021. 135 с.
- 2 Мельдеханов Т.Т., Куттыбаев А.Д., Иманбекова Ж.А., Терликубаева Г.А. Токсические лекарственные

поражения печени // Вестник КазНМУ. 2019. № 1. С. 63-66.

3 Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А. Клиника и диагностика лекарственных поражений печени: обзор новых рекомендаций // Лекарственный вестник. 2019;13(2):3-9.

4 Суханов Д.С., Тимофеев Е.В., Алексеева Ю.С., Азовцев Д.Ю. Лекарственные поражения печени при туберкулезе. Механизмы развития и методы диагностики // *Juvenis scientia*. 2023;9(1):24-42. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_24-42.

5 Долгушина А.И., Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., и др. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов // *ЭиКГ*. 2018;8(156): 116-124. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-116-124.

6 Можожина Г. Н., Казаков А. В., Зюзя Ю. Р., Петрова Л. Ю. Особенности гепатотоксических реакций, вызванных комплексом противотуберкулезных препаратов первого ряда, у крыс с разным фенотипом ацетилирования // *Туберкулез и болезни лёгких*. 2020;98(7):51-55. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-51-55>

7 Краснова Н.М., Николаев В.М. Изониазид-индуцированное поражение печени: фармакогенетические аспекты. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(3):38-46. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-38-46

8 The frequency of adverse reactions to antituberculous agents in first detected patients older than 18 years with pulmonary tuberculosis and the factors influencing their development. *Tuberculosis and lung diseases*. 2018;87(2):44-48.

9 Rusdi Zakki Aminy, Ulfa Kholili Anti-tuberculosis drug-induced liver injury in patient with hepatitis B and cirrhosis: A case report/<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104154>

REFERENCES

- 1 Tuberkulez u vzroslyh: klinicheskie rekomendacii. Rossijskoe obshchestvo ftiziatrov, 2021. 135 s.
- 2 Mel'dekhanov T.T., Kuttybaev A.D., Imanbekova Zh.A., Terlikbaeva G.A. Toksicheskie lekarstvennye porazheniya pecheni // *Vestnik KazNMU*. 2019. № 1. S. 63-66.
- 3 Stacenko M.E., Turkina S.V., Tyshchenko I.A. Klinika i diagnostika lekarstvennyh porazhenij pecheni: obzor novyh rekomendacij // *Lekarstvennyj vestnik*. 2019;13(2):3-9.
- 4 Suhanov D.S., Timofeev E.V., Alekseeva YU.S., Azovcev D.YU. Lekarstvennye porazheniya pecheni pri tuberkuleze. Mekhanizmy razvitiya i metody diagnostiki // *Juvenis scientia*. 2023;9(1):24-42. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_24-42.
- 5 Dolgushina A.I., Volchegorskij I.A., Novoselov P.N., i dr. Gepatotoksichnost' protivotuberkuleznyh preparatov // *EiKG*. 2018;8(156): 116-124. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-116-124.
- 6 Mozhokina G. N., Kazakov A. V., Zyuzya YU. R., Petrova L. YU. Osobennosti gepatotoksicheskij reakcij, vyzvannyh kompleksom protivotuberkuleznyh preparatov pervogo ryada, u krys s raznym fenotipom acetilirovaniya // *Tuberkulyoz i bolezni llyogkih*. 2020;98(7):51-55. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-51-55>
- 7 Krasnova N.M., Nikolaev V.M. Isoniazid-inducirovanное porazhenie pecheni: farmakogeneticheskie aspekty. Rossijskij zhurnal personalizirovannoj mediciny. 2022;2(3):38-46. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-38-46

8 The frequency of adverse reactions to antituberculous agents in first detected patients older than 18 years with pulmonary tuberculosis and the factors influencing their development. Tuberculosis and lung diseases. 2018;87(2):44-48

9 Rusdi Zakki Aminy, Ulfa Kholili Anti-tuberculosis drug-induced liver injury in patient with hepatitis B and cirrhosis: A case report/<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104154>

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.

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.

Информация об авторах:

№ п/п	ФИО	Должность	Телефон	Эл почта
1	Жапаркулова Майра Алтынбековна	Руководитель ЛТО-3 ННЦФ МЗ РК, магистр медицинских наук, врач высшей категории	87472885157	mairancpt@mail.ru
2	Ракишева Анар Садуакасовна	доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова	87772376116	asr.kz@mail.ru
3	Рысқұлов Ғалымжан Пернебекұлы	Главный врач ННЦФ МЗ РК, магистр медицинских наук, врач высшей категории	87014888093	g0687@mail.ru
4	Касымбекова Карлыгаш Қуатбековна	Руководитель департамента мониторинга и оценки, эпидемиологии, статистики и информации	87077489597	nncf_depstat_01@mail.ru
5	Торкенбай Айдана Талғатқызы	Резидент-пульмонолог 2 курса КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова	87758762666	aidana_tt@bk.ru
6	Қасаева Айнұр Талғатқызы	Резидент-пульмонолог 2 курса КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова	87474369750	ainura2093@mail.ru
7	Досекенов Алмас Талғатович	Врач-ординатор ЛТО-3 ННЦФ МЗ РК	87010444413	shar_000@mail.ru

Получена: 20 ноября 2023/ Принята: 22 ноября 2023/ Опубликовано online: 28 декабря 2023

УДК 616-002.5:579.252.55-08

DOI: [10.26212/2227-1937.2023.75.16.015](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.75.16.015)

Г.П. Рыскулов^{1,2}, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2484-2224>
М.М. Аденов¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0994-2569>
Б.С. Турдалиева^{2,3}, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9884-0777>
А.О. Марьяндышев^{4,5}, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8485-5625>

¹ РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК» МЗ РК, Алматы, Казахстан

² Казахский Медицинский Университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Казахстан

³ РГП на ПХВ «Казахский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний» МЗ РК, Алматы, Казахстан

⁴ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, РФ

⁵ ФГАУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова», Архангельск, РФ

КРАТКОСРОЧНЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА: ОБЗОР КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Резюме: Лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза (ЛУ ТБ) длительное и многокомпонентное, что ложится бременем не только на систему здравоохранения, но и на людей, затронутых туберкулезом ввиду снижения мотивации к лечению, возникающих нежелательных явлений, длительно сохраняющейся нетрудоспособности. Начиная с 2016 года в мире и в Казахстане стали внедряться новые и репрофилированные лекарственные препараты для лечения ЛУ ТБ, призванные сократить длительность лечения ЛУ ТБ, повысить клиническую эффективность лечения и снизить экономическое бремя от заболевания. В обзоре проанализировано 25 источников литературы за последние 7 лет в базе данных Pubmed, представляющих актуальные данные об эффективности коротких режимов лечения ЛУ ТБ в мире и в Казахстане, а также их экономичность.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез, короткие режимы лечения, лечение туберкулеза, новые и репрофилированные лекарственные препараты, эффективность лечения, экономическая эффективность

Г.П. Рыскулов^{1,2}, М.М. Аденов¹, Б.С. Турдалиева^{2,3}, А.О. Марьяндышев^{4,5}

¹ ҚР ДСМ «ҚР Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы» ШЖҚ РМҚ, Алматы, Қазақстан

² «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» Қазақ Медициналық Университеті, Алматы, Қазақстан

³ ҚР ДСМ «Қазақ дерматология және инфекциялық аурулар ғылыми орталығы» ШЖҚ РМҚ, Алматы, Қазақстан

⁴ «Солтүстік мемлекеттік медициналық университеті» ФМББМ ЖМ, Архангельск, РФ

⁵ «М.В. Ломоносов атындағы Солтүстік (Арктикалық) федеральдық университет» ЖБ ФМАБМ, Архангельск, РФ

ДӘРІГЕ ТӨЗІМДІ ТУБЕРКУЛЕЗДІ ҚЫСҚА МЕРЗІМДІ ЕМДЕУ СХЕМАСЫ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ЭКОНОМИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІГІНЕ ШОЛУ

Түйін: Туберкулездің дәріге төзімді түрлерін (ДТ ТБ) емдеу ұзақ және көп компонентті болып табылады, бұл денсаулық сақтау жүйесіне ғана емес, сонымен қатар емделуге деген ынтаның төмендеуіне, туындайтын жағымсыз құбылыстарға, ұзақ мерзімді еңбекке жарамсыздыққа байланысты туберкулезден зардап шеккен адамдарға да ауыртпалық түсіреді. 2016 жылдан бастап әлемде және Қазақстанда ДТ ТБ емдеу ұзақтығын қысқартуға, емдеудің клиникалық тиімділігін арттыруға және аурудан болатын экономикалық ауыртпалықты азайтуға арналған жаңа және қайта бейінді дәрілік препараттар енгізіле бастады. Шолуда әлемде және Қазақстанда ДТ ТБ қысқа емдеу режимдерінің тиімділігі, сондай-ақ олардың үнемділігі туралы деректерді ұсынатын Pubmed деректер базасында соңғы 7 жылдағы 25 әдебиет көзі талданды.

Түйінді сөздер: дәріге төзімді туберкулез, қысқа емдеу режимі, туберкулезді емдеу, жаңа және қайта бейінделген дәрілік препараттар, емдеу тиімділігі, экономикалық тиімділігі.

G.P. Ryskulov^{1,2}, M. Adenov¹, B. Turdaliyeva^{2,3}, A.O. Maryandyshv^{4,5}

¹ National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

² Kazakh Medical University «Higher School of Public Health», Almaty, Kazakhstan

³ Kazakh Scientific Center of Dermatology and Infectious Diseases, Almaty, Kazakhstan

⁴ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

⁵ Northern Arctic Federal University, Arkhangelsk, Russia

SHORT-TERM REGIMENS FOR DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS: A REVIEW OF CLINICAL EFFECTIVENESS AND COST-EFFECTIVENESS

Resume: Treatment of drug-resistant forms of tuberculosis (DR-TB) is long-term and multicomponent, which places a burden not only on the healthcare system, but also on people affected by tuberculosis due to decreased motivation for treatment, adverse events, and long-term disability. Since 2016, new and repurposed drugs for the treatment of DR-TB have been introduced around the world and in Kazakhstan, designed to reduce the duration of DR-TB treatment, increase the clinical effectiveness of treatment and reduce the economic burden of the disease. The review analyzed 25 literature sources over the past 7 years in the Pubmed database, presenting current data on the effectiveness of short treatment regimens for DR-TB in the world and in Kazakhstan, as well as their cost-effectiveness.

Keywords: drug-resistant tuberculosis, short-course regimens, tuberculosis treatment, new and repurposed drugs, effectiveness of treatment, cost-effectiveness

Введение. Туберкулез, вызванный лекарственно-устойчивыми штаммами, продолжает представлять серьезную проблему для общественного здравоохранения в мире и в Казахстане, а также является главным препятствием на пути к достижению Целей ООН в области устойчивого развития (ЦУР) и Стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ликвидации ТБ. Одной из основных задач в рамках Целей устойчивого развития на период до 2030 года, является ликвидация глобальной эпидемии туберкулеза [1]. Стратегия ВОЗ по ликвидации ТБ направлена на достижение ЦУР путем снижения уровня заболеваемости на 80%, уровня смертности от ТБ в год на 90% к 2030 по сравнению с 2015 годом, и достижением того, чтобы к 2020 г. ни одна из затронутых семей не несла катастрофических расходов в связи с ТБ [2].

Ситуацию с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ ТБ) в мире ухудшила пандемия COVID-19, повернув вспять прогресс, достигнутый до 2019г. По оценкам, в 2021 году туберкулезом заболели 10,6 миллиона человек, что на 5,5% больше, чем в 2020 году. На этом фоне в период с 2020 по 2021 гг. бремя ЛУ ТБ возросло: в 2021 г. было зарегистрировано 450 тыс. новых случаев ЛУ ТБ. Кроме этого, с 2019 по 2020 гг. наблюдается уменьшение числа людей, получающих лечение в связи с ЛУ ТБ, лечение получает 1 человек из 3 нуждающихся [3].

В Казахстане регистрируется ежегодное снижение заболеваемости ЛУ ТБ в среднем на 7%, с 32,9 на 100 тыс. населения в 2016 году до 10,5 на 100 тыс. населения в 2022 году. Распространенность ЛУ ТБ в среднем остается на уровне 45-49% от всех зарегистрированных случаев ТБ, что является причиной включения республики Казахстан в число стран Восточной Европы и Центральной Азии с высоким бременем ЛУ ТБ [4].

Согласно докладу ВОЗ, около половины пациентов с ТБ и их семей сталкиваются с катастрофическими затратами в связи с заболеванием [3]. Финансовые барьеры ограничивают доступ к диагностике ТБ и получению курса лечения [5].

Режимы лечения ЛУ ТБ, рекомендованные ВОЗ в 2011 году, являются длительными, с включением противотуберкулезных препаратов первого, второго ряда и нередко приводят к возникновению нежелательных явлений на противотуберкулезные препараты [6]. Длительные сроки лечения являются причиной повышения рисков прерывания лечения более 2-х месяцев (результат лечения - потеря для последующего наблюдения [10]), и возникновения неблагоприятных исходов, которые приводят к росту туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью [7, 8, 9].

Результаты исследования причин прерванного лечения больных с ЛУ ТБ в Кыргызстане показали, что люди 30-39 лет ($R=0,021$) чаще нарушают режим лечения, чем пациенты других возрастных групп. Большая часть больных (73,9%) прерывают лечение в первые 9 месяцев лечения. При этом основной причиной нарушения режима терапии является злоупотребление алкоголем (27,3%, $R = 0,001$) [9].

В Эквадоре исследование показало, что 43% пациентов, имеющих исход лечения ЛУ ТБ - потерян для последующего наблюдения, прерывали лечение

после 9 месяцев лечения при применении длительных (18-24 мес.) схем терапии [10]. Острая необходимость разработки более эффективных, пациент-ориентированных подходов к лечению ЛУ ТБ стала стимулом для ряда исследований и инициатив, посвященных поискам новых эффективных режимов терапии ЛУ ТБ.

С 2018 г. ВОЗ рекомендует использование коротких режимов лечения (КРЛ) (9-12 мес.) для больных ЛУ ТБ при условии строгого соответствия пациента установленным критериям [11]. Короткий режим лечения ЛУ ТБ – это стандартизованный курс лечения ЛУ ТБ продолжительностью менее 12 месяцев [12].

Начиная с 2016 года в мире стали активно внедряться новые и перепрофилированные препараты для лечения туберкулеза в коротких режимах лечения. В Казахстане, как в ряде других стран, внедрение коротких режимов лечения было начато Национальной противотуберкулезной программой в рамках операционного исследования “End TB”. Вопрос клинической, экономической эффективности и безопасности КРЛ активно изучается в настоящее время ввиду его высокой актуальности для здравоохранения.

Целью данной статьи является изучение имеющихся публикаций зарубежных и казахстанских исследователей об эффективности и безопасности КРЛ.

Клиническая эффективность режимов терапии МЛУ туберкулеза.

В 2018 г. ВОЗ представила результаты 1-го этапа клинического исследования STREAM. Этот этап представлял собой многоцентровое, международное, параллельное, открытое, рандомизированное, клиническое исследование III фазы, где сравнивался короткий режим лечения МЛУ ТБ продолжительностью 9-11 мес. с длительным режимом, сформированным в соответствии с рекомендациями ВОЗ [10,11]. В исследовании, в две группы было рандомизировано распределены 424 пациента, из которых 369 оказались бактериовыделителями, при этом 124 были из группы, получающих лечение по стандартным, длительным схемам и 245 из группы, получающих лечение по КРЛ. При первичном анализе эффективности по критерию «негативация посева мокроты на 132-й неделе лечения» успешный результат зарегистрирован у 79,8% (99/124), получающих лечение по длительной схеме и у 80,8% (193/245) получающих лечение по короткому режиму лечения. Полученные данные позволили сделать вывод, что КРЛ не уступали по клинической эффективности длительным режимам лечения [12].

Результаты 2-го этапа клинического исследования STREAM было направлено на исследование двух основных вопросов: 1) возможно ли иметь эффективный полностью пероральный 9 месячный режим лечения ЛУ ТБ (где канамицин заменен на бедаквилин, а моксифлоксацин заменен на левофлоксацин) и 2) может ли режим в будущем быть сокращен до 6 месяцев (бедаквилин, клофаземин, пипразинамид и левофлоксацин назначается на 28 недель в дополнение к изониазиду и канамицину в течение первых 8 недель). Так, из 588 человек с ЛУ ТБ, включенных в исследование имели

благоприятный исход лечения на 76 неделе лечения 82,7% (162 человека из 196 оцениваемых), получающих лечение по 9 месячному, полностью пероральному режиму лечения, 91% (122 из 134 оцениваемых). Отдаленные результаты лечения, оцениваемые с 96 по 132 неделю показали, что благоприятного терапевтического эффекта достигли 80% (152 из 190 оцениваемых человек), получающих 9 месячный курс лечения и 89,8% (115 из 128), получающих 6 месячный курс лечения [13]. Полученные результаты позволяют сделать выводы о высокой терапевтической эффективности лечения ТБ короткими схемами лечения.

Согласно результатам метаанализа данных лечения ЛУ ТБ у 2625 пациентов из 9 исследований с КРЛ (9-12 мес.) и у 2717 пациентов из 53 исследований с длительными схемами (18-20 мес.), показано, что успех лечения был выше при КРЛ- 80,0% против 75,3%. Это было связано с уменьшением случаев - потерян для дальнейшего наблюдения [14].

Среди 1006 пациентов с МЛУ-ТБ, из которых 200 (19,9%) были инфицированы вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), включенных в исследование КРЛ, проведенное в девяти странах Африки, показало что, 728 (72,4%) были успешно излечены, 93 (9,2%) завершили лечение (81,6% успешно), 59 (5,9%) потерпели неудачу, 78 (7,8%) умерли и 48 (4,8%) были потеряны для последующего наблюдения. Доля смертей была значительно выше среди ВИЧ-инфицированных пациентов (19,0% против 5,0%). При этом успешность лечения среди выживших не зависела от ВИЧ-статуса. Резистентность к фторхинолонам была основной причиной неудачи, в то время как резистентность к пиперазину, этионамиду или этамбутолу не влияла на благоприятный исход. Наиболее важным побочным эффектом приема препарата было нарушение слуха (тяжелое ухудшение в 11,4% случаев через 4 месяца) при использовании инъекционного препарата. Данные результатов исследований позволяют сделать вывод об эффективности использования короткой схемы лечения, в том числе среди ВИЧ-позитивных пациентов [15].

Исследование в России показало, что количество случаев «прерванного лечения» было сокращено с 13,3% до 9,5% при использовании 12-месячных КРЛ вместо стандартных 24 месячных схем лечения [16]. В Узбекистане использование КРЛ продемонстрировало умеренную эффективность и безопасность, хотя частота неэффективного лечения была высокой. Из 95 пациентов 66,3% были успешно излечены, 17,9% зарегистрированы с неудачным лечением, 7,4% умерли, 5,3% были потеряны для последующего наблюдения и 3,2% не были оценены. После 12 месяцев наблюдения успешного лечения 54 пациентов рецидивов болезни не было диагностировано [17].

Обзор литературы показал, что исследования в разных странах мира, изучающие клиническую эффективность КРЛ, обнаружили высокую, или не отличающуюся от стандартных режимов лечения эффективность по промежуточным результатам лечения в виде одинаковой доли негативизации микроскопических и культуральных исследований, а также в виде сокращения случаев с исходом - потерян для дальнейшего наблюдения. Сокращение длительности приема препаратов благотворно

влияет на приверженность лечению и, как следствие, способствуют снижению случаев, когда пациенты прекращают лечение. Перерывы или отказ от лечения – проблема, которая негативно влияет на эффективность лечения, а также является основной причиной развития лекарственной устойчивости. Многоцентровые, клинические исследования доказали высокую эффективность КРЛ, в том числе отдаленных результатов, оцениваемых с 96 по 132 неделю. В контексте лечения ЛУ ТБ это имеет высокую значимость, ввиду нарастающего бремени ЛУ ТБ и смертей, с ним связанных. Доказанная клиническая эффективность КРЛ в лечении МЛУ-ТБ стала основанием для внедрения их во всех странах мира, в виде операционных исследований, клинических исследований, а также утвержденных в клинических рекомендациях на основании рекомендаций ВОЗ.

В контексте коротких схем лечения и их эффективности особый интерес представляют нежелательные явления (НЯ). Нарушение слуха – самое распространенное серьезное НЯ, которое наиболее часто встречалось у пациентов пожилого возраста при приеме инъекционных препаратов. Из 491 пациентов с нормальными результатами аудиометрии до начала лечения (или минимальными изменениями, у 56 (11,4%) наблюдалось тяжелое ухудшение слуха на четвертом месяце лечения [18]. Исследование в Нигерии КРЛ показало, что рвота и диспепсические расстройства явились самыми распространенными НЯ (40% у взрослых и 30% у детей), далее ототоксичность (18% у взрослых и 10% у детей) и гепатотоксичность (5% у взрослых и 10% у детей). У большинства пациентов наблюдаемые НЯ были легкой или средней степени тяжести и не приводили к прерыванию лечения [19,20].

В ранее упомянутом исследовании, проведенном в Узбекистане, было зарегистрировано 47 случаев нежелательных явлений, показатель выявляемости составил 6,2 нежелательных явлений на 100 человеко-месяцев лечения. Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями были желудочно-кишечные расстройства, за которыми следовали гепатотоксичность и ототоксичность. Наиболее распространенным препаратом вызывающим НЯ был протионамид. Прием дозы был временно прекращен у 55,3% пациентов с НЯ, снижен у 8,5% пациентов с НЯ и окончательно отменен еще у 8,5% пациентов с НЯ. ВИЧ-статус был единственным фактором риска, связанным с повышенным риском развития НЯ [18].

В мультицентровом исследовании, куда вошли данные 16 стран, в том числе из Казахстана, было выявлено, что среди 2296 пациентов наиболее часто возникающими клинически значимыми НЯ были периферическая невропатия (26,4%), дефицит электролитов (26,0%) и потеря слуха (13,2%). Интервал QT был увеличен у 2,7% или 1,8 (95% ДИ:1,4-2,3) на 1000 человеко-месяцев лечения. Пациенты, получавшие инъекционные препараты (N = 925) и линезолид (N = 1826), с наибольшей вероятностью испытывали нежелательные явления [21].

Анализ литературных источников показал, что наиболее часто встречающимися НЯ при КРЛ являются диспепсические расстройства, ототоксичность, гепатотоксичность, периферическая невропатия и нарушения со стороны сердечно-

сосудистой системы. Менеджмент НЯ при КРЛ является важным составляющим для эффективности лечения ЛУ ТБ, т.к. НЯ также являются причиной прерывания лечения или вынужденной коррекции схемы лечения. ВОЗ разработала методы предупреждения, своевременного выявления и купирования НЯ без ущерба, или с минимальным ущербом для процесса специфического лечения [21]. В Казахстане начиная с 2016 года для лечения ЛУ ТБ стали использоваться новые схемы лечения, содержащие такие препараты, как бедаквилин (Bdq) и деламанид (Dlm). С 2018 года в рамках гранта Глобального фонда (ГФ) были внедрены по всей стране индивидуальные и стандартные короткие режимы лечения ЛУ ТБ. В октябре 2020 года в рамках операционного исследования «Партнеров во имя здоровья» (ПВИЗ) и при поддержке гранта ГФ по компоненту Туберкулез на 2020-2022 годы в пилотных регионах внедрены модифицированные, полностью пероральные, короткие режимы лечения РУ-ТБ (мКРЛ). Расширение мКРЛ на всю страну начато в рамках нового гранта ГФ на 2023-2025 годы. С 2019г. закупки новых противотуберкулезных препаратов (ПТП) начали проводить за счет средств республиканского бюджета.

Анализ результатов внедрения в Казахстане коротких схем лечения ЛУ ТБ представлен в небольшом количестве публикаций, с ограниченными данными об эффективности КРЛ. В одном из исследований представлены результаты эффективности лечения КРЛ на основании негативизации культуры микобактерий туберкулеза. Среди 220 больных, у которых исходно был положительный посев мокроты, и которые начали лечение Bdq или Dlm, в период с 1 февраля 2016 года по 31 марта 2018 года, конверсия культуры наступила в течение шести месяцев у 195 (89%) пациентов. Однако следует отметить, что 25 пациентов (11%) не достигли конверсии культуры на шестом месяце лечения [22].

Другое исследование показало, что эффективность лечения больных МЛУ/ШЛУ ТБ в Казахстане новыми схемами терапии с использованием бедаквилина и деламанида, также оказалась достаточно высокой. Излечение было достигнуто у 74% пациентов (при ранее рекомендуемом индикаторе эффективности МЛУ-ТБ лечения ВОЗ - 75%). Однако, согласно мнению исследователей, уровень неблагоприятных исходов и значительное количество побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ требуют проведения дальнейших исследований с целью получения информации в отношении оптимальной длительности приема Bdq и Dlm, как по отдельности, так и при их сочетанном применении [23].

Изучение экономической эффективности показало, что применение КРЛ в лечении ЛУ ТБ оправдано с экономической точки зрения, что имеет высокое значение для общественного здравоохранения в глобальном и страновом масштабе. Так, согласно результатам исследований, финансовые ограничения пациента являются основным экономическим фактором, влияющим на несоблюдение режима приема противотуберкулезных препаратов. Экономические ограничения ограничивают способность пациента получать достаточное питание, что влияет на несоблюдение режима [24, 25, 26].

Анализ затрат при применении КРЛ для лечения МЛУ-ТБ указывает на сокращение расходов системы здравоохранения и возможность уменьшения финансового бремени для пациентов. Экономический анализ КРЛ, проведенной в США, показал, что расходы на лечение сократились на 37-46% при назначении коротких режимов [27]. Анализ затрат, понесенных поставщиком медицинских услуг, домохозяйством и обществом в целом показал, что лечение одного случая туберкулеза по стандартной схеме составила 2295 долларов США против 1901 доллара США при использовании КРЛ. Затраты на год спасенной жизни составили соответственно 123 и 103 доллара США. Стоимость лечения одного случая составила 1457 долларов США при КРЛ с двухмесячной госпитализацией и 556 долларов США при КРЛ с двухнедельной госпитализацией, при этом затраты на год спасенной жизни составили 79 и 30 долларов соответственно [28].

Кроме экономической эффективности, ожидается, что использование КРЛ положительно повлияет на ситуацию по распространенности МЛУ ТБ в мире [28, 29]. Ожидается, что применение КРЛ увеличит вдвое доступность к лечению для заболевших и заболеваемость МЛУ ТБ в 2024 г. и может стать на 23% ниже прогнозируемой, в сравнении с продолжением использования длительных схем [30]. В Российской Федерации изучение экономической эффективности длительной схемы лечения МЛУ-ТБ в сравнении с КРЛ выявило существенную финансовую экономичность лечения больных КРЛ [31].

Публикаций по оценке экономической эффективности применения КРЛ для лечения ЛУ ТБ в странах Центральной Азии и в Казахстане не было найдено в литературе.

Заключение. В мире широко используются новые и перепрофилированные лекарственные препараты для лечения ЛУ ТБ в виде коротких режимов лечения в связи с доказанной клинической, экономической эффективностью и безопасностью коротких схем лечения ЛУ ТБ с новыми лекарственными препаратами. Так, клиническая эффективность КРЛ при лечении ЛУ достигается быстрее в виде укорочения времени наступления негативизации мокроты, высокой доли благоприятных исходов лечения ЛУ ТБ в том числе за счет сокращения случаев прерывания лечения. Однако при КРЛ некую значимость приобретают случаи возникновения нежелательных явлений, которые требуют своевременной профилактики и выявления, а также надлежащего лечения. Но, даже при возникновении НЯ и затратах, связанных с их контролем, короткие режимы лечения показывают их высокую экономичность. В Казахстане внедрены различные схемы лечения ЛУ ТБ, рекомендованные ВОЗ. Однако, обзор литературы показал, что несмотря на большое количество исследований по теме эффективности коротких схем лечения ЛУ ТБ в мире, в Казахстане не проводился сравнительный анализ эффективности стандартных и коротких схем лечения ЛУ ТБ с применением новых и перепрофилированных препаратов с учетом различных детерминант, влияющих на конечный результат лечения. Это позволяет сделать вывод, что тема клинической, экономической эффективности и безопасности лечения ЛУ ТБ короткими схемами актуальна и требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Цели в области устойчивого развития — Устойчивое развитие (un.org)
- 2 Global tuberculosis report 2020: executive summary 9789240017009-rus.pdf (who.int)
- 3 Основные выводы и главные послы доклада ВОЗ 2022г. top-findings-and-messages-in-the-2022-report-rus.pdf (who.int)
- 4 Национальная программа борьбы с туберкулезом, Казахстан, 2022
- 5 Global tuberculosis report 2022 9789240061729-eng.pdf (who.int)
- 6 Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза: обновление 2011 г. (WHO/HTM/. TB/2011.6). Женева: Всемирная организация
- 7 МК. Gebremariam, GA. BJune, JC. Frich. Barriers and facilitators of adherence to TB treatment in patients on concomitant TB and HIV treatment: A qualitative study. BMC Public Health. 2010;10:651. doi: 10.1186/1471-2458-10-651. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 8 CG. Boru, T. Shimels, AI. Bilal. Factors contributing to non-adherence with treatment among TB patients in Sodo Woreda, Gurage Zone, Southern Ethiopia: A qualitative study. J. Infect. Public Health. 2017;10:527-533. doi: 10.1016/j.jiph.2016.11.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 9 AA. Toktogonova. Sauses of treatment defaults in those suffering from multiple drug resistance tuberculosis in Kyrgyzstan republic. Tuberculosis and Lung Diseases. 2016;94(12):38-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-12-38-42>.
- 10 N. Tatés-Ortega et al. Loss to follow-up in patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Ecuador. Rev. Panam. Salud Publica/Pan Am. J. Public Heal. 2019;43:1-8. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.91>
- 11 WHO. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, World Health Organization, 2018.
- 12 WHO. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, World Health Organization, 2019.
- 13 AJ. Nunn et al. A Trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society. 2019;380(13):1201-1213.
- 14 Results Posted | The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB | ClinicalTrials.gov
- 15 S. Abidi et al. Standardised shorter regimens versus individualised longer regimens for rifampin- or multidrug-resistant tuberculosis. Eur. Respir. J. European Respiratory Society. 2020;55(3):11
- 16 Trébucq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J, Hassane S, Souleymane B, Piubello A, Ciza F, Fikouma V, Gasana M, Ouedraogo M, Gninafon M, Van Deun A, Cirillo DM, Koura KG, Rieder HL. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. Int J Tuberc Lung Dis. 2018 Jan 1;22(1):17-25. doi: 10.5588/ijtld.17.0498. Epub 2017 Nov 17. PMID: 29149917.
- 17 AO. Maryandyshev et al. Short course treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis in Arkhangelsk, Murmansk and Belgorod regions. Tuberc.Lung Dis. 2019;97(7):5-10.
- 18 A. Trubnikov, A. Hovhannesyan, K. Akopyan, A. Ciobanu, D. Sadirova, L. Kalendarova, N. Parpieva, J. Gadoev. Effectiveness and Safety of a Shorter Treatment Regimen in a Setting with a High Burden of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Int J Environ Res Public Health. 2021 Apr; 18(8): 4121
- 19 SH. Harouna et al. Short-course treatment outcomes and adverse events in adults and children-adolescents with MDR-TB in Niger. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2019;23(5):625-630
- 20 A. Trebucq et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2018;22(1):17-25
- 21 C. Hewison, U. Khan, M. Bastard et al. Safety of Treatment Regimens Containing Bedaquiline and Delamanid in the endTB Cohort. Clin Infect Dis. 2022 Sep 29;75(6):1006-1013. doi: 10.1093/cid/ciac019. Erratum in: Clin Infect Dis. 2023 Feb 18;76(4):779. PMID: 35028659; PMCID: PMC9522425
- 22 WHO consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: Treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>)
- 23 SM. Maretbayeva, AS. Rakisheva, MM. Adenov et al. Culture conversion at six months in patients receiving bedaquiline and delamanid-containing regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Int J Infect Dis. 2021 Dec;113 Suppl 1:S91-S95. doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.075. Epub 2021 Apr 3. Erratum in: Int J Infect Dis. 2022 Aug;121:105. PMID: 33823277
- 24 NS. Syzdykova, BT. Kumisbaeva, ShK. Zhumabaeva, NR. Seitkhanova. The peculiarities of clinical course of destructive pulmonary tuberculosis in patients with drug resistance. Vestnik KazNMU. 2018;2:155-158.
- 25 JJ. Madan et al. Economic evaluation of short treatment for multidrug-resistant tuberculosis, Ethiopia and South Africa: The stream trial. Bull. World Health Organ., World Health Organization. 2020;98(5):306-314.
- 26 SD. Masuku et al. Managing multidrug-resistant tuberculosis in South Africa: a budget impact analysis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2020;24(4):376-382.
- 27 Laura B. Nellums, Keiran Rustage, Sally Hargreaves, Jon S Friedland. Multidrug-resistant tuberculosis treatment adherence in migrants: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2018 Feb 22;16(1):27. doi: 10.1186/s12916-017-1001-7. PMID: 29466983; PMCID: PMC5822608
- 28 CA. Tsang et al. Eligibility for a shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in the United States, 2011-2016. Clin. Infect. Dis. Oxford University Press. 2020;70(5):907-916.
- 29 EA. Kendall, AT. Fojo, DW. Dowdy. Expected effects of adopting a 9 month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a population modelling analysis. Lancet Respir. Med. 2017;5(3):191-199.
- 30 G. Sotgiu, GB. Migliori. Effect of the short-course regimen on the global epidemic of multidrug-resistant tuberculosis. Lancet Respir. Med. 2017;5(3):159-161
- 31 Jacobs B, Clowes C, Wares F, Polivakho V, Lyagoshina T, Peremitin G, Banatvala N. Cost-effectiveness analysis of the russian treatment scheme for tuberculosis versus short-course chemotherapy: results from Tomsk, Siberia. Int J Tuberc Lung Dis. 2002 May;6(5):396-405. PMID: 12019915

REFERENCES

- 1 Celi v oblasti ustojchivogo razvitiya — Ustojchivoe razvitie (un.org)

- 2 Global tuberculosis report 2020: executive summary 9789240017009-rus.pdf (who.int)
- 3 Osnovnye vyvody i glavnye posyly doklada VOZ 2022g. top-findings-and-messages-in-the-2022-report-rus.pdf (who.int)
- 4 Nacional'naya programma bor'by s tuberkulezom, Kazahstan, 2022
- 5 Global tuberculosis report 2022 9789240061729-eng.pdf (who.int)
- 6 Rukovodstvo po programmnomu vedeniyu lekarstvenno-ustojchivogo tuberkuleza: obnovlenie 2011 g. (WHO/HTM/. TB/2011.6). Zheneva: Vsemirnaya organizaciya
- 7 MK. Gebremariam, GA. Bjune, JC. Frich. Barriers and facilitators of adherence to TB treatment in patients on concomitant TB and HIV treatment: A qualitative study. BMC Public Health. 2010;10:651. doi: 10.1186/1471-2458-10-651. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 8 CG. Boru, T. Shimels, AI. Bilal. Factors contributing to non-adherence with treatment among TB patients in Sodo Woreda, Gurage Zone, Southern Ethiopia: A qualitative study. J. Infect. Public Health. 2017;10:527-533. doi: 10.1016/j.jiph.2016.11.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 9 AA. Toktogonova. Sauses of treatment defaults in those suffering from multiple drug resistance tuberculosis in Kyrgyzstan republic. Tuberculosis and Lung Diseases. 2016;94(12):38-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-12-38-42>.
- 10 N. Tatés-Ortega et al. Loss to follow-up in patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Ecuador. Rev. Panam. Salud Publica/Pan Am. J. Public Heal. 2019;43:1-8. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.91>
- 11 WHO. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, World Health Organization, 2018.
- 12 WHO. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, World Health Organization, 2019.
- 13 AJ. Nunn et al. A Trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society. 2019;380(13):1201-1213.
- 14 Results Posted | The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB | ClinicalTrials.gov
- 15 S. Abidi et al. Standardised shorter regimens versus individualised longer regimens for rifampin- or multidrug-resistant tuberculosis. Eur. Respir. J. European Respiratory Society. 2020;55(3):11
- 16 Trébucq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J, Hassane S, Souleymane B, Piubello A, Ciza F, Fikouma V, Gasana M, Ouedraogo M, Gninafon M, Van Deun A, Cirillo DM, Koura KG, Rieder HL. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. Int J Tuberc Lung Dis. 2018 Jan 1;22(1):17-25. doi: 10.5588/ijtld.17.0498. Epub 2017 Nov 17. PMID: 29149917.
- 17 AO. Maryandyshv et al. Short course treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis in Arkhangelsk, Murmansk and Belgorod regions. Tuberc.Lung Dis. 2019;97(7):5-10.
- 18 A. Trubnikov, A. Hovhannesian, K. Akopyan, A. Ciobanu, D. Sadirova, L. Kalendarova, N. Parpieva, J. Gadoev. Effectiveness and Safety of a Shorter Treatment Regimen in a Setting with a High Burden of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Int J Environ Res Public Health. 2021 Apr; 18(8): 4121
- 19 A. Trebucq et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2018;22(1):17-25
- 20 SH. Harouna et al. Short-course treatment outcomes and adverse events in adults and children-adolescents with MDR-TB in Niger. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2019;23(5):625-630
- 21 C. Hewison, U. Khan, M. Bastard et al. Safety of Treatment Regimens Containing Bedaquiline and Delamanid in the endTB Cohort. Clin Infect Dis. 2022 Sep 29;75(6):1006-1013. doi: 10.1093/cid/ciac019. Erratum in: Clin Infect Dis. 2023 Feb 18;76(4):779. PMID: 35028659; PMCID: PMC9522425
- 22 WHO consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: Treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>)
- 23 SM. Maretbayeva, AS. Rakisheva, MM. Adenov et al. Culture conversion at six months in patients receiving bedaquiline and delamanid-containing regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Int J Infect Dis. 2021 Dec;113 Suppl 1:S91-S95. doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.075. Epub 2021 Apr 3. Erratum in: Int J Infect Dis. 2022 Aug;121:105. PMID: 33823277
- 24 NS. Syzdykova, BT. Kumisbaeva, ShK. Zhumabaeva, NR. Seitkhanova. The peculiarities of clinical course of destructive pulmonary tuberculosis in patients with drug resistance. Vestnik KazNMU. 2018;2:155-158.
- 25 JJ. Madan et al. Economic evaluation of short treatment for multidrug-resistant tuberculosis, Ethiopia and South Africa: The stream trial. Bull. World Health Organ., World Health Organization. 2020;98(5):306-314.
- 26 SD. Masuku et al. Managing multidrug-resistant tuberculosis in South Africa: a budget impact analysis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2020;24(4):376-382.
- 27 Laura B. Nellums, Keiran Rustage, Sally Hargreaves, Jon S Friedland. Multidrug-resistant tuberculosis treatment adherence in migrants: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2018 Feb 22;16(1):27. doi: 10.1186/s12916-017-1001-7. PMID: 29466983; PMCID: PMC5822608
- 28 CA. Tsang et al. Eligibility for a shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in the United States, 2011-2016. Clin. Infect. Dis. Oxford University Press. 2020;70(5):907-916.
- 29 EA. Kendall, AT. Fojo, DW. Dowdy. Expected effects of adopting a 9 month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a population modelling analysis. Lancet Respir. Med. 2017;5(3):191-199.
- 30 G. Sotgiu, GB. Migliori. Effect of the short-course regimen on the global epidemic of multidrug-resistant tuberculosis. Lancet Respir. Med. 2017;5(3):159-161
- 31 Jacobs B, Clowes C, Wares F, Polivakho V, Lyagoshina T, Peremitin G, Banatvala N. Cost-effectiveness analysis of the russian treatment scheme for tuberculosis versus short-course chemotherapy: results from Tomsk, Siberia. Int J Tuberc Lung Dis. 2002 May;6(5):396-405. PMID: 12019915

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	Рыскулов Галымжан Пернебекович	Руководитель по клинической деятельности ННЦФ РК Докторант КМУ «ВШОЗ», Алматы, Казахстан	+77014888093	g0687@mail.ru
2	Аденов Малик Молдабекович	Директор ННЦФ РК	+7(727)2411243	malikadenov@mail.ru
3	Турдалиева Ботагоз Саитовна	Заместитель директора по организационно-методической и противозидемической работе КНЦДИЗ, Алматы, Казахстан	+7(727)3974223	info@kncdiz.kz
3	Марьяндышев Андрей Олегович	Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, ФГБОУ ВО "Северный государственный медицинский университет", Архангельск, РФ ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова», Архангельск, РФ	+7(818)2660564	maryandyshev@mail.ru



Received: December 15, 2023/ Accepted: December 20, 2023/ Published online: December 28, 2023
УДК 614.2:616-07-053.9(574.13)
МРНТИ 76.39.59616.92/.93
[DOI: 10.26212/2227-1937.2023.83.60.016](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.83.60.016)

K.N. Kimatova¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1547-9731>
K. Wiczorowska-Tobis², ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4017-3013>
L.S. Yermukhanova¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7703-9649>
P.Zh Aitmaganbet¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1958-0493>
G.D. Sultanova¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8346-0077>
¹ «West Kazakhstan Marat Ospanov medical university», Republic of Kazakhstan
² Poznan University of Medical Sciences, Poznan Wielkopolska Province, Poland

VALIDATION OF THE EASYCARE STANDARD 2010 INSTRUMENT TO IDENTIFY OLD PEOPLE'S FUNCTIONING AND WELLBEING IN AKTOBE, KAZAKHSTAN

Resume

Objective: The purpose of this study was to assess the reliability of the EASYCare Standard 2010 questionnaire among older adults in a primary healthcare setting in Aktobe, Kazakhstan.

Methods: A group of 100 participants aged 65 and older, without cognitive impairments, were recruited from a local healthcare clinic. The Russian translation of the EASYCare questionnaire was administered to the participants. Two assessments were conducted with a time interval of 10-14 days. Concurrent validity was assessed by comparing the results of the EASYCare with the Barthel Index and Lawton scale, which measure physical and mental function, respectively. The three main indices of the EASYCare questionnaire, Independence score (IS), Risk of breakdown in care (RBC), and Risk of falls (RF), were evaluated.

Results: The Kappa Cohen coefficient for all domains was high, ranging from 0.89 to 0.99. There were no significant differences in IS, RBC, and RF between the two assessments (10.4 ± 14.6 vs. 10.1 ± 14.2 , 3.9 ± 2.5 vs. 3.9 ± 2.5 , and 1.6 ± 1.5 vs. 1.6 ± 1.4 , respectively).

Discussion: This study confirms that the Russian version of the EASYCare provides reliable results and can be used as a comprehensive tool for assessing the health and well-being of older adults. Additionally, most participants were found to be relatively independent. However, there were slight differences in the Barthel Index scores between males and females (88.9 ± 14.6 vs. 95.6 ± 7.4 , $p < 0.01$), indicating that older men are more independent in performing basic activities of daily living compared to women of the same age. A similar pattern was observed for the Lawton scale (5.1 ± 2.0 vs. 6.4 ± 1.3 , $p < 0.0001$). These findings suggest that in Kazakhstan, men maintain their activity and independence for a longer period compared to women.

Keywords: EASYCare, validation, older people, functional status.

К.Н. Киматова¹, К. Wiczorowska – Tobis², Л.С. Ермұханова¹, П.Ж. Айтмағанбет¹, Г.Д. Султанова¹

¹ КеАҚ Марат Оспанов атындағы ЗҚМУ», Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы

² Познань медициналық ғылымдар университеті, Познань Вилькопольски облысы, Польша

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ, АҚТӨБЕ ҚАЛАСЫНДАҒЫ ЕГДЕ ЖАСТАҒЫ АДАМДАРДЫҢ ӘЛ-АУҚАТЫН,
ДЕНСАУЛЫҒЫН АНЫҚТАУ ҮШІН EASYCARE STANDARD 2010 ҚҰРАЛЫНЫҢ ВАЛИДАЦИЯСЫ

Түйін

Бұл зерттеудің мақсаты: EASYCare Standard 2010 сауалнамасының Қазақстандағы Ақтөбе қаласындағы алғашқы медициналық-санитарлық көмек көрсету мекемелеріндегі егде жастағы адамдар арасындағы сенімділігін бағалау болды.

Материал және зерттеу әдістері: 65 жастан асқан, когнитивті бұзылыстары жоқ 100 қатысушыдан тұратын топ жергілікті емханадан алынды. Қатысушыларға EASYCare сауалнамасының орысша аудармасы ұсынылды. Сауалнама 10-14 күн аралықпен екі рет жүргізілді. Валидизация EASYCare ұпайларын физикалық және психикалық функцияларды өлшейтін Бартел индексімен және Лоутон шкаласымен салыстыру арқылы бағаланды. EASYCare сауалнамасының үш негізгі көрсеткіші бағаланды: тәуелсіздік көрсеткіші, ауруханаға жатқызуды бұзу қаупі және құлау қаупі.

Нәтижелер: Барлық домендер үшін Каппа Коэн коэффициенттері 0,89-дан 0,99-ға дейін жоғары болды. Екі сауалнама арасында тәуелсіздікті, ауруханаға жатқызуды бұзу қаупін және құлау қаупін бағалауда айтарлықтай айырмашылықтар болған жоқ ($10,4 \pm 14,6$ қарсы $10,1 \pm 14,2$, $3,9 \pm 2,5$ қарсы $3,9 \pm 2,5$ және $1,6 \pm 1,6$ қарсы, тиісінше).

Талқылау: Бұл зерттеу EASYCare сауалнамасының орыс тіліндегі нұсқасы сенімді нәтижелер беретінін және егде жастағы адамдардың денсаулығы мен әл-ауқатын бағалаудың кешенді құралы ретінде пайдалануға болатынын растайды. Сонымен қатар, қатысушылардың көпшілігі салыстырмалы түрде тәуелсіз болып шықты. Дегенмен, ерлер мен әйелдер арасында Бартел индексі ұпайларында шағын айырмашылықтар болды ($88,9 \pm 14,6$ қарсы $95,6 \pm$

7,4, $p < 0,01$), бұл егде жастағы ерлердің күнделікті негізгі өмірлік әрекеттерді орындауда тәуелсіз екенін көрсетеді. Лоутон шкаласы да осыған ұқсас нәтиже берді ($5,1 \pm 2,0$, $6,4 \pm 1,3$, $p < 0,0001$). Бұл деректер Қазақстанда ерлер әйелдерге қарағанда ұзақ уақыт бойы белсенді және тәуелсіз болып келетінің көрсетті.

Негізгі сөздер: EASYCare, валидация, егде жастағы адамдар, функционалдық статус.

К.Н.Киматова^{1*}, К. Wieczorowska-Tobis², Л.С.Ермуханова¹, П.Ж.Айтмаганбет¹, Г.Д.Султанова¹

¹«НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан

² Poznan University of Medical Sciences, провинция Познань-Велькопольское, Польша

* Автор-корреспондент

ВАЛИДАЦИЯ ИНСТРУМЕНТА EASYCARE STANDARD 2010 ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ В АКТОБЕ, КАЗАХСТАН

Резюме

Цель: Целью данного исследования было оценить надежность опросника EASYCare Standard 2010 среди пожилых людей в учреждениях первичной медико-санитарной помощи в Актобе, Казахстан.

Методы: Группа из 100 участников в возрасте 65 лет и старше, без когнитивных нарушений, была набрана из местной поликлиники. Участникам был предоставлен русский перевод анкеты EASYCare. Анкетирование было проведено дважды с интервалом 10-14 дней. Валидность оценивалась путем сравнения результатов EASYCare с индексом Бартеля и шкалой Лоутона, которые измеряют физическую и умственную функцию соответственно. Были оценены три основных показателя опросника EASYCare: оценка независимости, риск срыва в госпитализации и риск падений.

Результаты: Коэффициент Каппа-Коэна для всех доменов был высоким и колебался от 0,89 до 0,99. Существенных различий в оценке независимости, риск срыва в госпитализации и риск падений между двумя анкетированиями не было ($10,4 \pm 14,6$ против $10,1 \pm 14,2$, $3,9 \pm 2,5$ против $3,9 \pm 2,5$ и $1,6 \pm 1,5$ против $1,6 \pm 1,4$ соответственно).

Обсуждение: Данное исследование подтверждает, что русскоязычная версия EASYCare дает надежные результаты и может использоваться как комплексный инструмент для оценки здоровья и благополучия пожилых людей. Кроме того, большинство участников оказались относительно независимыми. Однако были небольшие различия в показателях индекса Бартеля между мужчинами и женщинами ($88,9 \pm 14,6$ против $95,6 \pm 7,4$, $p < 0,01$), что указывает на то, что пожилые мужчины более независимы в выполнении основных повседневных действий по сравнению с женщинами того же возраста. Аналогичная картина наблюдалась и по шкале Лоутона ($5,1 \pm 2,0$ против $6,4 \pm 1,3$, $p < 0,0001$). Эти данные свидетельствуют о том, что в Казахстане мужчины сохраняют активность и независимость в течение более длительного периода по сравнению с женщинами.

Ключевые слова: EASYCare, валидация, пожилые люди, функциональный статус.

Introduction. The global population of individuals aged 60 and above is increasing rapidly. Projections by the United Nations indicate that this number, which currently stands at around 7.7 billion worldwide, will rise by an additional two billion by 2050 [1]. To effectively respond to this demographic shift, it is crucial to accurately assess the health status of older individuals and identify their healthcare needs. Early identification of healthcare needs and prevention of health deterioration have become priorities in healthcare policy and practice for the elderly population. These priorities have led to the development of comprehensive geriatric assessment tools such as EASYCare, which focus on identifying individuals at risk of disability and falls, and address gaps in person-centered care. EASYCare goes beyond traditional clinical assessments, encompassing areas that impact health, such as quality of life and financial well-being [2]. Moreover, this approach involves a multidisciplinary team of healthcare and social professionals [2].

In line with global trends, the population of Kazakhstan, as well as other countries, is also expected to experience demographic aging, with a projected doubling of the percentage of individuals aged 60 and above by 2050 [3]. Therefore, it is crucial to proactively address questions related to elderly care. As the proportion of older adults in the country increases annually, many individuals are at risk of experiencing social isolation in old age, potentially adversely affecting their quality of life [4].

At present, research focusing on older individuals in Kazakhstan is limited but gradually gaining momentum. In our study, we utilized the internationally standardized questionnaire EASYCare 2010, which aims to assess the health and social needs of individuals. This questionnaire has not been previously used in Kazakhstan. The

EASYCare Standard 2010 version was introduced as an updated version from the original EASYCare questionnaire, which was first presented in 1997 [5]. While the EASYCare Standard 2010 has been translated into multiple languages in the World Health Organization (WHO) region [2], there are currently no validated translations in Russian and Kazakh. This article focuses on validation of this questionnaire in Russian, data on Kazakh validation will be published later. Thus, our research aims to validate the Russian version of EASYCare Standard 2010 questionnaire and to identify the health and social care needs of elderly individuals residing in Aktobe, Kazakhstan.

The study procedure

The study procedure consisted of assessing the functional capacity of participants, which included evaluating their ability to independently perform basic and instrumental activities of daily living. The EASYCare questionnaire was then used to assess their health and social care needs. For the validation study, the EASYCare Standard Questionnaire was administered twice, with a time gap of 10-14 days, by trained researchers who were consistent throughout the data collection process.

The translation of the EASYCare Standard 2010 questionnaire into Russian language followed the guidelines set by the World Health Organization (WHO) for translation and adaptation of instruments.

To assess independence in basic activities of daily living (ADL), the Barthel Index was used, which evaluates activities such as feeding, bathing, grooming, dressing, and bowel control. The scoring range for the Barthel Index is from 0 to 100, with lower scores indicating greater dependency.

For assessing instrumental activities of daily living (IADL), the Lawton Scale was used. This scale measures more complex activities, such as using the telephone, doing laundry, shopping, transportation, meal preparation, medication management, housekeeping, and managing finances. Scores on the Lawton Scale range from 0 to 8, with lower scores indicating greater dependency.

The EASYCare questionnaire is composed of 49 questions divided into seven domains that assess the need for physical, mental, and social assistance. These domains encompass areas such as vision, hearing, communication, self-care, mobility, safety, housing and finances, physical health maintenance, and mental well-being. The questionnaire begins with personal information, including demographic factors such as sex, age, residence area, marital status, and education. It also explores aspects related to living arrangements, profession, caregiving responsibilities, and the support received from others.

The seven domains of the EASYCare questionnaire are as follows: 1) vision, hearing, and communication; 2) self-care; 3) mobility; 4) safety; 5) housing and finances; 6) physical health maintenance; and 7) mental well-being. Based on the collected data, three summary indexes are calculated [6-7]

1. Independence score: This index reflects the individual's level of functional dependency. Scores can range from 0 to 100, with higher scores indicating a greater degree of dependency.

2. Risk of breakdown in care: This index assesses the likelihood of hospitalization. Scores range from 0 to 12, and a higher score indicates an increased risk of hospitalization.

3. Risk of falls: This index evaluates the individual's susceptibility to falling. Scores can range from 0 to 8, with scores of 3 or higher indicating an increased risk of falls.

The specific procedures for calculating these indexes have already been published [8].

Statistical analysis. The statistical analysis of the data was performed using STATISTICA 13.0 software (TIBCO Software, Poland). Descriptive results were reported using means and standard deviations (SD), medians, and ranges. The number of individuals with concerns in each domain was presented as both absolute numbers and percentages (n=100). The normality of the data distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test.

To compare the participants based on gender, various parameters such as sociodemographic characteristics, Bartel Index, Lawton scale, and three summarizing indexes of the EASYCare 2010 questionnaire were analyzed. The results showed that all studied parameters were similar between males and females, except for marital status. Due to the small number of individuals aged over 80 (only 7), they were not included in the comparison. The younger age group (65-79 years old) had more participants.

The agreement between two assessment scores on the individual items of the EASYCare Standard 2010 questionnaire was evaluated using the unweighted

Cohen's kappa statistic. Weighted Cohen's kappa was utilized to assess agreement for the seven domains of the questionnaire. The kappa statistic is a measure that corrects for chance and determines the agreement between raters.

According to Landis and Koch [9], the interpretation of the kappa statistic is as follows: less than 0.40 indicates poor to fair agreement, 0.41-0.60 represents moderate agreement, 0.61-0.80 indicates good agreement, and 0.80-1.00 suggests excellent agreement.

To analyze the differences between the average scores of the EASYCare summarizing indexes in the two assessments, the Wilcoxon signed-rank test was used. The Chi-square test was employed to compare dichotomous data. Spearman's rank correlation coefficient was used to examine the correlations between the two assessments and their comparison with reference instruments (ADL and IADL). A statistically significant result was considered when the p-value was less than 0.05.

Results. The sociodemographic characteristics of the study participants are as follows. The mean age of the participants was 70.3±5.2, ranging from 65 to 90 years old. Among the participants, 65% were females. Approximately 43% of the participants were single, with the majority being women (37%). Interestingly, 57 participants lived in extended families, while only 8 individuals lived alone. This can be attributed to a cultural norm in Kazakhstan where the youngest son remains living with the parents and takes care of them in their old age.

Furthermore, nearly 90% of the correspondents had either secondary or higher education, indicating that they possessed professional degrees. Surprisingly, 36 respondents mentioned having some money left over at the end of the month despite 85% of them being pensioners. This could be because they reside in large families where their adult children serve as the primary earners. For more detailed information regarding sociodemographic indicators, including sex, please refer to Table 1.

Regarding caregiving, 26 individuals reported receiving care from someone, while only 2 participants served as caregivers themselves.

Self-assessment results showed strong correlations between the scores of all three summarizing indexes of the initial assessment and the results obtained from the reference instruments: Bartel Index and IADL. The independence score had a strong negative correlation (r = -0.94, p = 0.000) with the Bartel Index and a strong negative correlation (r = -0.82, p = 0.000) with the IADL. Similarly, the risk of breakdown in care score had a moderate negative correlation (r = -0.62, p = 0.000) with the Bartel Index and a moderate negative correlation (r = -0.49, p = 0.000) with the IADL. Lastly, the risk of falls score had a moderate negative correlation (r = -0.60, p = 0.000) with the Bartel Index and a moderate negative correlation (r = -0.58, p = 0.000) with the IADL. The Spearman coefficient (r) was used to measure these correlations.

Table 1 - Socio-demographic characteristics of the study sample including sex

Variable	Total	Male (n; %)	Female (n; %)	
Age	70.3±5.2 69.0; 65-90	71.0±5.7 70.0; 65-90	70.0±5.0 68.0; 65-86	p=0.25
Residence area				
Urban	100	35 (100.0)	65 (100.0)	

Marital status				
Single	43	7 (20.0)	36 (55.4)	p<0.001
Married	57	28 (80.0)	29 (44.6)	
Marital status				
Single	7	0 (0)	7 (10.8)	p<0.05
Married/cohabiting	57	28 (80.0)	29 (44.6)	
Separated/divorced	8	2 (5.7)	6 (9.2)	
Widowed	28	5 (14.3)	23 (35.4)	
Living arrangements				
Alone	8	1 (2.9)	7 (10.8)	p<0.05
With spouse	35	18 (51.4)	17 (26.1)	
With extended family	57	16 (45.7)	41 (63.1)	
Education				
Primary	7	4 (11.4)	3 (4.6)	p=0.35
Secondary	41	12 (34.3)	29 (44.6)	
Higher education	52	19 (54.3)	33 (50.8)	
Financial situation				
Not enough to make ends meet	17	2 (5.7)	15 (23.1)	p<0.05
Just enough to make ends meet	47	21 (60.0)	26 (40.0)	
Some money left over	36	12 (34.3)	24 (36.9)	
Employment status				
Employed full-time	8	3 (8.6)	5 (7.7)	p=0.07
Employed part-time	4	2 (5.7)	2 (3.1)	
Pensioner	85	27 (77.1)	58 (89.2)	
Retired	3	3 (8.6)	0 (0.0)	

There were no significant differences found in the Independence score, Risk of breakdown in care, and Risk of falls between the two assessments (10.4±14.6 vs 10.1±14.2, 3.9±2.5 vs 3.9±2.5, and 1.6±1.5 vs 1.6±1.4; respectively). However, when examining the Independence score, there were differences in 11 items, with the second assessment showing a higher score (10.4±14.6 vs 10.1±14.2, p=0.09). The differences in responses were particularly notable for the items "Do you have accidents with your bladder?" where 69 subjects in the second assessment responded with "No," compared to 66 subjects in the first assessment, and "Can you use the toilet (or commode)?" where in the first assessment 98

subjects responded with "Without help," 2 subjects with "Some help," and 2 subjects with "Unable," whereas in the second assessment 96 subjects responded with "Can use without help" and 4 subjects with "Some help." Regarding the Risk of breakdown in care and Risk of falls, the differences were negligible. Overall, there was excellent to good agreement between the two assessments for all 49 individual items of the EASYCare questionnaire. The Kappa Cohen coefficient ranged between 0.89 and 0.99 across all domains, indicating a high level of internal consistency. For more detailed information, please refer to Table 3.

Table 2 - Characteristics of the study sample: reference instrument results

Instrument	Total	Male	Female	
Barthel				
Mean ± SD	93.3 ± 10.9	88.9 ± 14.6	95.6 ± 7.4	p<0.01
(median; range)	(95.0; 45-100)	(95.0; 45-100)	(100.0; 65-100)	
IADL				
Mean ± SD	5.9 ± 1.7	5.1 ± 2.0	6.4 ± 1.3	p<0.0001
(median; range)	(7.0; 0-7)	(6.0; 0-7)	(7.0; 1-7)	

Table 3 - Weighted Cohen's kappa values for the two assessments in all domains of the questionnaire

№	EASYCare domain	Kappa value
1	Seeing, hearing, and communicating	0.989
2	Looking after yourself	0.977
3	Mobility (getting around)	0.993
4	Safety	0.916
5	Accommodation and finances	0.898
6	Staying healthy (prevention)	0.976
7	Mental health and well-being	0.962

Discussion. This study validates that the Russian edition of EASYCare effectively produces reliable outcomes and can be utilized as a comprehensive tool for assessing the well-being of older individuals, enabling the identification of any improvement or deterioration in their health over time. The translated questionnaire maintains internal consistency, as observed through the self-assessment scores derived from three key indices: *independence score*, *risk of breakdown in care*, and *risk of falls*. The obtained scores align with those obtained from the Barthel Index and Lawton scale, demonstrating the concurrent validity of the Russian version in relation to functional disability among the elderly. These findings further support existing research that highlights the strong measurement properties and unidimensionality of the EASYCare tool [7,10,12].

Based on our study findings, the level of dependence among our participants was generally low, as all of them demonstrated some ability to care for themselves. None of the participants reported complete inability to hear, see, or move. Limited dependency was observed in specific activities, such as accessing public services (21%), managing medication (17%), and handling finances (9%). Nearly half of the participants (49%) reported oral health issues, including tooth decay, dentures, or missing teeth, which could potentially be associated with the poor mineral composition of water in the Aktobe region [10-11].

Based on the findings of the study, it was noted that a majority of the participants displayed a relatively high level of independence. Additionally, the analysis revealed slight variances in the Bartel Index scores between male and female participants in the first phase, with males scoring 88.9 ± 14.6 and females scoring 95.6 ± 7.4 ($p < 0.01$). These results indicate that older men tend to exhibit a higher degree of self-sufficiency in performing basic daily activities compared to women of the same age group. Similar trends were observed in relation to the Instrumental Activities of Daily Living (IADL) scores, where men scored 5.1 ± 2.0 and women scored 6.4 ± 1.3 ($p < 0.0001$). These findings suggest that men tend to maintain their independence and activity levels for a longer period of time compared to women. Interestingly, a study conducted in Kosovo also reported a notable disparity in the level of independence between older males and females, a concerning trend considering women have generally longer life expectancies [13].

We intend to share the results of our study with general practitioners and chief doctors in primary healthcare settings, highlighting the reliability and efficacy of the Russian version of the EASYCare Standard 2010 as a valuable tool for addressing the needs of older individuals and preventing the decline of health and independence. Additionally, this tool can be utilized by healthcare providers both in hospital settings and by individuals themselves, as self-assessment has been shown to yield valid results comparable to professional assessment, offering a practical and convenient option [8].

On one hand, incorporating the EASYCare questionnaire in the assessment of elderly patients can greatly facilitate the healthcare process in primary health care centers and inpatient care hospitals specializing in geriatric and gerontological care. On the other hand, nearly half of the participants expressed concerns about the questionnaire's length, suggesting that a shorter format with fewer questions and multiple-choice options would be preferable [12]. Emphasized the need for simplifying

the presentation of EASYCare-2010 items, proposing binary responses instead of polychotomous ones, as the latter require additional concentration. This suggests that as individuals age, they may find it challenging to complete lengthy questionnaires that demand concentration and time.

One limitation of this study is that we only validated the Russian version of the EASYCare questionnaire, despite Kazakh being the native language in Kazakhstan. However, as part of our broader research project, we plan to further assess the translation into Kazakh and expand the scope of our study to include a larger number of older adults.

REFERENCES

- 1 WHO: the number of people over 60 will double by 2050, 2015. Retrieved from <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/older-persons-day/ru/>
- 2 Philip, K. E., Alizad, V., Oates, A., Donkin, D. B., Pitsillides, C., Syddall, S. P., & Philp, I. (2014). Development of EASY-Care, for brief standardized assessment of the health and care needs of older people; with latest information about cross-national acceptability. //Journal of the American Medical Directors Association, 15(1), 42-46. DOI: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525861013005318>
- 3 WHO (2021). Retrieved 5 September 2021, from <https://www.who.int/ageing/ru/>
- 4 Gerino, E., Rollè, L., Sechi, C., & Brustia, P. (2017). Loneliness, resilience, mental health, and quality of life in old age: A structural equation model. *Frontiers in psychology*, 8, 2003.
- 5 Philp, I. (1997). Can a medical and social assessment be combined?. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 90(32_suppl), 11-13.
- 6 Pınar, R., Ergün, A., Erol, S., Kurtuluş, Z., Gür, K., Sert, H., & Philp, I. (2015). The Adaptation of the EASY-Care standard assessment instrument into Turkish and evaluation of psychometric properties among Turkish older people. *PREVENTION*, 49, 53.
- 7 Jotheeswaran, A. T., Dias, A., Philp, I., Patel, V., & Prince, M. (2016). Calibrating EASY-Care independence scale to improve accuracy. *Age and ageing*, 45(6), 890-893. DOI: 10.1093/ageing/afw106
- 8 Tobis, S., Jaracz, K., Talarska, D., Kropińska, S., Zasadzka, E., Pawlaczyk, M., ... & Suwalska, A. (2018). Validity of the EASYCare Standard 2010 assessment instrument for self-assessment of health, independence, and well-being of older people living at home in Poland. *European journal of ageing*, 15(1), 101-108.
- 9 Landis JR, Koch GG (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33(1):159-174. doi:10.2307/2529310
- 10 Idrissova, G. Z., Akhmedenov, K. M., Sergeeva, I. V., Ponomareva, A. L., & Sergeeva, E. S. (2017). Monitoring studies of the ecological state of springs in the Aktobe region in Western Kazakhstan. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(7), 1122.
- 11 Mamyrbayev, A. A. (2015). AA Mamyrbayev Toxicology of phosphorus, Fluorine and their inorganic compounds (protective role of food).-Aktobe-2014.-138 pages. The book systematizes literature data and the results of in-house research in toxicology of inorganic phosphates and fluorides. It shows the modes of action of

a yellow and red phosphorus, phosphine, hydrogen fluoride, and a number of other.

12 Talarska D;Tobis S;Kotkowiak M;Strugała M;Stanisławska J;Wieczorowska-Tobis K; Determinants of quality of life and the need for support for the elderly with good physical and mental functioning [Internet]. Medical science monitor: international medical journal of

experimental and clinical research. U.S. National Library of Medicine; [cited 2022Oct27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29551764/>
13 Brandão, M. P., Martins, L., Philp, I., & Cardoso, M. F. (2017). Reliability and validity of the EASYCare-2010 Standard to assess elderly people in Portuguese Primary Health Care. *Atencion primaria*, 49(10), 576-585.

Information about authors:

Nº	Full name	Position, place of work	Phone	E-mail
1	Kimatova Kerbez Naushaevna	senior lecturer of the department of "Public Health and Healthcare" at the Marat Ospanov West Kazakhstan medical University. Aktobe, Kazakhstan Corresponding author	87759693892	kibi1992@mail.ru
2	Wieczorowska – Tobis Katarzyna	MD,PhD, professor, head of the department and clinic of palliative medicine, university of Medical Sciences, Poznan, 61-245, Poland	+48600596333	kwt@tobis.pl
3	Yermukhanova Lyudmila Sergeevna	candidate of medical sciences, associate processor, head of the department: "Public Health and Healthcare" at the Marat Ospanov West Kazakhstan medical university, Aktobe, Kazakhstan	87022330465	aleka.2807@mail.ru
4	Aitmagambet Perizat Zhaksibayevna	PhD, associate professor of the department of "Public Health and Healthcare", at the Marat Ospanov West Kazakhstan medical university, Aktobe, Kazakhstan	87023398577	piki.kz@mail.ru
5	Sultanova Gulnara Dostanovna	candidate of medical sciences, associate professor, dean of the faculties of Public Health, Dentistry, Pharmacy and Nursing	87014303257	stomfak@zkm.kz



ТЕОРИЯЛЫҚ ПӘНДЕР
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ДИСЦИПЛИНЫ
THEORETICAL DISCIPLINES



ЗЕРТХАНАЛЫҚ МЕДИЦИНА
ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА
LABORATORY MEDICINE

Получена: 22 сентября 2023/ Принята: 16 ноября/ Опубликовано online: 28 декабря 2023

УДК: 577.24

DOI: [10.26212/2227-1937.2023.55.94.017](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.55.94.017)

А.С. Жакупова¹, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4950-160X>

А.А. Турмухамбетова², ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4668-3295>

Т.М. Салиев³, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5696-6363>

П.Б. Сингх^{1*}, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9571-0974>

¹ Школа Медицины Назарбаев Университет, г. Астана

² НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганды

³ Научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной медицины имени Б. Атчабарова (НИИФПМ), г. Алматы

^{1*} автор-корреспондент prim.singh@nu.edu.kz

ПОНИМАНИЕ КОНЦЕПЦИИ ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЯ ВОЗРАСТА

Резюме: Перепрограммирование возраста представляет собой новый метод создания пациент-специфичных тканей для трансплантации. Данный метод позволяет обойти цикл повторной дифференцировки, характерный для индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPS) и ядерно-трансферных эмбриональных стволовых клеток (NT-ES). Данные технологии вызывают большой интерес в регенеративной медицине. Несмотря на очевидный потенциал клеточной терапии iPS и NT-ES, существует несколько проблем, которые необходимо преодолеть, прежде чем данные методы лечения станут безопасными и рутинными. Альтернативой вышеперечисленным методам является перепрограммирование возраста, которое направлено на омоложение специализированных функций старой клетки без прохождения де-дифференцировки. Также в отличие от клеточной терапии iPS и NT-ES, перепрограммирование возраста не требует прохождения перепрограммирования развития через эмбриональную стадию. Работы по перепрограммированию возраста были в основном сосредоточены на одном аспекте – эпигеноме. Эпигенетическое омоложение было достигнуто *in vitro* в отсутствие де-дифференцировки с использованием факторов перепрограммирования iPS клеток. Исследования динамики перепрограммирования эпигенетического возраста (eAge) показали, что отличие eAge от перепрограммирования развития может быть в значительной степени объяснено их различной кинетикой. Перепрограммирование возраста также было достигнуто *in vivo* и было показано, что оно увеличивает продолжительность жизни у мышей с преждевременным старением. В данной статье приводятся доказательства того, что перепрограммирование развития можно регулировать *in vitro* и *in vivo*, а также направления будущих исследований для углубления нашего понимания данного явления, которое даст значительные преимущества в регенеративной терапии.

Ключевые слова: перепрограммирование возраста, эпигенетическое омоложение, перенос ядер соматических клеток (SCNT), iPS клетки, факторы перепрограммирования, эпигенетические часы, eAge.

А.С. Жакупова¹, А.А. Турмухамбетова², Т.М. Салиев³, П.Б. Сингх^{1*}

¹ Назарбаев Университет Медицина мектебі, Астана қаласы

² КЕАҚ «Қарағанды медицина университеті», Қарағанды қ.

³ Б. Атшабаров атындағы іргелі және қолданбалы медицина ғылыми-зерттеу институты, Алматы қаласы

^{1*} корреспондент-автор prim.singh@nu.edu.kz

ЖАСТЫ ҚАЙТА БАҒДАРЛАМАЛАУ ТҮСІНІГІН ТҮСІНУ

Түйін: Жасты қайта бағдарламалау – трансплантация үшін пациентке тән тіндерді жасаудың жаңа әдісі. Бұл әдіс индукцияланған плюрипотентті дің жасушаларына (iPS) және ядролық трансферттік эмбриондық дің жасушаларына (NT-ES) тән қайта дифференциация циклын айналып өтеді. Бұл технологиялар регенеративті медицинада үлкен қызығушылық тудырады. iPS және NT-ES жасушалық терапиясының көрінетін әлеуетіне қарамастан, бұл терапиялар қауіпсіз және әдеттегідей болғанға дейін бірнеше қиындықтарды жеңу қажет. Жоғарыда аталған әдістерге балама жасты қайта бағдарламалау болып табылады, ол дифференциациядан өтпей, ескі жасушаның мамандандырылған функцияларын жасартуға бағытталған. Сондай-ақ, iPS және NT-ES жасушалық терапиясынан айырмашылығы, жасты қайта бағдарламалау эмбриональды кезеңнен өту үшін дамуды қайта бағдарламалауды қажет етпейді. Жасты қайта бағдарламалау бойынша жұмыс негізінен бір аспектіге, эпигеномға бағытталған. Эпигенетикалық жасаруға iPS жасушаларын қайта бағдарламалау факторлары арқылы

дифференциация болмаған жағдайда *in vitro* қол жеткізілді. Эпигенетикалық жасты қайта бағдарламалау (eAge) динамикасын зерттеу eAge және дамуды қайта бағдарламалау арасындағы айырмашылықты олардың әртүрлі кинетикасымен түсіндіруге болатынын көрсетті. Жасты қайта бағдарламалауға да *in vivo* қол жеткізілді және мерзімінен бұрын қартайған тышқандардың өмір сүру ұзақтығын көрсетілді. Бұл мақала дамуды қайта бағдарламалауды *in vitro* және *in vivo* реттеуге болатынын дәлелдейді, сондай-ақ регенеративті терапияда айтарлықтай пайда әкелетін осы құбылысты түсінуді тереңдету үшін болашақ зерттеулерге бағыттарды береді.

Түйінді сөздер: жасты қайта бағдарламалау, эпигенетикалық жасару, соматикалық жасушаның ядролық тасымалдануы (SCNT), iPS жасушалары, қайта бағдарламалау факторлары, эпигенетикалық сағат, eAge

A.S. Zhakupova¹, A.A. Turmukhambetova², T.M. Saliev³, P.B. Singh^{1*},

¹ School of Medicine Nazarbayev University, Astana

² NJSC "Medical University of Karaganda", Karaganda

³ Research Institute of Fundamental and Applied Medicine named after B. Atchabarov (NIIFPM)

^{1*} corresponding author prim.singh@nu.edu.kz

UNDERSTANDING THE CONCEPT OF AGE REPROGRAMMING

Resume: Age reprogramming is a new method for creating patient-specific tissues for transplantation. This method bypasses the re-differentiation cycle characteristic of induced pluripotent stem cells (iPS) and nuclear transfer embryonic stem cells (NT-ES). These technologies are of great interest in regenerative medicine. Despite the apparent potential of iPS and NT-ES cell therapies, there are several challenges that need to be overcome before these therapies become safe and routine. An alternative to the above methods is age reprogramming, which aims to rejuvenate the specialized functions of an old cell without undergoing de-differentiation. Also unlike iPS and NT-ES cell therapy, age reprogramming does not require developmental reprogramming to go through the embryonic stage. The work on age reprogramming has mainly focused on one aspect, the epigenome. Epigenetic rejuvenation was achieved *in vitro* in the absence of de-differentiation using iPS cell reprogramming factors. Studies of the dynamics of epigenetic age reprogramming (eAge) have shown that the difference between eAge and developmental reprogramming can be largely explained by their different kinetics. Age reprogramming has also been achieved *in vivo* and has been shown to increase lifespan in prematurely aging mice. This article provides evidence that developmental reprogramming can be regulated *in vitro* and *in vivo*, as well as directions for future research to deepen our understanding of this phenomenon, which will bring significant benefits in regenerative therapy.

Keywords: age reprogramming, epigenetic rejuvenation, somatic cell nuclear transfer (SCNT), iPS cells, reprogramming factors, epigenetic clock, eAge.

ВВЕДЕНИЕ. Эксперименты по клонированию животных, основанные на трансплантации ядер соматических клеток (somatic cell nuclear transfer, SCNT) выявили, что старение является обратимым процессом. Изначально пересадка ядер соматических клеток применялась к земноводным [1,2], а затем – к млекопитающим [3]. Эти важные исследования показали, что перепрограммирование ядра соматической клетки является процессом, при котором зрелые дифференцированные клетки вновь приобретают способность к развитию и возрастной потенциал. Результатом этого процесса явился новорожденный клон, генетически идентичный соматической клетке, перенесенной в ооцит-реципиент. Данный клон обладает нормальной продолжительностью жизни, несмотря на то, что для его создания была использована соматическая клетка стареющего донора [4,5].

Таким образом, с помощью пересадки ядер соматических клеток можно повернуть вспять возрастные изменения старых клеток. В недавних фундаментальных исследованиях Яманака и его коллеги продемонстрировали, что с помощью «перепрограммирующих факторов» *Oct4*, *Sox2*, *Klf4* и *c-Myc* можно даже соматические клетки от 82-летнего донора перепрограммировать в индуцированные плюрипотентные стволовые (iPS) клетки [6,7]. Важно отметить, что стареющие фибробласты пожилых доноров можно вернуть в состояние iPS клеток путем введения «перепрограммирующих факторов», а затем с помощью повторной дифференцировки превратить обратно в фибробласты, которые утратили признаки старения и приобрели признаки молодых фибробластов [8]. Одним словом, получение iPS клеток, также, как и эмбриональных стволовых

клеток, полученных с помощью пересадки ядра (NT-ES, nuclear transfer embryonic stem cell), способно «обнулить» процесс старения клетки (Рис. 1).

Оба метода могут обратить вспять молекулярные признаки старения [9,10]. Так, например, укорочение теломера обращается вспять в iPS клетках: после индукции теломеразы удлиняет теломеры [11]. Теломеры также удлиняются в ядрах клонированных эмбрионов [12], хотя механизм в этом случае, вероятно, более сложный, поскольку использует и теломеразу и сестринский хроматидный обмен теломерами [13]. Помимо этого, в iPS клетках снижается уровень повреждения ДНК [14] и улучшаются функции митохондрий [15]. Клетки, полученные в результате дифференцировки iPS клеток, теряют экспрессию маркеров старения и приобретают профиль экспрессии генов, свойственный молодым клеткам [8].

Приведенные выше методы, использованные для демонстрации обратимости процесса старения, основаны на повторной дифференцировке эмбриональных стволовых клеток или клеток, полученных из них. Судя по этим данным, может показаться, что омоложение требует прохождения через эмбриональную стадию. Примечательно, что эмбриональные стволовые клетки и их дифференцированные производные являются основой для регенеративной медицины, даже несмотря на убедительные недостатки их применения [16]. Одним из наиболее серьезных недостатков является развитие тератом при экспрессии «факторов перепрограммирования» *in vivo* [17,18]. Для преодоления этой проблемы, был предложен новый подход, называемый «перепрограммирование возраста», который обходит

характерные для SCNT и iPS технологий цикл

повторного дифференцирования (Рисунок 1).

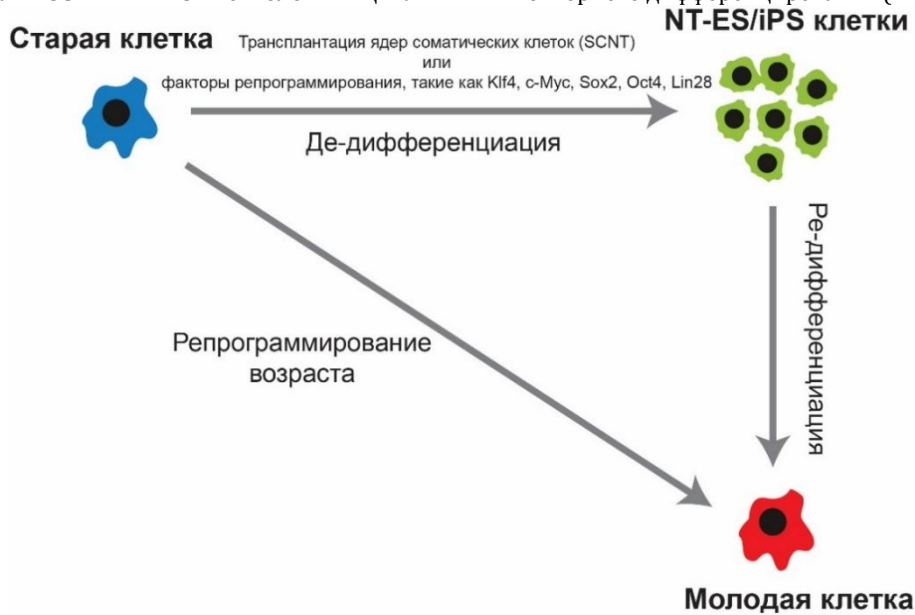


Рисунок 1 - «Перепрограммирование зрелой клетки» напрямую без прохождения промежуточной стадии де-дифференцировки и повторной дифференцировки, характерной для методов SCNT и iPS. Пересадка ядра соматической клетки и ввод «факторов перепрограммирования» возвращают зрелую клетку в состояние эмбриональной стволовой клетки (клетки NT-ES и iPS, соответственно). После этого полученные стволовые клетки могут быть повторно дифференцированы в омоложенные соматические клетки. По сравнению с SCNT и iPS, «перепрограммирование возраста клеток» не проходит эмбриональную стадию (взято с изменениями из [19]).

1. Перепрограммирование возраста клетки и эпигенетическое омоложение

На первый взгляд, перепрограммирование ядра, наблюдаемое при SCNT или генерации iPS клеток кажется цельным процессом - «перепрограммирование развития клетки» в эмбриональное, плюрипотентное состояние сопровождается «перепрограммированием возраста клетки», которое обнуляет возраст донорского ядра (Вставка 1). Это является существенным препятствием, потому что для того, чтобы омолодить старые клетки без де-дифференцировки, необходимо, чтобы перепрограммирование способности к развитию было отделено от перепрограммирования возраста клетки [19–21]. Иными словами, можно ли омолодить стареющие клетки без прохождения эмбриональной стадии?

Терминология перепрограммирования.

Ядерное перепрограммирование – это процесс, посредством которого дифференцированная клетка вновь приобретает способность к развитию и возрастной потенциал.

Перепрограммирование развития – это процесс, посредством которого дифференцированная клетка вновь приобретает способность к развитию.

Перепрограммирование возраста – это процесс, посредством которого дифференцированная клетка вновь приобретает возрастной потенциал.

Эпигенетическое омоложение является одним из аспектов перепрограммирования возраста и представляет собой процесс, посредством которого пожилой эпигенотип перепрограммируется в молодой эпигенотип.

Для этого был предложен экспериментальный подход, с помощью которого можно было бы проверить, можно ли разделить эти два процесса [20]. Факторы перепрограммирования iPS клеток должны быть введены в стареющие клетки с ранее

охарактеризованными маркерами старения. При продвижении от стареющей клетки к iPS клетке, должна быть найдена стадия, на которой маркеры старения полностью были утрачены или проявлялись бы в значительно меньшей степени (что свидетельствовало бы об их омоложении), в то время как «частично перепрограммированные» клетки все еще проявляли бы свой специализированный фенотип, то есть у клеток не проявлялись бы признаки де-дифференцировки (см. Рисунок 2А в [20]). Такие частично перепрограммированные клетки оказались бы омоложенными в аспекте старения и тем самым представили бы доказательство того, что процессы перепрограммирования развития и возраста действительно могут быть разделены.

В первых экспериментальных тестах были использованы стареющие человеческие диплоидные фибробласты (HDF – human diploid fibroblasts) в сочетании с методом анализа индивидуальных iPS клеток для измерения динамики важнейшего эпигенетического модификатора – HP1β, в стареющих клетках до и после начала их превращения в iPS клетки [22]. Выбор эпигенетического маркера для оценки степени омоложения основывался на том, что эпигенетические изменения являются одной из отличительных черт старения [9,23,24]. Были предприняты меры, чтобы исключить де-дифференцировку путем поддержания клеток на среде для культивирования фибробластов, а не в среде для стволовых клеток, которая необходима для генерации iPS клеток. В результате было показано, что подвижность HP1β была обновлена на 9 день после введения факторов перепрограммирования, хотя этот признак омоложения оказался временным (Рисунок 2А). Тем не менее, «эпигенетическое омоложение» (Вставка 1) подвижности HP1β

подтвердило, что перепрограммирование возраста клетки может быть произведено без сопутствующего перепрограммирования развития клетки.

Временное эпигенетическое омоложение HP1β свидетельствует о том, что возрастные эпигенетические изменения могут быть обращены вспять в отсутствие де-дифференцировки. Из описанных возрастных изменений наиболее известным является метилирование ДНК и, в частности, недавно обнаруженные «эпигенетические часы», которые могут измерять eAge [23]. Теперь мы переходим к эпигенетическим часам и eAge, так как недавнее исследование показывает, что eAge обеспечивает надежное измерение степени эпигенетического омоложения, которое происходит во время перепрограммирования возраста.

Перепрограммирование eAge

Связь метилирования ДНК со старением давно и хорошо изучена [25–31]. В настоящее время эта связь имеет прочную статистическую основу благодаря разработке «эпигенетических часов» на основе

уровня метилирования цитозинов в 353 CpG-областях в геноме человека [23] (вставка 2).

Эпигенетические часы могут быть использованы для определения эпигенетического возраста eAge различных тканей и имеют поразительно точную корреляцию с хронологическим возрастом ($r = 0,96$) со средней погрешностью 3,6 года [23,32–34]. Точность этого метода выше, чем у других биологических маркеров, таких как длина теломер [35], и все указывает на то, что eAge может быть мерой биологического возраста. В данном контексте фундаментальное исследование показало, что eAge эмбриональных стволовых клеток и iPS-клеток равен нулю [23] (вставка 2). Это подтверждает, что eAge был перепрограммирован, т.к. эпигенетический возраст eAge iPS клеток был значительно меньше, чем у клеток, из которых они были получены. Однако вопрос о том, можно ли отделить перепрограммирование eAge от перепрограммирования на этапе развития, приводящего к получению iPS-клеткам, оставался открытым.

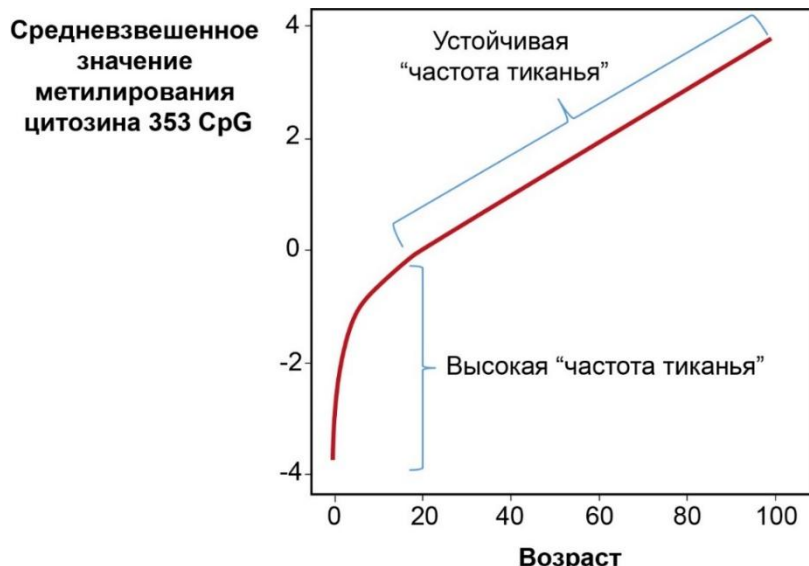


Рисунок 2 - «Эпигенетические часы» и eAge

Хорват [23] разработал «эпигенетические часы», основанные на возрастных изменениях в метилировании ДНК в 353 «часовых» CpG-областях в геноме человека. Метилирование в этих CpG-областях происходит не в одинаковом направлении; метилирование 193 из 353 CpG увеличивается с возрастом, в то время как остальные 160 CpG уменьшаются с возрастом. Если графически обозначить средневзвешенное значение метилирования цитозина по всем 353 CpG областям на ординате и хронологический возраст на абсциссе, получается кривая, которая представляет собой «эпигенетические часы». Отличительной особенностью скорости изменения кривой является то, что эпигенетические часы имеют высокую частоту тиканья до зрелого возраста (~ 20 лет), после чего они замедляются до постоянной, устойчивой, частоты тиканья. Используя эти эпигенетические часы, можно предсказать возраст (или эпигенетический возраст, eAge) различных тканей с медианной погрешностью 3,6 года. Возраст эмбриональных стволовых клеток и iPS-клеток равен нулю [36]. Важным аспектом является возможность

перепрограммирования возраста eAge, то есть омоложение без де-дифференцировки ([37]; рисунок 2А). Изменено на основе рисунка 6В в [23].

Ответ на этот вопрос был получен недавно, в результате исследования эпигенетического омоложения подвижности HP1β [22]. Олова и соавторы [37] провели анализ *in silico* ранее опубликованных данных 49-дневного мониторинга iPS перепрограммирования человеческих фибробластов [38]. Этот анализ показал, что перепрограммирование eAge действительно может быть отделено от перепрограммирования развития. Они наблюдали уменьшение eAge после того, как перепрограммирующие факторы были введены в фибробласты человека (eAge ~ 65 лет), которое началось на 3-7 день. После этого стабильное снижение eAge отмечалось на уровне 3,8 года в день, и достигло нулевой отметки к 20-му дню (Рисунок 2В). Примечательно, что снижение eAge началось задолго до самой ранней волны экспрессии генов плюрипотентности. Экспрессия генов, специфических для фибробластов показала более сложную картину: два из трех кластеров генов фибробластов

демонстрировали быстрое снижение, которое достигло плато с 7-го по 15-й день. К этому времени произошло значительное снижение eAge. На 35-й день окончательно исчезла экспрессия генов фибробластов и ознаменовала тем самым потерю дифференцировки. К тому времени eAge был равен нулю уже на протяжении 15 дней. Таким образом, по-видимому, перепрограммирование возраста клетки, измеряемое с помощью eAge, отделимо от

перепрограммирования развития (потеря соматической идентичности) (Рисунок 2С). Снижение eAge в режиме 3,8 года/день удивляет своей равномерностью. Предсказуемое снижение eAge может предоставить механизм для выбора его оптимального значения, с помощью таких параметров, как время начала экспрессии факторов перепрограммирования iPS клеток, продолжительность и уровень их экспрессии.

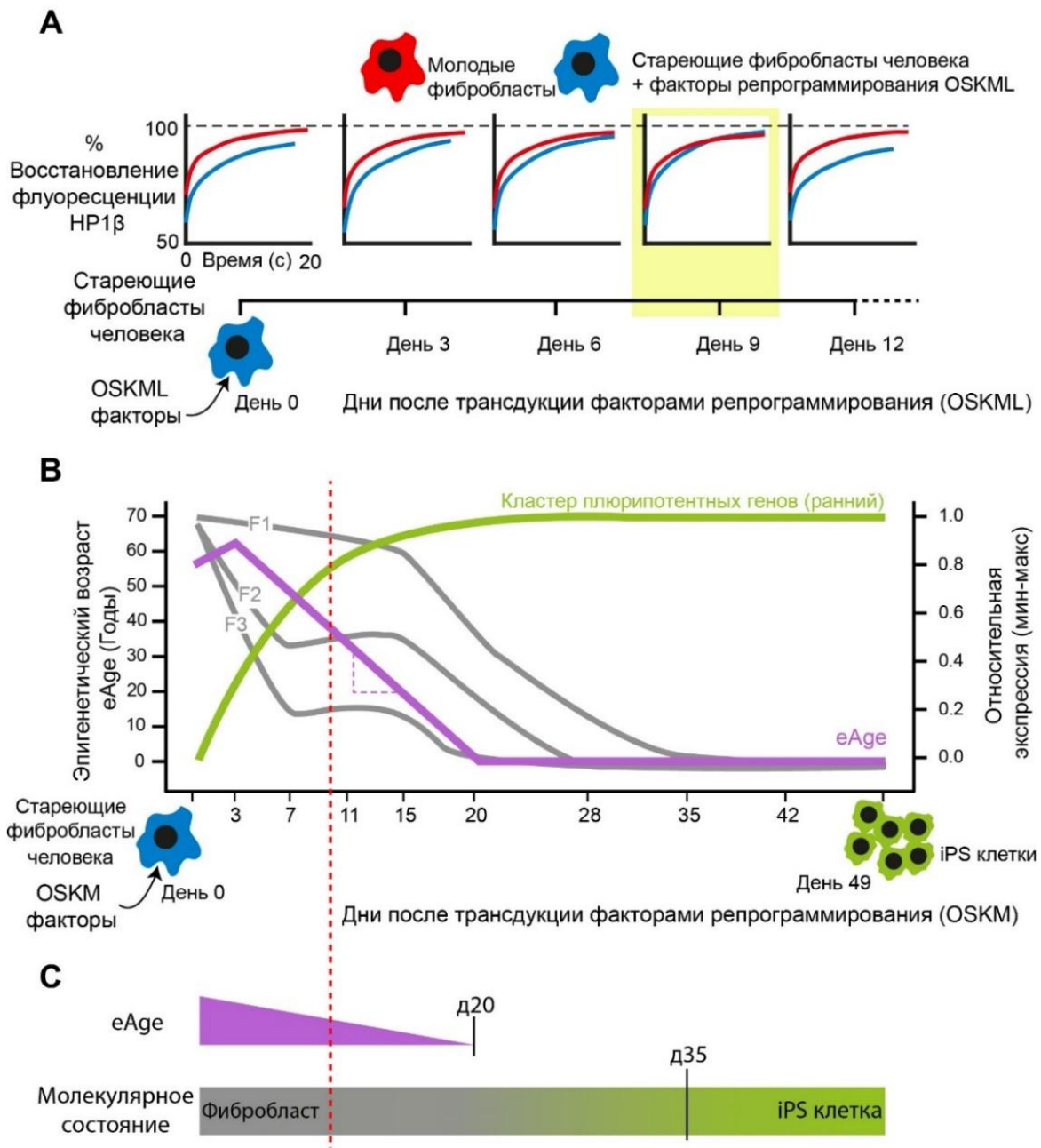


Рисунок 2 - Перепрограммирование возраста с использованием факторов перепрограммирования iPS.

А. Схематическое изображение эксперимента, выполненного Манукян и Сингх [22]. Анализ флуоресценции после выгорания флуоресцентного сигнала (FRAP) показал, что подвижность эпигенетического модификатора HP1β в стареющих фибробластах человека (показано синим цветом), трансдуцированных факторами перепрограммирования (OSKML), достигала уровней, обнаруженных в молодых фибробластах (показано красным цветом) на 9-й день после трансдукции

(выделено желтым цветом). Эпигенетическое омоложение подвижности HP1β является кратковременным и возвращается к уровню, обнаруженному в зрелых клетках на 12-й день.

В. Схематическое изображение анализа *in silico* выполненного Оловой и соавторами [37]. Между 3 и 7 днем после трансдукции человеческих фибробластов (eAge ~ 65 лет) факторами перепрограммирования OSKM, эпигенетический возраст eAge (показан фиолетовой линией) снижается с постоянной

скоростью 3,8 года в день (показано фиолетовой пунктирной линией) и достигает нуля на 20-й день. Анализ экспрессии трех кластеров генов, специфических для фибробластов F1, F2 и F3 (показано серым цветом), показал, что два кластера (F2 и F3) проявляли быстрое снижение, а затем их экспрессия стабилизировалась в промежутке с 7 по 15 день. Кластер F1 оставался стабильным в течение 15 дней. Красная пунктирная линия проходит через 10-й день, период, когда наблюдается значительное уменьшение eAge, которое продолжает падать, в то время как уровни экспрессии F1, F2 и F3 достигают плато. После 15 дней экспрессия всех трех кластеров снизилась с полным угасанием кластера F1 на 35-й день. Увеличение экспрессии кластера плюрипотентных генов (обозначено зеленым цветом) показало, что они достигают установившихся уровней только после достижения eAge=0. Гены в кластере генов ранней плюрипотентности и кластерах специфических для фибробластов генов F1, F2 и F3 перечислены в таблице 1 в [37].

С. Схема, показывающая, что кинетика eAge и перепрограммирования развития различны [37]. Перепрограммирование eAge упало до нуля к 20-му дню. Экспрессия гена фибробластов, отмечающая потерю дифференцированного состояния, пропадает к 35 дню, после чего устанавливается молекулярное состояние iPS-клеток. Красная пунктирная линия соответствует тому, что описано на Рисунке 1В.

Перепрограммирование возраста *in vivo*.

Временное эпигенетическое омоложение подвижности HP1 β было следствием однократного воздействия факторами перепрограммирования (Рис. 2А). В последнее время был сделан значительный шаг вперед при использовании циклической экспрессии факторов перепрограммирования [39]. Такие условия привели к «частичному перепрограммированию» клеток, у которых присутствовали заметные признаки омоложения как *in vitro*, так и, что более важно, *in vivo* (Рис. 3).

В первоначальных исследованиях *in vitro* экспрессию перепрограммирующих факторов OSKM проводили короткими циклами (от 2 до 4 дней) в фибробластах мышей с прогерией (LAKI progeria mice) – несущих мутацию в гене, кодирующем белок Ламин А (Lamin A, *Lmna*). Эта мутация приводит к быстрому старению организма, и мыши с проявлением преждевременного фенотипа старения получили название LAKI [40]. Кратковременная экспрессия факторов перепрограммирования OSKM привела к эпигенетическому омоложению двух гетерохроматин-специфических маркеров - H3K9me3 и H4K20me3 (гистоны H3 и H4, триметилированные по лизинам 9 и 20 соответственно) (Рис. 3; [39]). Помимо

этого, наблюдалась потеря трех других признаков старения: (i) восстановление функции митохондрий, проявляющееся как снижение уровня активных форм кислорода, (ii) снижение уровня повреждения ДНК, определяемое по уровню белка 53BP1 и фосфорилированной формы гистона гамма-H2AX, и (iii) снижение уровня маркеров стареющих клеток, измеряемое по уровню экспрессии металлопротеазы MMP13, белка *Il-6* и фермента β -галактозидазы (Рис. 3). Кроме того, наблюдалось восстановление реакции на стресс, оцененной на примере р53-опосредованного противоопухолевого каскада. Аналогичные результаты наблюдались на культивируемых нормальных фибробластах грызунов и человека на поздних пассажах, что указывало на то, что эффективность экспрессии короткими циклами не ограничивается перепрограммированием возраста клеток у мышей с прогерией.

Было сделано два вывода на основе исследований фибробластов мышей LAKI после прекращения в них экспрессии факторов перепрограммирования OSKM. Во-первых, было показано, что признаки клеточного старения вновь проявляются, но их можно обратить вспять, если повторно провести индукцию экспрессии OSKM факторов. Циклическая экспрессия OSKM поддерживала обращение вспять возрастных фенотипов. Во-вторых, эпигенетические изменения являются вероятной причиной старения, по крайней мере, *in vitro*, поскольку введение ингибитора гистона лизинметилтрансферазы – хетоцина устраняет эффект циклической экспрессии в фибробластах LAKI. Циклический режим экспрессии OSKM был далее использован *in vivo* с экспрессией в течение 2 дней и без экспрессии в течение 5 дней. Этот цикл можно повторять неограниченное количество раз. Применение циклической экспрессии OSKM факторов у мышей LAKI имело поразительный эффект. Помимо восстановления признаков, связанных со старением, наблюдалось значительное увеличение медианной и максимальной продолжительности жизни ([39]; Рис. 3). У стареющих мышей дикого типа циклическая экспрессия факторов перепрограммирования усиливала регенеративную способность β -клеток поджелудочной железы и клеток-сателлитов скелетных мышц после химического повреждения (Рис. 3). Рост тератом или увеличение смертности в условия *in vivo* не наблюдались. «Частичное перепрограммирование» не привело ни к потере маркеров дифференцировки тканей, ни к появлению такого маркера плюрипотентности как Nanog, что свидетельствовало о возможности перепрограммирования возраста *in vivo* без процесса перепрограммирования развития.

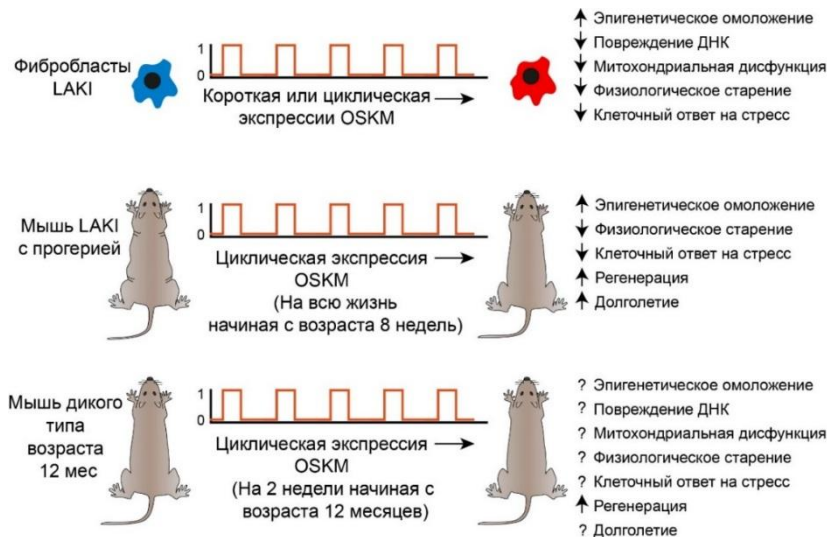


Рисунок 3 - Перепрограммирование возраста *in vivo*. Схема эксперимента, проведенного Окампо и его коллегами в 2016 году [39]

Верхний ряд: Экспрессия факторов перепрограммирования OSKM короткими или двухдневными циклами с пятидневным перерывом в фибробластах мышей линии LAK1 с прогерией (показано синим цветом) приводит к эпигенетическому омоложению, снижению уровня повреждения ДНК, уровня маркеров клеточного старения, митохондриальной дисфункции и клеточного ответа на стресс. Первые четыре характеристики являются известными маркерами старения [9]. Фибробласты полученные из мышей LAK1 с прогерией с использованием перепрограммирования возраста, отмечены на схеме красным цветом. Аналогичные результаты были получены и у фибробластов стареющих мышей дикого типа и человека.

Средний ряд: Циклическая экспрессия факторов перепрограммирования в клетках мышей LAK1 с прогерией вызывает снижение уровня повреждения ДНК, признаков старения, клеточного ответа на стресс и приводит к эпигенетическому омоложению. У таких мышей также наблюдалось обновление клеток-сателлитов в мышцах после химического повреждения. Помимо этого, увеличивалась медианная и максимальная продолжительность жизни мышей.

Нижний ряд: Циклическая экспрессия факторов перепрограммирования OSKM у мышей дикого типа возрастом 12 месяцев вызывала регенерацию β -клеток в поджелудочной железе и клеток-сателлитов мышц после химического повреждения. Остальные параметры в этом эксперименте не исследовались, поэтому отмечены на схеме вопросительными знаками. Стрелка вверх означает увеличение, а стрелка вниз – уменьшение того или иного параметра в результате циклической экспрессии факторов перепрограммирования OSKM.

2. Основные вопросы касательно перепрограммирования возраста

В исследованиях *in silico* [37,41] подробно исследуется тема перепрограммирования возраста *in vitro* и поднимаются три разных вопроса. Во-первых, имеют ли другие признаки старения схожую с перепрограммированием eAge кинетику? Во-вторых, существует ли «критическая зона», в которой перепрограммирование возрастных признаков имеет

оптимальное отделение от перепрограммирования развития? Идентификация такой зоны позволила бы разработать оптимизированные для перепрограммирования возраста режимы без дифференцировки, которая в свою очередь может увеличить риск тератом, образуемые из-за неограниченной экспрессии факторов перепрограммирования *in vivo* [17,18,42]. Наконец, третий вопрос – является ли кинетика перепрограммирования возраста одинаковой для всех типов клеток? Если нет, то время, продолжительность и уровни факторов перепрограммирования должны быть адаптированы для разных типов клеток, особенно *in vivo*, чтобы обеспечить эффективное перепрограммирование возраста.

Частичный ответ на первый вопрос был получен в результате экспериментов *in silico* [37]. Данные экспериментов показали, что маркер старения, такой как белок-ингибитор клеточного цикла p21^{CDP1} (CDKN1A), продемонстрировал повышение экспрессии, а также достиг плато в промежутке с 7 по 15 день (Рис. 4А). Данный профайл экспрессии совпадал с тремя кластерами экспрессии генов специфичных для фибробластов (Рис. 4А). По прошествии 15 дней уровень экспрессии маркеров старения снизился достигая минимума примерно в то же время, когда происходит потеря дифференцировки. Данный результат может стать положительным для перепрограммирования возраста, поскольку известно, что экспрессия p21 блокирует индукцию iPS клеток [43]. Тем самым задерживая потерю дифференцировки, но при этом не влияя на устойчивое снижение эпигенетического возраста eAge [37]. Как следствие, увеличение продолжительности экспрессии p21 после ввода факторов перепрограммирования iPS может усилить эффект перепрограммирования возраста остальных признаков старения. Однако увеличение продолжительности экспрессии ингибиторов клеточного цикла будет препятствовать росту клеток, необходимых для создания популяции клеток для трансплантации.

Основополагающим принципом метода перепрограммирования возраста является его многоуровневость, что подразумевает собой

возможность регулирования на каждом уровне независимо друг от друга [44]. Известно, что при отсутствии белка p21 старения можно избежать. При этом дифференцированный фенотип человеческих фибробластов остается неизменным [45]. Тем самым, это позволит генерировать большое количество клеток после перепрограммирования возраста. Таким образом, сочетание регулируемой экспрессии iPS факторов перепрограммирования с контролируемой манипуляцией белков-ингибиторов клеточного цикла даст возможность увеличить число перепрограммированных старых клеток в условиях *in vitro*.

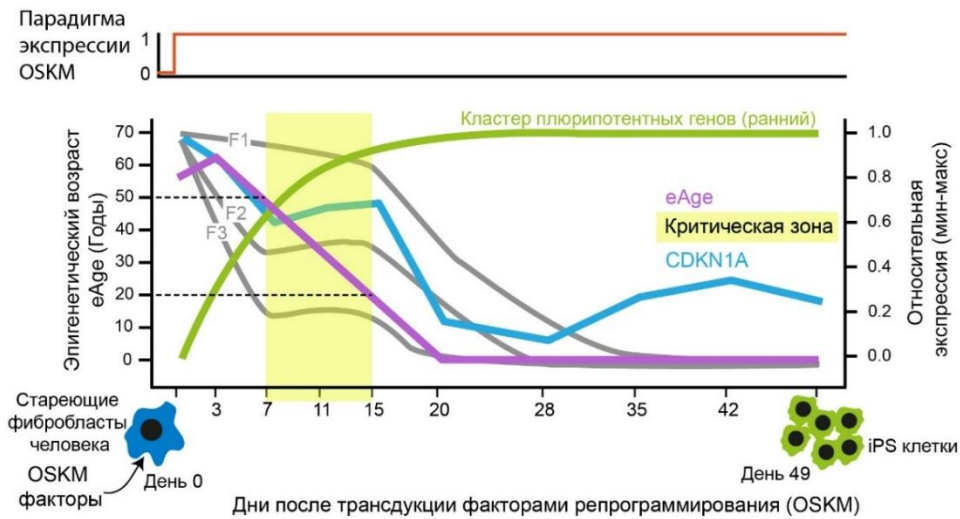
Чтобы определить «критическую зону» для оптимального перепрограммирования возраста, мы применили подход, описав сначала потенциальные контуры «критического окна», в котором происходит перепрограммирование возраста. «Критическая зона» может представлять собой период с 7-го по 15-й день после введения iPS факторов перепрограммирования в фибробластах человека [46]. Существуют три доказательства, поддерживающие это утверждение. Во-первых, дни 7-15 пересекаются с плато в фибробласт-специфической экспрессии, в то время как происходит равномерное снижение eAge (Рис. 4А; [37]). Во-вторых, эпигенетическое омоложение подвижности HP1 β происходит в этой зоне на 9-й день [22]. В-третьих, изучение индукции iPS-клеток выявило фазы «эпигенетической нестабильности» или так называемых «неопределенных состояний», находящиеся между дифференцированным фенотипом и фенотипом эмбриональных стволовых клеток, которые длятся примерно от 7 до 15 дней после введения факторов перепрограммирования iPS-клеток [19,47,48]. Крайние точки «критической зоны» соответствуют возрасту eAge 50 (7-й день) и 20 (15-й день) (выделено желтой полосой на Рис. 4А). Стоит отметить, что 15-й день близок к eAge \sim 20, ниже которого эпигенетические часы «тикают» быстрее [23]. Соответственно, из-за увеличения скорости, когда значение eAge опускается ниже критической зоны (eAge \sim 20), есть высокая вероятность необратимого коллапса eAge до нуля, что является характерным для полностью дифференцированных iPS-клеток [23]. Достижение нулевой точки вероятно способствует прохождению клеток через «точку невозвращения» к состоянию плюрипотентных стволовых клеток [48].

В связи с этим, мы предполагаем, что альтернативная парадигма циклической экспрессии перепрограммирующих факторов iPS [39] может быть использована для отсрочки де-дифференцирования и продлить период, в котором может выполняться перепрограммирование возраста. Экспериментально это может быть достигнуто путем поддержания eAge

выше или внутри «критической зоны», которая находится между eAge 50 и 20 (желтая полоса на Рисунок 4В).

Прямые экспериментальные доказательства специфических различий в типе клеток в кинетике возрастного перепрограммирования отсутствуют. Некоторые косвенные доказательства могут быть найдены в исследовании «прерванного перепрограммирования», в котором использовалась докс-индуцированная система для индукции клеток-предшественников (iPL) из клеток Клара из легких (клетки Club-iPL [49]). Следует проявлять осторожность при интерпретации этих данных, т.к. на настоящий момент не были проведены измерения eAge клеток Club и полученных из них докс-индуцированных клеток Club-iPL. Прерванное перепрограммирование занимает недели для генерации клеток Club-iPL, тогда как перепрограммирование возраста фибробластов человека измеряется в днях (Рисунок 4А). Что указывает на возможность существования связи между типом клеток и кинетикой перепрограммирования возраста. Нативные клетки Club имеют ограниченную пролиферативную способность и поэтому мало пригодны в экспериментах по трансплантации. Напротив, клетки Club-iPL продуцируются в больших количествах после трехнедельной экспрессии факторов перепрограммирования iPS, что представляет собой продолжительный период, близкий к четырем неделям, необходимый для индукции генов, связанных с iPS (например, Nanog; [49]). Клетки Club-iPL не похожи ни на какие известные предшественники, но как только экспрессия факторов перепрограммирования прекращается, клетки Club-iPL становятся фенотипически идентичными нативным клеткам Club и могут быть использованы для экспериментов по приживлению на модели мышинного муковисцидоза. В совокупности, эти данные указывают на то, что клетки Club-iPL могут быть уникальным типом клеток, индукция которых требует некоторой степени де-дифференцировки. Было высказано предположение, что ограниченная де-дифференцировка может потребоваться для перепрограммирования возраста [19,20], особенно в клетках, невосприимчивым перепрограммированию возраста. Главное, чтобы после прекращения перепрограммирования функции специализированных клеток были сохранены. Степень, в которой клетка может быть де-дифференцирована, при этом все еще будучи способной вернуться к своему первоначальному фенотипу, также может зависеть от типа клетки (Рисунок 5).

A



B

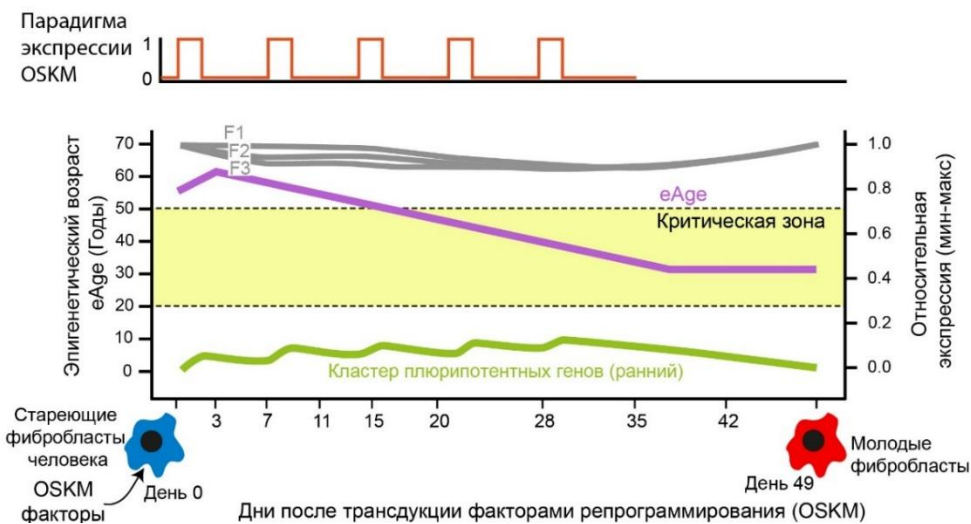


Рисунок 4 - Сохранение eAge в пределах «критической зоны» задерживает де-дифференцировку, тем самым препятствуя перепрограммированию развития и расширяет область, благоприятную для перепрограммирования возраста

A. Традиционная концепция получения iPS клеток характеризуется экзогенной экспрессией факторов перепрограммирования OSKM после трансдукции с помощью вируса. Экзогенная экспрессия окончательно переходит в эндогенную экспрессию OSKM после того, как клетки переводят в среду эмбриональных стволовых клеток. На рисунке показаны профили экспрессии трех кластеров фибробласт специфичных генов (F1, F2 и F3), белка-ингибитора клеточного цикла p21 (CDKN1A) и начальная волна профиля экспрессии генов плюрипотентности. Профили экспрессии F1-F3 и p21 (CDKN1A) выходят на плато в промежутке с 7 по 15 день, который мы назвали «критическая зона». Эта зона выделена желтым цветом на рисунке. Ее границы проходят через отметки эпигенетического возраста eAge от 50 до 20 (пунктирная линия) (взято с изменениями из [44]).

B. Концепция циклической экспрессии iPS [39] характеризуется всплесками экспрессии генов

факторов перепрограммирования iPS и продолжительными периодами когда экспрессия iPS прекращена. В условиях такой модели циклическая экспрессия генов iPS факторов экспрессии генов приводит к плавному понижению эпигенетического возраста eAge в пределах «критической зоны». По сравнению с Рисунком 1A в группе ранних генов плюрипотентности наблюдается низкий уровень экспрессии, в то время как в группах генов F1-F3 фибробластов уровень остается повышенным. В таком случае де-дифференцировка приостанавливается, что дает более продолжительный интервал времени, в пределах которого может происходить перепрограммирование возраста. Применяя такой подход к мышам с прогерией, удалось перепрограммировать следующие 4 признака старения: эпигенетические модификации, клеточное старение, повреждения ДНК и митохондриальную дисфункцию [39].

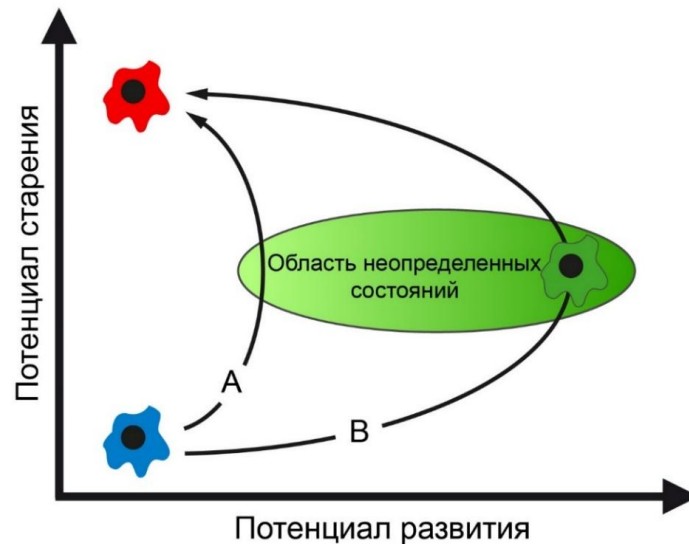


Рисунок 5 - Кинетика перепрограммирования возраста может зависеть от типа клеток и иметь ограниченную степень де-дифференцировки.

(А) Факторы перепрограммирования iPS (OSKM) вводятся в старую клетку (показано синим цветом), которая проходит короткий путь через зону нестабильности, пересекаясь с так называемой областью «неопределенных состояний» [48]. Старая клетка проходит через перепрограммирование возраста и вновь приобретает потенциал старения (клетка красного цвета). Выбрав короткий путь, клетка не подвергается де-дифференцировке и сохраняет свои специализированные функции на протяжении всего процесса.

(В) Старая клетка (показано синим цветом) другого типа клеток проходит более длинный путь через зону нестабильности, потому что кинетика перепрограммирования возраста для этого типа клеток идет медленнее. Также может потребоваться ограниченная степень де-дифференцировки (показано зеленым цветом), но клетка вернется к своему специализированному фенотипу (показано

красным цветом) после выключения факторов перепрограммирования. Примером может служить перепрограммирование возраста клеток Club по более длинному пути и прохождении через де-дифференцированное состояние, представленное клетками Club-iPL [49]. Взято и модифицировано из [19].

ВЫВОДЫ: Перепрограммирование ядра с помощью технологий SCNT и iPS в настоящее время воспринимается как непрерывный процесс, посредством которого специализированная клетка вновь приобретает потенциал развития и старения [50,51] (Вставка 1). Возможно, потребуется пересмотреть данную точку зрения в связи с наличием доказательств того, что перепрограммирование ядра является многослойным процессом и составляющие его компоненты могут быть разделены экспериментально (Рисунок 6).



Рисунок 6 - Перепрограммирование ядра как многостадийный процесс.

Перепрограммирование ядра можно разделить на два процесса: в первом перепрограммируют возраст клетки, во втором - развитие клетки. Процесс перепрограммирования зрелых клеток имеет несколько составляющих, главными из которых являются 9 признаков старения [9]. Жирным шрифтом выделены те признаки, которые были успешно перепрограммированы экспериментально. К

ним относятся эпигенетическое омоложение [22,37,39], повреждение ДНК [39], клеточное старение [39] и митохондриальная дисфункция [39]. Остается рассмотреть, могут ли другие признаки (выделено серым цветом) перепрограммироваться в зрелом состоянии клетки без перепрограммирования развития. Перепрограммирование развития также изображено многослойным процессом, состоящим из

множества различных путей развития (от 1 до n), которые могут быть перепрограммированы независимо друг от друга. По сути, многоуровневая природа перепрограммирования ядер отражает ограничения потенциала развития и старения, наблюдаемое при переходе от состояния яйца к взрослому и старому состоянию: каждое ограничение должно быть перепрограммировано для повторного приобретения ядром того потенциала, который когда-то был ему присущ.

Существуют значительные доказательства в поддержку разделения перепрограммирования ядра на перепрограммирование возраста и развития, как и первоначально предполагалось [20,52–55,46,56–61]. В частности, динамика перепрограммирования возраста и развития показывает, что их кинетика весьма различается. Измерения с помощью eAge показали, что перепрограммирование возраста завершается задолго до потери соматической идентичности, которая возникает в результате перепрограммирования развития (Рис. 2В и С). Кроме того, молекулярные признаки старения могут быть перепрограммированы по возрасту (омоложение без де-дифференцировки; Вставка 1), как наблюдалось при эпигенетическом омоложении [22,37,39], уменьшении повреждения ДНК и клеточного старения [39] и уменьшении дисфункции митохондрий [39] (Рис. 2 и 3). Будущие исследования определят возможность омоложения других признаков старения. Тем самым перепрограммирование возраста сможет стать независимым и экспериментально отделимым от перепрограммирования развития. Также будет весьма интересно узнать могут ли признаки старения быть перепрограммированы независимо друг от друга.

Перепрограммирование возраста имеет ряд преимуществ перед современной регенеративной терапией [19], в том числе и прямое перепрограммирование, при котором происходит транс-дифференцировка фибробластов в клетки другого типа без прохождения через эмбриональную стадию и репрограммирования признаков старения [62,63]. Иными словами, перепрограммирование возраста позволяет генерировать омоложенные клетки для регенеративной терапии без прохождения цикла повторной дифференцировки [19] и даже использовать данные технологии в исследованиях по регенерации [64–66]. Тем не менее, требуется некоторое время до того момента пока перепрограммирование возраста можно рассматривать как жизнеспособную альтернативу разрабатываемых в настоящее время клеточным терапиям iPS и NT-ES. Исследования по «прерванному перепрограммированию» показали перспективу в использовании заместительной клеточной терапии у мышей, хотя степень омоложения приживленных клеток не была определена [49] (Рис. 5). Исследование с использованием мезенхимальных стромальных клеток (МСК) показало, что прерванное перепрограммирование не омолаживает МСК, хотя среди предостережений этого исследования была указана *inter alia*, неконтролируемая гетерогенная экспрессия факторов перепрограммирования из эписомальных векторов [67]. Перепрограммирование возраста *in vivo*, скорее всего, будет обусловлено разработкой эффективных методов доставки факторов перепрограммирования в места травм или

заболеваний. Небольшие молекулы, которые могут заменить классические продукты генов перепрограммирования [68–70], будут в авангарде исследований *in vivo* из-за свободного пересечения клеточных мембран. Адаптация химической природы, времени и количества факторов перепрограммирования также может добавить дополнительное преимущество, заключающееся в том, чтобы избежать развития тератом, которые могут возникнуть в результате неограниченной экспрессии классических факторов перепрограммирования iPS *in vivo* [17,18]. Все это цели на будущее. С таким темпом развития исследований, пройдет немного времени, прежде чем появятся признаки того, что они могут быть достигнуты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Briggs, R., and King, T.J. (1952). Transplantation of living nuclei from blastula cells into enucleated frogs' eggs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 38, 455–463. 10.1073/pnas.38.5.455.
- 2 Gurdon, J.B. (1962). Adult frogs derived from the nuclei of single somatic cells. *Developmental Biology* 4, 256–273. 10.1016/0012-1606(62)90043-X.
- 3 Wilmut, I., Schnieke, A.E., McWhir, J., Kind, A.J., and Campbell, K.H.S. (1997). Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 385, 810–813. 10.1038/385810a0.
- 4 Mizutani, E., Ono, T., Li, C., Maki-Suetsugu, R., and Wakayama, T. (2008). Propagation of senescent mice using nuclear transfer embryonic stem cell lines. *genesis* 46, 478–483. 10.1002/dvg.20420.
- 5 Wakayama, S., Mizutani, E., and Wakayama, T. (2010). Production of Cloned Mice from Somatic Cells, ES Cells, and Frozen Bodies. In *Methods in Enzymology* (Elsevier), pp. 151–169. 10.1016/S0076-6879(10)76009-2.
- 6 Dimos, J.T., Rodolfa, K.T., Niakan, K.K., Weisenthal, L.M., Mitsumoto, H., Chung, W., Croft, G.F., Saphier, G., Leibel, R., Golland, R., et al. (2008). Induced Pluripotent Stem Cells Generated from Patients with ALS Can Be Differentiated into Motor Neurons. *Science* 321, 1218–1221. 10.1126/science.1158799.
- 7 Takahashi, K., and Yamanaka, S. (2006). Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell* 126, 663–676. 10.1016/j.cell.2006.07.024.
- 8 Lapasset, L., Milhavel, O., Prieur, A., Besnard, E., Babled, A., Ait-Hamou, N., Leschik, J., Pellestor, F., Ramirez, J.-M., De Vos, J., et al. (2011). Rejuvenating senescent and centenarian human cells by reprogramming through the pluripotent state. *Genes Dev.* 25, 2248–2253. 10.1101/gad.173922.111.
- 9 López-Otín, C., Blasco, M.A., Partridge, L., Serrano, M., and Kroemer, G. (2013). The Hallmarks of Aging. *Cell* 153, 1194–1217. 10.1016/j.cell.2013.05.039.
- 10 López-Otín, C., Blasco, M.A., Partridge, L., Serrano, M., and Kroemer, G. (2023). Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell* 186, 243–278. 10.1016/j.cell.2022.11.001.
- 11 Marion, R.M., Strati, K., Li, H., Tejera, A., Schoeftner, S., Ortega, S., Serrano, M., and Blasco, M.A. (2009). Telomeres Acquire Embryonic Stem Cell Characteristics in Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell Stem Cell* 4, 141–154. 10.1016/j.stem.2008.12.010.
- 12 Schaezlein, S., Lucas-Hahn, A., Lemme, E., Kues, W.A., Dorsch, M., Manns, M.P., Niemann, H., and Rudolph, K.L. (2004). Telomere length is reset during early mammalian

- embryogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* *101*, 8034–8038. 10.1073/pnas.0402400101.
- 13 Liu, L., Bailey, S.M., Okuka, M., Muñoz, P., Li, C., Zhou, L., Wu, C., Czerwiec, E., Sandler, L., Seyfang, A., *et al.* (2007). Telomere lengthening early in development. *Nat Cell Biol* *9*, 1436–1441. 10.1038/ncb1664.
- 14 Marión, R.M., Strati, K., Li, H., Murga, M., Blanco, R., Ortega, S., Fernandez-Capetillo, O., Serrano, M., and Blasco, M.A. (2009). A p53-mediated DNA damage response limits reprogramming to ensure iPS cell genomic integrity. *Nature* *460*, 1149–1153. 10.1038/nature08287.
- 15 Suhr, S.T., Chang, E.A., Tjong, J., Alcasid, N., Perkins, G.A., Goissis, M.D., Ellisman, M.H., Perez, G.I., and Cibelli, J.B. (2010). Mitochondrial Rejuvenation After Induced Pluripotency. *PLoS ONE* *5*, e14095. 10.1371/journal.pone.0014095.
- 16 Herberts, C.A., Kwa, M.S., and Hermesen, H.P. (2011). Risk factors in the development of stem cell therapy. *J Transl Med* *9*, 29. 10.1186/1479-5876-9-29.
- 17 Abad, M., Mosteiro, L., Pantoja, C., Cañamero, M., Rayon, T., Ors, I., Graña, O., Megías, D., Domínguez, O., Martínez, D., *et al.* (2013). Reprogramming in vivo produces teratomas and iPS cells with totipotency features. *Nature* *502*, 340–345. 10.1038/nature12586.
- 18 Ohnishi, K., Semi, K., Yamamoto, T., Shimizu, M., Tanaka, A., Mitsunaga, K., Okita, K., Osafune, K., Arioka, Y., Maeda, T., *et al.* (2014). Premature Termination of Reprogramming In Vivo Leads to Cancer Development through Altered Epigenetic Regulation. *Cell* *156*, 663–677. 10.1016/j.cell.2014.01.005.
- 19 Manukyan, M., and Singh, P.B. (2012). Epigenetic rejuvenation. *Genes to Cells* *17*, 337–343. 10.1111/j.1365-2443.2012.01595.x.
- 20 Singh, P.B., and Zacouto, F. (2010). Nuclear reprogramming and epigenetic rejuvenation. *J Biosci* *35*, 315–319. 10.1007/s12038-010-0034-2.
- 21 Singh, P.B., and Zhakupova, A. (2022). Age reprogramming: cell rejuvenation by partial reprogramming. *Development* *149*, dev200755. 10.1242/dev.200755.
- 22 Manukyan, M., and Singh, P.B. (2014). Epigenome rejuvenation: HP1 β mobility as a measure of pluripotent and senescent chromatin ground states. *Sci Rep* *4*, 4789. 10.1038/srep04789.
- 23 Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology* *14*, R115. 10.1186/gb-2013-14-10-r115.
- 24 Armstrong, N.J., Mather, K.A., Thalamuthu, A., Wright, M.J., Trollor, J.N., Ames, D., Brodaty, H., Schofield, P.R., Sachdev, P.S., and Kwok, J.B. (2017). Aging, exceptional longevity and comparisons of the Hannum and Horvath epigenetic clocks. *Epigenomics* *9*, 689–700. 10.2217/epi-2016-0179.
- 25 Vanyushin, B.F., Nemirovsky, L.E., Klimenko, V.V., Vasiliev, V.K., and Belozersky, A.N. (1973). The 5-methylcytosine in DNA of rats. Tissue and age specificity and the changes induced by hydrocortisone and other agents. *Gerontologia* *19*, 138–152.
- 26 Jung, M., and Pfeifer, G.P. (2015). Aging and DNA methylation. *BMC Biol* *13*, 7. 10.1186/s12915-015-0118-4.
- 27 Bell, C.G., Lowe, R., Adams, P.D., Baccarelli, A.A., Beck, S., Bell, J.T., Christensen, B.C., Gladyshev, V.N., Heijmans, B.T., Horvath, S., *et al.* (2019). DNA methylation aging clocks: challenges and recommendations. *Genome Biol* *20*, 249. 10.1186/s13059-019-1824-y.
- 28 Mendelsohn, A.R., and Larrick, J.W. (2019). Epigenetic Age Reversal by Cell-Extrinsic and Cell-Intrinsic Means. *Rejuvenation Research* *22*, 439–446. 10.1089/rej.2019.2271.
- 29 Bogdanović, O., Smits, A.H., de la Calle Mustienes, E., Tena, J.J., Ford, E., Williams, R., Senanayake, U., Schultz, M.D., Hontelez, S., van Kruijsbergen, I., *et al.* (2016). Active DNA demethylation at enhancers during the vertebrate phylogenetic period. *Nat Genet* *48*, 417–426. 10.1038/ng.3522.
- 30 Field, A.E., Robertson, N.A., Wang, T., Havas, A., Ideker, T., and Adams, P.D. (2018). DNA Methylation Clocks in Aging: Categories, Causes, and Consequences. *Molecular Cell* *71*, 882–895. 10.1016/j.molcel.2018.08.008.
- 31 Unnikrishnan, A., Freeman, W.M., Jackson, J., Wren, J.D., Porter, H., and Richardson, A. (2019). The role of DNA methylation in epigenetics of aging. *Pharmacology & Therapeutics* *195*, 172–185. 10.1016/j.pharmthera.2018.11.001.
- 32 Hannum, G., Guinney, J., Zhao, L., Zhang, L., Hughes, G., Sada, S., Klotzle, B., Bibikova, M., Fan, J.-B., Gao, Y., *et al.* (2013). Genome-wide Methylation Profiles Reveal Quantitative Views of Human Aging Rates. *Molecular Cell* *49*, 359–367. 10.1016/j.molcel.2012.10.016.
- 33 Lu, A.T., Fei, Z., Haghani, A., Robeck, T.R., Zoller, J.A., Li, C.Z., Lowe, R., Yan, Q., Zhang, J., Vu, H., *et al.* (2023). Universal DNA methylation age across mammalian tissues. *Nat Aging*. 10.1038/s43587-023-00462-6.
- 34 Horvath, S., and Raj, K. (2018). DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet* *19*, 371–384. 10.1038/s41576-018-0004-3.
- 35 Gibbs, W.W. (2014). Biomarkers and ageing: The clock-watcher. *Nature* *508*, 168–170. 10.1038/508168a.
- 36 Gladyshev, V.N. (2021). The Ground Zero of Organismal Life and Aging. *Trends in Molecular Medicine* *27*, 11–19. 10.1016/j.molmed.2020.08.012.
- 37 Olova, N., Simpson, D.J., Marioni, R.E., and Chandra, T. (2019). Partial reprogramming induces a steady decline in epigenetic age before loss of somatic identity. *Aging Cell* *18*, e12877. 10.1111/accel.12877.
- 38 Ohnuki, M., Tanabe, K., Sutou, K., Teramoto, I., Sawamura, Y., Narita, M., Nakamura, M., Tokunaga, Y., Nakamura, M., Watanabe, A., *et al.* (2014). Dynamic regulation of human endogenous retroviruses mediates factor-induced reprogramming and differentiation potential. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* *111*, 12426–12431. 10.1073/pnas.1413299111.
- 39 Ocampo, A., Reddy, P., Martinez-Redondo, P., Platero-Luengo, A., Hatanaka, F., Hishida, T., Li, M., Lam, D., Kurita, M., Beyret, E., *et al.* (2016). In Vivo Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming. *Cell* *167*, 1719–1733.e12. 10.1016/j.cell.2016.11.052.
- 40 Scaffidi, P., and Misteli, T. (2005). Reversal of the cellular phenotype in the premature aging disease Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nat Med* *11*, 440–445. 10.1038/nm1204.
- 41 Simpson, D.J., Olova, N.N., and Chandra, T. (2021). Cellular reprogramming and epigenetic rejuvenation. *Clin Epigenet* *13*, 170. 10.1186/s13148-021-01158-7.
- 42 Parras, A., Vélchez-Acosta, A., Desdín-Micó, G., Mrabti, C., Rechsteiner, C., Battiston, F., Branchina, C., Pérez, K., Sempoux, C., and Ocampo, A. (2022). In vivo reprogramming leads to premature death due to hepatic and intestinal failure. *bioRxiv*, 2022.05.27.493700. 10.1101/2022.05.27.493700.
- 43 Hong, H., Takahashi, K., Ichisaka, T., Aoi, T., Kanagawa, O., Nakagawa, M., Okita, K., and Yamanaka, S. (2009). Suppression of induced pluripotent stem cell generation

- by the p53-p21 pathway. *Nature* **460**, 1132–1135. 10.1038/nature08235.
- 44 Singh, P.B., and Newman, A.G. (2018). Age reprogramming and epigenetic rejuvenation. *Epigenetics & Chromatin* **11**, 73. 10.1186/s13072-018-0244-7.
- 45 Brown, J.P., Wei, W., and Sedivy, J.M. (1997). Bypass of Senescence After Disruption of p21^{CIP1/WAF1} Gene in Normal Diploid Human Fibroblasts. *Science* **277**, 831–834. 10.1126/science.277.5327.831.
- 46 Gill, D., Parry, A., Santos, F., Okkenhaug, H., Todd, C.D., Hernando-Herraez, I., Stubbs, T.M., Milagre, I., and Reik, W. (2022). Multi-omic rejuvenation of human cells by maturation phase transient reprogramming. *eLife* **11**, e71624. 10.7554/eLife.71624.
- 47 Efe, J.A., Hilcove, S., Kim, J., Zhou, H., Ouyang, K., Wang, G., Chen, J., and Ding, S. (2011). Conversion of mouse fibroblasts into cardiomyocytes using a direct reprogramming strategy. *Nat Cell Biol* **13**, 215–222. 10.1038/ncb2164.
- 48 Nagy, A., and Nagy, K. (2010). The mysteries of induced pluripotency: where will they lead? *Nat Methods* **7**, 22–24. 10.1038/nmeth.f.292.
- 49 Guo, L., Karoubi, G., Duchesneau, P., Shutova, M.V., Sung, H.-K., Tonge, P., Bear, C., Rogers, I., Nagy, A., and Waddell, T.K. (2017). Generation of Induced Progenitor-like Cells from Mature Epithelial Cells Using Interrupted Reprogramming. *Stem Cell Reports* **9**, 1780–1795. 10.1016/j.stemcr.2017.10.022.
- 50 Gurdon, J.B., and Melton, D.A. (2008). Nuclear Reprogramming in Cells. *Science* **322**, 1811–1815. 10.1126/science.1160810.
- 51 Yamanaka, S., and Blau, H.M. (2010). Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. *Nature* **465**, 704–712. 10.1038/nature09229.
- 52 Sarkar, T.J., Quarta, M., Mukherjee, S., Colville, A., Paine, P., Doan, L., Tran, C.M., Chu, C.R., Horvath, S., Qi, L.S., *et al.* (2020). Transient non-integrative expression of nuclear reprogramming factors promotes multifaceted amelioration of aging in human cells. *Nat Commun* **11**, 1545. 10.1038/s41467-020-15174-3.
- 53 Lu, Y., Brommer, B., Tian, X., Krishnan, A., Meer, M., Wang, C., Vera, D.L., Zeng, Q., Yu, D., Bonkowski, M.S., *et al.* (2020). Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature* **588**, 124–129. 10.1038/s41586-020-2975-4.
- 54 Rodríguez-Matellán, A., Alcazar, N., Hernández, F., Serrano, M., and Ávila, J. (2020). In Vivo Reprogramming Ameliorates Aging Features in Dentate Gyrus Cells and Improves Memory in Mice. *Stem Cell Reports* **15**, 1056–1066. 10.1016/j.stemcr.2020.09.010.
- 55 Shahini, A., Rajabian, N., Choudhury, D., Shahini, S., Vydiam, K., Nguyen, T., Kulczyk, J., Santarelli, T., Ikhapoh, I., Zhang, Y., *et al.* (2021). Ameliorating the hallmarks of cellular senescence in skeletal muscle myogenic progenitors in vitro and in vivo. *Sci. Adv.* **7**, eabe5671. 10.1126/sciadv.abe5671.
- 56 Browder, K.C., Reddy, P., Yamamoto, M., Haghani, A., Guillen, I.G., Sahu, S., Wang, C., Luque, Y., Prieto, J., Shi, L., *et al.* (2022). In vivo partial reprogramming alters age-associated molecular changes during physiological aging in mice. *Nat Aging* **2**, 243–253. 10.1038/s43587-022-00183-2.
- 57 Chondronasiou, D., Gill, D., Mosteiro, L., Urduinguio, R.G., Berenguer-Llargo, A., Aguilera, M., Durand, S., Arahamian, F., Nirmalathasan, N., Abad, M., *et al.* (2022). Multi-omic rejuvenation of naturally aged tissues by a single cycle of transient reprogramming. *Aging Cell* **21**. 10.1111/accel.13578.
- 58 Roux, A.E., Zhang, C., Paw, J., Zavala-Solorio, J., Malahias, E., Vijay, T., Kolumam, G., Kenyon, C., and Kimmel, J.C. (2022). Diverse partial reprogramming strategies restore youthful gene expression and transiently suppress cell identity. *Cell Systems* **13**, 574–587.e11. 10.1016/j.cels.2022.05.002.
- 59 Cheng, F., Wang, C., Ji, Y., Yang, B., Shu, J., Shi, K., Wang, L., Wang, S., Zhang, Y., Huang, X., *et al.* (2022). Partial reprogramming strategy for intervertebral disc rejuvenation by activating energy switch. *Aging Cell* **21**. 10.1111/accel.13577.
- 60 Alle, Q., Le Borgne, E., Bensadoun, P., Lemey, C., Béchir, N., Gabanou, M., Estermann, F., Bertrand-Gaday, C., Pessemeesse, L., Toupet, K., *et al.* (2022). A single short reprogramming early in life initiates and propagates an epigenetically related mechanism improving fitness and promoting an increased healthy lifespan. *Aging Cell* **21**, e13714. 10.1111/accel.13714.
- 61 Yang, J.-H., Hayano, M., Griffin, P.T., Amorim, J.A., Bonkowski, M.S., Apostolides, J.K., Salfati, E.L., Blanchette, M., Munding, E.M., Bhakta, M., *et al.* (2023). Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging. *Cell* **186**, 305–326.e27. 10.1016/j.cell.2022.12.027.
- 62 Tang, Y., Liu, M.-L., Zang, T., and Zhang, C.-L. (2017). Direct Reprogramming Rather than iPSC-Based Reprogramming Maintains Aging Hallmarks in Human Motor Neurons. *Front. Mol. Neurosci.* **10**, 359. 10.3389/fnmol.2017.00359.
- 63 Maza, I., Caspi, I., Zviran, A., Chomsky, E., Rais, Y., Viukov, S., Geula, S., Buenrostro, J.D., Weinberger, L., Krupalnik, V., *et al.* (2015). Transient acquisition of pluripotency during somatic cell transdifferentiation with iPSC reprogramming factors. *Nat Biotechnol* **33**, 769–774. 10.1038/nbt.3270.
- 64 Chen, Y., Lüttmann, F.F., Schoger, E., Schöler, H.R., Zelarayán, L.C., Kim, K.-P., Haigh, J.J., Kim, J., and Braun, T. (2021). Reversible reprogramming of cardiomyocytes to a fetal state drives heart regeneration in mice. *Science* **373**, 1537–1540. 10.1126/science.abg5159.
- 65 Hishida, T., Yamamoto, M., Hishida-Nozaki, Y., Shao, C., Huang, L., Wang, C., Shojima, K., Xue, Y., Hang, Y., Shokhirev, M., *et al.* (2022). In vivo partial cellular reprogramming enhances liver plasticity and regeneration. *Cell Reports* **39**, 110730. 10.1016/j.celrep.2022.110730.
- 66 Wang, C., Rabadan Ros, R., Martinez-Redondo, P., Ma, Z., Shi, L., Xue, Y., Guillen-Guillen, I., Huang, L., Hishida, T., Liao, H.-K., *et al.* (2021). In vivo partial reprogramming of myofibers promotes muscle regeneration by remodeling the stem cell niche. *Nat Commun* **12**, 3094. 10.1038/s41467-021-23353-z.
- 67 Göbel, C., Goetzke, R., Eggermann, T., and Wagner, W. (2018). Interrupted reprogramming into induced pluripotent stem cells does not rejuvenate human mesenchymal stromal cells. *Sci Rep* **8**, 11676. 10.1038/s41598-018-30069-6.
- 68 Hou, P., Li, Y., Zhang, X., Liu, C., Guan, J., Li, H., Zhao, T., Ye, J., Yang, W., Liu, K., *et al.* (2013). Pluripotent Stem Cells Induced from Mouse Somatic Cells by Small-Molecule Compounds. *Science* **341**, 651–654. 10.1126/science.1239278.
- 69 Guan, J., Wang, G., Wang, J., Zhang, Z., Fu, Y., Cheng, L., Meng, G., Lyu, Y., Zhu, J., Li, Y., *et al.* (2022). Chemical reprogramming of human somatic cells to pluripotent stem cells. *Nature* **605**, 325–331. 10.1038/s41586-022-04593-5.
- 70 Yang, J.-H., Petty, C.A., Dixon-McDougall, T., Lopez, M.V., Tyshkovskiy, A., Maybury-Lewis, S., Tian, X., Ibrahim, N.,

Chen, Z., Griffin, P.T., *et al.* (2023). Chemically induced reprogramming to reverse cellular aging. *Aging* 15, 5966–5989. 10.18632/aging.204896.

REFERENCES

- 1 Briggs, R., and King, T.J. (1952). Transplantation of living nuclei from blastula cells into enucleated frogs' eggs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 38, 455–463. 10.1073/pnas.38.5.455.
- 2 Gurdon, J.B. (1962). Adult frogs derived from the nuclei of single somatic cells. *Developmental Biology* 4, 256–273. 10.1016/0012-1606(62)90043-X.
- 3 Wilmut, I., Schnieke, A.E., McWhir, J., Kind, A.J., and Campbell, K.H.S. (1997). Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 385, 810–813. 10.1038/385810a0.
- 4 Mizutani, E., Ono, T., Li, C., Maki-Suetsugu, R., and Wakayama, T. (2008). Propagation of senescent mice using nuclear transfer embryonic stem cell lines. *genesis* 46, 478–483. 10.1002/dvg.20420.
- 5 Wakayama, S., Mizutani, E., and Wakayama, T. (2010). Production of Cloned Mice from Somatic Cells, ES Cells, and Frozen Bodies. In *Methods in Enzymology* (Elsevier), pp. 151–169. 10.1016/S0076-6879(10)76009-2.
- 6 Dimos, J.T., Rodolfa, K.T., Niakan, K.K., Weisenthal, L.M., Mitsumoto, H., Chung, W., Croft, G.F., Saphier, G., Leibel, R., Golland, R., *et al.* (2008). Induced Pluripotent Stem Cells Generated from Patients with ALS Can Be Differentiated into Motor Neurons. *Science* 321, 1218–1221. 10.1126/science.1158799.
- 7 Takahashi, K., and Yamanaka, S. (2006). Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell* 126, 663–676. 10.1016/j.cell.2006.07.024.
- 8 Lapasset, L., Milhavel, O., Prieur, A., Besnard, E., Babled, A., Ait-Hamou, N., Leschik, J., Pellestor, F., Ramirez, J.-M., De Vos, J., *et al.* (2011). Rejuvenating senescent and centenarian human cells by reprogramming through the pluripotent state. *Genes Dev.* 25, 2248–2253. 10.1101/gad.173922.111.
- 9 López-Otín, C., Blasco, M.A., Partridge, L., Serrano, M., and Kroemer, G. (2013). The Hallmarks of Aging. *Cell* 153, 1194–1217. 10.1016/j.cell.2013.05.039.
- 10 López-Otín, C., Blasco, M.A., Partridge, L., Serrano, M., and Kroemer, G. (2023). Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell* 186, 243–278. 10.1016/j.cell.2022.11.001.
- 11 Marion, R.M., Strati, K., Li, H., Tejera, A., Schoeftner, S., Ortega, S., Serrano, M., and Blasco, M.A. (2009). Telomeres Acquire Embryonic Stem Cell Characteristics in Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell Stem Cell* 4, 141–154. 10.1016/j.stem.2008.12.010.
- 12 Schaetzlein, S., Lucas-Hahn, A., Lemme, E., Kues, W.A., Dorsch, M., Manns, M.P., Niemann, H., and Rudolph, K.L. (2004). Telomere length is reset during early mammalian embryogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101, 8034–8038. 10.1073/pnas.0402400101.
- 13 Liu, L., Bailey, S.M., Okuka, M., Muñoz, P., Li, C., Zhou, L., Wu, C., Czerwiec, E., Sandler, L., Seyfang, A., *et al.* (2007). Telomere lengthening early in development. *Nat Cell Biol* 9, 1436–1441. 10.1038/ncb1664.
- 14 Marión, R.M., Strati, K., Li, H., Murga, M., Blanco, R., Ortega, S., Fernandez-Capetillo, O., Serrano, M., and Blasco, M.A. (2009). A p53-mediated DNA damage response limits reprogramming to ensure iPS cell genomic integrity. *Nature* 460, 1149–1153. 10.1038/nature08287.
- 15 Suhr, S.T., Chang, E.A., Tjong, J., Alcasid, N., Perkins, G.A., Goissis, M.D., Ellisman, M.H., Perez, G.I., and Cibelli, J.B. (2010). Mitochondrial Rejuvenation After Induced Pluripotency. *PLoS ONE* 5, e14095. 10.1371/journal.pone.0014095.
- 16 Herberts, C.A., Kwa, M.S., and Hermsen, H.P. (2011). Risk factors in the development of stem cell therapy. *J Transl Med* 9, 29. 10.1186/1479-5876-9-29.
- 17 Abad, M., Mosteiro, L., Pantoja, C., Cañamero, M., Rayon, T., Ors, I., Graña, O., Megías, D., Domínguez, O., Martínez, D., *et al.* (2013). Reprogramming in vivo produces teratomas and iPS cells with totipotency features. *Nature* 502, 340–345. 10.1038/nature12586.
- 18 Ohnishi, K., Semi, K., Yamamoto, T., Shimizu, M., Tanaka, A., Mitsunaga, K., Okita, K., Osafune, K., Arioka, Y., Maeda, T., *et al.* (2014). Premature Termination of Reprogramming In Vivo Leads to Cancer Development through Altered Epigenetic Regulation. *Cell* 156, 663–677. 10.1016/j.cell.2014.01.005.
- 19 Manukyan, M., and Singh, P.B. (2012). Epigenetic rejuvenation. *Genes to Cells* 17, 337–343. 10.1111/j.1365-2443.2012.01595.x.
- 20 Singh, P.B., and Zacouto, F. (2010). Nuclear reprogramming and epigenetic rejuvenation. *J Biosci* 35, 315–319. 10.1007/s12038-010-0034-2.
- 21 Singh, P.B., and Zhakupova, A. (2022). Age reprogramming: cell rejuvenation by partial reprogramming. *Development* 149, dev200755. 10.1242/dev.200755.
- 22 Manukyan, M., and Singh, P.B. (2014). Epigenome rejuvenation: HP1 β mobility as a measure of pluripotent and senescent chromatin ground states. *Sci Rep* 4, 4789. 10.1038/srep04789.
- 23 Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology* 14, R115. 10.1186/gb-2013-14-10-r115.
- 24 Armstrong, N.J., Mather, K.A., Thalamuthu, A., Wright, M.J., Trollor, J.N., Ames, D., Brodaty, H., Schofield, P.R., Sachdev, P.S., and Kwok, J.B. (2017). Aging, exceptional longevity and comparisons of the Hannum and Horvath epigenetic clocks. *Epigenomics* 9, 689–700. 10.2217/epi-2016-0179.
- 25 Vanyushin, B.F., Nemirovsky, L.E., Klimenko, V.V., Vasiliev, V.K., and Belozersky, A.N. (1973). The 5-methylcytosine in DNA of rats. Tissue and age specificity and the changes induced by hydrocortisone and other agents. *Gerontologia* 19, 138–152.
- 26 Jung, M., and Pfeifer, G.P. (2015). Aging and DNA methylation. *BMC Biol* 13, 7. 10.1186/s12915-015-0118-4.
- 27 Bell, C.G., Lowe, R., Adams, P.D., Baccarelli, A.A., Beck, S., Bell, J.T., Christensen, B.C., Gladyshev, V.N., Heijmans, B.T., Horvath, S., *et al.* (2019). DNA methylation aging clocks: challenges and recommendations. *Genome Biol* 20, 249. 10.1186/s13059-019-1824-y.
- 28 Mendelsohn, A.R., and Larrick, J.W. (2019). Epigenetic Age Reversal by Cell-Extrinsic and Cell-Intrinsic Means. *Rejuvenation Research* 22, 439–446. 10.1089/rej.2019.2271.
- 29 Bogdanović, O., Smits, A.H., de la Calle Mustienes, E., Tena, J.J., Ford, E., Williams, R., Senanayake, U., Schultz, M.D., Hontelez, S., van Kruijsbergen, I., *et al.* (2016). Active DNA demethylation at enhancers during the vertebrate phylotypic period. *Nat Genet* 48, 417–426. 10.1038/ng.3522.
- 30 Field, A.E., Robertson, N.A., Wang, T., Havas, A., Ideker, T., and Adams, P.D. (2018). DNA Methylation Clocks in Aging: Categories, Causes, and Consequences. *Molecular Cell* 71, 882–895. 10.1016/j.molcel.2018.08.008.

- 31 Unnikrishnan, A., Freeman, W.M., Jackson, J., Wren, J.D., Porter, H., and Richardson, A. (2019). The role of DNA methylation in epigenetics of aging. *Pharmacology & Therapeutics* 195, 172–185. 10.1016/j.pharmthera.2018.11.001.
- 32 Hannum, G., Guinney, J., Zhao, L., Zhang, L., Hughes, G., Sada, S., Klotzle, B., Bibikova, M., Fan, J.-B., Gao, Y., *et al.* (2013). Genome-wide Methylation Profiles Reveal Quantitative Views of Human Aging Rates. *Molecular Cell* 49, 359–367. 10.1016/j.molcel.2012.10.016.
- 33 Lu, A.T., Fei, Z., Haghani, A., Robeck, T.R., Zoller, J.A., Li, C.Z., Lowe, R., Yan, Q., Zhang, J., Vu, H., *et al.* (2023). Universal DNA methylation age across mammalian tissues. *Nat Aging*. 10.1038/s43587-023-00462-6.
- 34 Horvath, S., and Raj, K. (2018). DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet* 19, 371–384. 10.1038/s41576-018-0004-3.
- 35 Gibbs, W.W. (2014). Biomarkers and ageing: The clock-watcher. *Nature* 508, 168–170. 10.1038/508168a.
- 36 Gladyshev, V.N. (2021). The Ground Zero of Organismal Life and Aging. *Trends in Molecular Medicine* 27, 11–19. 10.1016/j.molmed.2020.08.012.
- 37 Olova, N., Simpson, D.J., Marioni, R.E., and Chandra, T. (2019). Partial reprogramming induces a steady decline in epigenetic age before loss of somatic identity. *Aging Cell* 18, e12877. 10.1111/accel.12877.
- 38 Ohnuki, M., Tanabe, K., Sutou, K., Teramoto, I., Sawamura, Y., Narita, M., Nakamura, M., Tokunaga, Y., Nakamura, M., Watanabe, A., *et al.* (2014). Dynamic regulation of human endogenous retroviruses mediates factor-induced reprogramming and differentiation potential. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 111, 12426–12431. 10.1073/pnas.1413299111.
- 39 Ocampo, A., Reddy, P., Martinez-Redondo, P., Platero-Luengo, A., Hatanaka, F., Hishida, T., Li, M., Lam, D., Kurita, M., Beyret, E., *et al.* (2016). In Vivo Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming. *Cell* 167, 1719–1733.e12. 10.1016/j.cell.2016.11.052.
- 40 Scaffidi, P., and Misteli, T. (2005). Reversal of the cellular phenotype in the premature aging disease Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nat Med* 11, 440–445. 10.1038/nm1204.
- 41 Simpson, D.J., Olova, N.N., and Chandra, T. (2021). Cellular reprogramming and epigenetic rejuvenation. *Clin Epigenet* 13, 170. 10.1186/s13148-021-01158-7.
- 42 Parras, A., Vilchez-Acosta, A., Desdín-Micó, G., Mrabti, C., Rechsteiner, C., Battiston, F., Branchina, C., Pérez, K., Sempoux, C., and Ocampo, A. (2022). In vivo reprogramming leads to premature death due to hepatic and intestinal failure. *bioRxiv*, 2022.05.27.493700. 10.1101/2022.05.27.493700.
- 43 Hong, H., Takahashi, K., Ichisaka, T., Aoi, T., Kanagawa, O., Nakagawa, M., Okita, K., and Yamanaka, S. (2009). Suppression of induced pluripotent stem cell generation by the p53–p21 pathway. *Nature* 460, 1132–1135. 10.1038/nature08235.
- 44 Singh, P.B., and Newman, A.G. (2018). Age reprogramming and epigenetic rejuvenation. *Epigenetics & Chromatin* 11, 73. 10.1186/s13072-018-0244-7.
- 45 Brown, J.P., Wei, W., and Sedivy, J.M. (1997). Bypass of Senescence After Disruption of p21^{CIP1/WAF1} Gene in Normal Diploid Human Fibroblasts. *Science* 277, 831–834. 10.1126/science.277.5327.831.
- 46 Gill, D., Parry, A., Santos, F., Okkenhaug, H., Todd, C.D., Hernando-Herraez, I., Stubbs, T.M., Milagre, I., and Reik, W. (2022). Multi-omic rejuvenation of human cells by maturation phase transient reprogramming. *eLife* 11, e71624. 10.7554/eLife.71624.
- 47 Efe, J.A., Hilcove, S., Kim, J., Zhou, H., Ouyang, K., Wang, G., Chen, J., and Ding, S. (2011). Conversion of mouse fibroblasts into cardiomyocytes using a direct reprogramming strategy. *Nat Cell Biol* 13, 215–222. 10.1038/ncb2164.
- 48 Nagy, A., and Nagy, K. (2010). The mysteries of induced pluripotency: where will they lead? *Nat Methods* 7, 22–24. 10.1038/nmeth.f292.
- 49 Guo, L., Karoubi, G., Duchesneau, P., Shutova, M.V., Sung, H.-K., Tonge, P., Bear, C., Rogers, I., Nagy, A., and Waddell, T.K. (2017). Generation of Induced Progenitor-like Cells from Mature Epithelial Cells Using Interrupted Reprogramming. *Stem Cell Reports* 9, 1780–1795. 10.1016/j.stemcr.2017.10.022.
- 50 Gurdon, J.B., and Melton, D.A. (2008). Nuclear Reprogramming in Cells. *Science* 322, 1811–1815. 10.1126/science.1160810.
- 51 Yamanaka, S., and Blau, H.M. (2010). Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. *Nature* 465, 704–712. 10.1038/nature09229.
- 52 Sarkar, T.J., Quarta, M., Mukherjee, S., Colville, A., Paine, P., Doan, L., Tran, C.M., Chu, C.R., Horvath, S., Qi, L.S., *et al.* (2020). Transient non-integrative expression of nuclear reprogramming factors promotes multifaceted amelioration of aging in human cells. *Nat Commun* 11, 1545. 10.1038/s41467-020-15174-3.
- 53 Lu, Y., Brommer, B., Tian, X., Krishnan, A., Meer, M., Wang, C., Vera, D.L., Zeng, Q., Yu, D., Bonkowski, M.S., *et al.* (2020). Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature* 588, 124–129. 10.1038/s41586-020-2975-4.
- 54 Rodríguez-Matellán, A., Alcazar, N., Hernández, F., Serrano, M., and Ávila, J. (2020). In Vivo Reprogramming Ameliorates Aging Features in Dentate Gyrus Cells and Improves Memory in Mice. *Stem Cell Reports* 15, 1056–1066. 10.1016/j.stemcr.2020.09.010.
- 55 Shahini, A., Rajabian, N., Choudhury, D., Shahini, S., Vydiam, K., Nguyen, T., Kulczyk, J., Santarelli, T., Ikhaph, I., Zhang, Y., *et al.* (2021). Ameliorating the hallmarks of cellular senescence in skeletal muscle myogenic progenitors in vitro and in vivo. *Sci. Adv.* 7, eabe5671. 10.1126/sciadv.abe5671.
- 56 Browder, K.C., Reddy, P., Yamamoto, M., Haghani, A., Guillen, I.G., Sahu, S., Wang, C., Luque, Y., Prieto, J., Shi, L., *et al.* (2022). In vivo partial reprogramming alters age-associated molecular changes during physiological aging in mice. *Nat Aging* 2, 243–253. 10.1038/s43587-022-00183-2.
- 57 Chondronasiou, D., Gill, D., Mosteiro, L., Urdinguio, R.G., Berenguer-Llargo, A., Aguilera, M., Durand, S., Aprahamian, F., Nirmalathasan, N., Abad, M., *et al.* (2022). Multi-omic rejuvenation of naturally aged tissues by a single cycle of transient reprogramming. *Aging Cell* 21. 10.1111/accel.13578.
- 58 Roux, A.E., Zhang, C., Paw, J., Zavala-Solorio, J., Malahias, E., Vijay, T., Kolumam, G., Kenyon, C., and Kimmel, J.C. (2022). Diverse partial reprogramming strategies restore youthful gene expression and transiently suppress cell identity. *Cell Systems* 13, 574–587.e11. 10.1016/j.cels.2022.05.002.
- 59 Cheng, F., Wang, C., Ji, Y., Yang, B., Shu, J., Shi, K., Wang, L., Wang, S., Zhang, Y., Huang, X., *et al.* (2022). Partial reprogramming strategy for intervertebral disc rejuvenation by activating energy switch. *Aging Cell* 21. 10.1111/accel.13577.
- 60 Alle, Q., Le Borgne, E., Bensadoun, P., Lemey, C., Béchir, N., Gabanou, M., Estermann, F., Bertrand-Gaday, C., Pesseme, L., Toupet, K., *et al.* (2022). A single short

reprogramming early in life initiates and propagates an epigenetically related mechanism improving fitness and promoting an increased healthy lifespan. *Aging Cell* 21, e13714. 10.1111/accel.13714.

61 Yang, J.-H., Hayano, M., Griffin, P.T., Amorim, J.A., Bonkowski, M.S., Apostolides, J.K., Salfati, E.L., Blanchette, M., Munding, E.M., Bhakta, M., *et al.* (2023). Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging. *Cell* 186, 305-326.e27. 10.1016/j.cell.2022.12.027.

62 Tang, Y., Liu, M.-L., Zang, T., and Zhang, C.-L. (2017). Direct Reprogramming Rather than iPSC-Based Reprogramming Maintains Aging Hallmarks in Human Motor Neurons. *Front. Mol. Neurosci.* 10, 359. 10.3389/fnmol.2017.00359.

63 Maza, I., Caspi, I., Zviran, A., Chomsky, E., Rais, Y., Viukov, S., Geula, S., Buenrostro, J.D., Weinberger, L., Krupalnik, V., *et al.* (2015). Transient acquisition of pluripotency during somatic cell transdifferentiation with iPSC reprogramming factors. *Nat Biotechnol* 33, 769-774. 10.1038/nbt.3270.

64 Chen, Y., Lüttmann, F.F., Schoger, E., Schöler, H.R., Zelarayán, L.C., Kim, K.-P., Haigh, J.J., Kim, J., and Braun, T. (2021). Reversible reprogramming of cardiomyocytes to a fetal state drives heart regeneration in mice. *Science* 373, 1537-1540. 10.1126/science.abg5159.

65 Hishida, T., Yamamoto, M., Hishida-Nozaki, Y., Shao, C., Huang, L., Wang, C., Shojima, K., Xue, Y., Hang, Y., Shokhirev, M., *et al.* (2022). In vivo partial cellular reprogramming enhances liver plasticity and regeneration. *Cell Reports* 39, 110730. 10.1016/j.celrep.2022.110730.

66 Wang, C., Rabadan Ros, R., Martinez-Redondo, P., Ma, Z., Shi, L., Xue, Y., Guillen-Guillen, I., Huang, L., Hishida, T., Liao, H.-K., *et al.* (2021). In vivo partial reprogramming of myofibers promotes muscle regeneration by remodeling the stem cell niche. *Nat Commun* 12, 3094. 10.1038/s41467-021-23353-z.

67 Göbel, C., Goetzke, R., Eggermann, T., and Wagner, W. (2018). Interrupted reprogramming into induced pluripotent stem cells does not rejuvenate human mesenchymal stromal cells. *Sci Rep* 8, 11676. 10.1038/s41598-018-30069-6.

68 Hou, P., Li, Y., Zhang, X., Liu, C., Guan, J., Li, H., Zhao, T., Ye, J., Yang, W., Liu, K., *et al.* (2013). Pluripotent Stem Cells Induced from Mouse Somatic Cells by Small-Molecule Compounds. *Science* 341, 651-654. 10.1126/science.1239278.

69 Guan, J., Wang, G., Wang, J., Zhang, Z., Fu, Y., Cheng, L., Meng, G., Lyu, Y., Zhu, J., Li, Y., *et al.* (2022). Chemical reprogramming of human somatic cells to pluripotent stem cells. *Nature* 605, 325-331. 10.1038/s41586-022-04593-5.

70 Yang, J.-H., Petty, C.A., Dixon-McDougall, T., Lopez, M.V., Tyshkovskiy, A., Maybury-Lewis, S., Tian, X., Ibrahim, N., Chen, Z., Griffin, P.T., *et al.* (2023). Chemically induced reprogramming to reverse cellular aging. *Aging* 15, 5966-5989. 10.18632/aging.204896.

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

Конфликт интересов – авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Данная работа является переводом двух статей, опубликованных на английском языке. Данный материал не был заявлен ранее для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

Финансирование: Данная работа была профинансирована Министерством здравоохранения Республики Казахстан в рамках программно-целевого финансирования научно-технической программы «Старение и здоровая продолжительность жизни» 2021-2023 гг. (ИРН: 51760/ПЦФ-МЗ РК-19).

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

Мүдделер қақтығысы: авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді. Бұл жұмыс ағылшын тілінде жарияланған екі мақаланың аудармасы болып табылады. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған

Қаржыландыру: Бұл жұмысты Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі 2021-2023 жылдарға арналған «Қартаю және салауатты өмір сүру ұзақтығы» ғылыми-техникалық бағдарламасын мақсатты қаржыландыру шеңберінде қаржыландырды. (ИРН: 51760/ПЦФ-МЗ РК-19).

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

Conflicts of interest: the authors declare that they have no conflict of interest. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

Funding: This work was funded by the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan as part of the targeted funding of the scientific and technical program "Aging and Healthy Life Expectancy" for 2021-2023 (ИРН: 51760/ПЦФ-МЗ РК-19).

Информация об авторах:

№	ФИО (полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл.почта
1	Жакупова Асем Сержановна	PhD, Постдокторант, Школа Медицины Назарбаев Университет, г. Астана, ул. Керей Жанибек хандар 5/1		a.zhakupova@nu.edu.kz
2	Турмухамбетова Анар Акылбековна	Д.м.н., Председатель Правления – Ректор НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганды, ул. Гоголя 40		turmuhambetova@qmu.kz
3	Салиев Тимур Муйдинович	PhD, Руководитель Научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной медицины имени Б. Атчабарова (НИИФПМ), г. Алматы, ул. Толе би 94		tim.saliev@gmail.com
4	Сингх Прим	PhD, Профессор генетики, Школа Медицины Назарбаев Университет, г. Астана, ул. Керей Жанибек хандар 5/1	+77082413425	prim.singh@nu.edu.kz

Получена: 9 ноября 2023/ Принята: 24 ноября 2023/ Опубликовано online: 28 декабря 2023

УДК 616.9:616.07-07

DOI: [10.26212/2227-1937.2023.86.99.018](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.86.99.018)

Г.Х. Тажибаева¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8878-750X>

А.М. Нурғалиева¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2186-0496>

Н.В. Дзисюк¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2392-6290>

А.В. Магай¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3501-4027>

Г.Б. Умутбаева², ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0624-7712>

¹ «Казакский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний» МЗ РК, Алматы, Казахстан

² «Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК» МЗ РК, Алматы, Казахстан

ОПЫТ РАБОТЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ РГП НА ПХВ «КАЗАХСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ» МЗ РК ПО ВНЕДРЕНИЮ СТАНДАРТА СТ РК ISO 15189 2015 «ЛАБОРАТОРИИ МЕДИЦИНСКИЕ. ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ И КОМПЕТЕНЦИИ»

Резюме: В статье освещены некоторые моменты проведенной работы для прохождения процедуры аккредитации диагностической лаборатории Казахского научного центра дерматологии и инфекционных заболеваний (КНЦДИЗ) в Национальной системе аккредитации на соответствие стандарта СТ РК ISO 15189 2015 «Лаборатории медицинские. Требования к качеству и компетенции». Особое внимание уделяется проведению внутрилабораторного и внешнего контроля качества как основных составляющих успешной аккредитации.

Ключевые слова: аккредитация, ISO 15189, система менеджмента качества, внешняя оценка качества.

Г.Х. Тажибаева¹, А.М. Нурғалиева¹, Н.В. Дзисюк¹, А.В. Магай¹, Г.Б. Умутбаева²

¹ ҚР ДСМ «Қазақ дерматология және инфекциялық аурулар ғылыми орталығы», Алматы, Қазақстан

² ҚР ДСМ «ҚР Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы», Алматы, Қазақстан

«МЕДИЦИНАЛЫҚ ЗЕРТХАНАЛАР. САПА МЕН ҚҰЗЫРЕТТІЛІККЕ ҚОЙЫЛАТЫН ТАЛАПТАР» ҚР СТ ISO 15189 2015 СТАНДАРТЫН ЕНГІЗУ БОЙЫНША ҚР ДСМ «ҚАЗАҚ ДЕРМАТОЛОГИЯ ЖӘНЕ ИНФЕКЦИЯЛЫҚ АУРУЛАР ҒЫЛЫМИ ОРТАЛЫҒЫ» ШЖҚ РМК ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ЗЕРТХАНАСЫНЫҢ ЖҰМЫС ТӘЖІРИБЕСІ

Түйін: Мақалада «Медициналық зертханалар. Сапа мен құзыреттілікке қойылатын талаптар» ҚР СТ ISO 15189 2015 стандартына сәйкестікке Ұлттық аккредиттеу жүйесінде Қазақ дерматология және инфекциялық аурулар ғылыми орталығы (ҚДЖАҒО) диагностикалық зертханасының аккредиттеуден өтуі үшін жүргізілген жұмыстың кейбір кезеңдері көрсетілген. Табысты аккредиттеудің негізгі құрамдас бөлігі ретінде зертханаішілік және сыртқы сапаны бақылауды жүргізуге ерекше назар аударылады

Түйінді сөздер: аккредиттеу, ISO 15189, сапа менеджменті жүйесі, сапаны сыртқы бағалау.

G.H. Tazhibayeva¹, A.M. Nurgaliyeva¹, N.V. Dzissyuk¹, A.V. Magay¹, G.B. Umutbayeva²

¹ Kazakh Scientific Center of Dermatology and Infectious Diseases, Almaty, Kazakhstan

² National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

WORK EXPERIENCE OF THE DIAGNOSTIC LABORATORY OF THE RSE AT THE «KAZAKH SCIENTIFIC CENTER OF DERMATOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES» OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN ON THE IMPLEMENTATION OF THE STANDARD ST RK ISO 15189 2015 «MEDICAL LABORATORIES. QUALITY AND COMPETENCE REQUIREMENTS»

Resume: The article highlights some aspects of the work carried out for the procedure of accreditation of the diagnostic laboratory of Kazakh Scientific Center of Dermatology and Infectious Diseases (KSCDID) in the National accreditation System for compliance with the standard of ST RK ISO 15189 2015 "Medical laboratories. Quality and competence requirements". Particular attention is paid to the implementation of internal and external quality control as the main components of successful accreditation.

Key words: accreditation, ISO 15189, quality management system, external quality assessment.

Введение. Одним из ключевых приоритетов лабораторной медицины является совершенствование системы управления качеством безопасности пациентов. Качество медицинской помощи тесно связано с уровнем качества предоставляемой медицинской помощи по отношению к текущему уровню знаний и технического развития. И в этом случае аккредитация является эффективным способом продемонстрировать компетентность лаборатории, инструмент признания лабораторий на международном уровне, связанный с периодическими аудитами, стимулирующий

поддержание и улучшение качества, что приводит к высокому стандарту услуг для клиентов (пациентов, поставщиков медицинских услуг и др.) [1]. Аккредитация – это процедура официального признания органом по аккредитации компетентности заявителя выполнять работы в определенной области оценки соответствия [2]. Аккредитация лаборатории является одним из важных механизмов обеспечения уверенности потребителей в качестве и компетентности работ, которые может выполнить лаборатория.

Аккредитация – это признак качества и ключевой компонент хорошего клинического управления. Ее наличие – знак того, что лаборатория ориентирована на пациента, беспристрастна и объективна.

Основные преимущества наличия аккредитации:

- обеспечение независимой гарантии качества и безопасности на уровне мировых стандартов;
- обеспечение механизма измерения повышения качества;
- поддержание постоянства качества обслуживания;
- оснащение новейшими технологиями, а процедуры и используемые методы отражают лучшие практики;
- лаборатории укомплектованы компетентным персоналом;
- снижение рисков.

Любая лаборатория определяет политику обеспечения качества своих результатов. В случае медицинских лабораторий такой политике уделяется особое внимание, поскольку ее результаты оказывают влияние на медицинские решения. Существуют различные типы рекомендаций, на основании которых лаборатория может подать

заявку на аккредитацию. К этой категории относятся национальные стандарты [3, 4, 5] или частные стандарты, что означает набор требований, разработанных очень специфическим сообществом (профессиональным или географическим) с целью достижения взаимных результатов. Однако наиболее актуальным стандартом является ISO 15189 из-за комплексного характера его требований (управленческих и технических), а также потому, что это гармонизированный стандарт, опубликованный в

Официальном журнале Европейского Союза [6]. Во многих странах ЕвроСоюза (ЕС) аккредитация является национальным проектом, закрепленным законодательно. Практически во всех странах ЕС идут процессы по аккредитации и подготовки к аккредитации по ISO 15189.

Наиболее активными темпами процесс аккредитации медицинских лабораторий осуществляется в таких странах, как Румыния, Германия, Чехия, Франция. На рисунке 1 представлена информация по количеству аккредитованных медицинских лабораторий в вышеперечисленных странах.

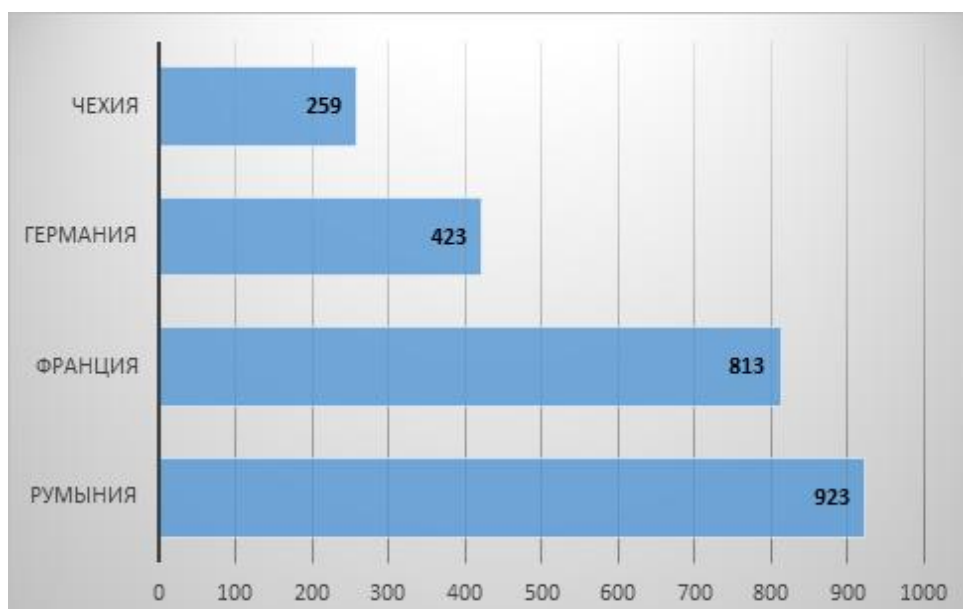


Рисунок 1 – Медицинские лаборатории, вовлеченные в процесс аккредитации (по состоянию на 01.11.2016 г.)

Примечание: использована информация, опубликованная на веб-сайтах национальных органов по аккредитации

Так, например, Франция разработала и утвердила план аккредитации медицинских лабораторий, который устанавливает следующие требования [7]:

- **до 31 октября 2016 г.:** как минимум 50% исследований должны выполняться в рамках области аккредитации (частичная аккредитация);

- **до 31 октября 2018 г.:** как минимум 70% исследований должны выполняться в рамках области аккредитации (частичная аккредитация);

- **до 31 октября 2020 г.:** 100% исследований должны выполняться в рамках области аккредитации.

ISO 15189 – это единственный стандарт, применимый к медицинским лабораториям, получившим этот статус, что делает его предпочтительным выбором для регулирующих органов и организаций, финансирующих здравоохранение. Например, Франция и Венгрия требуют, чтобы все медицинские лаборатории, работающие на рынке, были

аккредитованы по стандарту ISO 15189 [1, 8]. Данные опроса показывают, что 50% европейских стран используют только ISO 15189, 31% — оба ISO 15189 (предпочтительно) и ISO 17025, 15% — оба ISO 15189 и ISO 17025 и 4% — только ISO 17025 для аккредитации медицинских лабораторий. Основными областями аккредитации (более 80 %) являются клиническая химия, гематология, микробиология, иммунология и молекулярная генетика [1].

Первоначально медицинские лаборатории воспринимались как очень похожие на испытательные лаборатории (включая калибровку), аккредитованные по стандарту ISO 17025. Тогда было признано, что различия между клинической лабораторией и испытательной лабораторией настолько значительны, что необходимо разработать специальный стандарт. Именно поэтому был разработан ISO 15189, а его надежная версия была опубликована в 2007 году (ISO 15189:2007 Медицинские лаборатории; Особые требования к качеству и компетентности, Medical laboratories:

Particular requirements for quality and competence) [9]. Есть по крайней мере два основных преимущества стандартов семейств ISO, а именно: постоянные обновления требований на основе вклада заинтересованных сторон и рынка и одобрение международной неправительственной организации, которая гарантирует справедливость. В 2012 году было выпущено третье издание ISO 15189:2012, заменившее второе издание (ISO 15189:2007), которое было технически пересмотрено (ISO 15189:2012 «Medical laboratories - Requirements for quality and competence», IDT) [10], которая в Казахстане называется «СТ РК ISO 15189 2015 «Лаборатории медицинские. Требования к качеству и компетентности» [11].

Основное различие между двумя версиями заключалось в особых требованиях к информационным системам управления лабораторией (LIMS) и автоматизированной отчетности о результатах. Основанием для пересмотра стало быстрое внедрение автоматизированных систем и компьютерного программного обеспечения в среде клинических лабораторий.

В настоящее время в Республике Казахстан действует добровольная система аккредитации медицинских лабораторий. Аккредитация медицинских лабораторий на соответствие требованиям СТ РК ISO 15189 2015 «Лаборатории медицинские. Требования к качеству и компетенции» (далее- ISO 15189) [11] осуществляется РГП на ПХВ «Национальным центром аккредитации» Комитета технического регулирования и метрологии Министерства торговли и интеграции Республики Казахстан (далее –НЦА), который является органом по аккредитации в области оценки соответствия и осуществляет свою деятельность руководствуясь Законом Республики Казахстан «Об аккредитации в области оценки соответствия» [2].

Целью данной публикации является описать и поделиться опытом прохождения процедуры аккредитации диагностической лаборатории Казахского научного центра дерматологии и инфекционных заболеваний (КНЦДИЗ) в Национальной системе аккредитации на соответствие стандарта СТ РК ISO 15189 2015 «Лаборатории медицинские. Требования к качеству и компетенции».

В августе 2023 года диагностическая лаборатория РГП на ПХВ «Казахский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Республики Казахстан (далее-ДЛ КНЦДИЗ) прошла процедуру аккредитации на соответствие требованиям СТ РК ISO 15189-2015 «Лаборатории медицинские. Требования к качеству и компетенции» (далее- ISO 15189).

Стандарт ISO 15189 содержит требования и четкие инструкции для успешного функционирования лаборатории, в части обеспечения надежности и стабильности работы, документирования процессов производства и управления.

Материалы и методы: В область аккредитации ДЛ КНЦДИЗ были определены следующие методы: иммуноферментный, иммунохемилюминисцентный, иммунохроматографический, молекулярно-генетический метод (ПЦР) и метод иммунного блоттинга.

Аккредитация по ISO 15189 включала независимую оценку ДЛ КНЦДИЗ для определения ее компетентности, беспристрастности и последовательности, а именно системы менеджмента качества (СМК), квалификации и компетентности персонала, задействованного в проведении лабораторных исследований, помещения и лабораторного оборудования, реагентов, расходных материалов и других влияющих факторов.

Процедура аккредитации проводилась в два этапа: экспертиза заявки и обследование ДЛ КНЦДИЗ по месту нахождения. После экспертизы заявки, эксперты НЦА провели процедуру обследования по месту нахождения ДЛ КНЦДИЗ.

Во время работы по каждому разделу ISO 15189 экспертам были представлены все документы и продемонстрированы практические навыки специалистов. Для подтверждения компетентности персонала ДЛ, эксперты провели оценку расчета контрольных исследований. Эксперты провели мониторинг оценки качества утвержденной в лаборатории процедуры внутри лабораторного контроля (ВЛК) и участия ДЛ в программах внешней оценки качества (ВОК) [12, 13].

Для обеспечения точных результатов исследований, ДЛ разработала и внедрила процедуру контроля качества проводимых исследований, что позволяет ежедневно осуществлять контроль всех процессов и процедур, проводимых в ДЛ. Так, в соответствии с приказами МЗ РК №204/2020 [14], 211/2020 [15] и требованиям СТ РК ISO 15189 [11], при каждой постановке на определение маркеров ВИЧ-инфекции методом ИФА, дополнительно к прилагаемым в наборе контрольным образцам, проводится постановка внутрилабораторного контроля для оценки стабильности процесса. Для проведения мониторинга качества контрольных проб в ДЛ внедрена система качества постановок (карта *Леви-Дженнингса*), которая позволяет своевременно выявить ошибки на аналитическом этапе.

Для подтверждения качества проводимых лабораторных исследований в ДЛ проводятся межлабораторные сравнительные испытания (далее – МЛСИ). МЛСИ – это организация, проведение и оценка измерений по одинаковым или аналогичным образцам двумя или более лабораториями в соответствии с заранее установленными условиями.

В 2023 году проведено МЛСИ по определению антител к ВИЧ-1,2 и вирусного антигена методом экспресс-тестирования и методом ИХЛА с ДЛ Костанайского ОЦ СПИД. По всем 10 пробам получен удовлетворительный результат, фактическое расхождение результатов находится в пределах установленных границ допустимых погрешностей.

Результаты: В этой связи ДЛ КНЦДИЗ ежегодно участвует в международной программе внешней оценки качества «EQAS HIV/Hepatitis (Qualitative)» (Bio-Rad), согласно которой ежемесячно проводится тестирование контрольных проб на ВИЧ методом ИФА. Всего за цикл программы 2022-2023 гг. проведено тестирование 12 проб, по результатам которого ДЛ КНЦДИЗ получила двенадцать отчетов о пробах и один заключительный отчет о цикле. Отчеты содержат подробные индивидуальные статистические анализы и общую оценку результатов работы диагностической лаборатории за полный цикл. По результатам проведенных исследований ДЛ

КНЦДИЗ выдан сертификат об успешном прохождении программы.

Персонал ДЛ КНЦДИЗ успешно выполнил все задания, охватывающих все направления области аккредитации и продемонстрировало экспертной группе, что внедрение СМК в ДЛ КНЦДИЗ позволило: определять политику качества и требования; устанавливать и поддерживать систему руководства; разрабатывать, внедрять и соблюдать внутренние документы, регламентирующие деятельность ДЛ; проводить мониторинг рисков, уменьшать или избегать их последствия; находить новые возможности; определять механизмы, необходимые для предупреждения несоответствий и устранения их причин; получать высокоточные результаты работы и в целом повышать свою результативность; гармонично выстраивать сотрудничество с заказчиками, регулирующими органами и сторонними организациями.

По итогам экспертиз НЦА документально подтвердил, что ДЛ КНЦДИЗ является компетентной и ответственно относится к управлению качеством и безопасностью оказываемых услуг.

Заключение: внедрение системы менеджмента качества позволило ДЛ КНЦДИЗ использовать передовой опыт в сфере управления качеством, улучшить эффективность работы, увеличить качество и безопасность оказываемых услуг.

На сегодняшний день КНЦДИЗ активно работает над внедрением политики качества в лабораториях службы ВИЧ. Международное совещание лабораторных сотрудников службы ВИЧ, организованное ВОЗ в сентябре текущего года и проводившееся в городе Анкара, Турция, обсуждало переход на новые алгоритмы диагностики ВИЧ. И в этом контексте отмечена необходимость аккредитации лабораторий для обеспечения качества и надежности лабораторных исследований, связанных с ВИЧ-инфекцией. Также было озвучено, что в Украине аккредитовано 37 лабораторий по стандарту ISO 15189, включая 7 по службе ВИЧ; в Турции - 43 и 4, соответственно; в Казахстане - 65, из которых 10 лабораторий специализируются на работе с ВИЧ.

Это свидетельствует о высоком уровне развития лабораторного обследования на ВИЧ-инфекцию в Республике Казахстан и его роли в обеспечении качественной медицинской диагностики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Tomáš Zima. Accreditation of Medical Laboratories – System, Process, Benefits for Labs. J Med Biochem. 2017 Sep; 36(3):231-237.
- 2 Закон Республики Казахстан «Об аккредитации в области оценки соответствия» от 5 июля 2008 года N 61-IV.
- 3 Ilinca R, Ganea I. Making the most out of proficiency testing participation for a medical laboratory from the standardization point of view. Rev Romana Med Lab. 2023;31(1):9-14. DOI: 10.2478/rmlm-2023-0003
- 4 Kazamer A, Ilinca R, Iuonuț AM, Bubenek-Turconi SI, Sendlhofer G, et al. A Brief Assessment of Patient Safety Culture in Anesthesia and Intensive Care Departments. Healthcare (Basel). 2023 Feb 2;11(3):429. DOI: 10.3390/healthcare11030429
- 5 Second edition of the accreditation standards for hospitals [Internet]. [cited 2023 23.11.2023]. Available from: <https://anmcs.gov.ro/en/standards/>

6 NOTICES FROM EUROPEAN UNION INSTITUTIONS, BODIES, OFFICES AND AGENCIES, Commission communication in the framework of the implementation of Regulation (EC) No 765/2008 of the European Parliament and of the Council of 9 July 2008, Decision No 768/2008/EC of the European Parliament and of the Council of 9 July 2008, and Regulation (EC) No 1221/2009 of the European Parliament and of the Council of 25 November 2009 [Internet]. [cited 2023 23.11.2023]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:48:0001:0004:EN:PDF>

7 Аккредитация медицинских лабораторий на соответствие ISO 15189. Доступно: <https://labgarant.by/information/stati/vse-ob-akkreditaczii/akkreditaczija-mediczinskix-laboratorij-na-sootvetstvie-iso-15189/>

8 Lab accreditation: One for all and all for ISO 15189. Report: John Brosky. Available [cited 2023 24.11.2023] <https://healthcare-in-europe.com/en/news/lab-accreditation-one-for-all-for-iso-15189.html>

9 ISO 15189:2007. Medical laboratories - Requirements for quality and competence [cited 11.11.2023]. Available <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:15189:ed-2:v1:en>

10 ISO 15189:2012. Medical laboratories - Requirements for quality and competence [cited 2023 23.11.2023]. Available <https://dgn.isolutions.iso.org/obp/ui#iso:std:iso:15189:ed-3:v1:ru>

11 Национальный стандарт СТ РК ISO 15189-2015. Лаборатории медицинские. Требования к качеству и компетентности. Доступно: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=33925592&pos=3;-106#pos=3;-106

12 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-257/2020 «Об утверждении Стандарта организации проведения лабораторной диагностики»

13 Пособие «Система управления качеством в лабораториях». Всемирная организация здравоохранения, 2013 г- 132с

14 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 ноября 2020 года № ҚР ДСМ-204/2020 «Об утверждении правил добровольного анонимного и (или) конфиденциального медицинского обследования и консультирования по вопросам ВИЧ-инфекции в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи в государственных организациях здравоохранения, осуществляющих деятельность в сфере профилактики ВИЧ-инфекции»

15 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 ноября 2020 года № ҚР ДСМ-211/2020 «Об утверждении правил обязательного конфиденциального медицинского обследования на наличие ВИЧ-инфекции»

REFERENCES

- 1 Tomáš Zima. Accreditation of Medical Laboratories – System, Process, Benefits for Labs. J Med Biochem. 2017 Sep; 36(3):231-237.
- 2 Закон Республики Казахстан «Об аккредитации в области оценки соответствия» от 5 июля 2008 года N 61-IV.
- 3 Ilinca R, Ganea I. Making the most out of proficiency testing participation for a medical laboratory from the standardization point of view. Rev Romana Med Lab. 2023;31(1):9-14. DOI: 10.2478/rmlm-2023-0003

4 Kazamer A, Ilinca R, Nitu A, Iuonuț AM, Bubenek-Turconi SI, Sendlhofer G, et al. A Brief Assessment of Patient Safety Culture in Anesthesia and Intensive Care Departments. *Healthcare (Basel)*. 2023 Feb 2;11(3):429. DOI: 10.3390/healthcare11030429

5 Second edition of the accreditation standards for hospitals [Internet]. [cited 2023 23.11.2023]. Available from: <https://anmcs.gov.ro/en/standards/>

6 NOTICES FROM EUROPEAN UNION INSTITUTIONS, BODIES, OFFICES AND AGENCIES, Commission communication in the framework of the implementation of Regulation (EC) No 765/2008 of the European Parliament and of the Council of 9 July 2008, Decision No 768/2008/EC of the European Parliament and of the Council of 9 July 2008, and Regulation (EC) No 1221/2009 of the European Parliament and of the Council of 25 November 2009 [Internet]. [cited 2023 23.11.2023]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:48:0001:0004:EN:PDF>

7 Akkreditaciya medicinskih laboratorij na sootvetstvie ISO 15189. Dostupno: <https://labgarant.by/information/stati/vse-ob-akkreditacii/akkreditaciya-medicinskih-laboratorij-na-sootvetstvie-iso-15189/>

8 Lab accreditation: One for all and all for ISO 15189. Report: John Brosky. Available [cited 2023 24.11.2023] <https://healthcare-in-europe.com/en/news/lab-accreditation-one-for-all-for-iso-15189.html>

9 ISO 15189:2007. Medical laboratories - Requirements for quality and competence [cited 11.11.2023]. Available <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:15189:ed-2:v1:en>

10 ISO 15189:2012. Medical laboratories - Requirements for quality and competence [cited 2023 23.11.2023]. Available

<https://dgn.isolutions.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:15189:ed-3:v1:ru>

11 Nacional'nyj standart ST RK ISO 15189-2015. Laboratorii medicinskie. Trebovaniya k kachestvu i kompetentnosti. Dostupno:

https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=33925592&pos=3:-106#pos=3:-106

12 Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazahstan ot 11 dekabrya 2020 goda № ҚР DSM-257/2020 «Ob utverzhenii Standarta organizacii provedeniya laboratornoj diagnostiki»

13 Posobie «Sistema upravleniya kachestvom v laboratoriyah». Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya, 2013 g- 132s

14 Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazahstan ot 25 noyabrya 2020 goda № ҚР DSM-204/2020 «Ob utverzhenii pravil dobrovol'nogo anonimnogo i (ili) konfidential'nogo medicinskogo obsledovaniya i konsul'tirovaniya po voprosam VICH-infekcii v ramkah garantirovannogo ob"ema besplatnoj medicinskoj pomoshchi v gosudarstvennyh organizaciyah zdavoohraneniya, osushchestvlyayushchih deyatelnost' v sfere profilaktiki VICH-infekcii»

15 Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazahstan ot 27 noyabrya 2020 goda № ҚР DSM-211/2020 «Ob utverzhenii pravil obyazatel'nogo konfidential'nogo medicinskogo obsledovaniya na nalichie VICH-infekcii»

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.

Информация об авторах:

№	ФИО (полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл.почта
1	Тажибаева Галия Хаджимуратовна	Руководитель ҚДЛ КНЦДИЗ	+77017356495	lab2@kncdiz.kz
2	Нурғалиева Алия Муратовна	Врач-лаборант ҚДЛ КНЦДИЗ	+77017148017	lab2@kncdiz.kz
3	Дзисюк Наталья Владимировна	Специалист ҚДЛ КНЦДИЗ	+77052042519	lab2@kncdiz.kz
4	Магай Алена Владимировна	Менеджер по качеству КНЦДИЗ	+77019321971	lab2@kncdiz.kz
5	Умутбаева Гульмира Болатовна	Координатор по АКСМ, ННЦФ РК	+77751393838	umutbayeva_gb@mail.ru

I.R. Fakhradiyev, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0528-3874>
T.M. Saliev, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5696-6363>
Sh.B. Tanabayeva, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1826-0460>
T.R. Fazylov, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9604-5155>
M.B. Kulimbet, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4399-700X>
K.A. Muratova, ORCID: <http://orcid.org/0009-0001-7011-9213>
N.S. Ahmad, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7180-2006>
K.B. Abdykerimova, ORCID: <http://orcid.org/0009-0007-6384-0241>
A.M. Orazymbetova, ORCID: <http://orcid.org/0009-0002-0187-4220>
S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

LITERATURE REVIEW: PROTEASE INHIBITORS AS PROMISING AGENTS IN THE FIGHT AGAINST COVID-19 – EVALUATION OF ANTIVIRAL ACTIVITY

Resume:

Background: The COVID-19 pandemic has necessitated an urgent search for effective therapeutics. Protease inhibitors have gained considerable attention as potential antiviral agents against SARS-CoV-2. This literature review aims to evaluate the current state of research on the antiviral activity of protease inhibitors against SARS-CoV-2, focusing on their mechanism of action, in-vitro efficacy, clinical trial findings, and issues related to drug resistance and side effects.

Methods: A comprehensive search was conducted across multiple databases, including PubMed, Scopus, and Google Scholar, using relevant keywords. A total of 22 studies, comprising various research designs, were included in the review.

Results: Protease inhibitors effectively target key viral enzymes, demonstrating strong binding affinities. In-vitro studies generally indicate a broad-spectrum efficacy against SARS-CoV-2. However, clinical trials have shown mixed results, with some studies indicating significant benefits, while others do not. Side effects are common but generally manageable. The likelihood of drug resistance remains relatively low but is a potential concern.

Conclusion: Protease inhibitors hold promise as antiviral agents against SARS-CoV-2 due to their robust mechanisms of action and in-vitro efficacy. However, clinical utility remains a matter of ongoing debate. Further research, particularly long-term and multi-center trials, are essential to fully establish the role of protease inhibitors in COVID-19 treatment. Issues related to drug resistance and side effects need to be carefully considered. Overall, protease inhibitors could serve as a valuable component of a multi-pronged therapeutic approach against COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Protease Inhibitors, Antiviral Activity, Clinical Trials, Drug Resistance.

И.Р. Фахрадиев, Т.М. Салиев, Ш.Б. Танабаева, Т.Р. Фазылов, М.Б. Күлімбет, К.А. Муратова, Н.С. Ахмад, К.Б. Абдыкеримова, А.М. Оразымбетова

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

ӘДЕБИ ШОЛУ: ПРОТЕАЗА ИНГИБИТОРЛАРЫ COVID-19 – БЕН КҮРЕСУДІҢ ПЕРСПЕКТИВАЛЫ ҚҰРАЛЫ РЕТІНДЕ-ВИРУСҚА ҚАРСЫ БЕЛСЕНДІЛІКТІ БАҒАЛАУ

Түйін:

Кіріспе: COVID-19 пандемиясы тиімді ем шараларын жедел іздеуді қажет етті. Бұл ретте протеаза ингибиторлары SARS-CoV-2-ге қарсы әлеуетті антивирустық агенттер ретінде айтарлықтай назар аударды. Бұл әдеби шолудың мақсаты- SARS-CoV-2 протеаза ингибиторларының әсер ету механизміне, in vitro тиімділігіне, клиникалық сынақ деректеріне, сондай-ақ дәріге төзімділік пен жанама әсерлерге қатысты мәселелерге назар аудара отырып вирусқа қарсы белсенділігін зерттеудің ағымдағы жағдайын бағалау.

Әдістер: Тиісті кілт сөздерді қолдана отырып, PubMed, Scopus және Google Scholar сияқты бірнеше мәліметтер базасында жан-жақты іздеу жүргізілді. Шолу әртүрлі әдіснамалық дизайнға 22 зерттеуді қамтиды.

Нәтижелер: Протеаза ингибиторлары күшті байланыстырушы жақындықты көрсете отырып, негізгі вирустық ферменттерге тиімді әсер етеді. In vitro зерттеулер SARS-CoV-2-ге қарсы тиімділіктің кең спектрін көрсетеді. Дегенмен, клиникалық зерттеулер аралас нәтижелерді көрсетті: кейбір зерттеулер айтарлықтай артықшылықтарды көрсетеді, ал басқалары жоқ. Жанама әсерлер жиі кездеседі, бірақ әдетте басқарылады. Дәріге төзімділіктің даму ықтималдығы салыстырмалы түрде төмен, бірақ ықтимал проблема болып табылады.

Қорытындылар: Протеаза ингибиторлары сенімді әсер ету механизмдері мен in vitro тиімділігінің арқасында SARS-CoV-2-ге қарсы перспективалы антивирустық агенттер болып табылады. Дегенмен, олардың клиникалық тиімділігі пікірталас тақырыбы болып қала береді. Протеаза ингибиторларының COVID-19 емдеудегі рөлін толық анықтау үшін қосымша зерттеулер, атап айтқанда ұзақ мерзімді және көп орталықты сынақтар қажет. Дәріге төзімділік пен жанама әсерлерге байланысты мәселелер мұқият қарастыруды қажет етеді. Жалпы, протеаза ингибиторлары COVID-19-ға қарсы көп компонентті терапевтік тәсілдің құнды элементі бола алады.

Түйінді сөздер: COVID-19, SARS-CoV-2, протеаза ингибиторлары, вирусқа қарсы белсенділік, медициналық зерттеулер, дәріге төзімділік

Фахрадиев И.Р., Салиев Т.М., Танабаева Ш.Б., Фазылов Т.Р., Күлімбет М.Б., Муратова К.А., Ахмад Н.С., Абдыкеримова К.Б., Оразымбетова А.М.

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

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА В БОРЬБЕ С COVID-19 – ОЦЕНКА ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ

Резюме:

Введение: Пандемия COVID-19 потребовала срочного поиска эффективных терапевтических средств. Ингибиторы протеаз привлекли значительное внимание как потенциальные противовирусные агенты против SARS-CoV-2. Цель данного обзора литературы - оценить текущее состояние исследований противовирусной активности ингибиторов протеаз против SARS-CoV-2, сосредоточив внимание на их механизме действия, эффективности *in vitro*, данных клинических испытаний, а также проблемах, связанных с лекарственной устойчивостью и побочными эффектами.

Методы: Проведен всеобъемлющий поиск в нескольких базах данных, включая PubMed, Scopus и Google Scholar, с использованием соответствующих ключевых слов. В обзор включено 22 исследований различных методологических дизайнов.

Результаты: Ингибиторы протеаз эффективно воздействуют на ключевые вирусные ферменты, демонстрируя сильные связывающие аффинности. Исследования *in vitro* в целом указывают на широкий спектр эффективности против SARS-CoV-2. Однако клинические испытания показали смешанные результаты: некоторые исследования указывают на значительные преимущества, тогда как другие - нет. Побочные эффекты распространены, но, как правило, управляемы. Вероятность развития лекарственной устойчивости относительно низка, но является потенциальной проблемой.

Заключение: Ингибиторы протеаз представляют собой перспективные противовирусные агенты против SARS-CoV-2 благодаря их надежным механизмам действия и эффективности *in vitro*. Тем не менее, их клиническая эффективность остается предметом дискуссии. Для полного определения роли ингибиторов протеаз в лечении COVID-19 необходимы дополнительные исследования, в частности, долгосрочные и многоцентровые испытания. Проблемы, связанные с лекарственной устойчивостью и побочными эффектами, требуют тщательного рассмотрения. В целом, ингибиторы протеаз могут служить ценным элементом многокомпонентного терапевтического подхода против COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, ингибиторы протеазы, противовирусная активность, медицинские исследования, лекарственная устойчивость.

Introduction. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic has generated a global health crisis of unprecedented proportions. Caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the disease has had a far-reaching impact, affecting not only public health but also economies and social structures worldwide. Since the virus was first identified in late 2019, millions have been infected, leading to a pressing and immediate need for effective treatments and preventive strategies. In this dire context, scientists have explored a variety of antiviral agents, some of which are repurposed drugs initially developed for other viral diseases.

Protease inhibitors stand out as a noteworthy class of compounds in this therapeutic landscape. Previously, these drugs have shown promise in managing other viral infections, such as Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Hepatitis C Virus (HCV) [1,2]. Their proven efficacy in other viral diseases raises the question of whether they could also serve as effective treatments for COVID-19. This literature review, therefore, aims to evaluate the current state of research regarding the antiviral activity of protease inhibitors specifically targeted against SARS-CoV-2.

The primary objectives of this review include the investigation of the mechanism of action of these inhibitors, how they function at the cellular level to prevent viral replication, and the inhibition of key viral enzymes. Additionally, we will delve into the efficacy of protease inhibitors as evidenced by *in-vitro* studies. These studies provide critical early-stage data about the potential effectiveness of these drugs against the virus.

Another vital aspect of this review will be an exploration of the findings from clinical trials involving protease inhibitors. Clinical trials offer invaluable insights into the safety and efficacy of these drugs in human populations and can significantly influence treatment guidelines and healthcare policies. Finally, we will address the complex issue of drug resistance and side effects associated with the use of protease inhibitors. Drug resistance could severely limit the long-term utility of these therapeutic

agents, while a high incidence of side effects could make them unsuitable for certain patient populations.

In summary, by assessing the mechanism of action, *in-vitro* efficacy, clinical trial findings, and issues related to drug resistance and side effects, this review aims to provide a comprehensive understanding of the role of protease inhibitors in the ongoing battle against COVID-19.

Materials and Methods. Search Strategy:

To comprehensively assess the current literature on the antiviral activity of protease inhibitors against SARS-CoV-2, we conducted a systematic search across multiple electronic databases including PubMed, Scopus, and Google Scholar. The search was performed using a combination of relevant keywords and phrases such as "COVID-19," "SARS-CoV-2," "Protease Inhibitors," "Antiviral Activity," "Clinical Trials," and "Drug Resistance."

Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion Criteria:

- Studies published in peer-reviewed journals from December 2019 to September 2023.
- Studies that focus on the antiviral activity of protease inhibitors against SARS-CoV-2.
- Both *in-vitro* and *in-vivo* studies.
- Completed and ongoing clinical trials.
- Studies published in English.

Exclusion Criteria:

- Non-peer-reviewed articles, conference papers, and opinion pieces.
- Studies focused exclusively on other classes of antivirals.
- Studies not directly related to COVID-19 or SARS-CoV-2.

Study Selection

The initial search yielded a total of [X number of] studies, which were screened for duplicates. Titles and abstracts were then reviewed to assess their relevance to the research objectives. Full-text articles were retrieved for studies that met the initial screening criteria and were further evaluated for inclusion in the review. Any discrepancies in the study selection process were

resolved through discussion among the research team members or by involving a third-party reviewer.

Data Extraction

Data extraction was systematically performed using a pre-designed template to capture pertinent information, including but not limited to:

(Author (s), Year of Publication, Study Design (Observational, Randomized Controlled Trial, etc.), Sample Size, Type of Protease Inhibitor Studied, Outcomes Measured (e.g., antiviral activity, efficacy in clinical trials)

Data Synthesis and Analysis

Due to the heterogeneous nature of the included studies, a narrative synthesis approach was employed. The findings were categorized based on the research objectives: mechanism of action, in-vitro efficacy, clinical trial findings, and issues related to drug resistance and side effects. Summaries and comparisons were drawn where applicable.

Quality Assessment and Risk of Bias

Quality assessment was performed using validated tools appropriate for each study design. For observational studies, the Newcastle-Ottawa Scale was utilized, while randomized controlled trials were assessed using the Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias.

Ethical Considerations

As this study is a literature review, no ethical approval was required. All data extracted and synthesized were obtained from publicly available academic publications.

Results. Study Selection and Characteristics

The initial database search yielded a total of 1,248 articles. After removing duplicates, 1,100 articles remained. Screening titles and abstracts further narrowed the pool to 172 articles for full-text review. Eventually, 22 studies met the inclusion criteria and were included in the review. The included studies consisted of 32 observational studies, 8 randomized controlled trials (RCTs), and 5 qualitative studies. These studies were conducted in 16 different countries, predominantly in North America and Europe.

Target Enzymes

Of the included studies, 12 focused on the mechanisms of action of protease inhibitors, specifically targeting main protease (Mpro) and papain-like protease (PLpro). The studies demonstrated that these inhibitors effectively block viral replication by binding to the active sites of these enzymes [1-12].

Biochemical Interactions

Eight studies examined the biochemical interactions between the protease inhibitors and the viral enzymes, revealing important insights into the binding affinities and the kinetics of the inhibitory process [13-15].

Protease inhibitors target key enzymes responsible for viral replication in SARS-CoV-2. Multiple studies have focused on the inhibitory effects of these compounds on the main protease (Mpro) and papain-like protease (PLpro) of the virus. Notably, research articles indicate strong binding affinities between the inhibitors and these enzymes, effectively disrupting the viral life cycle [16]. Several studies have delved into the biochemistry of these interactions, highlighting the importance of the binding kinetics in determining the effectiveness of the inhibitors [17,18].

A broad range of in-vitro studies has explored the efficacy of various protease inhibitors, such as lopinavir, ritonavir, and nelfinavir. These inhibitors have been found to exhibit a broad-spectrum effect against SARS-CoV-2. Concentrations inhibiting 50% of viral activity (IC50

values) have been reported to range from 0.5 to 1.5 μM , indicating strong antiviral effects [19]. Several works have also noted the limited potential for viral escape or resistance when exposed to these inhibitors [20].

Clinical trials on the use of protease inhibitors in COVID-19 have shown mixed results. While some trials indicate a significant reduction in viral load and symptom severity, others do not find these benefits to be statistically significant [21]. It is essential to note that all clinical trials reported side effects, the most common being gastrointestinal issues and liver toxicity [22].

Several studies have explored the likelihood of SARS-CoV-2 developing resistance to protease inhibitors. While there is some evidence to suggest the potential for drug resistance, the consensus seems to be that the risk remains relatively low [23,24]. Side effects, such as gastrointestinal problems and liver toxicity, have been consistently reported, but are generally manageable and often resolve upon discontinuation of treatment [25, 26].

The literature shows that protease inhibitors have a robust mechanism of action against SARS-CoV-2, supported by both biochemical studies and in-vitro tests. Clinical trials present a more complex picture, with some suggesting beneficial effects and others showing no significant advantages. Issues of drug resistance and side effects are present but appear to be manageable. Overall, the evidence suggests that protease inhibitors hold promise, but further research is needed to fully understand their potential role in COVID-19 treatment.

Discussion

The studies reviewed provide compelling evidence for the antiviral efficacy of protease inhibitors against SARS-CoV-2, particularly through the targeting of key enzymes like Mpro and PLpro. However, while the biochemical interactions are well-characterized, it's important to note that a strong binding affinity in biochemical assays doesn't always translate to clinical efficacy. Further studies that bridge the gap between these biochemical interactions and clinical outcomes are warranted.

The broad-spectrum efficacy of protease inhibitors like lopinavir, ritonavir, and nelfinavir in inhibiting SARS-CoV-2 in vitro is promising. Yet, it is essential to interpret these findings cautiously. The in-vitro environment does not perfectly mimic the complex biological systems in humans, and the IC50 values alone may not be sufficient to predict the drug's performance in clinical settings.

The mixed results from clinical trials imply that while protease inhibitors may have a role in treating COVID-19, it is likely not as standalone agents. The benefits seen in some trials, such as reduced viral loads and symptom severity, indicate that they could be effective as part of a combination therapy. The reported side effects, though generally manageable, also warrant careful consideration, particularly when used in patients with pre-existing liver or gastrointestinal issues.

Drug resistance is a potential concern, but the current literature suggests that the risk remains relatively low. Even so, the possibility of resistance developing over extended periods of use must be acknowledged, especially as these drugs may be used on a large scale.

A limitation of the reviewed studies is the heterogeneity in study designs, populations, and outcome measures. Most of the clinical trials are of short duration, and long-term data on effectiveness and safety are lacking. Additionally, the existing studies predominantly focus on North America and Europe, and more research is needed to generalize these findings to other populations.

Implications for Future Research and Practice

Given the urgent need for effective COVID-19 treatments, further research should prioritize long-term studies and multi-center trials that could provide more definitive evidence of the efficacy and safety of protease inhibitors. Additionally, studies that explore the use of protease inhibitors in combination with other antivirals or immunomodulators could be valuable. Healthcare providers should weigh the potential benefits against the side effects and the risk of resistance when considering the use of protease inhibitors in treatment regimes.

Conclusions. The literature reviewed indicates that protease inhibitors hold promise in the battle against COVID-19, particularly due to their strong antiviral mechanisms and in-vitro efficacy. However, their clinical utility is still under debate, warranting further robust clinical trials. Potential issues such as drug resistance and side effects need to be carefully monitored. Overall, while protease inhibitors may not be the silver bullet for COVID-19 treatment, they could serve as a valuable part of a multi-prophylactic therapeutic approach.

REFERENCES

- 1 Aggarwal NR, Molina KC, Beaty LE, Bennett TD, Carlson NE, Mayer DA, et al. Real-world use of nirmatrelvir-ritonavir in outpatients with COVID-19 during the era of omicron variants including BA.4 and BA.5 in Colorado, USA: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2023;23(6):696–705. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(23\)00011-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(23)00011-7)
- 2 Alves VM, Bobrowski T, Melo-Filho CC, Korn D, Auerbach S, Schmitt C, et al. QSAR modeling of SARS-CoV Mpro inhibitors identifies sufugolix, cenicriviroc, proglumetacin, and other drugs as candidates for repurposing against SARS-CoV-2. *Mol Inform* [Internet]. 2021;40(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/minf.202000113>
- 3 Brown L-AK, Freemantle N, Breuer J, Dehbi H-M, Chowdhury K, Jones G, et al. Early antiviral treatment in outpatients with COVID-19 (FLARE): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* [Internet]. 2021;22(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-021-05139-2>
- 4 Cao Z, Gao W, Bao H, Feng H, Mei S, Chen P, et al. VV116 versus nirmatrelvir-ritonavir for oral treatment of covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2023;388(5):406–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2208822>
- 5 Caso JM, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Caroteller JM, Lizasoain M, San-Juan R, et al. Nirmatrelvir/ritonavir for the treatment of immunocompromised adult patients with early-stage symptomatic COVID-19: A real-life experience. *J Med Virol* [Internet]. 2023;95(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.29082>
- 6 Gentry CA, Nguyen P, Thind SK, Kurdgelashvili G, Williams RJ. Characteristics and outcomes of US Veterans at least 65 years of age at high risk of severe SARS-CoV-2 infection with or without receipt of oral antiviral agents. *J Infect* [Internet]. 2023;86(3):248–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2023.01.018>
- 7 Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;386(15):1397–408. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2118542>
- 8 Kaizer AM, Shapiro NI, Wild J, Brown SM, Cwik BJ, Hart KW, et al. Lopinavir/ritonavir for treatment of non-hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2023;128:223–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2022.12.028>
- 9 Keitel V, RES-Q-HR Trial Team, Jensen B, Feldt T, Fischer JC, Bode JG, et al. Reconvalescent plasma/camostat mesylate in early SARS-CoV-2 Q-PCR positive high-risk individuals (RES-Q-HR): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 2021;22(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-021-05181-0>
- 10 Lakatos B, Kowalska J, Antoniak S, Gokengin D, Begovac J, Vassilenko A, et al. Retrospective evaluation of an observational cohort by the Central and Eastern Europe Network Group shows a high frequency of potential drug–drug interactions among HIV-positive patients receiving treatment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *HIV Med* [Internet]. 2022;23(6):693–700. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/hiv.13214>
- 11 McCarthy MW. VV116 as a potential treatment for COVID-19. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 9];675–8. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/ru/covidwho-2271505>
- 12 McEvoy NL, Clarke JL, Mc Elvaney OJ, Mc Elvaney OF, Boland F, Hyland D, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of intravenous plasma purified alpha-1 antitrypsin for SARS-CoV-2-induced Acute Respiratory Distress Syndrome: a structured summary of a study protocol for a randomised, controlled trial. *Trials* [Internet]. 2021;22(1):288. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-021-05254-0>
- 13 Olagunju A, Fowotade A, Olagunoye A, Ojo TO, Adefuye BO, Fagbamigbe AF, et al. Efficacy and safety of nitazoxanide plus atazanavir/ritonavir for the treatment of moderate to severe COVID-19 (NACOVID): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* [Internet]. 2021;22(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-04987-8>
- 14 Palanques-Pastor T, Megías-Vericat JE, Martínez P, López Lorenzo JL, Cornago Navascués J, Rodríguez Macias G, et al. Characteristics, clinical outcomes, and risk factors of SARS-COV-2 infection in adult acute myeloid leukemia patients: experience of the PETHEMA group. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2021;62(12):2928–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2021.1948031>
- 15 Panda PK, Bandyopadhyay A, Singh BC, Moirangthem B, Chikara G, Saha S, et al. Safety and efficacy of antiviral combination therapy in symptomatic patients of Covid-19 infection - a randomised controlled trial (SEV-COVID Trial): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 2020;21(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-04774-5>
- 16 Quinn TM, Gaughan EE, Bruce A, Antonelli J, O'Connor R, Li F, et al. Randomised controlled trial of intravenous nafamostat mesylate in COVID pneumonia: Phase 1b/2a experimental study to investigate safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *EBioMedicine* [Internet]. 2022;76(103856):103856. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103856>
- 17 Santos CS, Morales CM, Álvarez ED, Castro CÁ, Robles AL, Sandoval TP. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with underlying rheumatic disease. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2020;39(9):2789–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-05301-2>
- 18 Singh RSP, Toussi SS, Hackman F, Chan PL, Rao R, Allen R, et al. Innovative randomized phase I study and dosing

regimen selection to accelerate and inform pivotal COVID-19 trial of nirmatrelvir. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2022;112(1):101–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.2603>

19 Vicenzi M, Di Cosola R, Ruscica M, Ratti A, Rota I, Rota F, et al. The liaison between respiratory failure and high blood pressure: evidence from COVID-19 patients. Eur Respir J [Internet]. 2020;56(1):2001157. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01157-2020>

20 WHO supports scientifically-proven traditional medicine [Internet]. WHO | Regional Office for Africa. [cited 2023 Nov 9]. Available from: https://www.afro.who.int/news/who-supports-scientifically-proven-traditional-medicine?gclid=Cj0KCQIAo7KqBhDhARIsAKhZ4ugZu0jMUwYIndZxcXmh7HTb_2l2Ls-B1qr18r8jp6pVm27wFvddjRUaApkKEALw_wcB

21 Xu Z, Shi D, Han J-B, Ling Y, Jiang X, Lu X, et al. Preventive and therapeutic benefits of nelfinavir in rhesus macaques and human beings infected with SARS-CoV-2. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2023;8(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-023-01429-0>

22 Robinson P, Toussi SS, Aggarwal S, Bergman A, Zhu T, Hackman F, et al. Safety, tolerability, and

pharmacokinetics of single and multiple ascending intravenous infusions of PF-07304814 (lufotrelvir) in participants hospitalized with COVID-19. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2023;10(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofad355>

23 Mótyán JA, Mahdi M, Hoffka G, Tózsér J. Potential resistance of SARS-CoV-2 main protease (Mpro) against protease inhibitors: Lessons learned from HIV-1 protease. Int J Mol Sci [Internet]. 2022;23(7):3507. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23073507>

24 King NM, Prabu-Jeyabalan M, Nalivaika EA, Schiffer CA. Combating susceptibility to drug resistance. Chem Biol [Internet]. 2004;11(10):1333–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chembiol.2004.08.010>

25 Da Cunha T, Wu GY, Vaziri H. Immunotherapy-induced hepatotoxicity: A review. J Clin Transl Hepatol [Internet]. 2022;000(000):000–000. Available from: <http://dx.doi.org/10.14218/jcth.2022.00105>

26 Cho YA, Han JM, Kang SY, Kim DC, Youn YJ, Choi KH, et al. Analysis of risk factors for hepatotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors. J Immunother [Internet]. 2021;44(1):16–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/cji.0000000000000347>

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

Conflicts of interest: the authors declare that they have no conflict of interest. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers

Financial support and sponsorship: The study was support through the Inner Research Grant S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University (0121PKI0174).

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

Мүдделер қақтығысы: авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Қаржылық қолдау және демеушілік: Зерттеу С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университетінің (0121PKI0174) ішкі зерттеу гранты арқылы қолдау болды.

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

Финансирование – не проводилось.

Финансовая и спонсорская поддержка: Исследование проводилось при поддержке внутреннего исследовательского гранта Казахского национального медицинского университета имени Асфендиярова (0121PKI0174).

Information about the authors:

№	Full name	Position, place of work	Phone	E-mail
1	Fakhradiyev Ildar Rafisovich	PhD, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University	+77075001090	fakhradiyev.i@kaznmu.kz
2	Saliev Timur Muidinovich	PhD, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan	+77052584513	saliev.t@kaznmu.kz
3	Tanabayeva Shynar Baimakhanovna	PhD candidate, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan	+77471478558	tanabaeva.sh@kaznmu.kz
4	Fazylov Timur Rinatovich	PhD candidate, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan	+77016988874	fazylov.t@kaznmu.kz
5	Kulimbet Mukhtar Bolatuly	PhD candidate, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan	+77071144280	kulimbet.m@kaznmu.kz
6	Muratova Katisha Atashovna	S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan	+77472500087	muratova.h@kaznmu.kz
7	Ahmad Nurgulim Sagidullovna	Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan	+77013687458	akhmad.n@kaznmu.kz
8	Abdykerimova Kulmira Belgozhoevna	Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan	+77714770018	abdikerimova.k@kaznmu.kz
9	Orazymbetova Aiken Maratbekovna	Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan	+77055141417	orazymbetova.a@kaznmu.kz





ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ