

# Марат Оспанов атындағы БМУ КОНФЕРЕНЦИЯ СЕРИЯСЫ

## XII том 2020



Меншік иесі - «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті»  
Коммерциялы емес акционерлік қоғамы

Республика Парат және коммуникациялар министрлігіне 18.04.2019 ж. тіркеліп, №17669-Ж куәлігі берілген.

Бас редактор: М.К. Телеуов  
Бас редакторды орынбасары: Г.А. Смағұлова  
Жауапты шығарушы редактор: В.И. Кононец  
Техникалық редактор: С.Д. Оразов  
Корректорлар: Ж. Қожабекова  
А.Б. Имашева  
А.С. Уркунова

Редакция және баспа мекенжайы:  
030019, Ақтөбе аласы,  
Маресьев к., 68,  
морфологиялы корпус, 116-каб.  
тел./факс: 8/7132/56-23-87.  
E-mail: conference@zkgmu.kz

Шығарын күні: 27.11.2020  
Таралымы 500 дана.  
Тапсырыс № 003181

Редакциялы -баспа орталығында басылып  
түптелді

### РЕДАКЦИЯЛЫ ЖЫМ

Т.С. Абилов  
С.К. Бермагамбетова  
Ж.Ж. Гумарова  
Т.А. Джаркенов  
Г.С. Дильмагамбетова  
С.П. Досмагамбетов  
Б.С. Жакиев  
Л.М. Жамалиева  
Б.К. Жолдин  
Г.А. Журабекова  
В.И. Котловский  
А.А. Мамырбаев  
Р.Е. Нургалиева  
Б.Т. Тусупкалиев

### РЕДАКЦИЯЛЫ КЕ ЕС

С.К. Ақшолақов (Астана)  
Ж.А. Арзықұлов (Алматы)  
А.К. Байгенжин (Астана)  
В.М. Боев (Орынбор)  
В.В. Власов (Мәскеу)  
Ж.А. Досқалиев (Астана)  
Т.Т. Киспаева (Қарағанда)  
Р.С. Күзденбаева (Алматы)  
Г. Маккиарелли (Италия)  
С.А. Нотолла (Италия)  
А.Г. Румянцев (Мәскеу)  
Қ.Қ. Сабыр (Ақтөбе)  
Б.Д. Сексенбаев (Шымкент)  
А.Т. Тайжанов (Ақтөбе)  
Т.Ш. Шарманов (Алматы)

### ЖАРИЯЛАНЫМ А ЖАУАПТЫЛАР

С.С. Курманғалиева  
Е.В. Зевалкина  
Г.А. Алғазы

# СЕРИЯ КОНФЕРЕНЦИЙ

## ЗКМУ имени Марата Оспанова

### XII том 2020



Учредитель - Некоммерческое акционерное общество «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова»

Свидетельство о постановке на учет №17669-Ж от 18.04.2019 г. выдано Министерством информации и коммуникаций Республики Казахстан.

Главный редактор: М.К. Телеуов  
Заместитель редактора: Г.А. Смагулова  
Ответственный выпускающий редактор: В.И. Кононец  
Технический редактор: С.Д. Оразов  
Корректоры: Ж.К.Кожобекова  
А.Б. Имашева  
А.С. Уркунова

Почтовый адрес редакции и типографии:  
030019, г. Актобе,  
ул. Маресьева, 68,  
морфологический корпус, 116 каб.  
тел./факс: 8/7132/56-23-87.

E-mail: [conference@zkgmu.kz](mailto:conference@zkgmu.kz)

Дата выпуска: 27.11.2020  
Тираж 500 экз.  
Заказ № 003181

Отпечатано в Редакционно-издательском центре

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Т.С. Абилов  
С.К. Бермагамбетова  
Ж.Ж. Гумарова  
Т.А. Джаркенов  
Г.С. Дильмагамбетова  
С.П. Досмагамбетов  
Б.С. Жакиев  
Л.М. Жамалиева  
Б.К. Жолдин  
Г.А. Журабекова  
В.И. Котловский  
А.А. Мамырбаев  
Р.Е. Нургалиева  
Б.Т. Тусупкалиев

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.К. Акшолоков (Астана)  
Ж.А. Арзыкулов (Алматы)  
А.К. Байгенжин (Астана)  
В.М. Боев (Оренбург)  
В.В. Власов (Москва)  
Ж.А. Доскалиев (Астана)  
Т.Т. Киспаева (Караганда)  
Р.С. Кузденбаева (Алматы)  
Г. Маккиарелли (Италия)  
С.А. Нотолла (Италия)  
А.Г. Румянцев (Москва)  
К.К. Сабыр (Актобе)  
Б.Д. Сексенбаев (Шымкент)  
А.Т. Тайжанов (Актобе)  
Т.Ш. Шарманов (Алматы)

#### ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА ВЫПУСК

С.С. Курмангалиева  
Е.В. Зевалкина  
Г.А. Алгазы

**«АЛЛЕРГОЛОГИЯ ЖӘНЕ ИММУНОЛОГИЯНЫҢ ӨЗЕКТІ  
МӘСЕЛЕЛЕРІ» АТТЫ ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ-  
ПРАКТИКАЛЫҚ КОНФЕРЕНЦИЯ  
(25 қараша 2020 жыл Ақтөбе қ, Қазақстан)**

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ  
ПРОБЛЕМЫ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ»  
(25 ноября 2020 года, г. Ақтөбе, Қазақстан)**

УДК 612.017.1

МРНТИ 34.43, 34.43.51

З.С. Хайруллина<sup>1</sup>, С.С. Курмангалиева<sup>2</sup>, Б.С. Урекешов<sup>2</sup>, М.А. Ажмуратова<sup>2</sup>, А. Б. Есенжулова<sup>1</sup>

**ИТОГИ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ»  
(25 НОЯБРЯ 2020 ГОДА, Г. АКТОБЕ, КАЗАХСТАН)**

<sup>1</sup>Актюбинский медицинский центр, Актюбе, Казахстан

<sup>2</sup>Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актюбе, Казахстан

**Введение.** 25 ноября 2020 года в г. Актюбе, Республике Казахстан проведена научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии». Организаторами конференции явились: НАО «ЗКМУ им. Марата Оспанова», Ассоциация аллергологов и клинических иммунологов РК, Управление здравоохранения Актюбинской области, ГКП на ПХВ «Актюбинский медицинский центр».

В работе конференции приняли участие 505 врачей, среди которых ученые, специалисты практического здравоохранения, преподаватели медицинских вузов из Казахстана, России, Польши, Украины, докторанты, магистранты, и молодые ученые.

На конференции было представлено 25 докладов: 13 докладов – на пленарном заседании и 12 – в рамках секций.

**Целью** проведения конференции явилось освещение актуальных проблем иммунологии и аллергологии, ознакомление с новейшими результатами фундаментальных и клинических исследований, обсуждение вопросов, связанных с интеграцией современных достижений в области аллергологии и иммунологии с проблемами практического здравоохранения и новых подходов к диагностике, профилактике и лечению аллергических заболеваний, в том числе, в условиях пандемии COVID-19.

На конференции представлен опыт борьбы разных стран с коронавирусной инфекцией в период пандемии в мире и Казахстане.

В рамках конференции проведены: пленарное заседание; Секция «Опыт борьбы с коронавирусной инфекцией в период пандемии в Казахстане и мире». Мастер-классы: «Первичные иммунодефициты. Врожденные дефекты иммунной системы», на котором представлены диагностические алгоритмы, тактика лечения и вопросы профилактики обострений первичных иммунодефицитов; «Проточная цитометрия в лабораторной диагностике», на котором представлены методы оценки специфичности Т-клеток методом проточной цитометрии, возможности проточной цитометрии для фенотипирования основных популяций лейкоцитов при COVID-19, аллергодиагностики и оценки клеточной составляющей иммунного статуса.

Участники конференции отметили высокую научно-практическую значимость представленных на конференции докладов и сообщений, затрагивающих наиболее актуальные и важные вопросы аллергологии и клинической иммунологии, инновационные подходы к дифференциальной диагностике и терапевтической тактике.

На секции проведено обобщение опыта борьбы с коронавирусом в период пандемии в Казахстане и мире, эпидемиологическое значение вируса SARS COV-2, особенности течения пандемии, вызванной новым коронавирусом COVID-19, клинические особенности коронавирусной инфекции в детском возрасте.

Широко обсуждались достижения и проблемы вакцинопрофилактики, необходимость популяризации вакцинации как эффективного и безопасного метода защиты от возбудителя COVID-19.

Конференция стала площадкой для обмена опытом ведущих ученых и специалистов в области аллергологии и иммунологии, установления партнерских взаимоотношений, выработки решения в форме резолюции относительно задач в этой области.

**Ключевые слова:** ЗКМУ имени Марата Оспанова, международная конференция, иммунология, аллергология, COVID-19.

25 ноября 2020 года в г. Актюбе, Республика Казахстан, проведена научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии».

Конференция организована в соответствии с утвержденным «Планом научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2020 год». Об актуальности темы,

связанной с проблемами аллергологии и иммунологии в нашей стране и за рубежом говорит количество заинтересованных специалистов здравоохранения, принявших участие в данной конференции (более 500 слушателей).

Мероприятие было посвящено обсуждению вопросов, связанных с интеграцией современных достижений в области аллергологии и иммунологии с проблемами практического здравоохранения, развитию новых подходов к диагностике, лечению и профилактике аллергических заболеваний, в том числе, в условиях пандемии COVID-19. В рамках научного форума освещены наиболее актуальные вопросы иммунологии и аллергологии, новейшие результаты фундаментальных и клинических исследований, что, несомненно, должно способствовать улучшению диагностики и результатов лечения аллергических заболеваний и иммунодефицитных состояний. Конференция позволит увеличить вклад высшей школы в повышение профессионального уровня каждого слушателя.

Особое внимание было уделено опыту борьбы с коронавирусной инфекцией в период пандемии в мире и в Казахстане. Данной проблеме была посвящена отдельная секция.

В связи с введением ограничительных мер, связанных с распространением коронавируса COVID-19, научная конференция проведена в on-line формате с возможностью дистанционного общения со спикерами. В качестве платформы для видеоконференции использована программа Cisco Webex Meetings на базе облачной платформы, которая позволила участникам общаться в чате, осуществлять аудиозвонки и обмениваться файлами.

Организаторами конференции выступили НАО «ЗКМУ им. Марата Оспанова», Ассоциация аллергологов и клинических иммунологов РК, Управление здравоохранения Актюбинской области и ГКП на ПХВ «Актюбинский медицинский центр» г.Актобе.

В состав организационного комитета вошли ведущие специалисты по аллергологии и клинической иммунологии:

Хайруллина З.С. - к.м.н., вице-президент Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов РК, руководитель областного Центра респираторной медицины и аллергологии АМЦ, главный внештатный аллерголог Актюбинского ОУЗ;

Курмангалиева С.С. – к.м.н., руководитель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова»;

Есекеева С.Х. – врач-аллерголог высшей категории, заведующая отделением респираторной медицины и аллергологии областного Центра респираторной медицины и аллергологии ГКП на ПХВ «Актюбинский медицинский центр»;

Урекешов Б.С. - к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии НАО

«Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова»;

Ажмуратова М. А. - к.м.н., старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова».

К работе конференции в дистанционном формате присоединились 505 участников, среди которых ученые и специалисты практического здравоохранения, преподаватели медицинских вузов из Казахстана, России, Польши, Украины, молодые ученые, докторанты, магистранты, студенты.

На конференции было представлено 25 докладов, из них: 13 докладов – на пленарном заседании и 12 докладов – в рамках секций, проведено пленарное заседание, секционное заседание и два мастер-класса.

На пленарном заседании с приветственными словами к участникам конференции обратились:

Телеуов М.К. - д.м.н., профессор, председатель Правления - ректор НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова»;

Испаева Ж.Б. - д.м.н., профессор, президент Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов Республики Казахстан, член Европейской академии аллергологов и клинических иммунологов, главный аллерголог МЗ РК;

Исаев Р. К. - руководитель Управления здравоохранения Актюбинской области Доктор PhD;

Султангереев Е.Б. - главный врач ГКП на ПХВ «Актюбинский медицинский центр», доктор PhD.

Выступавшие поделились своим видением существующих проблем, стоящих перед медицинским сообществом на современном этапе развития медицины, отметили научно-практическую значимость и актуальность темы конференции для развития аллергологической и иммунологической службы в Казахстане, пожелали удачи в работе научного форума.

В ходе пленарного заседания с докладами выступили:

1. Испаева Ж.Б. - д.м.н., профессор, Президент Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов Республики Казахстан с докладом: «Обновленные рекомендации GINA--2020». Профессор Испаева Ж.Б. рассказала о современной международной стратегии в диагностике и лечении бронхиальной астмы, ежегодном пересмотре данной стратегии и новых подходах к ведению пациентов с астмой, рассказала о роли и значимости проведения базисной терапии бронхиальной астмы.

2. Ковзель Е.Ф. - д.м.н., заведующая отделом клинической иммунологии, аллергологии, пульмонологии Республиканского диагностического центра г. Нур-Султан, Казахстан. Тема доклада: «Лекарственная аллергия. Критерии диагностики и профилактики». Данная тема затрагивает деятельность врачей всех специальностей, она представляет большой практический

интерес, поскольку на сегодняшний день количество пациентов, у которых высока вероятность возникновения аллергических реакций на различные лекарственные средства, становится все больше и больше. В своем выступлении спикер отметила, что контроль за развитием лекарственных осложнений является задачей не только врачей аллергологов-иммунологов. Только общими усилиями многих специалистов можно решить проблемы формирования и предупреждения развития лекарственных осложнений в клинической практике.

3. Тусупбекова Г.М. - к.м.н., PhD, руководитель аллергологического центра Больницы Медицинского центра Управления делами президента РК, г. Нур-Султан, Казахстан. Тема доклада: «Молекулярная диагностика в практике врача-аллерголога». Современные методы диагностики аллергии на молекулярном уровне являются перспективным направлением, позволяющим более «точно» определить сенсибилизацию организма и, соответственно, проводить лечение более целенаправленно и эффективно. В своем докладе спикер подробно описала показания к применению, особенности и преимущества метода сочетания инновационной биочип-технологии и передовых исследований в молекулярной аллергологии. Использование ImmunoCAP® ISAC – первого *in vitro* теста для одновременного измерения специфических IgE-антител к широкому спектру аллергокомпонентов.

4. Хайруллина З.С. - к.м.н., вице-президент Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов РК, руководитель областного Центра респираторной медицины и аллергологии АМЦ г.Актобе, Казахстан, выступила с докладом: «Лечение пациентов с бронхиальной астмой в условиях пандемии COVID-19 (с учетом рекомендаций GINA 2020 года)». В докладе были освещены актуальные вопросы стратегии GINA, основная лечебная тактика GINA-2020, проблемы, возникающие при лечении бронхиальной астмой. Представлены собственные данные клиники АМЦ по лечению пациентов, страдающих бронхиальной астмой в период пандемии, у которых была диагностирована COVID-19-ассоциированная пневмония. Данные пациенты получали стационарное лечение в провизорном стационаре Актюбинского медицинского центра в текущем году. Представлены результаты лечения и характеристика основных препаратов, которые рекомендовано применять при данном заболевании в условиях пандемии COVID-19.

5. Ненашева Н.М. - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической аллергологии и иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального развития (РМАНПО) г. Москва, Россия. Тема доклада: «Современные решения для улучшения контроля бронхиальной астмы». В своем докладе спикер также продолжила тему новых рекомендаций GINA-2020, выделила фенотипы бронхиальной астмы и группы риска по инфицированию и

тяжелому течению COVID-19. Предоставила сведения о новых препаратах, которые уменьшают сезонные пики обострения у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ.

6. Бабаджан В.Д. - д.м.н., профессор кафедры внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета в соавторстве с Гришиной И.А. – врачом-аллергологом КНП «Городская клиническая больница №27» г. Харьков, Украина. Тема доклада: «Медиаторы аллергического иммунного ответа – новые точки терапевтического влияния», в котором авторы подробно рассказали о возможностях применения лекарственных препаратов, содержащих бактерии и их компоненты для поддержки Th-1 иммунного ответа и профилактики аллергии. Представлены результаты изучения пробиотиков и других микробных продуктов, приводящих к ранней иммунной модификации.

7. Досимов Ж.Б. - д.м.н., профессор кафедры детских болезней №2 НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова» в соавторстве с Досимовым А. Ж. - к.м.н., доц. кафедры детских болезней №2 НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова». Авторы выступили с докладом «Тяжелая бронхиальная астма у детей: клинико-прогностическая сущность и рациональная терапия». В своем докладе спикеры затронули вопросы перспективных направлений терапии тяжелых и трудно контролируемых форм бронхиальной астмы у детей, особенностей подходов к лечению астмы в детском возрасте.

8. Астафьева Н.Г. - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России г. Саратова, Россия. Тема доклада: «Изменение сценариев терапевтических вмешательств при аллергии». В докладе спикером освещены актуальные вопросы эволюции фармакотерапии и понимания патофизиологии бронхиальной астмы, современные молекулярно-ориентированные виды терапии, используемые при лечении бронхиальной астмы.

9. Беловол А.Н. - д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и внутренней медицины Харьковского национального медицинского университета, Академик НАМН Украины в соавторстве с Князьковой И.И. - д.м.н., профессором, заведующей кафедрой клинической фармакологии и внутренней медицины Харьковского национального медицинского университета г.Харьков, Украина. Тема доклада: «Клиническая фармакология в педиатрии». В докладе освещены основные проблемы применения лекарственных средств в педиатрии, особенности применения препаратов в зависимости от возраста ребенка, лекарственные формы для детского возраста.

10. Бондаренко А.В. - д.м.н., профессор кафедры

детских инфекционных болезней и детской иммунологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина. Доклад: «Кожные поражения как клиническая манифестация первичных иммунодефицитов у детей». Спикером подробно и красочно и иллюстрировано описаны различные кожные поражения при первичных иммунодефицитах у детей. Освещены методики, которые могут быть эффективно использованы в ранней диагностике иммунодефицитной патологии детского возраста.

11. Митковская О.А. - д.м.н., профессор, заведующая курсом аллергологии и иммунологии Международной Прогрессивной Академии ИРА, академик АМТН (Москва, Россия), г. Алматы, Казахстан. Тема доклада: «Аллергия на металл: клинические проблемы и рекомендации». Предоставлена информация об аллергических реакциях, связанных с сенсибилизацией к некоторым металлам, применяющимся в медицинской практике, являющихся распространенной, но недостаточно изученной проблемой.

12. Ермак А.С. - к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии имени академика Л.Т. Малой, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина. Тема доклада: «Своевременность системной терапии атопического дерматита». В своем докладе на примере одного больного с атопическим дерматитом автор продемонстрировала патогенез, клинические проявления и применение Европейских рекомендаций по лечению атопической экземы. Проведен детальный клинический разбор данного случая тяжелого атопического дерматита.

В виртуальном зале №1 на секционном заседании были предоставлены актуальные доклады, связанные с обобщением мирового и отечественного опыта борьбы с коронавирусной инфекцией в период пандемии COVID-19. Обсуждены эпидемиологическое значение вируса SARS COV-2, особенности биологии вируса, патогенез заболевания и особенности течения пандемии, а также клинические особенности коронавирусной инфекции в детском возрасте. Активная дискуссия была посвящена достижениям вакцинопрофилактики COVID-19, необходимости популяризации вакцинации как эффективного и безопасного метода защиты от возбудителя.

С докладами на данной секции выступили:

1. Башкина О.А. - д.м.н., профессор, ректор Астраханского государственного медицинского университета г. Астрахань, Россия.

2. Мавзютов А.Р. - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и прикладной микробиологии Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа, Башкортостан.

3. Червинец В.М. - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом

иммунологии ФГБОУ высшего образования «Тверской государственный университет» МЗ Российской Федерации, г. Тверь, Россия.

4. Жолдин Б.К. - к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №2 НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Казахстан.

5. Курмангазин М.С. - к.м.н., руководитель кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Казахстан.

6. Битанова Э.Ж. - к.м.н., заведующая кафедрой общей иммунологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова г. Алматы, Казахстан.

7. Жумагалиева Г.Д. - к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и детских инфекций НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Казахстан.

Вопросы современных молекулярно-биологических методов исследования по иммунологии: оценка специфичности Т-клеток методом проточной цитометрии, фенотипирование основных популяций лейкоцитов, возможности проточной цитометрии при COVID-19, алергодиагностика методом проточной цитометрии, оценка клеточной составляющей иммунного статуса были освещены в виртуальном зале № 2.

С докладами по данным вопросам выступили:

1. Гжегож Дворацки - доктор медицины, PhD, профессор, руководитель кафедры патоморфологии и клинической иммунологии Познаньского Университета Медицинских наук, г. Познань, Польша.

2. Кудрявцев И.В. - к.б.н., заведующий лабораторией иммунорегуляции ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Россия.

3. Бычкова Н.В. - к.б.н., с.н.с. лаборатории клинической иммунологии ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, доцент кафедры иммунологии 1-го Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. А. П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия.

4. Курмангалиева С. С. - к.м.н., руководитель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Казахстан

Актуальность проблемы врожденных дефектов иммунной системы, диагностические алгоритмы, вопросы лечения и профилактики обострений данной патологии были освещены на мастер-классе «Первичные иммунодефициты. Врожденные дефекты иммунной системы» в виртуальном зале №3. Мастер-класс проводила Ковзель Е.Ф. - д.м.н., заведующая отделом клинической иммунологии, аллергологии, пульмонологии Республиканского диагностического центра г. Нур-Султан, Казахстан. Она представила теоретические аспекты, а также разбор клинических случаев из собственной практики.

Обобщая представленную информацию можно отметить, что научная программа конференции с международным участием «Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии» по своему содержанию вышла за рамки одной медицинской специальности и, приобрела мультидисциплинарный характер. Она коснулась целого ряда вопросов, возникающих в клинической практике пульмонологов, аллергологов, иммунологов, терапевтов, педиатров, дерматологов, ревматологов и организаторов здравоохранения. Конференция стала площадкой для обмена опытом ведущих ученых и специалистов в области аллергологии и иммунологии, установления партнерских взаимоотношений и выработки решения в форме резолюции относительно задач в этой области.

По окончании конференции участники приняли следующую резолюцию:

Считать формат проведенной конференции своевременным, успешным и отвечающим вызовам современной медицинской науки и практики.

Врачам ЛПУ г. Актобе и Актюбинской области рекомендовать принять к сведению информацию, предоставленную на конференции «Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии». Внедрять в клиническую практику теоретические знания и практические навыки, полученные в ходе проведения конференции и мастер-классов.

НАО «ЗКМУ им. Марата Оспанова», в целях актуализации знаний в области клинической иммунологии и аллергологии, рекомендовано привлекать ведущих казахстанских и зарубежных ученых, иммунологов, аллергологов к разработке и публикации учебников, учебных пособий, монографий, методических материалов по общей и клинической иммунологии и аллергологии.

НАО «ЗКМУ им. Марата Оспанова» совершенствовать существующие и разрабатывать новые эффективные учебные программы по общей и клинической аллергологии и иммунологии для студентов, программы повышения квалификации и переподготовки для врачей-аллергологов, клинических иммунологов и других специалистов практического здравоохранения в рамках последиplomного образования.

Областному Центру респираторной медицины и аллергологии АМЦ рекомендовано обеспечить дальнейшее выполнение комплекса мероприятий по повышению уровня знаний медицинских работников Актюбинской области по профилю «иммунология и аллергология», внедрению современных методов иммунодиагностики, иммунотерапии и иммунопрофилактики среди населения г. Актобе и Актюбинской области.

## ТҮЙІН

З.С. Хайруллина<sup>1</sup>, С.С. Курмангалиева<sup>2</sup>, Б.С. Урекешов<sup>2</sup>,  
М.А. Ажмуратова<sup>2</sup>, А.Б. Есенжулова<sup>1</sup>

### «АЛЛЕРГОЛОГИЯ ЖӘНЕ ИММУНОЛОГИЯНЫҢ ӨЗЕКТІ МӘСЕЛЕЛЕРІ» АТТЫ ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ- ПРАКТИКАЛЫҚ КОНФЕРЕНЦИЯНЫҢ ҚОРЫТЫНДЫЛАРЫ (25 қараша 2020 жыл Ақтөбе қ, Қазақстан)

<sup>1</sup>Ақтөбе медициналық орталығы, Ақтөбе, Қазақстан

<sup>2</sup>Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

2020 жылдың 25 қарашасында Қазақстан Республикасы, Ақтөбе қаласында «Аллергология мен иммунологияның өзекті мәселелері» атты халықаралық ғылыми-практикалық конференция өткізілді.

Конференцияны ұйымдастырушылар: Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Қазақстан Республикасының аллергологтар мен клиникалық иммунологтар қауымдастығы, Ақтөбе облысының денсаулық сақтау басқармасы, ШЖҚ МКК «Ақтөбе медициналық орталығы».

## SUMMARY

Z.S. Khairullina, S.S. Kurmangaliyeva, B.S. Urekeshov,  
M.A. Azhmuratova, A.B. Yesenzhulova

### RESULTS OF THE SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION “ACTUAL PROBLEMS OF ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY” (NOVEMBER 25, 2020, AKTOBE, KAZAKHSTAN)

<sup>1</sup>Aktobe Medical Center, Aktobe, Kazakhstan

<sup>2</sup>West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University,  
Aktobe, Kazakhstan

On November 25, 2020 in Aktobe, Republic of Kazakhstan, a scientific and practical conference with international participation “Actual problems of allergology and immunology” was held. The organizers of the conference were: West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, the Association of Allergists and Clinical Immunologists of the Republic of Kazakhstan, the Health Department of the Aktobe region, Aktobe Medical Center.

The conference was attended by 505 doctors, including scientists, practical health professionals, teachers of medical universities from Kazakhstan, Russia, Poland,



Конференция жұмысына 505 дәрігер, оның ішінде ғалымдар, практикалық денсаулық сақтау мамандары, Қазақстан, Ресей, Польша, Украина медициналық жоғары оқу орындарының оқытушылары, докторанттар, магистранттар және жас ғалымдар қатысты.

Конференцияда 25 баяндама ұсынылды: пленарлық отырыста – 13 баяндама және секциялар шеңберінде – 12 баяндама.

Конференцияны өткізудің мақсаты иммунология мен аллергологияның өзекті мәселелерін жариялау, іргелі және клиникалық зерттеулердің соңғы нәтижелерімен танысу, аллергология мен иммунология саласындағы қазіргі заманғы жетістіктерді практикалық денсаулық сақтау проблемаларымен және аллергиялық ауруларды, оның ішінде COVID-19 пандемиясы жағдайында диагностикалаудың, алдын алудың және емдеудің жаңа тәсілдерімен интеграциялауға байланысты мәселелерді талқылау болды.

Конференцияда әлемде және Қазақстанда пандемия кезеңінде түрлі елдердің коронавирустық инфекциямен күресу тәжірибесі ұсынылды.

Конференция шеңберінде өткізілді: пленарлық отырыс; Қазақстанда және әлемде пандемия кезеңінде коронавирустық инфекциямен күрес тәжірибесі «секциясы»; Мастер-кластар: «Біріншілік иммунды тапшылығы. Иммундық жүйенің туа біткен ақаулары», онда диагностикалық алгоритмдер, емдеу тактикасы және бастапқы иммундық тапшылықтың өршуінің алдын-алу мәселелері көрсетілген; «Зертханалық диагностикадағы ағынды цитометрия», онда ағынды цитометрия әдісімен Т-жасушалардың ерекшелігін бағалау әдістері, COVID-19 кезінде лейкоциттердің негізгі популяцияларын фенотиптеу үшін ағынды цитометрияның мүмкіндіктері, аллергодиагностика және иммундық құрамшысының жасушалық компонентін бағалау ұсынылған.

Конференцияға қатысушылар аллергология және клиникалық иммунологияның ең өзекті және маңызды мәселелерін, дифференциалды диагностика мен терапиялық тактиканың инновациялық тәсілдерін қозғайтын баяндамалар мен хабарламалардың ғылыми-практикалық маңыздылығын атап өтті.

Секция отырысы барысында Қазақстан мен әлемдегі пандемия кезеңінде коронавируспен күрес тәжірибесін, SARS COV-2 вирусының эпидемиологиялық маңыздылығын, жаңа Covid-19 коронавирусынан туындаған пандемия ағымының ерекшеліктерін, балалық шақтағы коронавирустық инфекцияның клиникалық ерекшеліктерінің тәжірибесін жалпылау жүргізілді.

Вакцинопрофилактиканың жетістіктері мен проблемалары, вакцинацияны Covid-19 қоздырғышынан қорғаудың тиімді және қауіпсіз әдісі ретінде танымал ету қажеттілігі кеңінен талқыланды.

Конференция аллергология және иммунология саласындағы жетекші ғалымдар мен мамандардың тәжірибе алмасу, серіктестік қарым-қатынастарын

Ukraine, doctoral students, undergraduates, and young scientists.

25 reports were presented at the conference; 13 reports - at the plenary session and 12 - within the sections.

The purpose of the conference was to highlight the current problems of immunology and allergology, familiarize with the latest results of fundamental and clinical research, discuss issues related to the integration of modern advances in allergology and immunology with the problems of practical health care and new approaches to the diagnosis, prevention and treatment of allergic diseases, as well as during the COVID-19 pandemic.

The conference presented the experience of different countries in the coronavirus infection control during the pandemic in the world and Kazakhstan.

The conference held: plenary session; Section “Experience in controlling coronavirus infection during pandemic in Kazakhstan and the world.” Master - classes: “Primary immunodeficiencies. Congenital defects of the immune system”, which presents diagnostic algorithms, treatment tactics and issues of prevention of exacerbations of primary immunodeficiencies; “Flow cytometry in laboratory diagnostics”, which presents methods for assessing the specificity of T cells by flow cytometry, the possibility of flow cytometry for phenotyping the main leukocyte populations in COVID-19, allergy diagnostics and assessment of the cellular component of the immune status.

The conference participants distinguished the high scientific and practical significance of the reports, touching upon the most pressing and important issues of allergology and clinical immunology, innovative approaches to differential diagnosis and therapeutic tactics.

The section summarized the experience of controlling coronavirus during the pandemic in Kazakhstan and the world, the epidemiological significance of the SARS COV-2 virus, the peculiarities of the pandemic caused by COVID-19, and the clinical features of coronavirus infection in childhood.

The achievements and problems of vaccine prevention, the need to popularize vaccination as an effective and safe method of protection against the causative agent of COVID-19 were widely discussed.

The conference became a platform for the exchange of experience of leading scientists and specialists in allergology and immunology, the establishment of partnerships, the development of a solution of the tasks in this area.

**Keywords:** *West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, international conference, immunology, allergology, COVID-19.*

орнату, осы саладағы міндеттерге қатысты қарар түрінде шешім әзірлеу алаңына айналды.

**Негізгі сөздер:** Марат Оспанов атындағы БҚМУ, халықаралық конференция, иммунология, аллергология, COVID-19.

УДК 616.12-008.331.1-08:615.2  
МРНТИ 76.29.30, 76.31.29

А.Н. Беловол<sup>1</sup>, И.И. Князькова<sup>1</sup>, А. Б. Тверетинов<sup>2</sup>, В. И. Корнейчук<sup>1</sup>, А.А. Несен<sup>2</sup>, Н. В. Зоренко<sup>2</sup>

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КВЕРЦЕТИНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков, Украина

**Целью** данной работы было повышение эффективности лечения АГ у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

**Материалы и методы.** Обследовано 56 пациентов (29 мужчин и 27 женщин, средний возраст 54,7 ± 3,5 лет) с АГ II стадии, 2 степени с МС. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Всем обследованным лицам проведено общеклиническое обследование, исследование в крови показателей углеводного и липидного обмена, содержание малонового диальдегида (МДА), активность супероксиддисмутазы (СОД), концентрацию фактора некроза опухолей-α (ФНО-α); суточный мониторинг артериального давления (СМАД). После регистрации исходных данных 30 пациентам (1 группа) назначали базисную терапию АГ и кверцетин (по 1 таблетке трижды в день) и 26 пациентам (2 группа) - базисную терапию АГ. Период наблюдения составил 2 месяца.

**Результаты.** После лечения в 1 группе уровни офисного САД и ДАД были на 7,6% и 6,9% (p < 0,05), а среднесуточные САД и ДАД (по данным СМАД) – на 8,6 % и 8,1 % (p < 0,05) меньше, чем во 2 группе. Установлено достоверное улучшение показателей углеводного обмена и липидограммы у пациентов 1 группы. Снижение концентрации ФНО-α в крови было существенно (p<0,05) большим у пациентов 1 группы (на 38,6%, p<0,05) по сравнению с данными 2 группы (на 20,6%, p<0,05). У пациентов 1 группы отмечено более выраженное уменьшение МДА (Δ- 37,5% против Δ- 15,7% во 2 группе, p<0,05) и повышения активности СОД эритроцитов (Δ30,4% против 9,0%, p<0,05).

Таким образом, включение в терапевтический комплекс кверцетина у пациентов с АГ и МС повышает эффективность антигипертензивной терапии, благоприятно влияет на показатели углеводного и липидного обмена, уменьшает содержание ФНО-α в крови и проявляет выраженное антиоксидантное действие.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, метаболический синдром, кверцетин, суточный мониторинг артериального давления, фактор некроза опухолей-α, оксидативный стресс, глюкометаболические параметры.

### Введение

Одной из важных медико-социальных проблем современности является проблема артериальной гипертензии (АГ), что обусловлено ее высокой распространенностью и тем обстоятельством, что АГ является одним из главных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, инвалидизации и смертности населения [1]. Известно, что АГ вместе с абдоминальным ожирением, нарушениями углеводного и липидного обменов входит в понятие метаболического синдрома (МС) [2]. Актуальность изучения МС связана с его высокой распространенностью и риском развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти [3]. Согласно данным

Международной федерации диабета [4], до 20-25% мировой популяции взрослых имеют МС, при этом среди детей и подростков частота этого состояния неуклонно растет, что предполагается, связано с увеличением распространенности ожирения. Раннее выявление, лечение и профилактика МС является важной медико-социальной проблемой современной медицины.

В клинической практике используются разные способы лечения АГ у пациентов с МС [5, 6]. Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют общепринятые методики лечения указанной популяции пациентов способные уменьшить прогрессирование поражения органов-мишеней. Поэтому расширение арсенала высокоэффективных и безопасных способов

лечения пациентов с АГ и МС, направленных на повышение эффективности медикаментозной терапии, является актуальной задачей практической медицины.

В последнее время активно изучаются воспалительные и регуляторные механизмы, участвующие в возникновении и прогрессировании МС. По результатам проведенных многочисленных исследований выявлена связь между МС, а также разными его компонентами и уровнем циркулирующих провоспалительных маркеров [7]. Установлено негативное влияние компонентов МС на эластичные свойства артерий [8]. Кроме того, ключевым звеном между гипергликемией и сосудистыми изменениями является окислительный стресс - повышенная продукция свободных радикалов (супероксидный анион - радикал, гидропероксидный радикал, гидроксидный радикал, пероксид водорода и гипохлорная кислота), сопровождающаяся инактивацией оксида азота, перекисным окислением липидов, активацией экспрессии молекул адгезии, повышенной склонностью к тромбозам и окислительным повреждением белков и ДНК [9]. Поэтому остается актуальным оптимизация лечения больных АГ в сочетании с МС с учетом выявленных клинических особенностей у этой категории пациентов.

Кверцетин (3,3',4',5,7-пентагидроксифлавонон) - один из наиболее распространенных флавоноидов с мультимодальным действием. Доказано, что к фармакологическим эффектам кверцетина относятся антиоксидантная активность, противовоспалительные, антимуtagenные, иммуномодулирующие свойства [10]. Продемонстрирован выраженный терапевтический потенциал препарата при сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете и его осложнениях и др. заболеваниях [11]. Однако влияние кверцетина в лечении пациентов с АГ и МС остается недостаточно изученным. В связи с этим целью данной работы было повышение эффективности лечения АГ у пациентов с МС.

#### Материалы и методы

Обследовано 56 пациентов (29 мужчин и 27 женщин, средний возраст  $54,7 \pm 3,5$  лет) с АГ II стадии, 2 степени с МС, которым не проводилась постоянная антигипертензивная терапия. Все пациенты были обследованы в соответствии с рекомендациями Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC, 2018 г.). МС диагностировали в соответствии с Консенсусом по метаболическому синдрому 2009 года. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. У всех пациентов установлен абдоминальный тип ожирения. Также определяли индекс массы тела (ИМТ), соотношение окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ). Ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) было у 30 (53,6%) пациентов и у 26 (46,4%) определена избыточная масса тела (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (средний возраст  $54,5 \pm 3,3$  лет).

Всем обследованным лицам проведено общеклиническое обследование, включавшее опрос с выявлением факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, физикальный осмотр, антропометрические измерения, измерения офисного артериального давления (АД), определялись концентрация глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) и при проведении теста толерантности к глюкозе, показатели липидного профиля. Все лабораторно-инструментальные исследования проводили в ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины».

Суточный мониторинг АД (СМАД) проводили с помощью прибора «ABPM-02» (Meditech, Венгрия). Определяли следующие показатели: дневное, ночное, среднесуточное (24 часа) систолическое (САД) и диастолическое (ДАТ) АД, ЧСС; показатели «нагрузки давлением» - индекс времени (ИВ) АД отдельно для САД и ДАТ в дневные и ночные часы.

Содержание малонового диальдегида (МДА) определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), которая при высокой температуре (100°C) в кислой среде протекает с образованием окрашенного триметильного комплекса. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по уровню ингибирования энзимом восстановления нитротетразолия синего при участии никотинамидадениндинуклеотида восстановленного (НАДН) и феназинметасульфата. С помощью иммуноферментного анализа определяли в крови концентрацию фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) (наборы фирмы «DRG», США).

После регистрации исходных данных 30 пациентам основной группы (1 группа) назначали базисную терапию АГ (лизиноприл, амлодипин в индивидуально подобранных дозах) и кверцетин («Квертин», «Борщаговский ХФЗ», Украина) по 40 мг трижды в день в течение 2 месяцев. Группу сравнения (2 группа) составили 26 пациентов, которым назначали базисную терапию АГ. Пациенты обеих групп также получали статины, антитромбоцитарную терапию. Титрование и коррекция дозы препаратов проводились при необходимости на 2-й и 4-й неделе исследования до достижения целевого уровня АД. Повторное исследование проводилось через 2 месяца лечения.

Математическая компьютерная обработка результатов исследования проведена с помощью программного пакета «Statistica 8,0» (StatSoft Inc, США). Вычислялись среднее значение (M), дисперсия, стандартное отклонение, медиана (m), достоверность и уровень значимости (p). Различия считали достоверными при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ . Для оценки взаимосвязей между показателями использовали метод корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции Пирсона (при нормальном распределении) и Спирмена (при распределении, которое отличается от нормального).

Результаты. После проведенного курса лечения анализ динамики АД по данным офисного измерения

и САДД пациентов с АГ и МС показали высокую антигипертензивную эффективность комбинированной терапии с добавлением кверцетина (табл. 1, 2).

Установлено, что после проведенного курса в основной группе уровни офисного САД и ДАД были на 7,6% и на 6,9% ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в группе сравнения.

Таблица 1 - Динамика офисного АД на фоне лечения пациентов с АГ и МС ( $M \pm m$ )

Параметры	Группа	Исходно	После лечения
САД, мм рт.ст.	1 (n = 30)	156,7±3,7	128,0±3,3*
	2 (n = 26)	155,8±3,8	137,8±3,1*
ДАД, мм рт.ст.	1 (n = 30)	95,1 ± 2,3	78,6 ± 1,6*
	2 (n = 26)	95,3 ± 2,5*	84,1 ± 1,8*

Примечания: \* - достоверность различий по сравнению с исходными данными ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2 - Динамика показателей САМД в процессе лечения больных с АГ и МС ( $M \pm m$ )

Параметры	Группа	Исходно	После лечения
САД (24), мм рт.ст.	1 (n = 30)	146,3 ± 3,5	123,8 ± 2,3***
	2 (n = 26)	145,6 ± 3,6	134,5 ± 2,5**
САД (Д), мм рт.ст.	1 (n = 30)	147,5 ± 3,8	122,3 ± 2,6***
	2 (n = 26)	148,7 ± 3,9	136,6 ± 2,8**
САД (Н), мм рт.ст.	1 (n = 30)	137,8 ± 3,5	119,1 ± 2,3***
	2 (n = 26)	138,5 ± 3,8	128,1 ± 2,1*
ДАД (24), мм рт.ст.	1 (n = 30)	94,6 ± 2,6	78,9 ± 2,3***
	2 (n = 26)	94,3 ± 2,5	85,3 ± 2,1**
ДАД (Д), мм рт.ст.	1 (n = 30)	92,4 ± 3,8	79,5 ± 3,3***
	2 (n = 26)	93,7 ± 3,5	84,8 ± 3,2*
ДАД (Н), мм рт.ст.	1 (n = 30)	87,6 ± 3,6	75,0 ± 2,5***
	2 (n = 26)	87,1 ± 3,2	79,8 ± 2,5*
ИВ САД (Д), %	1 (n = 30)	65,1 ± 5,1	21,3 ± 2,8*
	2 (n = 26)	64,9 ± 5,3	27,9 ± 2,9*
ИВ САД (Н), %	1 (n = 30)	50,9 ± 5,3	16,1 ± 3,1**
	2 (n = 26)	51,3 ± 5,8	23,5 ± 3,4**
ИВ ДАД (Д), %	1 (n = 30)	50,5 ± 8,5	13,8 ± 3,1**
	2 (n = 26)	51,3 ± 8,3	23,3 ± 3,3**
ИВ ДАД (Н), %	1 (n = 30)	43,8 ± 7,3	15,3 ± 4,3**
	2 (n = 26)	44,1 ± 7,6	21,5 ± 4,7**

Сокращения: САД (24) - среднее САД за 24 часа; САД (Д) - среднее САД за день; САД (Н) - среднее САД за ночь; ДАД (24) - среднее ДАД за 24 часа; ДАД (Д) - среднее ДАД за день; ДАД (Н) - среднее ДАД за ночь;

Примечания: \* - достоверность различий по сравнению с исходными данными; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

Таблица 3 - Изменение биохимических показателей в динамике лечения пациентов с АГ и МС ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа	Исходно	После лечения
ОХС, ммоль/л	1 (n = 30)	5,63 ± 0,36	4,46 ± 0,29*
	2 (n = 26)	5,69 ± 0,29	5,02 ± 0,18
ХС ЛПНП, ммоль/л	1 (n = 30)	3,09 ± 0,25	2,39 ± 0,09*
	2 (n = 26)	3,07 ± 0,22	2,63 ± 0,08
ХС ЛПВП, ммоль/л	1 (n = 30)	1,01 ± 0,05	1,20 ± 0,03*
	2 (n = 26)	1,02 ± 0,06	1,10 ± 0,04
ТГ, ммоль/л	1 (n = 30)	2,03 ± 0,05	1,65 ± 0,04*
	2 (n = 26)	2,02 ± 0,05	1,87 ± 0,06
ГКН, ммоль/л	1 (n = 30)	5,38 ± 0,26	4,59 ± 0,23*
	2 (n = 26)	5,37 ± 0,26	5,32 ± 0,22
ФНО-α, пг/мл	1 (n = 30)	14,21 ± 0,59	8,73 ± 0,55*
	2 (n = 26)	14,25 ± 0,58	11,31 ± 0,56*

Примечание: \* - достоверность отличий по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ).

Анализ показателей СМАД через 8 недель терапии выявил высокую антигипертензивную эффективность обеих схем лечения (табл. 2), но более выраженную при добавлении кверцетина. Так, среднесуточные САД и ДАД были на 8,6% и 8,1% ( $p < 0,05$ ) меньше у пациентов 1 группы по сравнению с 2 группой. Показатели нагрузки давлением у всех больных после проведенного лечения с добавлением кверцетина ИВ гипертензии по САД и ДАД достоверно уменьшились во все интервалы времени, но и не превышал норму, что свидетельствуют о стабильном 24-часовом антигипертензивном эффекте. После проведенного курса лечения значения показателей нагрузки давлением ИВ САД и ДАД существенно снизились в обеих группах пациентов. В то же время большее снижение нагрузки давлением наблюдалось у пациентов основной группы (табл.2).

После проведенной терапии отмечена благоприятная динамика показателей липидного и углеводного обменов (табл. 3).

Анализ динамики ключевого провоспалительного цитокина - ФНО- $\alpha$  - показателя, характеризующего активность системного неспецифического воспалительного ответа, после проведенного лечения показал снижение его значений в обеих группах, но существенно ( $p < 0,05$ ) большее в основной группе (на 38,6%,  $p < 0,05$ ) по сравнению со 2 группой (табл.3).

Анализ влияния терапии на перекисное окисление липидов (ПОЛ) и состояние антиоксидантного статуса (табл. 4) показал, что в основной группе пациентов с АГ и МС выявлено существенно большее снижение содержания вторичного продукта свободнорадикального окисления - МДА в плазме крови (на 37,5%  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой сравнения. В качестве показателей антиоксидантной защиты применяли определение активности ключевого антиоксидантного фермента - СОД. Отмечено повышение активности СОД на 30,4% ( $p < 0,05$ ), что указывает на активацию антиоксидантной защиты организма. Во 2 группе динамика показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты была достоверной, но значительно ( $p < 0,05$ ) меньшей по сравнению с основной группой: уменьшение уровня МДА на 15,7% и повышение активности СОД - на 9,0%,  $p < 0,05$ ).

Следовательно, комбинированная терапия с добавлением кверцетина положительно влияет как на

оксидантную, так и на антиоксидантную системы, что проявляется в торможении ПОЛ и активации компенсаторных процессов, которые обеспечивают в норме сдерживание свободных радикалов на уровне необходимом для обеспечения нормально протекающих метаболических процессов в клетке.

Лечение исследуемыми препаратами характеризовалось хорошей переносимостью. Побочные эффекты и нежелательные явления за период наблюдения не зарегистрированы.

#### Обсуждение результатов

Установлено, что у пациентов с АГ и ожирением наблюдается ухудшение эластических свойств артериальной стенки с развитием ремоделирования сердечно-сосудистой системы в результате активации процессов карбонильного и окислительного стресса, хронического субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, акселерации субклинического атеросклероза в результате активации атерогенных факторов на начальной стадии атерогенеза [12]. Показано, что изменения липидного профиля у больных АГ и ожирением характеризуются повышением его атерогенных фракций и возрастает с увеличением степени ожирения [13]. Продемонстрирована связь между компонентами МС, тяжестью метаболических нарушений и уровнем провоспалительных цитокинов, что подтверждает роль системного воспаления в патогенезе МС и в механизме поражения таких органов-мишеней, как миокард и сосудистая стенка. Кроме того, свободнорадикальные реакции играют важную роль в этиологии и патогенезе АГ у пациентов с МС. Поэтому внимание исследователей привлекает возможность применения в лечебных схемах препаратов способных влиять на показатели хронического воспаления и окислительного стресса у больных АГ и МС.

Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют в пользу эффективности кверцетина в различных областях клинической медицины (аллергология, иммунология, эндокринология, гастроэнтерология, онкология и др.) [14]. Доказан антиоксидантный потенциал флавоноида кверцетина, обеспечивающий защиту мозга, сердца и других тканей от повреждения вследствие ишемии и реперфузии, влияния токсинов и других факторов, ведущих к оксидативному стрессу [15, 16]. В то же время другие фармакологические свойства препарата изучены недостаточно.

Таблица 4 - Динамика показателей окислительного стресса при лечении кверцетином ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа	Исходно	После лечения
МДА, ммоль/л	1 (n = 30)	7,68 $\pm$ 0,46	4,8 $\pm$ 0,41*
	2 (n = 26)	7,62 $\pm$ 0,41	6,42 $\pm$ 0,45*
СОД эритроц., %	1 (n = 30)	37,8 $\pm$ 1,9	49,3 $\pm$ 1,8*
	2 (n = 26)	37,5 $\pm$ 1,2	40,9 $\pm$ 1,0*

Примечание: \* - достоверность отличий по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ).

Экспериментально установлен дозозависимый антигипертензивный эффект кверцетина [15]. Полученные нами данные продемонстрировали, что добавление кверцетина в схему лечения пациентов с АГ и метаболическим синдромом повышает эффективность гипотензивной терапии и улучшает суточные профили АД и согласуется с ранее проведенными исследованиями [11]. Предполагается, что такой эффект может быть обусловлен влиянием кверцетина на эндотелиальную функцию, о чем свидетельствовало уменьшение содержания эндотелина-1 в крови [14].

Системное воспаление характеризуется определенными нарушениями биохимического и клеточного состава крови и отражает провоспалительные изменения, проявляющиеся накоплением в крови не только хемокинов и цитокинов - медиаторов воспаления, растворенных форм их рецепторов, но и молекул адгезии, активацией клеточных элементов - моноцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, развитием системного оксидативного стресса. Установлено, что развитие хронического субклинического воспаления у больных ожирением способствует прогрессии метаболических нарушений и формированию АГ [17]. Отмечено, что ФНО- $\alpha$  способствует прогрессированию атеросклеротического поражения сосудистой стенки, в том числе, за счет блокирования способности эндотелиальных клеток продуцировать оксид азота в ответ на стимуляцию инсулином [18]. В нашем исследовании подтверждены антиоксидантные свойства кверцетина по данным динамики уровня МДА и активности СОД у пациентов с АГ и МС. Этому соответствовало положительное влияние на показатели липидного и углеводного обмена, а также снижение содержания ФНО- $\alpha$  в крови в обеих группах, но существенно ( $p < 0,05$ ) большее в группе, дополнительно получавшей кверцетин.

#### Выводы

Таким образом, комбинированная терапия с добавлением кверцетина у пациентов с АГ и МС повышает эффективность антигипертензивной терапии, реализует дополнительное патогенетически необходимое действие на глюкометаболические показатели (достоверное снижение уровня ОХС, ХСЛПНП и ТГ и повышение ХСЛПВП, снижение ГКН), уменьшение хронического системного воспаления по данным провоспалительного цитокина - ФНО- $\alpha$ , а также проявляет более выраженное антиоксидантное действие.

#### Список литературы / References:

- 1 Drawz PE, Beddhu S, Kramer HJ. et al. Blood Pressure Measurement: A KDOQI Perspective. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(3):426–434. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.08.030.
- 2 Sattar N, Gill JMR, Alazawi W. Improving prevention strategies for cardiometabolic disease. *Nat Med.* 2020;26(3):320–325. doi: 10.1038/s41591-020-0786-7.
- 3 Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
- 4 Hernandez-Baixauli J, Quesada-Vazquez S, Marine-Casado R, et al. Detection of early disease risk factors associated with metabolic syndrome: a new era with the NMR metabolomics assessment. *Nutrients.* 2020; 12 (3): 806. doi: 10.3390/nu12030806
- 5 Sadykova A, Shalkharova ZS, Shalkharova ZN. et al. Metabolic syndrome and its components in southern Kazakhstan: a cross-sectional study. *Int Health.* 2018;10(4):268–276. doi: 10.1093/inthealth/ihy027.
- 6 Резник ЕВ, Никитин ИГ. Алгоритм ведения больных с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. *Архивъ внутренней медицины.* 2019;9(5):327–347. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-5-327-347>
- 7 Mohammadi M, Gozashti MH, Aghadavood M, Mehdizadeh MR, Hayatbakhsh MM. Clinical Significance of Serum IL-6 and TNF- $\alpha$  Levels in Patients With Metabolic Syndrome// *Rep Biochem Mol Biol.*- 2017.- Vol.6(1).- P.74–79.
- 8 Взаємозв'язки васкулоендотеліального фактора росту з клінічними, гемодинамічними та метаболічними показниками у хворих на гіпертонічну хворобу / Коваль СМ, Снігурська ІО, Мисниченко ВО, Юшко КО, Пенькова МІО // *Укр. терапевт. журн.* - 2013;3:46 – 51.
- 9 Senoner T, Dichtl W. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? // *Nutrients.* 2019;11(9):2090
- 10 Пархоменко АН, Кожухов СН, Лутай ЯМ. Обоснование и дизайн многоцентрового рандомизированного исследования ПРОТЕКТ – изучение эффективности и безопасности применения кверцетина у пациентов с острым инфарктом миокарда / // *Український кардіологічний журнал.*- 2016;3:31 – 36.
- 11 Коркушко ОВ, Бондаренко ОВ, Дужак ГВ. та ін. Вплив кверцетину на показники функціонального стану ендотелію мікросудин у людей літнього віку з метаболічним синдромом // *Ліки України.*- 2019;1(37):22 – 26
- 12 Martín-Bórnez M, Galeano-Otero I, Del Toro R, Smani T. TRPC and TRPV Channels' Role in Vascular Remodeling and Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6125. doi: 10.3390/ijms21176125. PMID: 32854408; PMCID: PMC7503586.
- 13 Кандилова ВН. Ремоделирование сердца и сосудов при артериальной гипертензии: роль сопутствующего ожирения. *Клиницист.* 2020;14(1-2):62 – 72. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-62-72>
- 14 D'Andrea G. Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia.* 2015;106:256 – 71. doi: 10.1016/j.fitote.2015.09.018.
- 15 Kelly GS. Quercetin. *Monograph. Altern Med Rev.* 2011 Jun;16(2):172 – 94. PMID: 21649459.

16. Parkhomenko A, Kozhukhov S, & Lutay Y. Multicenter randomized clinical trial of the efficacy and safety of intravenous quercetin in patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2018;39(S1):431. doi: 10.1093/eurheartj/ehy565.2152
17. Kang YE, Kim JM, Joung KH. et al. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction // *PLoS One*.- 2016;11(4):P. e0154003
18. Pickering RJ, Rosado CJ, Sharma A, Buksh S, Tate M, de Haan JB. Recent novel approaches to limit oxidative stress and inflammation in diabetic complications. *Clinical & Translational Immunology*. – 2018;7:1 – 20.

## ТҮЙІН

А.Н. Беловол<sup>1</sup>, И.И. Князков<sup>1</sup>, А.Б. Тверитинов<sup>2</sup>,  
В.И. Корнейчук<sup>1</sup>, А.А. Несен<sup>2</sup>, Н.В. Зоренко<sup>2</sup>

### АРТЕРИЯЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯСЫ ЖӘНЕ МЕТАБОЛИЗМДІК СИНДРОМЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДЕ КВЕРЦЕТИННІҢ ЕМДІК ТИІМДІЛІГІ

<sup>1</sup>Харьков ұлттық медицина университеті, Харьков,  
Украина

<sup>2</sup>«Л.Т.Малой атындағы Украина МҒҰА Ұлттық  
терапия институты» ММ, Харьков, Украина

**Түйіндеме.** Бұл жұмыстың мақсаты метаболикалық синдромы бар науқастарда АГ емдеудің тиімділігін арттыру болды.

**Материалдар мен әдістер.** АГ II сатысы, МС 2 дәрежесі бар 56 пациент (29 ер адам және 27 әйел, орташа жасы 54,7 ± 3,5 жас) тексерілді. Бақылау тобына дені сау 20 адам кірді. Барлық тексерілген адамдарға жалпы клиникалық тексеру, қандағы көмірсулар мен липидтер алмасуының көрсеткіштерін зерттеу, малон диальдегидінің (MDA) құрамы, супероксиддисмутазаның (сода) белсенділігі, ісік некрозының факторының концентрациясы-α (FNO-α); қан қысымының тәуліктік мониторингі (SMAD) жүргізілді. Бастапқы деректер тіркелгеннен кейін 30 пациентке (1 - топ) АГ базистік терапиясы және кверцетин (күніне үш рет 1 таблеткадан) және 26 пациентке (2-топ) АГ базистік терапиясы тағайындалды. Бақылау кезеңі 2 айды құрады.

**Нәтижелері.** 1-топта емделгеннен кейін офистік СҚҚ пен ДҚҚ деңгейі 7,6% және 6,9% (p < 0,05), ал орташа тәуліктік СҚҚ пен ДҚҚ (Тәулік бойы қан қысымын бақылау деректері бойынша) 2 – топқа қарағанда 8,6% және 8,1 % (p < 0,05) аз болды. 1-топтағы пациенттерде көмірсулар алмасуы мен липидограмма көрсеткіштерінің сенімді жақсаруы анықталды. Қандағы ісік некрозының факторы-α концентрациясының төмендеуі 2-топтың деректерімен салыстырғанда (20,6% - ға, p<0,05) 1-топтағы пациенттерде (38,6% - ға, p<0,05) айтарлықтай (p<0,05) жоғары болды. 1-топтағы пациенттерде МДА (2 - топтағы Δ - 15,7% қарсы Δ-37,5%, p<0,05) және эритроциттер тазалау және диагностикалық құралдар

## SUMMARY

A.N. Bilovol<sup>1</sup>, I.I. Kniaskova<sup>1</sup>, A.B. Tverytinov<sup>2</sup>,  
V.I. Kornichuk<sup>1</sup>, A.A. Nesen<sup>2</sup>, N.B. Zorenko<sup>2</sup>

### THERAPEUTIC EFFICIENCY OF QUERCETINUM FOR PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME

<sup>1</sup>Kharkov national medical university, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution “National Institute of Therapy named after L.T. Malaya of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine

**The purpose** of our research was to increase the effectiveness of the therapy of the patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

**Materials and methods.** 56 patients (29 males and 27 females, average age 54,7 ± 3,5 years old) with stage II AH, grade 2 with MS were examined. The control group consisted of 20 healthy persons, comparable by sex and age. All the surveyed persons underwent general clinical examination, physical examination. BP was measured, fasting blood sugar level (FBS) was determined, levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c), Lipemic index, insulin resistance were evaluated by the HOMA-IR index. Blood concentrations of tumor necrosis factor-α (TNF-α) and malonic dialdehyde (MDA) activity of superoxide dismutase (SOD) were measured. Daily BP (DMBP) monitoring analyses were performed. After registration of the baseline data, the patients were prescribed background therapy, form which 30 (group 1) additionally received Quercetinum 40 mg 3 times a day for 2 months. 26 patients were included in group 2.

**Results.** After treatment in group 1, the levels of office SBP and DBP were 7.6% and 6.9% (p<0.05), and the average daily SBP and DBP (according to DMBP data) were 8.6% and 8.1 % (p<0.05) lower than in group 2. In group 1 positive changes in lipid and carbohydrate metabolism were registered. It was found that the decline of TNF-α levels in group 1 were significantly higher (38.6%, p<0.05) than in group 2 (20.6%, p<0.05). Group 1 patients showed significantly decreased of MDA (Δ-37.5% vs Δ-15.7% in group 2, p<0,05) and increased of SOD activity (Δ30.4% vs 9.0%, respectively, p<0.05).

Thus, addition of Quercetinum to patients with AH and MS increases the efficacy of antihypertensive therapy, pos-

белсенділігінің жоғарылауы ( $\Delta 30,4\%$  қарсы  $9,0\%$ ,  $p < 0,05$ ) едәуір айқын төмендеуі байқалды.

Осылайша, АГ және МС бар пациенттерде кверцетинді емдік кешенге қосу гипертензияға қарсы терапияның тиімділігін арттырады, көмірсулар мен липидтер алмасуының көрсеткіштеріне жағымды әсер етеді, қандағы ИФ- $\alpha$  құрамын азайтады және айқын антиоксиданттық әсер көрсетеді.

**Негізгі сөздер:** артериялық гипертензия, метаболикалық синдром, кверцетин, артериялық қысымның тәуліктік мониторингі, ісік некрозының факторы, оксидативтік стресс, глюкометаболикалық параметрлер.

itively affects glucometabolic parameters, plasma levels of TNF- $\alpha$  and strongly antioxidant effect

**Keywords:** arterial hypertension, metabolic syndrome, Quercetin, day's monitoring of blood pressure, tumor necrosis factor- $\alpha$ , oxidative stress, glycometabolic parameters.

УДК 616.248-08-035

МРНТИ 76.29.35

М.А. Газалиева, Н.Ш. Ахметова, М.Е. Бекмухамбетова, А.Б. Оспанова, А.А. Бекмухамбетова

## ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, СОГЛАСНО НОВЫМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ GINA-2019-2020 Г.Г

Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

**Введение.** Рассмотрены изменения в лечении бронхиальной астмы, представленные рабочей группой «Глобальная инициатива по астме» (GINA) в 2019-2020 гг., касающиеся пересмотра последовательной терапии бронхиальной астмы.

**Цель.** изучить последние обновления отчета Джины за последние два года (2019-2020) с обзором научных публикаций с последующим внедрением в повседневную клиническую практику.

**Материалы и методы.** Обзор отчетов по Глобальной стратегии лечения и профилактики астмы, GINA 2019-2020, [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com), обзор статей из BMJ (Британский медицинский журнал), Pubmed, Medscape, Cochrane network.

**Результаты.** Проведен анализ отчета GINA за 2019-2020 гг., Обзор более 35 научных публикаций. Основные изменения в GINA связаны с пересмотром комплексного подхода к лечению, а именно в целях безопасности, поскольку в качестве первой линии терапия  $\beta_2$ -агонистами короткого действия (СВА) больше не рекомендуется, поскольку регулярное или частое применение бета-агонистов короткого действия увеличивает риск обострения заболевания. Для контроля астмы с пониженным риском серьезных обострений у взрослых и подростков, детям с астмой рекомендуется использовать ингаляционные кортикостероиды (ИКС) либо по требованию (при легкой форме астмы), либо ежедневно контролировать симптомы с помощью фиксированной комбинации ИКС-формотерол. Дополнения к отчету GINA в 2020 году включали рекомендации по ведению пациентов с бронхиальной астмой с учетом новых реалий в контексте пандемии COVID-19.

**Вывод.** В отчетах GINA за последние два года отражены самые важные изменения за последние 30 лет. Ключевые изменения в GINA-2019 заключаются в том, что в целях безопасности, как первой линии терапии, больше не рекомендуется начинать лечение  $\beta_2$ -агонистами короткого действия (СВА), поскольку регулярное или частое использование короткого действия Действующие бета-агонисты повышают риск обострения заболевания. Дополнения к отчету GINA в 2020 году включали рекомендации по ведению пациентов с бронхиальной астмой с учетом новых реалий в контексте пандемии COVID-19. Организаторы GINA напоминают поставщикам медицинских услуг о необходимости использовать полный отчет за 2020 год вместе со своим собственным клиническим опытом и в соответствии с принятыми национальными руководящими принципами и рекомендациями.

**Ключевые слова:** GINA, бронхиальная астма, ИКС-формотерол.

### Актуальность

Бронхиальная астма (БА) по-прежнему является глобальной проблемой здравоохранения, которая

затрагивает все возрастные популяционные группы, и на данный момент характеризуется высоким темпом роста распространенности в странах с разным уровнем



дохода. Согласно отчетам, количество людей страдающих БА по всему миру составляет 300 млн человек, и к 2025 г. это число может вырасти до 400 млн [1]. По состоянию на 2018 год в США от астмы страдает около 25 млн человек, что соответствует общей распространенности патологии в 7,7% [2]. В Российской Федерации, по данным эпидемиологического исследования от 2018 года, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9% [3], а среди детей и подростков – около 10% [4]. Учитывая все эти отягощающие факторы в течении двух последних лет. Глобальная стратегия по управлению и профилактике астмы (Global Strategy for Asthma Management and Prevention) GINA претерпела фундаментальные изменения в тактике ведения пациентов с Бронхиальной астмой.

Основной целью лечения бронхиальной астмы заключается в достижении максимального контроля симптомов при минимальном приеме лекарственных средств. Контролируемость БА означает снижение или полное устранение симптомов БА посредством ступенчатого лечения.[6] Оптимальный контроль включает в себя оценку: сочетания симптомов пациента (дневных и ночных), обострений и данных результатов функциональных методов тестирования легочной функции (ТЛФ). После достижения соответствующего контроля необходимо предпринимать попытки уменьшения дозы препаратов при поддержании режима оптимального контроля с условиями минимального риска развития побочных эффектов. В менеджменте Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA) от 2019 года ставится упор на «персонализированное лечение бронхиальной астмы: оценка-коррекция-оценка ответа. Тяжесть бронхиальной астмы оценивается ретроспективно, после того как пациент на протяжении нескольких месяцев (от 3-ех месяцев и более) проходит курс базисной терапии, представленный в виде ступенчатой терапии

Согласно рекомендациям GINA-2019.г 1-ая ступень лечения предназначена для пациентов с частотой развития симптомов реже 2-х раз в месяц, с отсутствием факторов риска ассоциированных с развитием обострений. Предпочтительным вариантом лечения на 1-м этапе является комбинация низких доз ИКС-формотерола по требованию. Для детей 6-11 лет использование ИКС параллельно с применением КБА является достоверно приемлемым вариантом терапии [7],[17]. При этом используют низкодозовые комбинации будесонид/формотерол или беклометазона дипропионат (БДП) / формотерол. Хотя и формотерол является бета агонистом длительного действия (БАДД) он характеризуется быстродействующим эффектом и поэтому может использоваться в качестве препарата для купирования приступов астмы [7]. Рекомендованная максимальная ежедневная доза применения будесонида/формотерола по мере необходимости составляет в общей сложности 72 микрограмма

формотерола. Тем не менее, в рандомизированных контролируемых исследованиях при легкой форме астмы применение данной дозы с такой высокой частотой отмечали редко, в среднем использовали около 3–4 доз в неделю[8] Кокрановский обзор отражавший случаи приема ИКС с или без регулярного применения формотерола не выявил различий в отношении риска развития летального исхода у взрослых, принимающих сочетание ИКС-формотерол по сравнению со взрослыми принимающими только ИКС. [9] Необходимо повторно оценить реакцию пациента на терапию через 2–3 месяца (или раньше при соответствующих клинических показаниях), и схема лечения может быть уменьшена в соответствии с поэтапным подходом к продолжающемуся лечению, при обеспечении надлежащего контроля на протяжении 3-х месяцев [10]. Для пациентов использующих дозирующие ингаляторы (ДИ), спейсеры улучшают доставку лекарственного средства и снижают риск развития местных побочных эффектов, ассоциированных с ИКС, таких как дисфония и кандидоз ротовой полости[11]. Альтернативным вариантом лечения является применение низких доз ингаляционных кортикостероидов (ИКС), с ситуационным приемом (короткодействующих бета агонистов) КБА; Отказ от монотерапии КБА по GINA-2019 мотивирован тем, что в основе патогенеза БА лежит именно «хроническое воспаление слизистой оболочки дыхательных путей», а не бронхоспазм [12]; GINA подчеркнула плохую приверженность к «базисной терапии» в связи с тем, что КБА обеспечивают быстрое облегчение симптомов, связанных с бронхоспазмом. Монотерапия этой группой препаратов ассоциируется с повышенным риском обострений астмы (синдром рикошета гиперреактивности), снижением легочной функции, в связи с отсутствием воздействия на эозинофильное воспаления дыхательных путей [13]. Установлено, что чрезмерное (более 3 ингаляторов в год) применение КБА связано с повышенным риском серьезных обострений [14]. Использование 12 и более ингаляторов КБА в течение года связано с более высоким риском смерти [15]. GINA больше не рекомендует использовать КБА изолировано с целью лечения астмы у взрослых или подростков [8]

На второй ступени терапии БА, предпочтение отдается к применению «фиксированных комбинаций», в виде низких доз ИКС-формотерол (ФОР) [8], [16]. Совместное использование низких доз ИКС при использовании КБА включено в «другие» контролируемые препараты, ввиду эффективности в отношении снижения частоты обострений [8], [17]. Для детей 6-11 лет предпочтительным вариантом терапии является ежедневное применение низкодозовых ИКС. Менее эффективная альтернатива: ежедневное использование АРЛТ или низкодозовые ИКС при каждом применении КБА в отдельных случаях [17]. Хотя препараты из группы ЛТРА (антагонисты лейкотриеновых

рецепторов) уступают по эффективности ИКС, они являются подходящим вариантом в качестве «базиса» для контролируемого течения на 2 ступени терапии, так же и у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом; для пациентов, которые не могут использовать ИГКС ввиду побочных эффектов или не хотят [5]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) «предупреждает» относительно серьезных побочных эффектов от использования монтелукаста, связанных с влиянием на поведение и настроение, в том числе и суицидальных расстройств, и рекомендует докторам перед назначением монтелукаста проанализировать потенциальный риск и пользу применения препарата [18].

3 ступень характеризуются симптомами бронхиальной астмы на протяжении большинства дней, с пробуждениями один раз в неделю и более. Чаще всего с наличием факторов риска коморбидных состояний. Пациенты на 3-ей ступени терапии предписаны низкие дозы ИКС / ДДБА (длительнодействующие бета-агонисты). Детям 6-11 лет назначают средние дозы ИКС или низкие дозы ИКС/ДДБА в качестве альтернативы [20], т.е. «Другие контролируемые препараты» 3 ступени были обновлены до средних доз ИКС (средние/низкие дозы ИКС) ранее [5]. Вариантами второй линии терапии на 3 ступени относят увеличение дозы приема ИКС до средней; или с комбинацией препаратов из группы АЛТР(монтелукаст) с низкими дозами ИКС;

GINA не рекомендует использовать сочетание препаратов ИКС-формотерола для купирования приступов астмы у пациентов, которые уже принимают комбинацию ИКС и бета-агонистов длительного действия (БАДД) с другим бета-агонистом длительного действия (БАДД). Для таких пациентов в качестве ингаляционного бронхолитика для купирования приступа астмы необходимо использовать бета-агонист краткосрочного действия (БАКД) [8].

ИГКС-формотерол является предпочтительным препаратом для пациентов на этапах с 3-го по 5-й ступени согласно обновленным рекомендациям GINA 2019-2020, которым назначают «поддерживающую и облегчающую терапию» (ПИОТ терапия). Для других ИГКС/ДДБА по потребности КДБА.

Трудно поддающаяся лечению астма — астма соответствующая 4-ой или 5-й ступеням GINA. Данные ступени характеризуются следующими критериями: плохой контроль над симптомами (частые дневные симптомы или необходимость частого применения ингаляционных ЛС в режиме «по потребности», ограничения физической активности, учащение ночных пробуждений); частые обострения ( $\geq 2$ /год), требующие применения пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) или тяжелые обострения требующие госпитализации ( $\geq 1$ /год).

Повышением до средней дозы сочетания препаратов ИКС и ДДБА является вариантом лечения на 4 ступени терапии. Согласно последней информации GINA, терапия 4 ступени «Другие контролируемые препараты на ступени 4» были обновлены до высоких доз ИКС, но при этом клиницисты и пациенты должны учитывать потенциальное увеличение риска развития побочных эффектов связанных с действием ИКС[21]. Второй линией терапии на 4 ступени является добавление к высоким дозам ИКС либо ЛТРА (монтелукаст) либо низких доз теофиллина пролонгированного действия. В качестве дополнительной терапии на 4 ступени может выступить и тиотропий. Количество доказательств, аргументирующих комбинацию ИКС с тиотропием на 4 ой ступени является недостаточно изученной. [8],[16]. Тиотропий лишь незначительно улучшает функцию легких и назначается для коррекции терапии в период обострения необходимое для перорального введения кортикостероидов[21]. Применение низких доз пероральных кортикостероидов на 4-5 ступенях следует рассматривать при неконтролируемом течении и частых обострениях, при соблюдении правильной техники ингаляции и элиминации других провоцирующих факторов. Пероральная ГКС терапия проводится коротким курсом приемом преднизолона (1 линия) в дозировке 40-50 мг на 5-7 дней. Подбор пероральных кортикостероидов должны всегда коррелироваться с развитием потенциальных побочных эффектов. Поскольку пероральные кортикостероиды часто приводят к развитию существенных побочных эффектов пациенты должны тщательней консультироваться со специалистами. Некоторым пациентам может потребоваться проведение терапии для профилактики развития остеопороза. [22].

Симптомы БА не контролируемые на 4-ой ступени лечения переходят на 5 ступень терапии, и входят в категорию «тяжелой астмы». Тяжелая астма (подкатегория астмы, которая трудно поддается лечению) — астма, которая остается неконтролируемой несмотря на соблюдение больным оптимизированного лечения максимальной интенсивности и достижение контроля над сопутствующими факторами, которые могли бы обострять заболевание или, которая обостряется после снижения высоких доз базисной терапии. Учитывая данный факт GINA в апреле 2019 года выпустила отдельное карманное руководство по лечению тяжелых и трудно контролируемых форм БА [22]. До назначения 5 ступени докторам необходимо произвести тщательную проверку техники ингаляции, наличие дополнительных триггеров. После оценки состояния пациента специалистом выделяют следующие варианты терапии. Назначение высоких доз ИГКС + ДДБА с определением фенотипа/эндотипа астмы с целью назначения таргетной терапии моноклональными антителами. Пациент также может принимать БАКД по мере необходимости [23].

Прием моноклональных антител рассматриваются на 5-м этапе лечения у пациентов с умеренной или тяжелой формой аллергической астмы. [23][24]. Рассмотрим показания для применения других представителей моноклональных антител представленных в GINA 2020.

Прием (препаратов анти-IL5) меполизумаба, реслизумаба или же бенрализумаба применяется у пациентов с тяжелой эозинофильной формой астмы [25]. Отдельно выделен меполизумаб, в качестве терапии тяжелой эозинофильной астмы у детей от 6 до 11 лет (ранее был одобрен для 12 лет и старше)[8]. Реслизумаб следует вводить внутривенно, разрешено применять только для взрослых старше 18 лет [26].

Альтернативные виды лечения бронхиальной астмы.

#### **АСИТ терапия**

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), воздействуя на все звенья аллергического процесса, приводит к значительному облегчению течения бронхиальной астмы в особенности при сочетании симптомов поллиноза с клиникой риноконъюнктивита. АСИТ терапия доказала свою эффективность в отношении аллергенов к клещам домашней пыли, к пыльце сорных трав. Недостаточно данных о безопасности и эффективности иммунотерапии аллергенами у пациентов, чувствительных к плесени [27]. У взрослых пациентов с сенсибилизацией к клещам домашней пыли сопутствующим аллергическим ринитом и обострениями на фоне приема ИКС необходимо рассмотреть возможность АСИТ-терапии (в случае прогнозируемого ОФВ1  $\geq 70\%$ ) [28].

#### **Вакцинация**

Вакцинация против гриппа у пациентов бронхиальной астмой приводит к снижению частоты и длительности обострений. Сочетанная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции не сопровождается достоверным различием по переносимости в сравнении с моновакцинацией только против пневмококковой инфекции или гриппа[29]. Нет данных об учащении приступов астмы после вакцинации против гриппа по сравнению с плацебо. Существуют ограниченные данные в отношении безопасности и эффективности живой аттенуированной интраназальной вакцинации у детей, большая часть имеющихся доказательств относится только к детям от 3 лет и старше [29]. Рекомендации GINA в отношении вакцинации остаются прежними пациентам с умеренной или тяжелой астмой рекомендуется проводить ежегодную плановую вакцинацию от вируса гриппа (уровень доказательности C). Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать плановую вакцинацию против пневмококковой инфекции (уровень доказательности D) [30].

#### **Витамин Д**

Исследования связанные с приемом витамина Д характеризуются снижением частоты обострений

астмы и с минимальными побочными эффектами. Тем не менее отсутствует консенсусное мнение относительно того, как и когда следует принимать витамин Д, и какие пациенты на каком уровне контроля с наибольшей вероятностью получают от лечения надлежащую терапевтическую пользу. В настоящее время такая монотерапия витамином Д не является частью каких-либо основных рекомендаций прописанных в протоколах но остается дискуссионным вопросом для дальнейшего изучения [31].

#### **Бронхиальная термопластика**

Перспективным вариантом лечения на 5-ой ступени выделяют проведения бронхиальной термопластики. Данную процедуру используют в некоторых странах (страны не указаны), когда астма пациента остается неконтролируемой несмотря на оптимизированную медикаментозную терапию [32]. У людей с тяжелой формой астмы данная процедура улучшает показатель качества жизни и позволяет уменьшить частоту развития тяжелых обострений и потребность в медицинской помощи в период после лечения. Основными показаниями для проведения манипуляции являются: наличие плохо контролируемой астмы в анамнезе несмотря на применение высоких доз ИКС с БАДД. Отсутствие обострений угрожающих жизни и наличие не менее трех обострений в прошлом году. Бронхиальная термопластика выполненная вне этих критериев считается экспериментальным методом лечения [33].

#### **Применение азитромицина**

Еще одно обновление в руководстве GINA-2019 касается использования азитромицина у пациентов с астмой off-label. Азитромицин в настоящее время не имеет показаний для длительного использования у больных БА, однако положительные эффекты его применения поддерживаются результатами многочисленных исследований. В дополнении длительная терапия макролидами демонстрирует благоприятный эффект и у пациентов с другими легочными осложнениями, такими как бронхоэктатическая болезнь. Азитромицин может использоваться у пациентов с умеренной, тяжелой и легкой степени астмой. Тем не менее, определенную обеспокоенность вызывает возможность развития резистентных инфекций и частота побочных эффектов. В частности связанные с желудочными и кишечными диспепсиями [34].

#### **Немедикаментозное лечение**

Рассмотрим дополнительные, немедикаментозные стратегии по достижению контроля БА, описанные в разделе 3-9 отчета GINA- 2019. Отказ от курения при каждом визите пациента необходимо акцентировать его внимание на необходимости бросить курить одновременно обеспечив ему доступ к соответствующим консультациям и информационным ресурсам, дополнительно оповестив близких или опекунов пациента об исключении пассивного курения [35]. Поощрение больных астмой к регулярной физической

активности благоприятно влияющей на здоровье организма в целом. Предоставлять пациенту рекомендации относительно профилактики бронхоспазма, вызванного физическими упражнениями (применение низкодозированной комбинации ИКС-формотерол перед физической нагрузкой) [36]; При выявлении профессиональной астмы, необходимо тщательней собирать анамнез с выявлением, и по возможности устранением воздействия профессиональных аллергенов. Ежегодно направлять в отделении специализированной помощи профессиональных патологий [37].

### Бронхиальная астма и COVID-19

Пандемия COVID-19 – принципиально новое инфекционное заболевание для всего мира. На данный момент опубликованы ряд статей о серии случаев с сосуществованием COVID-19 и бронхиальной астмы. Ранее предполагалось, что пациенты со средним и тяжелым течением БА находились в группе риска. Однако уровень заболеваемости астмой, оказался низким среди случаев COVID-19, в частности это прослеживается в серии наблюдения из Китая. Из 140 пациентов клиники Ухани, с подтвержденным COVID-19 не было зарегистрировано пациентов с БА и аллергическим ринитом; имелись только 2 случая крапивницы [38]. Распространённость БА и аллергического ринита в провинции Ухань составил 4,2% и 9,7% соответственно [39]. Последующие проводимые проспективные когортные исследования пациентов с БА, госпитализированных с пневмонией, вызванной COVID-19, не ассоциировалась с обострением БА [40]. Поэтому сделаны промежуточные выводы о том, что астма и другие аллергические заболевания могут не являться фактором риска для COVID-19, а наоборот обладают протективным эффектом в отношении COVID-19. Это связано с тем, что у пациентов склонных к атопии снижена экспрессия гена мембранного белка ACE2. Исходя из патогенеза, SARS-CoV-2 проникает в клетку-хозяина посредством нацеливания на рецепторы ангиотензин-превращающий фермента II (ACE2). Данные о механизме действия других коронавирусов позволяют предположить, что SARS-CoV-2 может снижать количество рецепторов ACE2, приводящие к токсическому избыточному накоплению ангиотензина-II в плазме, что и вызывает дисфункцию эндотелия, признаки ДВС –синдрома и как следствие, острый респираторный дистресс-синдром, полиорганную недостаточность [41].

Глобальная инициатива по астме (GINA) от 2020 года рекомендует, чтобы у всех пациентов был прописанный план действий, в виде алгоритма, о том как распознать симптомы обострения астмы, о возможности увеличения дозировки при необходимости, облегчающих и контролирующих течение, и конечно же своевременное обращение за медицинской помощью. Пациентам следует продолжать принимать базисную терапию как обычно, включая ингаляционные (ИКС)

и пероральные кортикостероиды, при необходимости биологическую терапию. GINA поощряет использование пероральных стероидов для легких приступов во время пандемии, поскольку уменьшается частота госпитализаций [42].

GINA рекомендует избегать применение небулайзеров из-за риска передачи вирусных частиц воздушно-капельным путем, и в качестве доставки бета-2 агонистов короткого действия рекомендует использовать ингалятор с отмеренными дозами и прокладку с мундштуком; либо плотно прилегающую маску для лица вместо обычного введения. ДАИ (дозированные аэрозольные ингаляторы) со спейсером, является предпочтительной терапией во время тяжёлых обострений. Центры по контролю и профилактике заболеваний США сообщают, что назначение небулайзера может способствовать формированию инфекционных резервуаров в виде аэрозолей. Однако пока неясно, формируется ли связь между распространением вируса посредством небулайзера, так же не происходит ли заражение, в связи тесного контакта между пациентом и медицинским работником, проводящий небулайзерную терапию [43]. Бронхоскопию и большинство легочных функциональных тестов, таких как спирометрия, следует проводить только в неотложных случаях, и если результаты окажут непосредственное влияние на лечение пациентов [43], [44]. Спирометрия может распространять вирусные частицы и подвергать персонал и пациентов риску заражения [45],[45]. Далее, необходимо информировать что COVID-19 может проявляться симптомами похожими на приступ бронхообструкции (кашель, одышка); однако, дополнительные жалобы в виде лихорадки, утомляемости, слабости, изменение вкуса или запаха, с большей вероятностью указывают на наличие инфекции COVID-19 [46]. Следуйте официальным рекомендациям органов здравоохранения относительно стратегий гигиены и использования средств индивидуальной защиты, по мере того как новая информация становится доступной в вашей стране или регионе.

### Список литературы / References:

1. Stanojevic T, Moores SG, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. BMC Public Health. 2012 Mar 19;12:204.
2. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. 2016–2018 national health interview survey (NHIS). March 2020 [internet publication].
3. Chuchalin AG, Khaltayev N, Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // International Journal of COPD 2014;9 963–974 3.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», IV издание. - М., - 182 с

5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA. 2019 г
6. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. Asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Jul 1;180(1):59–99
7. Ahmad S, Kew KM, Normansell R. Stopping long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma well controlled by LABA and inhaled corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;19(6):CD011306.
8. Global Initiative for Asthma. 2020 GINA report, global strategy for asthma management and prevention. 2020
9. Janjua S, Schmidt S, Ferrer M, et al. Inhaled steroids with and without regular formoterol for asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;25(9):CD006924
10. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med.* 2019;380(21):2020–30.
11. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10202):919–28
12. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD008418.
13. Zimmermann N, King NE, Laporte J, et al. Dissection of experimental asthma with DNA microarray analysis identifies arginase in asthma pathogenesis. *J Clin Invest.* 2003 Jun;111(12):1863–74
14. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med.* 2019;380(21):2020–30.
15. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10202):919–28.
16. Bateman ED, Reddel HK, O’Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1877–87.
17. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9766):650–7.
18. Food and Drug Administration. Drug safety communication: FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. Mar 2020 [internet publication]
19. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(16):1715–25.
20. O’Byrne PM, Naya IP, Kallen A, et al. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. *Chest.* 2008;134(6):1192–9
21. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonists with asthma control in patients with uncontrolled, persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;319(14):1473–84.
22. GINA: diagnosis and management of difficult-to-treat and severe asthma
23. Global Initiative for Asthma. Diagnosis and management of difficult-to-treat and severe asthma. Apr 2019 [internet publication].
24. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;154(9):573–82.
25. Hambly N, Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(1):87–94
26. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2455–66
27. Sandra Y Lin , Nkiruka Erekosima, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma: Comparative Effectiveness Review
28. Christopher Cates (CJC)-Vaccines for preventing influenza in people with asthma, Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
29. Effectiveness of Influenza Vaccines in Asthma: Systematic A Review and Meta-Analysis. Eleftheria Vasileiou , Aziz Sheikh , Chris Butler , Karim El Ferkh , Beatrix von Wissmann , Jim McMenamin, 2017
30. Sheikh A , Alves B, Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma. Systematic review 2002
31. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(9):CD011511.
32. National Institute for Health and Care Excellence. Bronchial thermoplasty for severe asthma. Dec 2018
33. Wahidi MM, Kraft M. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:709–714
34. Lazarinis N, Jørgensen L, Ekström T, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced

- bronchoconstriction. *Thorax*. 2014;69(2):130–6
35. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, et al. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2) LEN. *Allergy*. 2018;63(5):492–505
  36. Norman G, Faria R, Paton F, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17(52):1–342.
  37. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet*. 2017;390(10095):659–68
  38. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9795):983–90
  39. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARSCoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020. doi: 10.1111/all.14238.
  41. Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study. *Lancet* 2019;394:407–18.
  42. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: severe asthma. Apr 2020 [internet publication].
  43. British Thoracic Society. Advice for healthcare professionals treating people with asthma (adults) in relation to COVID-19. Apr 2020 [internet publication].
  44. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: severe asthma. Apr 2020
  45. Юэнь КС, Йе ЦВ, Фунг СИ, Чан СП, Джин ДЙ. SARS-CoV-2 и COVID-19: самые важные вопросы исследования. *Cell Biosci*. 2020;10:40.
  46. Beurnier A, Jutant EM, Jevnikar M, et al. Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalisation. *Eur Respir J*. 2020 Jul 30 [Epub ahead of print]. Centers for Disease Control and Prevention. Healthcare infection prevention and control FAQs for COVID-19. Oct 2020

## ТҮЙІН

М.А. Газалиева, Н.Ш. Ахметова, М.Е. Бекмухамбетова,  
А.Б. Оспанова, А.А. Бекмухамбетова

### GINA 2019-2020 ЖАҢА ҰСЫНЫСТАРЫНА СӘЙКЕС БРОНХ ДЕМІКПЕСІ БАР НАУҚАСТАРДЫ БАСҚАРУ

Қарағанды медицина университеті, Қарағанды,  
Қазақстан

**Кіріспе:** 2019-2020 жылдары «демiкпе бойынша жаһандық бастама» (GINA) жұмыс тобы ұсынған бронх демiкпесiн емдеу бойынша өзгерiстер бронх демiкпесiнiң сатылы терапиясын қайта қарауға қатысты қарастырылады

**Мақсаты:** соңғы екі жылдағы (2019-2020 ж.ж.) GINA есебiнiң соңғы жаңартуларын зерттеу, кейiннен жоспарлы клиникалық тәжірибеге енгізу.

**Материалдар мен әдістер:** Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA 2019-2020 жж. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com), BMJ (Британдық медициналық журнал), Pubmed, Medscape, Cochrane network сайттарындағы мақалаларға шолу.

**Нәтижелері:** соңғы 2019-2020 ж.ж. GINA есебіне талдау жасалды, 46-дан астам ғылыми жарияланымға шолу жасалды. GINA-дағы негiзгi өзгерiстер кешендi тәсiлдi қайта қарауға қатысты емдеу, атап айтқанда қауіпсіздік мақсатында, бірінші жол ретінде, қысқа әсер ететін β2-агонистермен (КБА)

## SUMMARY

M. A. Gazalyeva, N. S. Ahmetova,  
M. E. Bekmuhambetova, A. B. Ospanova,  
A. A. Bekmuhambetova

### GINA: MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA, ACCORDING TO THE NEW RECOMMENDATIONS OF THE GINA 2019- 2020

Karaganda medical university, Karaganda, Kazakhstan

We considered the changes in the treatment of bronchial asthma presented by the working group “Global Initiative on Asthma” (GINA) in 2019-2020, concerning the revision of the sequential therapy of bronchial asthma.

**Purpose:** to study the latest updates to the GINA report for the last two years (2019-2020), with a review of scientific publications, followed by implementation in routine clinical practice.

**Materials and methods:** Review of reports on Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA 2019-2020, [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com), review of articles from BMJ (British Medical Journal), Pubmed, Medscape, Cochrane network.

**Results.** An analysis of the GINA report for the last 2019-2020 was carried out, a review of over 35 scientific publications. The main changes in GINA relate to the revision of an integrated approach to treatment, namely for the purpose of safety, as the first line, therapy with short-act-

емдеу ұсынылмайды, өйткені қысқа мерзімді бета-агонистерді үнемі немесе жиі қолдану аурудың өршу қаупін арттырады. Астманың бақылануы елеулі асқыну қаупінің төмендеуімен ересектер мен жасөспірімдерге, БА бар балаларға ингаляциялық кортикостероидтарды (ИКС) талап ету бойынша (демікпенің жеңіл түрінде) пайдалану немесе ИКС-формотеролдың тіркелген комбинациясының көмегімен симптомдарды күнделікті бақылау ұсынылады. 2020 жылы GINA есебінің толықтыруларына covid-19 пандемиясы жағдайында жаңа шындыққа байланысты бронх демікпесі бар пациенттерді басқару бойынша ұсынымдар енгізілді.

**Қорытынды:** соңғы екі жыл ішінде GINA есептері соңғы 30 жылдағы ең маңызды өзгерістерді көрсетті. GINA-2019-дағы негізгі өзгерістер қауіпсіздік мақсатында терапияның бірінші желісі ретінде  $\beta_2$ -агонистермен (КБА) емдеуді бастау ұсынылмайды, өйткені қысқа мерзімді бета-агонистерді үнемі немесе жиі қолдану аурудың өршу қаупін арттырады. 2020 жылы GINA есебінің толықтыруларына covid-19 пандемиясы жағдайында жаңа шындыққа байланысты бронх демікпесі бар пациенттерді басқару бойынша ұсынымдар енгізілді. GINA ұйымдастырушылары медицина қызметкерлеріне өздерінің клиникалық тәжірибелерімен қатар, сондай-ақ бейімделген ұлттық ұсынымдар мен нұсқаулықтарға сәйкес 2020 жылдың толық есебін пайдалану қажеттілігін еске салады.

**Негізгі сөздер:** GINA 2019-2020, бронх демікпесі, x-формотерол, КБА.

ing  $\beta_2$ -agonists (SBA) is no longer recommended, since the regular or frequent use of short-acting beta-agonists increases the risk of exacerbations of the disease. Controlling asthma with a reduced risk of serious exacerbations in adults and adolescents, children with asthma are recommended to use inhaled corticosteroids (IC) either on-demand (for mild asthma) or daily symptom control using a fixed combination of IC-formoterol. The additions to the GINA report in 2020 included recommendations for the management of patients with bronchial asthma, in view of the new realities in the context of the COVID-19 pandemic.

**Conclusions.** Over the past two years, GINA reports have reflected the most important changes in the last 30 years. The key changes in GINA-2019 are that for the sake of safety, as the first line of therapy, it is no longer recommended to start treatment with short-acting  $\beta_2$ -agonists (SBA), since the regular or frequent use of short-acting beta-agonists increases the risk of exacerbations of the disease. The additions to the GINA report in 2020 included recommendations for the management of patients with bronchial asthma, in view of the new realities in the context of the COVID-19 pandemic. GINA organizers remind healthcare providers to use the full 2020 report alongside their own clinical experience and in accordance with adopted national guidelines and guidelines.

**Keywords:** GINA, bronchial asthma, IC-formoterol, SBA.

УДК 616.248-08-035:616.891:615.2

МРНТИ 76.29.35, 76.31.29

М.А. Газалиева, Н.Ш. Ахметова, М.Е. Бекмухамбетова, А.Б. Оспанова, А.А. Бекмухамбетова

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОНТЕЛУКАСТА В ПРАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. ПОСЛЕДНИЕ НОВОСТИ ОБ ОСОБЫХ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯХ FDA США

Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

**Введение.** Наличие потенциальных рисков по применению антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) для лечения бронхиальной астмы, в связи с последними публикациями от «Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов» США (FDA).

**Цель.** Обзор научных публикаций из различных баз данных (PubMed, Medscape, Medline, сети Cochrane) о взаимосвязи между применением монтелукаста в разных возрастных категориях и развитием психоневрологических нежелательных явлений (ПНЯ).

**Материалы и методы.** Разбор механизма действия на биохимическом уровне препаратов из группы антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), с целью оценки фармакологических эффектов на звенья патогенеза БА. Рассмотреть опыт применения монтелукаста и других препаратов из группы АЛТР с разными фенотипами БА. Проанализировать данные доказательной медицины, полученные в масштабных сравнительных исследованиях, о взаимосвязи между приемом монтелукаста и развитием нейropsychических расстройств, включая суицидальное поведение. Литературный обзор статей с сайтов BMJ (British Medical Journal), данным GINA 2020, Medline, Medscape, PubMed, сети Cochrane, клинического протокола диагностики и лечения БА МЗ РК.

**Результаты:** в данном литературном обзоре проведен анализ свыше 45 научных публикаций, крупными из которых являются Merck, COMRAST, базы данных Европейских стран фармаконадзора. Результаты не согласовывают общую корреляцию нежелательных побочных реакций с назначением монтелукаста в качестве дополнительной терапии БА.

**Заключение:** Общая распространенность психоневрологических нежелательных явлений (ПНЯ) по результатам ряда метаанализов, крупных РКИ и других исследований, не доказывает, что назначение монтелукаста увеличивает частоту ПНЯ у взрослых и детей, по сравнению с назначением базисной терапии ИГКС и ДДБА.

**Ключевые слова:** монтелукаст, бронхиальная астма, ПНЯ (психоневрологические нежелательные явления).

### Актуальность

Начиная с середины 70-ых годов 20 века нозология «Бронхиальная астма» приобретает статус одной из ведущих медико-социальных проблем, характеризующейся высокой распространенностью и как следствие, приводящей к инвалидизации населения. Поэтому так важен контроль течения заболевания. Группа антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛР) широко применяется для лечения бронхиальной астмы на протяжении 20 лет. Преимущества данной группы многогранны: от удобной лекарственной формы (в виде суспензии, саше, таблеток, чаще используемая в практике детских аллергологов, как выбор базисной терапии для лечения БА у детей до 6 лет, так как дети не способны освоить технику ингаляции), до воздействия на разные звенья патогенеза развития бронхиальной астмы (БА), в частности устранения хронического воспаления слизистой бронхов. Несмотря на все достоверные преимущества монтелукаста, 4 марта 2020 года управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) «потребовало» от производителей разместить на упаковках лекарства особое предупреждение о его возможных побочных эффектах, связанных с риском нейropsychических расстройств, таких как агрессивное поведение, тревожность, депрессивные расстройства, суицидальные мысли и поступки.

Лейкотриены (ЛТ) — важнейшие провоспалительные медиаторы, образование которых стимулируется поступлением в организм разного рода аллергенов, микроорганизмов. Лейкотриеновые рецепторы расположены на макрофагах, эозинофилах, дендритных клетках, базофилах, тучных клетках, В-лимфоцитах и многих других клетках. Источником лейкотриенов являются фосфолипиды клеточных мембран вышеуказанных клеток. Под действием фосфолипазы А2 образуется арахидоновая кислота, далее под воздействием фермента 5-липоксигеназы, арахидоновая кислота трансформируется в лейкотриен А4 (ЛТА4). Присоединение глутатиона и фермента ЛТА4синтетазы, приводит к последовательному образованию из ЛТА4 следующих рецепторов провоспалительных медиаторов: ЛТС4, ЛТD4, ЛТЕ4. И наконец, присоединение аминокислоты цистеина определяет название цистеиниловых ЛТ (цисЛТ) [1]. ЦисЛТ активируют, из исследованных, 2 типа рецепторов на

гладкомышечных клетках бронхиального дерева, активируя их сокращение, увеличивается проницаемость сосудов на эндотелиальных клетках? Доказано, что цистеиниловые лейкотриеновые рецепторы (цисЛТ) влияют на сосудистую проницаемость в 100 раз эффективнее, чем гистамин. Дополнительно, данные медиаторы усиливают приток эозинофилов и других воспалительных клеток, стимулируя пролиферацию и дифференцировку миофибробластов, и таким образом способствуя развитию субэпителиального фиброза. Подавляющее большинство фармакологических эффектов цисЛТ имеются при сочетании бронхиальной астмы и аллергического ринита, осуществляются через активацию специфических цисЛТ1-рецепторов, расположенных на тучных клетках, моноцитах и макрофагах, эозинофилах, базофилах, нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах, гладкомышечных клетках, бронхиальных фибробластах и эндотелиальных клетках. В связи с этим проявляются основные клинические симптомы БА, такие как: бронхоспазм, повышение сосудистой проницаемости и отек слизистой, дополнительный отек в связи с гиперсекрецией слизи бокаловидными клетками, замедление мукоцилиарного клиренса, стимуляция синтеза и отложения коллагена, способствующего к ремоделированию дыхательных путей [2]. Поэтому применение фармакологических препаратов, являющихся антагонистами цисЛТ1-рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст), является наиболее одобренной во многих странах и хорошо зарекомендовавшей себя фармакологической терапией БА и АР у взрослых и детей. Самым часто применяемым препаратом этой группы является монтелукаст. Рецепторы к цЛТ (рцЛТ) бывают 2 типов – 1-го (рцЛТ1) и 2-го. Монтелукаст является антагонистом рцЛТ1, тем самым блокируя все патофизиологические эффекты медиатора рцЛТ1, изложенные выше.

Существует огромная доказательная база рандомизированных и других клинических исследований и исследований в реальной практике, продемонстрировавших эффективность монтелукаста в облегчении симптомов и легочной функции при бронхиальной астме, уменьшении частоты обострений астмы и снижении потребности в коротко-действующих β2-агонистах (КДБА), редукции эозинофилии крови и в мокроте у взрослых и детей с БА различной степени тяжести [3],[4].



В настоящем руководстве по лечению БА GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме) 2020 г. антагонисты рецепторов к ЛТ (ЛТРА) рассматриваются как альтернатива ИГКС на 2-й ступени терапии, также в качестве дополнения к ИГКС или в комбинации ИГКС с ДДБА (длительно действующими бронходилататорами) на 3-й и 4-й ступенях [7].

За годы практики применения охарактеризованы фенотипы бронхиальной астмы (БА), при которых можно ожидать хороший терапевтический эффект от монтелукаста. Наиболее из распространенных считается бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР); В крупных рандомизированных исследованиях рассматривались пациенты с сезонным и круглогодичным АР, и сопутствующей БА, применявших монтелукаст. У пациентов препарат значительно улучшил течение обоих заболеваний, что позволило снизить потребность в применении противоастматических препаратов [8].

В исследовании СОМРАСТ сравнивали ответ на комбинированную терапию монтелукастом и ИКС будесонидом у пациентов с БА и коморбидным АР, или без АР. В подгруппе больных с АР комбинация монтелукаста и будесонида уменьшала бронхообструкцию эффективнее, чем двойная доза будесонида [9].

В 12-недельном открытом исследовании, где участвовало 1681 пациент с легким и среднетяжелым течением астмы, плохо контролируемой ИГКС, либо с фиксированной комбинацией ИГКС и бета-2-агонистом длительного действия. В качестве дополнительной терапии больные получали монтелукаст 10 мг один раз в сутки, с последующим обследованием данных спирометрии через 3, 6, 9 и 12 месяцев. Добавление к схеме лечения монтелукаста значительно улучшило оценку теста контроля астмы на протяжении 12 месяцев наблюдения у всех больных. У пациентов с аллергическим ринитом улучшение было значительным [10]. Доказано, что у детей с БА и АР, принимающих АЛТР, риск неотложной госпитализации снижается более чем в два раза [11].

Аспириновая астма: для аспириновой астмы (АА) характерна триада следующих симптомов: полипозный риносинусит, приступы удушья и связь с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Часто АА сочетается с атопической астмой, но встречаются и изолированные формы. Проводимое исследование у пациентов с плохо контролируемой БА и непереносимостью аспирина, 90% которых уже получали средние и высокие дозы ИГКС, был включен монтелукаст. В группе монтелукаста наблюдалось значительное улучшение контроля течения заболевания, снижалась частота обострений по сравнению с группой плацебо. Установлено, что монтелукаст способен значительно улучшать контроль астмы и назальных симптомов у пациентов с АА [12],[13].

Бронхиальная астма и метаболический синдром. По данным Всемирной организации здравоохранения ВОЗ, свыше 1,5 млрд взрослого населения планеты имеют избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м<sup>2</sup>), и более 500 млн страдают ожирением (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) [13],[14]. Результаты недавних эпидемиологических исследований подтвердили наличие ассоциации избыточного веса и ожирения с БА [15]. Механизм неэозинофильного, асептического воспаления в бронхах при БА в сочетании с метаболическим синдромом пока до конца не ясен, но считается, что нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей при БА ассоциирован с повышением уровней интерлейкина (ИЛ) 8, нейтрофильной эластазы и высокомолекулярной формы матриксной металлопротеиназы 9. Доказано, что при ожирении происходит существенная пролиферация клеток макрофагального типа в жировой ткани. Следовательно, повышаются уровни продукции таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли альфа, как следствие – активация внутриклеточных сигнальных систем в адипоцитах, осуществляющих хемотаксис макрофагов и миграцию медиаторов воспаления в жировую ткань. Последние в свою очередь активируют и усиливают воспалительные процессы во всей жировой ткани организма. В дальнейшем происходит генерализация воспаления с повышением синтеза провоспалительных цитокинов – ИЛ-1-бета, ИЛ-6, С-реактивного белка [16]. Помимо перечисленных цитокинов, в инициации и регуляции воспалительных реакций одну из ключевых ролей при ожирении играет лептин. Связь лептина с воспалением также выявляется повышенными сывороточными концентрациями при хронических воспалительных процессах, включая БА [16].

Как показали результаты исследования, нейтрофилы чрезвычайно чувствительны к подавляющим эффектам антагонистов цисЛТР-1, хотя и отвечают умеренно на стимуляцию цисЛТ. Несмотря на то что нейтрофилы не продуцируют ЛТ, они экспрессируют цисЛТР-1, но в меньшем количестве, чем другие типы клеток (эозинофилы, моноциты; тучные клетки). Этим можно объяснить способность ЛТ повышать чувствительность нейтрофилов к хемоаттрактантам и количество нейтрофилов в дыхательных путях [17].

У пациентов с БА и метаболическим синдромом повышается синтез цистенилиновых ЛТ (цисЛТ). Поэтому у части пациентов с БА на фоне ожирения антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), используемые в монотерапии, могут иметь преимущества из-за их общего иммуномодулирующего и противовоспалительного действия и влияния на эозинофильный и нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей [16]. В одном из больших ретроспективных исследований показан хороший ответ на монтелукаст. Интересен факт, что эффект сохранялся и при сочетании БА и ожирения с наличием нейтрофильного воспаления дыхательных путей [17].

Бронхиальная астма физического напряжения. Обычно фенотип астмы физического напряжения сочетается у пациентов с фенотипом аллергической, IgE-опосредованной БА. Типичная клиническая картина с ощущением тяжести в грудной клетке, появлением свистящего дыхания, одышки и кашля, возникают, как правило, в конце физической нагрузки и могут прогрессировать после ее окончания. Пик симптомов наблюдается через 8–15 минут после завершения нагрузки. Симптомы проходят самостоятельно в течение часа [18].

Рекомендации по контролю данного фенотипа астмы предусматривают общие мероприятия, включающие в себя: рациональный режим физической активности, согревание воздуха путем перекрывания шарфом рта и носа или использования маски, тренировки в теплом помещении с нормальной влажностью воздуха. Применение антагонистов ЛТ, обычно монтелукаста, влияет на механизмы развития постнагрузочного бронхоспазма [19].

Астма курящих. Альвеолярные макрофаги у курящих пациентов с БА выделяют значительно больше лейкотриеновых рецепторов, чем у некурящих. Кроме того, курение снижает эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов (ИКС). В одном из крупных рандомизированных исследований, у активных курильщиков с БА сравнивали эффективность флутиказона 500 мкг/сут, монтелукаста 10 мг/сут и плацебо. Флутиказон эффективнее монтелукаста контролировал течение заболевания при анамнезе курения  $\leq 11$  пачка-лет. И наоборот, монтелукаст был более эффективен, чем флутиказон, при анамнезе курения  $> 11$  пачка-лет [20].

Лейкотриены и воспаление дыхательных путей мелкого калибра. Неконтролируемое, хроническое воспаление мелких дыхательных путей приводит к их ремоделированию и прогрессированию БА. Дополнительно, хроническое воспаление в мелких бронхах имеет большое значение для формирования следующих фенотипов, таких как астма физического усилия, ночная астма, трудно контролируемая БА. Поэтому воздействие на периферическое воспаление необходимо для достижения контролируемости астмы. Лейкотриеновые рецепторы были обнаружены как в дистальных, так и в проксимальных дыхательных путях. Применение антилейкотриеновых препаратов рекомендуется и при данном фенотипе БА [21].

Открытым является вопрос, насколько новой является информация о побочных психоневрологических эффектах монтелукаста, опубликованная FDA?

Монтелукаст был допущен к широкому применению с 1998 г. Спустя 10 лет в 2008 г., пошли первые публикации FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США), с предупреждением о возможных психоневрологических нежелательных явлениях (ПНЯ) при приеме монтелукаста [22].

Поэтому начиная с 2008 г. проводится активное изучение профиля безопасности монтелукаста в отношении риска развития психоневрологических нежелательных явлений (ПНЯ). Собственное исследование FDA опубликовало следующие данные: за время применения монтелукаста с мая 1998 г по май 2019 г, было идентифицировано 82 сообщения о завершённых суицидах [23]. В своих комментариях FDA приводит лишь информацию о способности монтелукаста преодолевать гематоэнцефалический барьер [24]. Теоретически, с биохимической точки зрения при блокаде цЛТ4, блокируется синтез арахидоновой кислоты, а как нам известно, арахидоновая кислота является субстратом для синтеза холестерина. При длительной гипохолестеринемии снижается деятельность центральных серотонинэргических структур. Именно дефицит серотонина ответственен за импульсивное поведение, тревожность, повышенную агрессию, склонность к суицидальному поведению [25]. Однако литературных данных по этому поводу для данного обзора не найдено.

В 2009 г. компанией Merck (MSD за пределами США и Канады) предоставлены данные всех рандомизированных клинических исследований с использованием монтелукаста в лечении БА и аллергического ринита с целью обобщения информации и оценки частоты психических отклонений в сравнении с плацебо и активным контролем [26]. Были проанализированы данные 46 исследований, в которых 11673 пациента получали монтелукаст, из них 8827 – плацебо и 4724 – другие препараты. Частота развития психоневрологических нежелательных явлений (ПНЯ) в группе монтелукаста составила 2,73% против 2,26%, а в группе плацебо (отношение шансов (ОШ) 1,12; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,93–1,36), различия были достоверно незначимыми. Частота ПНЯ составила лишь 0,03% в каждой группе. Самым частым ПНЯ во всех трех группах являлось нарушение сна.

Изучая профиль безопасности монтелукаста у детей в разных возрастных категориях, помимо ПНЯ (психоневрологических нежелательных явлений), установлены следующие реакции: в возрасте от 2 до 5 лет частота побочных эффектов значимо не различается у пациентов, принимавших монтелукаст и плацебо. Данное заключение основано на результатах двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего 689 детей данной возрастной группы [27]. На фоне применения монтелукаста нежелательные симптомы были отмечены у 8% пациентов в дозе от 4 мг в сутки и проявлялись в виде кашля (13%), гастралгий (11%) и диареи (10%). В возрасте от 6 до 14 лет частота побочных эффектов не превышает частоту в группе плацебо-контроля. По данным рандомизированного двойного слепого испытания у 336 детей, принимавших монтелукаст в дозе 5 мг в сутки, нежелательные явления отмечены в 6% случаев [28].

Наиболее распространенными симптомами были фарингит (14%), присоединение интеркуррентной вирусной инфекции (8,5%) и лихорадка (7,5%). Длительный приём монтелукаста (более 1,5 лет) не увеличивает частоту и характер побочных эффектов препарата [29]. Монтелукаст, применявшийся у взрослых в течение недели в дозах, превышающих рекомендуемую (10 мг в сутки) в 20 раз, не вызывал появления побочных эффектов [29]. Так же, в литературе описаны случаи непреднамеренной передозировки монтелукаста у детей. Так, описан случай, когда ребенок принял монтелукаст в дозе 150 мг в сутки, что не повлекло за собой иных побочных действий [30].

Для распознавания редких нежелательных побочных реакций, которые трудно зафиксировать в рандомизированных исследованиях, использовались исследования баз данных фармакологического надзора. Большинство входящих данных в органы фармаконадзора найдены в педиатрической практике. Информация о ПНЯ на фоне приема монтелукаста у взрослых крайне ограничена.

В Швеции за 10 лет приема монтелукаста имеются сообщения о 60 случаях ПНЯ среди детей до 18 лет, так же зарегистрированы 39 сообщений о ПНЯ после приема ИГКС и 278 сообщений о поствакцинальных неврологических нарушениях. При приеме монтелукаста наиболее часто сообщалось о нарушении сна, ночных кошмарах, гипервозбудимости, повышенной агрессивности [31]. Во Франции база фармаконадзора содержит информацию о 56 случаях ПНЯ, развившихся на фоне приема монтелукаста, с теми же симптомами в виде нарушения сна, поведения и депрессии [32]. База данных Испанского фармаконадзора на декабрь 2011 г. зафиксировала 24 случая ночных кошмаров на фоне приема монтелукаста [33]. Тем временем в базе данных педиатрической популяции Европейского фармаконадзора с 2007 по 2011 г. имелось всего 31 случай о неблагоприятных ПНЯ на фоне приема монтелукаста, при этом имеются сноски на 24 указания на ПНЯ на фоне приема будесонида и 16 – на ПНЯ на фоне приема флутиказона [34]. Таким образом информация от фармаконадзора о зарегистрированных случаях ПНЯ в отдельных странах Европы разнятся от данных Европейского надзора.

По данным из фармаконадзора Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, VigiBase), на 1 января 2015 г. зарегистрировано 2630 сообщений о психических нарушениях у лиц моложе 18 лет на фоне приема монтелукаста. Параллельно за этот период было сообщено о 7173 случаев психических нарушений при приеме глюкокортикостероидов и о 6856 случаев ПНЯ при приеме ингаляционных агонистов  $\beta$ -рецепторов. Наиболее частыми вариантами ПНЯ были нарушения поведения, сна, настроения, тревога, суицидальные мысли и депрессия [35].

В сравнительных обсервационных исследованиях, проводимых в 2018 г., опубликован систематический

обзор исследований, посвященных развитию ПНЯ на фоне приема антилейкотриеновых препаратов [36]. В обзор было включено 33 исследования разного дизайна и качества. Авторы обзора пришли к выводу, что невозможно проведения метаанализа в силу разнородности дизайна, качества исследований и, главное, оцениваемых разных психоневрологических симптомов. В данных исследованиях были предприняты попытки доказать связь между применением монтелукаста и возникновением риска суицида, попытками суицида, нанесением себе разного рода повреждений, другими психоневрологическими расстройствами. К сожалению, связь с приемом монтелукаста не была выявлена для вышеуказанных критериев. Особенно предавалась взаимосвязь между риском суицида (как самого тяжелого варианта ПНЯ) с приемом монтелукаста. Однако, авторы обнаружили обратную корреляцию в виде того, что назначение монтелукаста приводило к снижению числа суицидов [37]. В крупных рандомизированных и сравнительных обсервационных исследованиях не была подтверждена статистическая значимость указанной взаимосвязи. При дополнительном анализе баз данных FDA также не было выявлено связи между приемом монтелукаста и развитием ПНЯ (психоневрологических нежелательных явлений). Этому свидетельствуют исследования Sentinel System. Проанализирована информация с 1 января 2010 г. по 30 сентября 2015 г, в анализ были включены данные 457377 пациентов с БА старше 6 лет, соотношение приема монтелукаста и ИГКС составило 1:1. Прием монтелукаста не был ассоциирован с риском ПНЯ (КР 0,92; 95% ДИ 0,69–1,21). Риск суицида также не увеличивался при приеме монтелукаста. Все случаи зафиксированы у пациентов старше 18 лет, имевших в анамнезе психические заболевания [38].

В сентябре 2019 г. FDA созвало совещание экспертов по вопросам безопасности монтелукаста [39]. В качестве обсуждения в рамках совещания проанализированы собственные данные FDA по использованию монтелукаста. По данным фармаконадзора в США, в 2018 г. группа антагонистов лейкотриеновых рецепторов (ЛТРА) была назначена 9,3 млн. пациентов всех возрастов [40]. Повторимся, что в базе данных проанализированы все сообщения о ПНЯ, в частности суициды, потенциально связанные с приемом монтелукаста, с мая 1998 г. по май 2019 г. Итогом была идентификация о 82 случаях завершённых суицидов. В 48 случаях было недостаточно информации, чтобы установить временную и причинно-следственную связь с применением монтелукаста. Из оставшихся 34 случаев пациенты помимо монтелукаста принимали и другие препараты. Исходя из этого, представленные данные не позволяют сделать однозначный вывод о связи суицидов и других ПНЯ с приемом монтелукаста.

Несмотря на недостаточность статистических доказательств ассоциации применения монтелукаста с

риском психических нарушений, 4 марта 2020 г. FDA повысило уровень предупреждения о возможных психических нарушениях на фоне приема монтелукаста до boxed warning (“предупреждение в рамке”).

Выводы. Таким образом, ПНЯ потенциально возможны, но редки; подмечено, что на фоне применения монтелукаста возможны относительно нетяжелые нарушения сна и тревоги. В большинстве случаев ПНЯ обратимы при отмене препарата. Следует отмечать.

Необходимо учитывать наличие фенотипов, предполагающие дополнительную пользу от назначения монтелукаста. Так же, образование пациентов играет определяющую роль в достижении контроля оценку соотношения потенциальной пользы и риска и рационально назначать базисную терапию БА, которая подразумевает минимизацию нежелательных эффектов.

В новой версии 2020 г. международного руководства по лечению БА GINA были внесены поправки о возможности ПНЯ (психоневрологических нежелательных явлений). Последнее обновление протокола РК по диагностике и лечению БА было в 2018 году, корректировок в связи с последними предупреждением FDA не было. Согласно нашему протоколу препарат монтелукаст может быть использован в качестве базисной терапии, как альтернатива ИГКС на 2-й ступени терапии [41]. Предупреждение FDA не имеет законодательной силы для врачей Республики Казахстан, однако содержит полезную информацию, которую необходимо знать.

*Список литературы / References:*

1. Lazarus SC. Inflammation, inflammatory mediator and mediator antagonists in asthma Autors: J. Clin. Pharmacol. 1998;38:577–582.
2. Murphy RC, Hammarström S, Samuelsson B. Leukotriene C: a slow-reacting substance from murine mastocytoma cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 1979;76(9):4275–9.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии бронхиальной астмы, пересмотр 2019 г. - [электронный ресурс] <http://spulmo.ru/obshchestvo/news/news-812/> (дата обращения 24.06.2020)
4. GINA 2020. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
5. Grainger J, Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // Clin. Otolaryngol. 2006;5:360–367.
6. Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska E. et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002;1:9–14.
7. Telenga ED, Tideman SW, Kerstjens HA. et al. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response // Allergy. 2012;67(8):1060–1068.
8. Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review // Drugs. 2007;67(6):887–901
9. Price DB, Swern A, Tozzi CA. et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial // Allergy. 2006;61(6):737–742.
10. Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L. et al. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONTelukast In Chronic Asthma (MONICA) study // Respir. Med. 2010;104(5):644–651.
11. Wu AC, Li L, Fung V. et al. Use of leukotriene receptor antagonists are associated with a similar risk of asthma exacerbations as inhaled corticosteroids // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2014;2(5)607–613.
12. Княжеская НП. Аспириновая бронхиальная астма и антагонисты лейкотриенов // РМЖ. 2000; 8(12):505–509.
13. World Health Organization. Obesity and Overweight. Fact Sheet № 311 // [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html).
14. Telenga ED, Tideman SW, Kerstjens HA. et al. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response // Allergy. 2012;67(8)1060–1068.
15. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007;175(7)661–666.
16. Giouleka P, Papatheodorou G, Lyberopoulos P. et al. Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics // Eur. J. Clin. Invest. 2011;41(1):30–38.
17. Theron AJ, Steel HC, Tintinger GR. et al. Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function // J. Immunol. Res. 2014.
18. Duranti R. Exercise-induced bronchoconstriction: protocols. Study with the experts. Interactive Course on Basic principles of clinical exercise testing. ERS School Courses. Rome, 2006.
19. Hallstrand TS, Curtis JR, Koepsell TD. et al. Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise-induced bronchoconstriction // J. Pediatr. 2002;141(3)343–348.
20. Bjermer L. The role of small airway disease in asthma // Curr. Opin. Pulm. Med. 2014;20(1):23–30.
21. Price D, Popov TA, Bjermer L. et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers // J. Allergy Clin. Immunol. 2013;131(3):763–771.
22. Leff JA, Busse WW, Pearlman D. et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction // N. Engl. J. Med. 1998;339(3):147–152.
23. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2020.

- Available from: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA2020-report\\_20\\_06\\_04-1-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA2020-report_20_06_04-1-wms.pdf) Accessed 2020 Jul 30.
24. U.S. Food and Drug Administration. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. Risks may include suicidal thoughts or actions. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergydrug> Accessed 2020 Jul 30.
  25. Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder / B.Spivak [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1999;99(4):300–304.
  26. Philip G, Hustad CM, Malice MP, Noonan G, Ezekowitz A, Reiss TF, Knorr B. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009;124(4):699-706.e8.
  27. Knorr B, Franchi IM, Bisgaard H. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years // *Pediatrics.* — 2001;108(3):48.
  28. Knorr B, Matz J, Bernstein JA. et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomised, double-blind trial. *Pediatric Montelukast Study Group // JAMA.* — 1998;279(15):1181–1186.
  29. Storms W, Michele TM, Knorr B. et al. Clinical safety and tolerability of montelukast, a leucotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged  $\geq 6$  years // *Clin. Exp. Allergy.* — 2001;31(1):77–87.
  30. Merck and Co. Inc. Singulair (montelukast) prescribing information. Rahway (NJ). 2001.
  31. Bygdell M, Brunlöf G, Wallerstedt SM, Kindblom JM. Psychiatric adverse drug reactions reported during a 10-year period in the Swedish pediatric population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2012;21(1):79-86.
  32. Marchand MS, Jonville-Béra AP, Autret-Leca E; Association française des centres régionaux de pharmacovigilance. Troubles psychiatriques associés au montelukast: données de la base nationale de pharmacovigilance [Psychiatric disorders associated with montelukast: data from the National Pharmacovigilance Database]. *Archives Pédiatrie* 2013;20(3):269-73.
  33. Philip G, Hustad CM, Malice MP, Noonan G, Ezekowitz A, Reiss TF, Knorr B. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009;124(4):699-706.e8.
  34. Schumock GT, Gibbons RD, Lee TA, Joo MJ, Valuck RJ, Stayner LT. Relationship between leukotriene-modifying agent prescriptions dispensed and rate of suicide deaths by county in the US. *Drug, Healthcare and Patient Safety* 2011;3:47–52.
  35. Cereza G, Doladé NG, Laporte JR. Nightmares induced by montelukast in children and adults. *The European Respiratory Journal* 2012;40(6):1574–5
  36. U.S. Food and Drug Administration. September 27, 2019: meeting of the Pediatric and Drug Safety and Risk Management.
  37. U.S. Food and Drug Administration. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. Risks may include suicidal thoughts or actions. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergydrug> Accessed 2020 Jul 30.
  38. Aagaard L, Hansen EH. Paediatric adverse drug reactions following use of asthma medications in Europe from 2007 to 2011. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2014;36(6):1222–9.
  39. Aldea Perona A, García-Sáiz M, Sanz Álvarez E. Psychiatric disorders and montelukast in children: a disproportionality analysis of the VigiBase®. *Drug Safety* 2016 Jan;39(1):69–78.
  40. Law SWY, Wong AYS, Anand S, Wong ICK, Chan EW. Neuropsychiatric events associated with leukotriene-modifying agents: a systematic review. *Drug Safety* 2018;41(3):253–65.
  41. Клинический протокол по диагностике и лечению БА. МЗРК 2018 г.

## ТҮЙІН

М.А. Газалиева, Н.Ш. Ахметова,  
М.Е. Бекмухамбетова, А.Б. Оспанова,  
А.А. Бекмухамбетова

**«БРОНХ ДЕМІКПЕСІНІҢ ФЕНОТИПТЕРІН  
ЕМДЕУДЕ МОНТЕЛУКАСТТЫ ҚОЛДАНУ  
ТӘЖІРИБЕСІ. АҚШ-ТЫҢ FDA ЕРЕКШЕ  
ЕСКЕРТУЛЕРІ ТУРАЛЫ СОҢҒЫ  
ЖАҢАЛЫҚТАР»**

Қарағанды медицина университеті, Қарағанды,  
Қазақстан

**Кіріспе.** АҚШ-тың «Азық-түлік және дәрі-дәрмектермен күрес басқармасының» (FDA) соңғы жарияланымдарына байланысты бронх демікпесін емдеу үшін лейкотриенді рецепторлардың антагонистерін (ALTR) қолданумен байланысты ықтимал қауіптер.

**Мақсаты.** PubMed, Medscape, Medline, Cochrane желілері бойынша әртүрлі мәліметтер базасынан шыққан ғылыми басылымдарға шолу жасау; әртүрлі жас санаттарында монтелукастты қолдану мен жүйке-психиатриялық жағымсыз құбылыстардың дамуы (ЖЖҚ) арасындағы байланыс туралы.

**Материалдар мен әдістер.** Биохимиялық деңгейде әсер ету механизмін, лейкотриенді рецепторлардың антагонистері тобынан алынған дәрілерді (ЛТРА), БД патогенезінің байланыстарына фармакологиялық әсерін бағалау үшін талдау. Монтелукастты және басқа БД фенотиптерімен топтағы басқа дәрілерді (LTRA) қолдану тәжірибесін қарастыру. Монтелукастты қабылдау мен жүйке-психиатриялық бұзылыстардың дамуы, оның ішінде суицидтік мінез-құлық арасындағы байланыс туралы ауқымды салыстырмалы зерттеулерде алынған дәлелді медицина деректерін талдау. BMJ (British Medical Journal) сайттарының мақалаларына әдеби шолу, GINA 2020 деректері, Medline, Medscape, PubMed, Cochrane желісі, Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің БД диагностикасы мен емінің клиникалық хаттамасы.

**Нәтижелері.** Осы әдеби шолуда 37-ден астам ғылыми жарияланымдарға талдау жасалды, олардың ішіндегі ең ірілері - Merck, COMPACT, Еуропалық фармакологиялық қадағалау елдерінің мәліметтер базасы. Нәтижелер монтелукастты БД-не қосымша терапия ретінде тағайындаумен жағымсыз реакциялардың жалпы корреляциясы туралы келісе алмайды.

**Қорытынды.** Бірқатар метаанализдер, үлкен РКТ және басқа зерттеулердің нәтижелеріне негізделген жүйке-психиатриялық жағымсыз құбылыстардың жалпы таралуы негізгі ИГКС терапиясы және ҰСБА-н тағайындаумен салыстырғанда монтелукастты тағайындаудың ересектер мен балаларда ЖЖҚ жиілігін жоғарылататынын дәлелдемейді.

**Негізгі сөздер:** монтелукаст, бронх демікпесі, ЖЖҚ (жүйке-психиатриялық жағымсыз құбылыстар).

## SUMMARY

M. A. Gazalyeva, N. S. Ahmetova,  
M. E. Bekmuhambetova, A. B. Ospanova,  
A. A. Bekmuhambetova

**EXPERIENCE OF USING MONTELUKAST IN  
THE PRACTICE OF TREATING PHENOTYPES OF  
BRONCHIAL ASTHMA. THE LATEST NEWS ON  
US FDA SPECIAL WARNINGS**

Karaganda medical university, Karaganda, Kazakhstan

Potential risks associated with the use of leukotriene receptor antagonists (ALTR) for the treatment of bronchial asthma, in connection with the latest publications from the US Food and Drug Administration (FDA).

**Purpose:** review of scientific publications from various databases: PubMed, Medscape, Medline, Cochrane network; on the relationship between the use of montelukast in different age categories, and the development of neuropsychiatric adverse events (NAE).

**Materials and methods.** Analysis of the mechanism of action at the biochemical level, drugs from the group of leukotriene receptor antagonists (ALTR), in order to assess the pharmacological effects on the links of AD pathogenesis. Consider the experience of using montelukast and other drugs from the group (ALTR) with different BA phenotypes. Analyze evidence-based medicine data obtained in large-scale comparative studies on the relationship between taking montelukast and the development of neuropsychiatric disorders, including suicidal behavior. Literary review of articles from BMJ (British Medical Journal) sites, data from GINA 2020, Medline, Medscape, PubMed, Cochrane network, the clinical protocol for the diagnosis and treatment of asthma of the MH RK.

**Results.** This literature review analyzed over 45 scientific publications, the largest of which are Merck, COMPACT, databases of European countries of pharmacovigilance. The results do not agree on the overall correlation of undesirable adverse reactions with the appointment of montelukast as adjunctive therapy for AD.

**Conclusions.** The overall prevalence of neuropsychiatric adverse events (NAE) based on the results of a number of meta-analyses, large RCTs, and other studies does not prove that prescribing montelukast increases the incidence of POF in adults and children, compared with the prescription of basic therapy with ICS and LABA

**Keywords:** montelukast, bronchial asthma, NAE (neuropsychiatric adverse events).

УДК 616.34-053.2

МРНТИ 76.29.50, 76.29.47

R.N. Zhanamanova<sup>1</sup>, Sh.B. Nasukhin<sup>1</sup>, R. Izimova<sup>2</sup>, B.S. Urekeshov<sup>1</sup>, E.V. Zevalkina<sup>1</sup>, A.Sh. Sarbulatova<sup>1</sup>,  
G.A. Algazy<sup>1</sup>, M.A. Azhmuratova<sup>1</sup>

## LACTOBACTERIA AND COLONIZATION RESISTANCE OF THE INTESTINE IN CHILDREN

<sup>1</sup>West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

<sup>2</sup>K. Zhubanov Aktobe Regional University, Aktobe, Kazakhstan

**Purpose.** Study and assessment of the main biological properties of lactobacilli colonizing the intestines of children in normal conditions and their role in ensuring colonization resistance of the intestine.

**Materials and methods.** The material for the study was feces of 87 healthy children (aged 1 year to 15 years). To isolate the pure lactobacilli culture, dilutions of faeces were inoculated on a nutrient medium from MRS "HI Media" (India) and incubated for 48 hours under microaerophilic conditions at 37 ° C.

Identification of isolated lactobacilli strains was carried out using the test system api 20 A "bio Merieux" (France) API WEB. The antagonistic activity of lactobacilli was detected by the delayed antagonism method according to L.P. Blinkova (2003). The sensitivity of lactobacilli to hydrochloric acid and bile was studied by serial dilutions. The acid-producing capacity of lactobacilli was determined by titrometric method.

The study of lecithinase, caseinolytic, adhesive, hemolytic, antilysozyme, catalase and gelatinase activity was carried out by conventional methods. The degree of adhesion of lactobacilli was determined by the method of Brilis B. I. on human erythrocytes O (I) of group Rh +.

The sensitivity of lactobacilli to antimicrobial drugs was determined by the disk-diffusion method.

**Results.** Of the 87 isolates from children, 20 antagonistically active lactobacilli strains were selected, which were identified before the species using the api 20A system: *L. acidophilus* - 8 strains (40%), *L. fermentum* - 6 (30%), *L. plantarum* - 3 (15%), *L. casei* - 2 (10%), *L. R.*

The highest antagonistic activity of lactobacteria was shown against *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*. The weak antagonistic activity of all 20 lactobacilli isolates was demonstrated against *Candida albicans*. 50% of the studied lactobacilli strains showed average antagonistic activity against *Salmonella enterica* Typhimurium, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

In the study of antimicrobial resistance of the studied cultures, it was revealed that lactobacilli are sensitive to broad-spectrum antibiotics.

The studied lactobacilli strains did not show the presence of catalase activity, microbial proteases (caseinase and gelatinase), DNA-ase and RNA-ase, hemolytic, antilysozyme and lecithinase activity.

The study also found that lactobacilli are resistant to the protective factors of the gastrointestinal tract (hydrochloric acid and bile), have an average degree of adhesion and are active producers of lactic acid.

Thus, the lactobacilli we studied have a whole set of biological properties necessary to ensure colonization resistance and maintain local immunity in the gastrointestinal tract.

**Keywords:** *lactobacilli, microbiocenoses, colonization resistance, microbial antagonism, persistence.*

**Introduction.** Lactobacilli are an important component of resident gastrointestinal microflora. They populate the gastrointestinal tract, ranging from the oral cavity to the colon. It was previously believed that lactobacteria are practically absent in the stomach (102-103 CFU/ml of gastric juice). However, in 2005, strains of lactobacteria were found in the stomach of healthy people, adapted, like *Helicobacter pylori*, to exist in the sharply acidic environment of the stomach: *L. gastricus*, *L. antri*, *L. kalixensis*, *L. ultunensis*. In the small intestine there are a small number of lactobacteria located in the wall layer (103-104 CFU/ml of intestinal juice). In the colon, lactobacteria are much larger (106-107 CFU/g of faeces), they are represented by species: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus rhamnusand* others.

It is well known that one of the most important functions of the resident microflora is its participation in the formation of colonization resistance, as well as immunomodulatory properties, participation in the regulation of metabolism, detoxification and anticarcinogenic functions [1,2].

The mechanisms of colonization resistance (RK), realized with the participation of lactobacilli, are based on antagonistic interbacterial interactions. In the stomach and intestines, these bacteria form colonization resistance, suppressing putrefactive microbes and causative agents of acute intestinal infections. To ensure colonization resistance, lactobacilli produce a large amount of organic acids, lysozyme (muramidase), hydrogen peroxide, as well as bacteriocins and microcins. Organic acids (lactic, acetic, succinic) maintain the pH of the intestinal contents at 4.0, which creates conditions for the inhibition of the growth and reproduction of pathogenic and putrefactive

microorganisms in the gastrointestinal tract. [3,4,5]. Also, low-molecular-weight metabolites of lactobacilli block epithelial receptors with their adhesins, preventing the adhesion of potentially pathogenic bacteria to the epithelium. This effect makes it possible for resident microorganisms to colonize the corresponding ecological niches.

It has been established that bacteriocins synthesized by lactobacilli contain protein components that are fixed on special cellular receptors of target cells and disrupt the transport of various cations through the cell membrane of microorganisms [7]. Lactobacillus bacteriocins have a wide spectrum of antimicrobial activity for most gram-positive and gram-negative bacteria, as well as thermal stability and resistance to the action of bile acids [7,8].

From a practical standpoint, it is important that in addition to the antagonistic effect of the resident microflora, mucus provides the barrier function of the intestinal mucosa. In the modern understanding, mucus is a viscoelastic secret, the main structural and functional component of which is a special subclass of glycoproteins. Until recently, they were called mucus glycoproteins. Now they are called mucins. The mucus forms a continuous, unmixed layer, the thickness of which varies greatly depending on the type of tract, organ and state of the body. It has been found that secretory IgA strongly bound to mucins resist bacterial adhesion [9, 10]. Other components of mucus can increase the resistance of the intestinal mucous barrier. This applies to lysozyme, which, interacting with mucus glycoproteins, carries out bacterial lysis, as well as to lactoferrin, which, due to its great similarity with iron, has bacteriostatic properties.

Thus, the mucus layer, secretory immunoglobulins and resident microflora represent a complete supraepithelial mucous layer that protects the mucous membrane from physical and chemical aggression, as well as from attacks by microorganisms, bacterial toxins and parasites.

The host-microbiota relationship is complex and is realized at the metabolic, regulatory, intracellular and genetic levels. Normal intestinal microflora can only be in the physiological state of the body. As soon as pathological changes occur in the body, the composition and properties of the intestinal microbiota change, and its functions are disrupted.

**The purpose** of this work was to study and assess the main biological properties of lactobacilli colonizing the intestines of children in normal conditions and their role in ensuring the colonization resistance of the intestines.

**Methods.** The material for the study was the feces of 87 healthy children (aged from 1 to 15 years, there were 39 boys, 48 girls). All children were clinically healthy at the time of the examination. Previously, the degree of dysbacteriosis in the examined individuals was determined using an express method for diagnosing intestinal dysbiosis by caseinolytic activity of the feces supernatant (Chervinets VM et al., 2004, patent for an invention No. 2235324). The selection criterion for persons with eubiosis was the

absence of caseinolytic activity of fecal supernatants, from which lactobacilli were then isolated. To isolate a pure culture of lactobacilli from dilutions of feces 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-4</sup>, 10<sup>-5</sup>, a loop was sown on nutrient media and incubated for 48 hours under microaerophilic conditions at 37 °C. For the cultivation of lactobacilli, a dense and liquid nutrient medium MRS “HI Media” (India) was used. After incubation, the cultural, morphological, tinctorial properties of microorganisms were determined, the activity of catalase was checked, and the accumulation of a pure culture on lactoagar was carried out for identification and further study.

Identification of the isolated strains of lactobacilli was carried out using the api 20 A test system “bio Merieux” (France) API WEB.

The antagonistic activity of lactobacilli was detected by the method of delayed antagonism according to L.P. Blinkova (2003) [11]. The following strains were used as test cultures: *Candida albicans* ATCC 885-653, *Salmonella enterica* Typhimurium 415 from the collection of cultures of the N.F. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology RAMS, *Bacillus subtilis* 534 from the collection of the G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 from the State collection of pathogenic microorganisms (SCPM) of the Federal Scientific Research Institute of Microbiology named after G.N. Gabrichevsky. Strain *Lactobacillus plantarum* 8RA-3 with a known spectrum of antagonistic activity from the collection of the G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology served as a control.

To determine the sensitivity of lactobacilli to bile, bile was added to test tubes with an appropriate nutrient medium to obtain the following concentrations: 20%, 10%, 5%, 2.5%, 1.25%, 0.625%. After 24 hours, the optical density was measured at a wavelength of 600 μm with respect to the original broth.

Study of the sensitivity of lactobacilli to hydrochloric acid: concentrated hydrochloric acid was added to experimental tubes with an appropriate nutrient medium to obtain the following concentrations: 5%, 2.5%, 1.25%, 0.625%, 0.3125%, 0.15625%. After 24 hours, the optical density was measured at a wavelength of 590 μm in relation to the broth.

Revealing the acid-producing ability of lactobacilli: the acid-forming activity was determined by a titrimetric method [12].

The detection of the production of enzymes of pathogenicity of lactobacilli was carried out by conventional methods. We studied lecithinase, caseinolytic, adhesive, hemolytic, antilysozyme, catalase and gelatinase activity. The degree of adhesion of lactobacilli was determined using the average adhesion index (AAI) according to the method of V.I. Brilis. on human erythrocytes of O (I) group Rh + [13].



The sensitivity of lactobacilli to antimicrobial drugs was determined by the disk-diffusion method on Muller-Hinton medium in accordance with the methods recommended by NCCLS.

**Results.** The cultural, morphological and tinctorial properties of bacteria have been studied to determine whether they belong to the Lactobacillaceae family and the Lactobacillus genus. Colonies grown on selective medium MPC had the following cultural properties: colonies of S-form 1-2 mm, convex, smooth, light yellow or white with smooth edges. Micropreparations were prepared from the grown colonies, stained according to Gram, microscopically and determined the characteristic morphological and tinctorial properties: gram-positive rods are short and long with rounded ends, some are arranged in a chain.

To isolate antagonistically active strains of lactobacilli, a study of bacterial antagonism was carried out by the method of perpendicular strokes on a solid nutrient medium with the selection of strains. From 87 isolates from children, 20 antagonistically active strains of lactobacilli were selected, which showed antagonism to the indicator strain *E. coli* BVK O83.

Selected 20 strains of lactobacilli were identified to species using the api 20A system: *L. acidophilus* - 8 strains (40%), *L. fermentum* - 6 (30%), *L. plantarum* - 3 (15%), *L. casei* - 2 (10%), *L. rhamnosus* - 1 (5%).

When studying the antagonistic activity, it was found that out of 20 strains of lactobacilli, 6 strains turned out to be weak antagonists (30%), medium - 12 (60%), strong - 2 (10%). The highest antagonistic activity of lactobacilli was shown in relation to *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*. All 20 isolates of lactobacilli demonstrated weak antagonistic activity against *Candida albicans*. 50% of the studied strains of lactobacilli showed an average antagonistic activity against *Salmonella enterica* Typhimurium, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

The isolated strains of lactobacilli were tested for sensitivity to antibiotics: aminoglycosides (gentamicin), beta-lactam, in particular, penicillins, including aminopenicillins (ampicillin, amoxicillin), penicillins resistant to penicillinicillinases (oxacillins macrolides (oleandomycin, clarithromycin), tetracyclines, fluoroquinolones (ofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin), amphenicol (chloramphenicol) and antibacterial chemotherapy drugs (metronidazole). The study of the resistance of the studied lactobacilli to antimicrobial drugs revealed that they are sensitive to benzylpenicillin, chloramphenicol, ampicillin, tetracycline, amoxicillin, clarithromycin, carbenicillin, erythromycin. 95% of the isolated strains are resistant to gentamicin, metronidazole, 80% to ofloxacin.

In the study of 20 strains of lactobacilli for the presence of catalase activity, microbial proteases (caseinase and gelatinase), nuclease activity (DNase and RNase), hemolytic, antilysozyme and lecithinase activity, the

above-mentioned activity was found to be absent in these bacteria.

The adhesive properties were studied in 20 cultures of lactobacilli. The average adhesion index ranged from 1.04 to 5.68 and averaged  $2.63 \pm 1.19$ . Thus, lactobacilli had an average adhesiveness value.

When studying the sensitivity of lactobacilli to bile, it was found that at any concentration of bile, stimulation of the growth of lactobacilli was observed. The highest concentrations of bile stimulating the growth of lactobacilli were: 0.625%, 2.5%, 5%, and 10%, the lowest - 1.25% and 20%.

In the study of 20 strains of lactobacilli for the presence of catalase activity, microbial proteases (caseinase and gelatinase), nuclease activity (DNase and RNase), hemolytic, antilysozyme and lecithinase activity, the above-mentioned activity was found to be absent in these bacteria.

The adhesive properties were studied in 20 cultures of lactobacilli. The average adhesion index ranged from 1.04 to 5.68 and averaged  $2.63 \pm 1.19$ . Thus, lactobacilli had an average adhesiveness value.

When studying the sensitivity of lactobacilli to bile, it was found that at any concentration of bile, stimulation of the growth of lactobacilli was observed. The highest concentrations of bile stimulating the growth of lactobacilli were: 0.625%, 2.5%, 5%, and 10%, the lowest - 1.25% and 20%.

The discussion of the results. The microecological well-being of the large intestine is one of the conditions for maintaining homeostasis of the human body, and one of the most important factors in ensuring this well-being is colonization resistance [5]. Among the naturally diverse determinants of colonization resistance, lactobacilli occupy a prominent position: their antagonistic activity extends both to representatives of the autochthonous bacterial flora of the large intestine and to most causative agents of infectious diseases of the gastrointestinal tract. [15].

From the feces of 87 apparently healthy children, 20 highly antagonistic strains of lactobacilli with a wide spectrum of antimicrobial activity against pathogenic and opportunistic bacteria of the genera *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Bacillus* and fungi of the genus *Candida* were isolated and identified. It was found that 60% of the studied lactobacilli showed an average antagonistic activity in relation to test cultures, with the exception of *Candida albicans*. There were no significant differences in the prevalence of lactobacilli with strong antagonistic properties depending on the age of children, only there was a tendency to an increase in the frequency of isolation of such strains in young children.

Of the whole complex of biological properties of bacteria, antibiotic sensitivity is practically the most important. The sensitivity of lactobacilli that we have established to broad-spectrum antibiotics can be used to create new probiotic preparations without the risk of transmission of antibiotic resistance genes.

In the studied strains of lactobacilli, the presence of catalase activity, microbial proteases (caseinase and gelatinase), DNase and RNase, hemolytic, antilysozyme and lecithinase activity was not established. Thus, all the strains under study did not have the indicated phenotypic features associated with the synthesis of pathogenic enzymes, which is confirmed by the data of previous studies. [16].

In a study of the sensitivity of the isolated strains of lactobacilli to hydrochloric acid and bile, it was found that lactobacilli are resistant to the protective factors of the gastrointestinal tract.

When studying the adhesive activity of lactobacilli, it was found that lactobacilli had an average degree of adhesiveness and, thus, were capable of long-term persistence in the gastrointestinal tract and providing colonization resistance without translocation to internal organs.

The main antimicrobial component produced by lactobacilli is lactic acid. In addition to lowering the pH, lactic acid is able to increase the permeability of the cell wall of gram-negative bacteria, and also to capture elements necessary for growth, such as iron, due to its complexing properties. The acidification activity depends on the composition of the nutrient medium and the cultivation conditions. In the lactobacilli studied by us, active production of lactic acid was observed, which was slightly stimulated by the addition of glucose to the nutrient medium.

Thus, the lactobacilli studied by us have a whole set of biological properties (the ability to adhere to the intestinal epithelium, active acid formation, the absence of pathogenicity factors, pronounced antagonistic properties, high biological activity), necessary to ensure colonization resistance and maintain local immunity in the gastrointestinal tract.

The antimicrobial activity of lactobacilli from the gastrointestinal microbiota of the human body is involved in the implementation of the defense mechanisms of the entire digestive tract.

#### References

1. Кучумова СЮ, Полуэктова ЕА, Шептулин АА, Ивашкин ВТ. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. *Consilium Medicum*. 2011;2:75–7.
2. Барышникова НВ, Ткаченко ЕИ, Успенский ЮВ. Синдромы избыточного бактериального роста (дисбиозы) в тонкой кишке и дисбиоза толстой кишки. *Вестник клуба панкреатологов*. 2009;1(2):86–90.
3. Булгаков СА. Профилактика и терапия дисбиотических нарушений кишечника с применением пробиотических средств. *Фарматека для практикующих врачей*. – 2015;10(303):16–19.
4. Inhibition of *Escherichia coli* O157:H7 and *Clostridium sporogenes* in spinach packaged in modified atmospheres after treatment combined with chlorine and lactic acid bacteria [Text]/ A.L. Brown [et al.] // *J. Food Sci.*-2011;76(6):427–432.
5. Савченко ТН. Лактофлора и колонизационная резистентность // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2011;5:54–55.
6. Probiotic Properties of *Lactobacillus crispatus* 2,029: Homeostatic Interaction with Cervicovaginal Epithelial Cells and Antagonistic Activity to Genitourinary Pathogens [Text]/ V. Abramov [et al.] // *Probiotics Antimicrob Proteins*.-2014;6(3-4):165–176.
7. Voloshyna IM, Shkotova LV, Skorokhod SO, Appolonova IYe, Zholobak NM. *Lactobacillus* bacteria: biological and therapeutic properties // *Microbiol. Z.* 2019;81 (6):131–146. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.15407/microbiolj81.06.131>.
8. Balciunas EM., Castillo Martinez FA, Todorov SD, de Melo Franco BD, Converti A, Oliveira RP de S. Novel biotechnological applications of bacteriocins: A review. *Food Control*. 2013; 32(1): 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.11.025>.
9. Soluble factors from *Lactobacillus* GG activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells [Text]/ Y. Tao [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2006;290:1018–1030.
10. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth [Text]/ F. Yan. [et al.] // *Gastroenterol.* – 2007;132:562–575.
11. Блинкова ЛП. Бактериоцины: критерии, классификация, свойства, методы выявления /Блинкова Л.П.// *Журн. микробиол.* – 2003;3:109–113.
12. Лянная АМ, Гончарова ГИ. Бифидофлора человека и необходимость ее оптимизации: в кн. «Бифидобактерии и их использование в клинике, медицинской промышленности и сельском хозяйстве». –М., 1986;10–17.
13. Брилис ВИ. Методика изучения адгезивного процесса /Брилис В.И., Брилене Т.А., Ленцнер Х.П. и др.// *Лаб. дело*. – 1986;4:210–212.
14. Бондаренко ВМ. Дисбактериозы кишечника у взрослых. /Бондаренко ВМ, Грачева НМ, Мацулевич ТВ.// М.: КМК Scientific Press, 2003;220 с.
15. Сухина МА, Бургасова ОА, Жуховицкий ВГ, Ющук НД. Антагонистическая активность лактобацилл толстой кишки. /Сухина МА, Бургасова ОА, Жуховицкий ВГ, Ющук НД.// *Журн. микробиол.*- 2012;1:41–49.
16. Effect of respiration and manganese on oxidative stress resistance of *Lactobacillus plantarum* / Masayuki Watanabe [et al.] // *Microbiol.* -2012;158:293–300.
17. Червинец ЮВ. Симбиотические взаимоотношения лактобацилл и микроорганизмов желудочно-кишечного тракта. / Червинец ЮВ, Червинец ВМ, Миронов АЮ. – Тверь : Ред.-изд. Центр Твер. гос. мед. ун-та, 2016;214 с.

## ТҮЙІН

Р.Н. Жанаманова<sup>1</sup>, Ш.Б. Насухин<sup>1</sup>, Р. Изимова<sup>2</sup>,  
Б.С. Урекешов<sup>1</sup>, Е.В. Зевалкина<sup>1</sup>, А.Ш. Сарбулатова<sup>1</sup>,  
Г.А. Алгазы<sup>1</sup>, М. А. Ажмуратова<sup>1</sup>

**ЛАКТОБАКТЕРИЯЛАР ЖӘНЕ  
БАЛАЛАРДАҒЫ ШЕКТІҢ  
КОЛОНИЗАЦИЯЛЫҚ ТӨЗІМДІЛІГІ**

<sup>1</sup>Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

<sup>2</sup>Қ. Жұбанов атындағы Ақтөбе Өңірлік Университеті, Ақтөбе, Қазақстан

**Зерттеу мақсаты.** Балалардың ішектерін қалыпты колонизациялайтын лактобациллалардың негізгі биологиялық қасиеттерін және олардың ішектің колонизациялық төзімділігін қамтамасыз етудегі рөлін зерттеу және бағалау.

**Материалдар мен әдістер.** Зерттеуге арналған материал 87 сау баланың нәжісі болды (1 жастан 15 жасқа дейін). Лактобациллалардың таза өсімін алу үшін нәжісті сұйылтулары МРС «Hi Media» (Үндістан) қоректік ортасына себілді және микроаэрофильді жағдайда 37°C температурада 48 сағат инкубацияланды. Лактобациллалардың бөлініп алынған штамдарын идентификациялау үшін әрі 20 А «bio Merieux» (Франция) API Web тест жүйесін қолдану арқылы жүргізілді. Лактобациллалардың антагонистік белсенділігін Л. П. Блинкованың кешіктірілген антагонизм әдісімен анықталды (2003). Лактобациллалардың тұз қышқылы мен өтке сезімталдығы сериялық сұйылту әдісімен зерттелді. Лактобациллалардың қышқылды өндіру қабілеті титрометриялық әдіспен анықталды. Лецитиназалық, казеинолитикалық, адгезиялық, гемолитикалық, анти-лизозимдік, каталазалық және желатиназалық белсенділігін зерттеу жалпы қабылданған әдістермен жүргізілді. Лактобациллалардың адгезиялық дәрежесі Брилис В.И. әдісімен Rh<sup>+</sup> тобының О (I) эритроциттерімен анықталды. Лактобациллалардың микробқа қарсы препараттарға сезімталдығы диско-диффузиялық әдіспен анықталды.

**Зерттеу нәтижелері.** Балалардың 87 изоляттарының ішінен 20 антагонистік белсенді лактобациллалар штамдары алынды, олар API 20 А жүйесін қолдана отырып түрге дейін анықталды: *L. acidophilus* – 8 штамм (40%), *L. fermentum* – 6 (30%), *L. plantarum* – 3 (15%), *L. casei* – 2 (10%), *L. rhamnosus* – 1 (5%).

Лактобактериялардың ең жоғары антагонистік белсенділігі *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*-ке қатысты болды. Барлық 20 лактобациллалардың изоляттары *Candida albicans*-қа қатысты әлсіз антагонистік белсенділікті көрсетті. Зерттелген лактобациллалардың штамдарының 50% - ы *Salmonella enterica* Typhimurium, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*-қа қатысты орташа антагонистік белсенділікті көрсетті.

Зерттелетін дақылдардың микробқа қарсы препараттарға төзімділігін зерттеу кезінде

## РЕЗЮМЕ

Р.Н. Жанаманова<sup>1</sup>, Ш. Б. Насухин<sup>1</sup>, Р. Изимова<sup>2</sup>,  
Б. С. Урекешов<sup>1</sup>, Е.В. Зевалкина<sup>1</sup>,  
А. Ш. Сарбулатова<sup>1</sup>, Г. А. Алгазы<sup>1</sup>,  
М. А. Ажмуратова<sup>1</sup>

**ЛАКТОБАКТЕРИИ И КОЛОНИЗАЦИОННАЯ  
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ**

<sup>1</sup>Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Ақтөбе, Казахстан

<sup>2</sup>Актюбинский Региональный Университет имени К.Жубанова, Ақтөбе, Казахстан

**Цель работы.** Изучение и оценка основных биологических свойств лактобацилл, колонизирующих кишечник детей в норме и их роль в обеспечении колонизационной резистентности кишечника.

**Методы.** Материалом для исследования служили фекалии 87 здоровых детей (в возрасте от 1 года до 15 лет). Для выделения чистой культуры лактобацилл разведения фекалий засеивались на питательную среду МРС «Hi Media» (Индия) и инкубировались 48 часов в микроаэрофильных условиях при 37°C.

Идентификация выделенных штаммов лактобацилл проводилась с использованием тест-системы әрі 20 А «bio Merieux» (Франция) API WEB. Антагонистическую активность лактобацилл выявляли методом отсроченного антагонизма по Л.П. Блинковой (2003). Чувствительность лактобацилл к соляной кислоте и желчи была изучена методом серийных разведений. Кислотопродуцирующую способность лактобацилл определяли титрометрическим методом.

Изучение лецитиназной, казеинолитической, адгезивной, гемолитической, антилизозимной, каталазной и желатиназной активности проводили общепринятыми методами. Степень адгезии лактобацилл определяли по методу Брилис В.И. на эритроцитах человека О (I) группы Rh<sup>+</sup>.

Чувствительность лактобацилл к антимикробным препаратам определяли диско-диффузионным методом.

**Результаты.** Из 87 изолятов от детей было отобрано 20 антагонистически активных штаммов лактобацилл, которые были идентифицированы до вида с использованием системы әрі 20 А: *L. acidophilus* – 8 штаммов (40%), *L. fermentum* – 6 (30%), *L. plantarum* – 3 (15%), *L. casei* – 2 (10%), *L. rhamnosus* – 1 (5%).

Наиболее высокую антагонистическую активность лактобактерии проявили по отношению к *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*. Слабую антагонистическую активность все 20 изолятов лактобацилл продемонстрировали в отношении *Candida albicans*. 50% изученных штаммов лактобацилл проявили среднюю антагонистическую активность в отношении *Salmonella enterica* Typhimurium, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

При исследовании резистентности исследуемых культур к антимикробным препаратам выявлено,

лактобациллалар кең спектрлі антибиотиктерге сезімтал екендігі анықталды.

Зерттелген лактобациллалардың штамдарында катализалық белсенділігі, микробтық протеазаларға (казеиназа және желатиназа), ДНК- және РНК-азаға, гемолитикалық, антил-цимдік және лецитиназалық белсенділігі анықталған жоқ.

Сондай-ақ, зерттеу барысында лактобациллалар асқазан-ішек жолдарының қорғаныш факторларына (тұз қышқылы мен өт) төзімді болып шықты, орташа деңгейіндегі адгезивтілікке ие және сүт қышқылының белсенді өндірушілері екендігі анықталды.

**Қорытынды.** Осылайша, біз зерттеген лактобациллаларда колонизациялық төзімділікті қамтамасыз ету және асқазан-ішек жолында жергілікті иммунитетті ұстап тұру үшін қажетті биологиялық қасиеттердің барлық жиынтығына ие екендігі анықталды.

**Негізгі сөздер:** *лактобациллалар, микробиоценоздар, колонизациялық төзімділік, микробтық антагонизм, персистенция.*

что лактобациллы чувствительны к антибиотикам широкого спектра действия.

У изученных штаммов лактобацилл не было установлено наличие каталазной активности, микробных протеаз (казеиназы и желатиназы), ДНК-азы и РНК-азы, гемолитической, антилизосимной и лецитиназной активности.

Также в ходе исследования было установлено, что лактобациллы устойчивы к защитным факторам гастроинтестинального тракта (соляной кислоте и желчи), имели среднюю степень адгезивности и являлись активными продуцентами молочной кислоты.

**Выводы.** Таким образом, у изученных нами лактобацилл имеется целый набор биологических свойств, необходимых для обеспечения колонизационной резистентности и поддержания местного иммунитета в желудочно-кишечном тракте

**Ключевые слова:** *лактобациллы, микробиоценозы, колонизационная резистентность, микробный антагонизм, персистенция.*

УДК 616.9-053.2:578.834.1

МРНТИ 76.29.50, 76.29.47

Г. Д. Жумагалиева<sup>1</sup>, А. Б. Байгулиева<sup>1</sup>, С. В. Огай<sup>2</sup>, С. П. Досмагамбетов<sup>3</sup>

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова, Актөбе, Қазақстан

<sup>2</sup>Ақтөбінская клиникалық инфекциялық аурухана, Ақтөбе, Қазақстан

<sup>3</sup>Ақтөбінский медицинский центр «Детский стационар», Ақтөбе, Қазақстан

**Цель** - изучение клинико-эпидемиологических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в зависимости от возраста.

**Материалы и методы.** Наблюдали 71 ребенка от 1 месяца до 17 лет с коронавирусной инфекцией и трое детей с синдромом Кавасаки-подобным синдромом.

**Результаты.** У всех больных ПЦР был положительным при поступлении в стационар. Выявлен контакт в семье у детей дошкольного возраста в 75-78% случаев. Бессимптомное течение COVID-19 в половине случаев наблюдается у детей в возрасте от 1-7 лет и 14-17 лет. Легкое течение COVID-19 наблюдали у младенцев первого года жизни в виде респираторного синдрома (53%), гастроинтестинального синдрома (23%), от года до 14 лет – мало выраженные и стертые клинические проявления в виде моно синдромом, разнообразным по характеру: катаральный (сухой редкий кашель с насморком) – 13%; болевой синдром (головной, в ногах) – 20%; судороги – 6,6%, кровотечение из носа – 6,6% и пятнисто-папулезная экзантема на конечностях 6,6% случаев.

**Выводы.** Для подростков был характерен полиморфизм клинических проявлений. К сухому кашлю присоединилась боль в груди или чувство нехватки воздуха. Превалировал абдоминальный синдром (боль в животе без четкой локализации, боль в подвздошной области), чем диарейный синдром со рвотой. Наблюдались единичные случаи папулезной сыпи, одинофагии и задержка мочи. У детей встречаются тяжелые степени тяжести в виде мультисистемного воспалительного синдрома с вовлечением пищеварительной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

**Ключевые слова:** *коронавирусная инфекция, дети, особенности клиники, эпидемиология.*

**Введение.** Продолжающаяся пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 выявила более легкое течение болезни и меньшую восприимчивость детей к SARS-CoV-2 [1]. Это связывают с меньшей поврежденностью респираторного тракта неблагоприятными факторами окружающей среды, меньшим бременем инфекционного воздействия на органы дыхания, а также с особенностями функционирования у детей ангиотензин превращающего фермента 2-го типа, который служит клеточным рецептором для коронавирусов. Но эти гипотезы не имеют доказательств [2]. Низкая заболеваемость детей объясняют более высокими уровнями циркулирующих ACE2 и/или существующими особенностями врожденного иммунитета, которые исчезают в онтогенезе [3,4].

В Казахстане с начала эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции (КВИ) по данным статистики Минздрава РК на 22 ноября 2020 года вовлечено 126182, и пневмониями с признаками COVID-19 41203 человек, из них 2,27% детей от общего числа зараженных. В Актюбинской области с начала эпидемического процесса КВИ по данным статистики Минздрава РК на 22 ноября 2020 года вовлечено 3448 человек [5]. В Актюбинской областной клинической инфекционной больнице с начала эпидемического процесса на 1 ноября 2020 года пролечено 1038 человек, из них 84 ребенка, что составляет 7,99%.

Целью нашего исследования явилось изучение клинико-эпидемиологических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в зависимости от возраста.

#### Методы

Под нашим наблюдением находилось 71 ребенка от 1 месяца жизни до 17 лет, пролеченных в ОКИБ от начала пандемии до 1 ноября 2020 года и трое детей с синдромом Кавасаки-подобным синдромом, ассоциированным с COVID-19, поступивших в АМЦ «Детский стационар» в августе 2020 года. У всех больных ПЦР был положительным при поступлении в стационар. Распределение больных по возрастам было таким: дети первого года жизни – 20, от 1 года до 3 лет – 9, от 3 до 7 лет – 9, от 7 до 14 лет – 15, подростки в возрасте 14-17 лет – 15 пациентов; по полу: девочек – 15, мальчиков – 52.

#### Результаты

Сбор эпидемиологического анамнеза выявил в большей степени контакт в семье у детей дошкольного возраста: мамой, бабушкой и т.д. (78%, 75%), в то время когда родители младенцев первого года жизни и школьников не могли указать источник инфекции, за исключением госпитализированных после обследования как контактных. Именно последние составили группу пациентов с бессимптомным течением КВИ, причем в половине случаев в возрасте от 1 до 7 лет и 14-17 лет.

Анализ клинического течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей с манифестными

формами выявил, что начало болезни острое с подъема Т в пределах от субфебрильной (37,5°C) до высокой (40°C). Температурная реакция выше 38°C наблюдалась у детей раннего возраста: первого года жизни - в половине случаев, от одного года до 3 лет – в треть случаев. Анализ клинических проявлений обнаружил особенности течения в зависимости от возраста. В группе детей первых лет жизни клиника КВИ складывалась в 53% случаев из сочетания респираторного в виде влажного кашля с заложенностью носа и диарейного синдромов, проявлявшихся нечастой рвотой (срыгиванием) и жидким стулом без патологических примесей. Чисто гастроинтестинальный синдром наблюдался в 23% случаев. Лишь один 7-месячный младенец поступил с клиникой острого ларингита, стенозом 2 степени: в начале сухой кашель, на фоне Т-39°C, сменившийся в течение ночи на грубый лающий, с присоединением осиплости голоса, шумного дыхания с нарастанием к утру одышки. При обследовании его ПЦР на КВИ, результат мазка был положительным. У детей в возрасте от года до 3 лет КВИ характеризовалась только гастроинтестинальными симптомами (рвота + диарея) или только на фоне фебрильной лихорадки в течение 4-5 дней влажным кашлем, регрессирующим муколитиками (амбро). А у пациентов дошкольного возраста отмечалась скудная клиническая картина инфекции, т.е. на фоне субфебрильной температуры другой один симптом: или сухой кашель, или насморк, или однократная рвота.

Коронавирусная инфекция у школьников младшего и среднего звена проявлялась повышением температурной реакции в 13% случаев различного цифр (от 37,5° до 39°C) и моно синдромом, разнообразным по характеру. Отмечались катаральный (сухой редкий кашель с насморком) – 13%; болевой синдром (головной, в ногах) – 20%; судороги – 6,6%, кровотечение из носа – 6,6% и пятнисто-папулезная экзантема на конечностях 6,6% случаев. У подростков для инфекционного процесса был характерен полиморфизм клинических проявлений с вовлечением дыхательной и пищеварительной систем. К сухому кашлю присоединилась боль в груди или чувство нехватки воздуха. Превалировал более абдоминальный синдром (боль в животе без четкой локализации, боль в подвздошной области), чем диарейный синдром со рвотой. Наблюдались единичные случаи папулезной сыпи, одинофагии и задержка мочи.

Таким образом, наблюдаемые нами больные дети классифицируются как КВИ, легкой степени тяжести без пневмонии. В то же время в средства массовой информации Казахстана также доложено о 31 случае мультисистемного воспалительного синдрома (МВС), ассоциированного с COVID-19 у детей [6]. МВС обусловлен мультиорганностью поражения при COVID-19, связанной с политропизмом вируса практически ко всем органам и тканям.

Под нашим наблюдением было 3 детей с синдромом Кавасаки-подобным синдромом, ассоциированным с COVID-19: Р. 4 лет, А. 13 лет и Б. 16 лет, поступивших в АМЦ «Детский стационар» в августе 2020 года. Анализ жалоб, анамнеза заболевания, совокупность клинического осмотра, результатов лабораторно-инструментального обследования показал полиорганность поражения с выраженным общеинтоксикационным синдромом. Дети поступали 4-5 сутки от начала заболевания. Для них было характерно: острое начало заболевания с подъема температуры в пределах 39,5- 40°C наряду с другими симптомами интоксикации: слабость, снижение аппетита, нарушение сна, головная боль. В анамнезе заболевания фебрильная лихорадка 39,0 – 39,5- 40°C в течение от 5 до 9 дней, плохо купирующаяся антипиретиками (парацетамолом). На 3-и (у двоих) - 4-и сутки (одного) присоединился абдоминальный синдром, а также задержка стула в сочетании с дисфункцией кишечника в виде разжиженных фекалий до 2-3 раза в сутки без патологических примесей и 1-2-кратной рвотой и/или постоянной тошнотой.

При осмотре обращали внимание пастозность лица, отечность под глазами, конъюнктивит со светобоязнью, склерит с подконъюнктивальными кровоизлияниями и сыпь. Синдром экзантемы появлялся в первый день болезни с постепенным распространением по всему телу (у 4-летнего ребенка Р.) и на 3-4 сутки одновременно по всему телу у остальных двоих. По характеру: папулезная, пятнисто-папулезная, петехиальная, полиморфная. У 13-летней девочки наблюдалась сыпь по типу многоформной экссудативной эритемы с поражением локтевых и коленных суставов по типу эритемы Розенберга. Сыпь длилась от 10 до 16 дней с явлениями васкулитов на лице. Слизистые оболочки ротоглотки были гиперемированные с зернистостью задней стенки глотки. Язык был обложен густым налетом с гипертрофированными сосочками.

Синдром полиорганной недостаточности заключался в вовлечение в патологический процесс органов дыхания с развитием дыхательной недостаточности различной степени, сердечно-сосудистой системы с миокардитом, гастроинтестинальных проявлений. У всех диагностировали рентгенологически двустороннюю нижнедолевую пневмонию, на КТ легких - паренхима легких с участками уплотнения неправильной формы с нечеткими контурами по типу «матового стекла» за счет инфильтрации, участками пневмофиброза легких, регионарной лимфоаденопатии. У ребенка Р. 4 лет еще был обнаружен экссудативный двусторонний плеврит и перикардит, выпот в брюшной полости.

Поражение сердца проявлялось миокардитом. Показательны данные УЗИ сердца, например, у подростка Б., 16 лет. Заключение №1 от 03.08.20г.: «Увеличена полость левого желудочка. Гипертрофии миокарда нет. Насосная и сократительная функции

левого желудочка снижена. ФВ 52%. Диффузный гипокинез миокарда ЛЖ. Митральная регургитация I степени. Небольшая трикуспидальная регургитация. Регургитация на клапане ЛА минимальная. Незначительная легочная гипертензия РСДЛа 30мм.рт.ст. В плевральных полостях слева 1,4см, справа 0.6 см жидкости». Выставлен кардиологом: острый миокардит вирусно-бактериальной этиологии. СНФК II степени. Легочная гипертензия. В процессе терапии состояние улучшилось и в заключении УЗИ сердца №2 от 11.08.20г.: «Насосная и сократительная функции сердца сохранены. ФВ 67%. Митральная и на ЛА регургитации минимальные, трикуспидальная регургитация. Незначительная легочная гипертензия РСДЛа 34мм.рт.ст.». Аналогическая картина поражения сердца отмечалась у остальных двух больных.

Гастроинтестинальный синдром с ведущим абдоминальным синдромом, проявлявшимся болями в животе постоянного характера с выраженными мышечными болями вплоть до выраженной локальной тактильной гиперестезии. Причем у всех больных, в связи с резкой болезненностью во всех отделах живота с положительными симптомами раздражения брюшины проведена диагностическая лапароскопия во избежание хирургической патологии с выставлением диагноза: неспецифический мезаденит. Отмечались изменения и в моче: протеинурия, незначительная гематурия у пациентки 13 лет.

Показательны и результаты лабораторных исследований: в день поступления у ребенка Р., 4 лет: гемоглобин – 109г/л, лейкоциты - 6,4·10<sup>9</sup>/л, лимфоциты-12,5%, тромбоциты-66·10<sup>9</sup>/л, СОЭ - 18мм/час; ПТВВ-14,9'', МНО-1,28, АЧТВ-65,7'', фибриноген - 6,1г/л, общий белок 49,4 г/л, альбумин в крови 22 г/л, СРБ – 191,6 мг/л, прокальцитонин – 19. У пациента Б., 16 лет в день поступления: гемоглобин-105г/л, лейкоциты -22,4\*10<sup>9</sup>/л, лимфоциты-2,1%, тромбоциты-127\*10<sup>9</sup>/л, Время свертывания – 6мин, ПТВ-19,3'', МНО-1,64, АЧТВ-75,8'', фибриноген-5,9г/л, общий белок 45г/л, альбумин в крови 20г/л, СРБ – 216мг/л, прокальцитонин – 17, D-димеры -1740.

Проведена терапия в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения 10 пересмотра: оксигенотерапия с прон-позицией, антикоагулянтная (НМГ - гепарин 5ЕД/кг/час); глюкокортикоидная (дексаметазон), гемостатическая терапия (этимзилат натрия 12,5%, глюконат кальция 10%), дезинтоксикационная (глюкоза 5%, NaCl 0,9%), иммуноглобулино-терапия (октагам или киовиг), антибактериальная противогрибковая (флуконазол), НПВП (парацетамол), сердечные гликозиды (дигоксин) и другая посиндромно-симптоматическая терапия.

#### **Обсуждение результатов**

Таким образом, наблюдаемые нами больные дети классифицируются как КВИ, легкой степени тяжести без пневмонии. В тоже время 27 апреля 2020 г. в

Великобритании был разослан позиционный документ, в котором проинформировал мировое педиатрическое и родительское сообщество о возрастающем числе детей с тяжелой формой болезни, ассоциированной с позитивными тестами на SARS-CoV-2. Далее зарегистрированы такие случаи среди детей в США, Франции, Италии, России, причем это наблюдалось во время высокого подъема заболеваемости COVID-19.

Мультиорганность поражения при COVID-19 связана с политропизмом вируса практически ко всем органам и тканям. Механизм действия коронавируса SARS-CoV-2 на организм позволяет обосновывать патогенетическую концепцию заболевания как системного процесса. Патологическая прогрессия при тяжелом течении COVID-19 включает чрезмерный нерегулируемый ответ иммунной системы (цитокиновый шторм), приводящий к иммунопатологическому повреждению по аналогии с теми патологическими вариантами иммунного ответа, которые запускаются при MAS – синдроме активации макрофагов или primary and secondary HLH - первичном и вторичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе, когда активируется системный воспалительный ответ, проявляющийся поражением многих органов и систем, у детей – МВС или Кавасаки-подобный синдром. У наблюдавших больных при поступлении экспресс-диагностикой ИФА на COVID-19 – отрицательный; ПЦР мазка из носа и ротоглотки – отрицательный, а результаты ИФА крови, взятые на 10-сутки болезни, показали выявление АТ к коронавирусу SARS-Cov-2 IgG + с коэффициентом позитивности 13,48 (Р.) и 14,05 (Б.). Эти результаты специфической диагностики COVID-19 согласуются с литературными данными [7]. Авторы считают, что системный воспалительный ответ, запускаемый SARS-CoV-2, по-видимому протекает в 2 волны: на первой идет активное вирусыведение, но симптоматика не выражена, на второй – симптомы определяются воспалительными изменениями в разных органах и системах – «цитокиновым штормом», но вирусыведение в этот момент уже может минимизироваться. Нами наблюдавшие случаи COVID-19 свидетельствуют в пользу мультисистемного воспалительного ответа по типу Кавасаки – подобного синдрома, запускаемого SARS-CoV-2, при котором симптомы определяются воспалительными изменениями в разных органах и системах – «цитокиновым штормом», без вирусыведения, но с выработкой антител. Дебют может начинаться с абдоминального синдрома с кишечными дисфункциями, что связано с максимальной экспрессией ACE2 в организме человека в клетках тонкого кишечника, чем вальвеоцитах легких. Кавасаки – подобный синдром с вовлечением повреждения эндотелия сосудов при COVID-19 требует экстренной госпитализации и применения антицитокиновой и иммунокорректирующей терапии.

Таким образом, у детей преимущественно

бессимптомное и легкое течение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Бессимптомное течение COVID-19 в половине случаев наблюдается у детей в возрасте от 1 до 7 лет и 14-17 лет. Преимущество легкое течение COVID-19 регистрируется у младенцев первого года жизни – в сочетании респираторного и диарейного синдромов, а у пациентов в возрасте от года до 14 лет – мало выраженные и стертые клинические проявления в виде моно синдрома; у подростков – полиморфизм клинических проявлений с вовлечением дыхательной и пищеварительной систем. У детей встречаются тяжелые степени тяжести в виде мультисистемного воспалительного синдрома с вовлечением пищеварительной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. В связи с этим, в условиях продолжающейся пандемии необходимо принятие неотложных мер по ограничению контактов детей с пациентами из групп высокого риска, что позволит уменьшить число тяжелых форм и неблагоприятных исходов заболевания [8,9].

Список литературы / References:

1. Шамшева ОВ. Новый коронавирус COVID-19 (SARS-CoV-2) - Детские инфекции, 2020;19(1):5-6.
2. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? J. Microbiol Immunol Infect. 2020. Feb 25 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.011.
3. Molloy EJ, Bearer C.F. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatr Res.* 2020. DOI: 10.1038/s41390-020-0881-y.
4. Cristiani L, Mancino E, Matera L. et al. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J.* 2020;55(4):2000749. DOI: 10.1183/13993003.00749-2020.
5. [tengrinews.kz](https://tengrinews.kz)
6. <https://informburo.kz/novosti/v-kazahstane-kawasaki-podobnyy-sindrom-posle-koronavirusa-vyyavili-u-31-rebyonka.html>
7. Tang A, Wenhui Xu, Min Shen, Peifen Chen, Guobao Li, Yingxia Liu, Lei Liu. A retrospective study of the clinical characteristics of COVID-19 infection in 26 children. medRxiv. 2020, available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.08.20029710v1>. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.08.20029710>
8. Hagmann S. COVID-19 in children: More than meets the eye. *Travel Med Infect. Dis.* 2020 March 28. 01649. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893920301174>? Via 3Dihub. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101649.
9. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020. DOI: 10.1542/peds.2020-0702.

## ТҮЙІН

Г.Д. Жумагалиева<sup>1</sup>, А.Б. Байгулиева<sup>1</sup>, С.В. Огай<sup>2</sup>,  
С.П. Досмагамбетов<sup>3</sup>

**БАЛАЛАРДАҒЫ КОРОНАВИРУСТЫ  
ИНФЕКЦИЯНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ-  
ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ**

<sup>1</sup>Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина  
университеті, Ақтөбе, Қазақстан

<sup>2</sup>Ақтөбе клиникалық жұқпалы аурулар ауруханасы,  
Ақтөбе, Қазақстан

<sup>3</sup>«Балалар ауруханасы» Ақтөбе медициналық  
орталығы, Ақтөбе, Қазақстан

**Мақсаты** – балалардағы жасына байланысты  
коронавирусты COVID-19 инфекциясының  
клиникалық - эпидемиологиялық ерекшеліктерін  
зерттеу.

**Материалдар мен әдістер.** Коронавирусты  
инфекция 1 айдан 17 жасқа дейінгі 71 балада және  
Кавасаки тәрізді синдромы үш балада байқалды.

**Нәтижелері.** Барлық науқастарда ПТР сараптамасы  
ауруханаға түскен кезде оң нәтиже болды. 75-78%  
жағдайда мектеп жасына дейінгі балалардың отбасында  
COVID-19 қатынаста болғаны анықталды. 1-7 және  
14-17 жас аралығындағы балаларда жағдайлардың  
жартысында COVID-19 симптомсыз ағымы байқалады.  
COVID-19 жеңіл ағымымен өмірінің алғашқы  
жылындағы нәрестелерде тыныс алу синдромы (53%),  
асқазан-ішек синдромы (23%), бір жастан 14 жасқа  
дейінгі балаларда бір синдром түрінде аз айқындалған  
және жасырын клиникалық көріністермен түрлі сипат  
бойынша: катаральды (сирек құрғақ жөтел мұрнынан  
кілегейлі бөліністің болуымен) – 13%; ауырсыну  
синдромы (басының, аяғының) – 20%; құрысулар –  
6,6%, мұрнынан қан кету – 6,6% және аяқ-қолдарында  
дақты-папулезды экзантема - 6,6% жағдай түрінде  
байқалды.

**Қорытынды.** Жасөспірімдерге клиникалық  
көріністердің полиморфизмі тән болды. Құрғақ  
жөтел кезінде кеуденің ауырсынуы немесе ауа  
жетіспеушілігінің қосылғаны бақыланды. Құсумен  
қатар жүретін диарея синдромына қарағанда  
абдоминальды синдром басым болды (ішінің  
ауырсынуы нақты орны анықталмаған, мықын  
аймағындағы ауырсыну). Папулезды бөртпелер,  
одиофагия және зәрінің кідіруімен болған бірең-сараң  
жағдайлар бақыланды. Балаларда ас-қорыту, тыныс  
алу және жүрек қан-тамыр жүйелерінің қатысуымен  
көп жүйелі қабыну синдромы ауыр дәрежеде өтеді.

**Негізгі сөздер:** *коронавирустық инфекция, балалар,  
клиникасының ерекшеліктері, эпидемиология.*

## SUMMARY

G. D. Zhumagalieva<sup>1</sup>, A.B. Baigulieva<sup>1</sup>, S.V. Ogay<sup>2</sup>,  
S.P. Dosmagambetov<sup>3</sup>

**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES  
OF CORONAVIRUS INFECTION IN CHILDREN**

<sup>1</sup>West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University,  
Aktobe, Kazakhstan

<sup>2</sup>Aktobe Infectious Diseases Hospital, Aktobe, Kazakhstan

<sup>3</sup>Aktobe Medical Center, Aktobe, Kazakhstan

**Purpose:** is to study the clinical and epidemiological  
features of coronavirus infection COVID-19 in children,  
depending on age.

**Materials and methods.** We observed 71 children who  
have coronavirus infection ranging in age from 1 month to  
17 years old, including three children with Kawasaki-like  
syndrome.

**Results.** All our patients, on admission to our hospi-  
tal, had positive PCR (Polymerase Chain Reaction). Family  
contact was revealed in preschool children that is about 75-  
78% of cases. The asymptomatic course of COVID-19 in  
half of the cases is observed in children aged 1-7 years and  
14-17 years. A mild course of COVID-19 was observed  
in infants of the first year of life in the form of respiratory  
syndrome (53%), gastrointestinal syndrome (23%), talking  
about one year old babies to 14 years old teenagers– the  
course of the disease was mild and had inapparent clinical  
signs in the form of a mono syndrome, varied in nature:  
catarrhal (dry rare cough with a runny nose) - 13%; pain  
syndrome (headache, in the legs) - 20%; convulsions -  
6.6%, nosebleeds - 6.6% and maculopapular exanthema on  
extremities in 6.6% of cases.

**Conclusions.** Adolescents were characterized by poly-  
morphism of clinical signs. Dry cough was accompanied  
by chest pain or a feeling of shortness of breath. Abdomi-  
nal syndrome (abdominal pain without clear localization,  
pain in the iliac region) prevailed, than diarrheal syndrome  
with vomiting. There were isolated cases of papular rash,  
single phagia and urinary retention. A lot of cases of chil-  
dren with severe disease course in the form of a multisys-  
tem inflammatory syndrome and digestive, respiratory, and  
cardiovascular systems being inflamed as well

**Keywords:** *coronavirus infection, children, clinic  
features, epidemiology.*



УДК 616.211-002-08:615.84

МРНТИ 76.29.54, 76.29.60

Б.А. Жапалаков, Э.К. Исмагулова, В.В. Железнова, Б.А. Шагатаева, Д.Б. Шынгалиева, А.К. Амирадинова

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПОСТОЯННОГО ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ТОКА МАЛОЙ СИЛЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНОСИТОМ

Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

**Целью исследования** являлся анализ отдаленных результатов лечения пациентов полипозным риносинуситом постоянным электрическим током малой силы.

**Материалы и методы исследования.** Пациенты (n=45) с полипозным риносинуситом были распределены на две подгруппы: пациентам основной подгруппы (n=25) проводилось лечение постоянным электрическим током малой силы 20 мкА с экспозиций 10 минут; пациентам контрольной подгруппы (n=20) - традиционное ведение пациентов с использованием топических кортикостероидов (назонекс по 2 дозе 2 раза в нос). При неэффективности консервативной терапии проводилось хирургическое лечение.

**Результаты.** Лечение постоянным электрическим током силой 20 мкА проведено 25 пациентам. В результате лечения полное исчезновение полипов и восстановление носового дыхания наблюдалось у 14 пациентов, у 7 пациентов полипы значительно уменьшились в объеме, у 4 пациентов эффекта не получено, полипы уменьшились в объеме незначительно. У всех пациентов контрольной группы отмечено сокращение полипов.

Анализ результатов лечения показал, что эффекта не получено только у пациентов с фибринозным типом полипов. Наряду с клиническим улучшением, в результате проводимого лечения отмечена нормализация всасывательной и транспортной функции слизистой оболочки полости носа, а также улучшение ее микроциркуляции.

**Выводы.** Этот метод лечения представляется эффективной альтернативой хирургическому лечению полипозного риносинусита.

**Ключевые слова:** полипозный риносинусит, постоянный электрический ток малой силы, микроциркуляция, гистологическое исследование, морфология полипа.

### Введение

Хронические воспалительные заболевания слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух являются одной из нерешенных проблем клинической ринологии [1,2]. Причем, в последние годы отмечается неуклонный рост числа пациентов с указанной патологией [1-3]. Полипозный риносинусит продолжает оставаться одним из распространенных патологических состояний верхних дыхательных путей [6-8]. Известно, что верхние и нижние отделы дыхательного тракта представляют собой единое целое, следовательно, возможно взаимовлияние сенсibilизированной слизистой оболочки носа, околоносовых пазух, бронхиального дерева [12].

Полипозный риносинусит - хроническое заболевание слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, в основе которого лежит воспаление слизистой оболочки, характеризующееся вовлечением в процесс микроциркуляторного русла, образованием и рецидивирующим ростом полипов. Несмотря на значительное количество исследований, этиопатогенез полипозного риносинусита остается еще неясным. Известно, что полипозный риносинусит является многофакторным заболеванием, включающим аллергическую, иммунологическую, генетическую, экологическую, бактериальную природу. Кроме того, одной из причин, способствующей возникновению и развитию

хронического полипозного риносинусита является изменение анатомических структур полости носа и нарушение аэродинамики в полости носа [11].

Проблема полипозного риносинусита и бронхиальной астмы остается актуальной и имеет большое социальное значение. Полипы, закрывая носовые ходы, затрудняют носовое дыхание и не только существенно влияют на общее состояние больного, но и провоцируя развитие и поддерживая течение бронхиальной астмы, способствуют снижению качества жизни. До настоящего времени для оториноларингологов остается актуальной проблема эффективного лечения полипозного риносинусита, часто сопровождающегося патологическими изменениями бронхолегочной системы [12].

Традиционные способы лечения больных полипозным риносинуситом предлагают комплексные методики, включающие медикаментозное лечение и хирургическую санацию полипов.

Широкое распространение данной патологии, отсутствие единой концепции, объясняющей развитие полипозного риносинусита, приводят к различным противоречивым мнениям при выборе тактики лечения [13].

Поиск эффективных методов лечения, связан ещё и с высокой частотой рецидивирования, которая по данным разных авторов достигает до 60-80% [6-10].

В связи этим предложено много различных консервативных и хирургических патогенетически

обоснованных способов лечения указанной патологии.

Широкое применение в последние десятилетия различных способов современной функциональной эндоскопической риносинусохирургии позволяют выполнять операции менее травматично и максимально, сохраняя слизистую оболочку околоносовых пазух и носа.

Вместе с тем, главным недостатком хирургического лечения является тот факт, что он носит только симптоматический характер, не воздействуя на этиопатогенетические механизмы развития полипозного риносинусита [13].

Наличие сопутствующей бронхиальной астмы усугубляет течение полипозного риносинусита. Это требует поиска диагностических критериев оценки прогноза и эффективности лечения полипозного риносинусита, которые позволили бы корректировать противорецидивную терапию. Интраназальные и системные глюкокортикостероиды характеризуются наибольшей эффективностью при полипозном риносинусите и согласно результатам метаанализа рандомизированных исследований имеют самую высокую категорию доказательности [14]. Основной составляющей протворецидивной терапии полипозного риносинусита признаны интраназальные топические глюкокортикостероиды.

Однако, несмотря на достигнутые результаты с применением интраназальных кортикостероидных препаратов, этого недостаточно для предотвращения рецидивов полипов носа [5].

В связи с этим заслуживает внимание разработка перспективных методов профилактики рецидивов указанной патологии, в частности, с применением различных физиологических факторов. Экспериментальные исследования, проведенные нами ранее, показали, что постоянный электрический ток малой силы позволяет ликвидировать воспаление, а вместе с тем значительно улучшить микроциркуляцию, транспортную функцию мерцательного эпителия и резорбтивную функцию слизистой оболочки полости носа [4].

Основываясь на собственных наблюдениях по применению постоянного микросилового электротока при патологии ЛОР - органов [4], а также на том, что одной из причин полипозного риносинусита являлись вазомоторные расстройства, мы разработали и применяем в течение нескольких лет свой способ лечения указанной патологии.

Сущность метода заключается в следующем. Стерильный электрод специальной конструкции вводили в область среднего или верхнего носового хода, в зависимости от того, откуда исходят полипы. Поверхность активной части электрода плотно прижимали к поверхности полипов. Электрод подключали к положительному полюсу гальванического аппарата. Другой электрод укрепляли на коже предплечья данной стороны и подключали к отрицательному полюсу

аппарата. Лечение проводили ежедневно током силой 20 мкА в течение 10 минут. Курс лечения включал 10-12 ежедневных процедур.

#### **Цель исследования**

Определение показаний и анализ отдаленных результатов лечения пациентов полипозным риносинуситом постоянным электрическим током малой силы.

#### **Материалы и методы исследования**

Все пациенты (n=45), находившиеся под нашим наблюдением были впервые выявленным полипозным риносинуситом. Большинство пациентов было трудоспособного возраста – от 20 до 52 лет. Длительность заболевания колебалась от 6 месяцев до 10 лет. В анамнезе у двух пациентов отмечена бронхиальная астма. Пациентам ранее оперативное лечение не проводилось.

Пациенты (n=45) с полипозным риносинуситом были распределены на две подгруппы: пациентам основной подгруппы (n=25) проводилось лечение постоянным электрическим током малой силы 20 мкА с экспозиций 10 минут; пациентам контрольной подгруппы (n=20) - традиционное ведение пациентов с использованием топических кортикостероидов (назонекс по 2 дозе 2 раза в нос). При неэффективности консервативной терапии проводилось хирургическое лечение.

Всем пациентам проводилось: 1.Общее клиническое исследование; 2. Эндоскопические исследования слизистой оболочки полости носа; 3. Исследование всасывательной функции слизистой оболочки полости носа по методике О. Божика; 4. Исследование транспортной функции слизистой оболочкой полости носа; 5. Биомикроскопическое исследование сосудов конъюнктивы; 6. КТ околоносовых пазух. 7. Гистологическое исследование послеоперационной полипозной ткани.

#### **Результаты исследования**

Превалирующими жалобами обследованных нами пациентов были постоянная или периодическая заложенность носа, затрудненное носовое дыхание, выделения из носа, периодически возникающий кашель, повышенная утомляемость. У всех пациентов при эндоскопическом исследовании отмечалась бледная или синюшная окраска слизистой оболочки, различных размеров полипы от мелких до средних, занимающих не более 1/3 общего носового хода. По данным КТ придаточных пазух в верхнечелюстных пазухах слизистая оболочка была не изменена или имелись минимальные изменения.

При правильно подобранных параметрах процедуры уже во время проведения сеанса лечения пациенты чувствовали значительное облегчение, отмечали улучшение общего состояния. В начале процедуры у тех пациентов, у которых полипоз носа протекал на фоне выраженных вазомоторных изменений слизистой оболочки, отмечалось непрерывное чихание, слезотечение, истечение из носа светлой жидкости.

К концу процедуры указанные явления

значительно ослабевали или совсем исчезали. После сеанса электролечения все пациенты чувствовали себя хорошо. При осмотре полости носа сразу после процедуры отмечалось уменьшение отека слизистой оболочки. Длительность положительного эффекта от процедуры к процедуре постепенно увеличивалась. Заметные позитивные сдвиги у 5 пациентов наступили после 4-5 процедур, а у 15 пациентов – после 7-8 процедур. Параллельно восстановлению носового дыхания происходила и нормализация окраски слизистой оболочки.

### Обсуждение результатов

В результате лечения полное исчезновение полипов и восстановление носового дыхания наблюдалось у 13 пациентов, у 7 пациентов полипы значительно уменьшились в объеме, у 5 пациентов эффекта не получено, полипы уменьшились в объеме незначительно. Во время и после сеанса электролечения у пациентов с бронхиальной астмой побочных осложнений не возникло.

У всех пациентов контрольной группы отмечено сокращение полипов.

Пациентам, у которых отсутствовал эффект, проведено хирургическое лечение. Весь послеоперационный материал, а именно носовые полипы, полученные в результате оперативного вмешательства, подвергались гистологическому исследованию. При гистологическом исследовании определялся поврежденный метаплазированный эпителий. В строме полипов были выявлены клеточные элементы, такие как нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки, либо эозинофилы. У всех пациентов, у которых отсутствовал эффект, выявлен фибринозный тип полипов.

Всем пациентам было проведено исследование микроциркуляции сосудов конъюнктивы. Во время проведения биомикроскопии сосудов конъюнктивы обращали внимание на изменение сосудов микроциркуляторного русла, а именно, на извитость их стенки, микроаневризмы, величину артерио-венулярного соотношения, количество функционирующих капилляров, определяли периваскулярные изменения (периваскулярный отек и геморрагии), васкулярные изменения, интраваскулярные изменения (состояние кровотока, агрегацию эритроцитов, стаз крови).

У всех пациентов полипозным риносинуситом отмечались существенные изменения функции микроциркуляции сосудов бульбарной конъюнктивы, которые выражались в наличии периваскулярного отека микрососудов, геморрагий, в замедлении скорости кровотока, наличии внутрисосудистой агрегации эритроцитов, изменении состояния диаметра артериол и венул за счет увеличения диаметра последних. Причем, с увеличением длительности заболевания указанные изменения усиливались. Указанные изменения микроциркуляции соответственно отражались на показателе общего конъюнктивального индекса, который

был значительно выше аналогичного показателя в контроле (КИО  $2,143 \pm 0,17$ ) и составил КИО  $13,4 \pm 0,7$ . Полученные данные свидетельствуют о том, что при полипозном риносинусите происходят глубокие изменения микроциркуляции.

После проведенного лечения наблюдались благоприятные сдвиги конечного кровотока, которые происходили в основном за счет уменьшения или исчезновения периваскулярного отека и геморрагий, запустевания капилляров, нормализации артерио-венулярных соотношений, исчезновения внутрисосудистой агрегации. Указанные благоприятные сдвиги происходили в большей степени через время после проведенного лечения. Это подтверждается и значительным снижением показателя общего конъюнктивального индекса, который у пациентов основной подгруппы снизился до КИО  $8,7 \pm 0,4$ , а у пациентов контрольной подгруппы составил КИО  $8,9 \pm 0,6$ . Таким образом, воздействие постоянным электрическим током малой силы на слизистую оболочку способствует значительному улучшению микроциркуляции, чем, по-видимому, в известной мере и обусловлен клинический эффект.

Всасывательная функция слизистой оболочки полости носа исследовалась по методике О. Божика. При этом нами было выявлено, что у здоровых лиц, входивших в контрольную группу (10) время всасывания 0,1 % раствора атропина из полости носа составило 35 минут. У пациентов полипозным риносинуситом время всасывания до лечения равнялось в среднем  $19,9 \pm 0,6$  минутам, что свидетельствовало об ускорении всасывательной функции. После проведенного лечения показатель этой функции стал равен у пациентов основной подгруппы в среднем  $23,9 \pm 0,4$  минут, у пациентов контрольной подгруппы составил  $23,8 \pm 0,4$  минут. Следовательно, постоянный электрический ток малой силы оказывает лишь небольшое влияние на всасывательную функцию.

В качестве основы для исследования транспортной функции слизистой оболочки полости носа мы использовали угольный порошок для визуальной регистрации. Оценка транспортной функции у пациентов показала достоверную зависимость эвакуаторных возможностей мерцательного эпителия от степени его поражения.

Выявлено, что до лечения показатель транспортной функции мерцательного эпителия составил  $38,4 \pm 0,5$  минут, превысив аналогичный показатель данной функции в контроле (13 минут) в 2,5 раза, после проведенного лечения время перемещения активированного угля составило  $24,2 \pm 0,4$  минут, а у пациентов контрольной подгруппы составил  $24,6 \pm 0,3$  минут. Это говорит о значительном улучшении состояния слизистой оболочки полости носа после проведенного лечения и о благоприятном влиянии постоянного электрического тока малой силы на транспортную функцию мерцательного эпителия слизистой оболочки у

больных полипозным риносинуситом.

Таким образом, при лечении полипозного риносинусита, постоянным электрическим током малой силы, наряду с клиническим улучшением, происходит нормализация всасывательной функции и повышение транспортной активности мерцательного эпителия и микроциркуляции слизистой оболочки полости носа.

При наблюдении за пациентами в динамике мы отметили, что через год после проведенного лечения постоянным электрическим током малой силы полипы не обнаружены у 12 пациентов, уменьшившиеся в объеме полипы сохранились у 6 пациентов. У двух пациентов выявлено увеличение полипов, а у одного полипы появились вновь. У 15 пациентов контрольной подгруппы сохранились уменьшившиеся в объеме полипы, у 5 пациентов выявлено увеличение полипов. Кроме того, у пациентов полипозным риносинуситом отмечено уменьшение клинических проявлений с бронхиальной астмой.

Анализ результатов лечения показал, что отсутствие эффекта и рецидивы возникли у лиц только с фибринозным типом полипов.

#### **Вывод**

Таким образом, полученные данные показывают, что применение постоянного электрического тока малой силы позволяет большинству больных полипозным риносинуситом добиться стойкого клинического эффекта без применения хирургического вмешательства. Предложенный способ лечения полипов носа позволяет избежать травмы и реактивных изменений слизистой оболочки носа и связанных с ними осложнений.

#### *Список литературы / References:*

1. Безрукова ЕВ, Хмельницкая НМ, Калашникова ОВ. Системный подход в диагностике хронического полипозного риносинусита. Материалы XVIII съезда оториноларингологов России. 2011;3:25-29.
2. Бондарева ГП, Туровский АБ, Семкина ОВ. Участие эозинофильного воспаления в формировании полипозного синусита. Материалы X 11 Российского конгресса оториноларингологов. // Вестник оториноларингологии. 2013;5: 109-110.
3. Винникова НВ. Особенности микрофлоры полости носа больных полипозным риносинуситом. //Российская ринология. 2015;1:13-15.
4. Григорьев ВП, Железнова ВВ, Жапалаков БА, Исергужина АК. Постоянный электрический ток малой силы в лечении некоторых ЛОР заболеваний. //Оториноларингология. Бас,Мойын. Хирургиясы. 2011;3-4:25-26.
5. Добрынин КБ. Эффективные методы противорецидивного лечения при полипозном. //Российская оториноларингология. 2012;6:50-55.
6. Енин ИП, Карпов ВП, Енин ИВ. Частота рецидивов полипозных риносинуситов в зависимости от проведенного лечения в послеоперационном периоде. //Российская ринология. 2011;2:23.
7. Коваленко СН, Лапченко АС, Муратов ДЛ. Патогенетическая обоснованность хирургического лечения полипоза носа. // Вестник оториноларингологии. 2010;5:174-175.
8. Лопатин АС. Риносинусит в России. Современный взгляд на проблему // Архив газеты. 2007;33:418.
9. Марченко АА, Моренко ВМ. Цитологическая картина слизистой полости носа у пациентов хроническим полипозным риносинуситом. // Вестник оториноларингологии. 2012;5:185-186
10. Маметова АВ. Медикаментозная терапия полипозного риносинусита. Материалы X 11 Российского конгресса оториноларингологов. // Вестник оториноларингологии. 2013;5:136-137.
11. Пискунов ГЗ . Опыт лечения хронического полипозного риносинусита низкими дозами кларитромицина в послеоперационном периоде //Вестник оториноларингологии. 2012;1:47-51
12. Рязанцев СВ, Юркин ИВ. К вопросу об эндоназальном использовании ультразвука и электрического тока в лечении больных вазомоторным ринитом и бронхиальной астмой. //Российская ринология. 1994;3:10 -17.
13. Рязанцев СВ, Артюшина ВК, Будковая МИ. Исторические и современные аспекты лечения хронического полипозного риносинусита. //Оториноларингология. 2013;8:9-14. Bachert С. [et all]. Rhinosinusitis and asthma: a link for asthma severity // Curr Allergy Asthma Rep. 2010;(10)3:194-201.

## ТҮЙІН

Б. А. Жапалаков, Э. К. Исмагулова, В. В. Железнова,  
Б. А. Шагатаева, Д. Б. Шынгалиева,  
А. К. Амирадинова

**ПОЛИПОЗДЫ РИНОСИНУСИТТИ ЕМДЕУГЕ  
ТҰРАҚТЫ ЭЛЕКТР ТОҒЫНЫҢ ӘЛСІЗ КҮШІН  
ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ**

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина  
университеті, Ақтөбе, Қазақстан

**Зерттеудің мақсаты:** тұрақты электр тоғының әлсіз күшін қолданып, полипозды риносинуситті емдеудегі ұзақ мерзімді нәтижелерге талдау жасау.

**Материалдары және зерттеу әдістері:** науқастар (n=45) полипозды риносинуситпен екі топқа бөлінді: негізгі топтағы науқастарға (n=25) тұрақты электр тоғының әлсіз күші 20 мкА, экспозициясы 10 минут қолданылды; бақылау тобындағы (n=20) дәстүрлі тәсіл топикалық кортикостероидтар /назонекс күніне 2 дозадан мұрынға 2 рет тамызу/ пайдаланды. Егер консервативті ем нәтижесіз болса, онда хирургиялық ем тағайындалды.

**Нәтижесі:** 25 науқасқа тұрақты электр тоғының әлсіз күшінің 20мкА емдеуге қолданылды. Емдеуден соң полиптер жойылып мұрыннан тыныс алу қызметі 14 науқаста толықтай қалпына келді, 7 науқаста полиптердің көлемі кішірейді, 4 науқаста полиптердің мөлшері аз көлемде кішірейіп, нәтижесіз болды. Бақылау тобындағы науқастарда полиптердің мөлшері кішірейді.

Емдеуден кейінгі алынған көрсеткіштер полиптің фиброзды түріндегі науқастарды ем нәтижесіз болатынын дәлелдейді. Науқастарда жалпы клиникалық жағдайының жақсаруымен бірге, емдеу барысында мұрын қуысындағы кілегей қабығын сіңіру және тасымалдау қызметі қалпына келді.

**Қорытынды:** полипозды риносинуситтің бұл емдеу әдісі хирургиялық емдеу тәсілі нәтижесімен бірдей.

**Негізгі сөздер:** полипозды риносинусит, тұрақты электр тоғының әлсіз күші, микроциркуляция, гистологиялық зерттеу, полиптің морфологиясы.

## SUMMARY

B.A. Zhapalakow, E.K. Ismagulova, V.V. Zheleznova,  
B.A. Shagataeva, A.K. Shyngaliyeva, D.B. Amiradinova

**EXPERIENCE OF USING A LOW-POWER DIRECT  
ELECTRIC CURRENT IN THE TREATMENT OF  
PATIENTS WITH POLYPOUS RHINOSINUSITIS**

West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University,  
Aktobe, Kazakhstan

**The purpose** of the study was to analyze the long-term results of treatment of patients with polypous rhinosinusitis with a constant low-power electric current.

**Materials and methods:** patients (n=45) with polypous rhinosinusitis were divided into two subgroups: patients of the main subgroup (n=25) were treated with a low-power direct electric current of 20 mcA with exposures of 10 minutes; patients of the control subgroup (n=20) - traditional management of patients using topical corticosteroids (nasonex 2 doses 2 times a nose). If conservative therapy was ineffective, surgical treatment was performed.

**Results:** 25 patients were treated with a constant electric current of 20 mcA. As a result of treatment, complete disappearance of polyps and restoration of nasal breathing was observed in 14 patients, in 7 patients the polyps significantly decreased in volume, in 4 patients the effect was not obtained, and the polyps decreased in volume slightly. All patients in the control group had reduced polyps.

Analysis of the treatment results showed that the effect was not obtained only in patients with fibrinous type of polyps. Along with clinical improvement, the treatment resulted in normalization of the absorption and transport function of the nasal mucosa, as well as improvement of its microcirculation.

**Conclusions:** This method of treatment is an effective alternative to surgical treatment of polypous rhinosinusitis

**Keywords:** polypous rhinosinusitis, low-power direct electric current, microcirculation, histological examination, polyp morphology.

УДК 616.34-071:579.835.12

МРНТИ 76.29.50

Т.В. Мека-Меченко<sup>1</sup>, Л.Е. Некрасова<sup>1</sup>, С.С. Курмангалиева<sup>2</sup>, Б.С. Урекешов<sup>2</sup>, А.Ш. Сарбулатова<sup>2</sup>

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ *HELICOBACTER PYLORI*

<sup>1</sup>Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаев<sup>2</sup> Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актөбе, Казахстан

**Целью** данной работы была оценка результатов различных методов обнаружения *Helicobacter pylori* и выбор наиболее простых и информативных методов верификации хеликобактерной инвазии для практического здравоохранения.

**Материалы и методы.** Было исследовано 192 биоптата слизистой оболочки желудка, взятые при эзофагогастроскопии. Биоптаты взяты у 64 больных различного возраста (18-78 лет) с различной гастродуоденальной патологией. Применялись инвазивные методы исследования: бактериологический, микроскопический, гистологический, быстрый уреазный тест. Из неинвазивных методов применялся серологический метод исследования на наличие антител к *H. pylori*. Для выделения *H. pylori* использовался Karmeli Campilobacter agar Base M1220 и Columbia Blood Agar Base M 144 фирмы HiMedia с селективной добавкой FD 178 той же фирмы, в состав которой входят ванкомицин, цефоперазон, амфотерицин В и пируват, рН среды от 6,7 до 8,0. Посев материала осуществлялся качественным методом. Остатки биоптата использовали для микроскопии нативного материала с окраской по Граму и по Романовскому-Гимзе. Часть биоптата исследовалась на наличие уреазной активности и гистологическим методом.

**Результаты.** Чувствительность микроскопического метода оказалась невысокой, составив в среднем 50%. Эффективность бактериологического метода составила 59%. Обладая высокой специфичностью, он требует достаточно больших материальных затрат, продолжителен во времени и является инвазивным методом. В наших исследованиях частота обнаружения *H. pylori* основанная на высокой уреазной активности составила 50%. Наибольшей чувствительностью среди сравниваемых способов диагностики инфекции *H. pylori* обладал тест определения антител методом ИФА – 75%. Применение тест-системы «Хелико-Экспресс» D-3724 позволяет эффективно выявлять наличие инфекции *H. pylori* у обследуемых пациентов, Данный тест является простым, информативным, позволяющим сократить временные и материальные затраты. Эффективность результатов гистологического исследования оказалась самой низкой (30%).

**Выводы.** Проведенные нами исследования были комплексными, чувствительность проведенных методик соотносима друг с другом, и составила, в среднем 52,8%. Высокая чувствительность метода ИФА дает основание предложить тест определения антител к *H. pylori* как скрининговый метод для выделения группы риска заболеваний гастродуоденальной зоны (гастрит тип В, язвенная болезнь) и отбора для последующего эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, методы диагностики, биоптаты желудка, эффективность методов диагностики.

### Введение

*Helicobacter pylori* – один из распространенных патогенных микроорганизмов, ассоциированных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Этот микроорганизм избирательно колонизирует слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки человека. *H. pylori* считается этиологической причиной острых и хронических форм гастрита, язвенной болезни и других заболеваний желудочно-кишечного тракта [1, 2]. Данный микроорганизм обладает способностью к длительному персистированию в организме, нередко бессимптомному, что затрудняет его своевременное обнаружение и эрадикацию.

Для обнаружения *Helicobacter pylori* в организме больных разработано большое число инвазивных и неинвазивных методов [3, 4]. Из инвазивных методов

диагностики чаще всего применяются быстрый уреазный тест, морфологический и бактериологический методы, фазово-контрастная эндоскопия; из неинвазивных — ряд дыхательных тестов на уреазу и серологические методы, в которых определяют специфические к *H. pylori* антитела, относящиеся к иммуноглобулинам классов А, G и М [5, 6]. Однако в настоящее время нет ещё единого мнения о том, сочетание каких методов выявления *H. pylori* является оптимальным для диагностики вызываемого ею заболевания [7, 8]. Любоой из методов имеет как преимущества, так и недостатки. Например, чувствительность используемых в настоящее время лабораторных методов диагностики *Helicobacter pylori* составляет от 92% до 100% [9]. Возможны и ложноотрицательные результаты, встречающиеся с частотой от 5% до 15% [10]. Продолжается

поиск наиболее простых и информативных методов подтверждения хеликобактерной инвазии, направленных в первую очередь на сокращение временных и материальных затрат.

#### **Цель исследования**

Оценка результатов различных методов обнаружения *Helicobacter pylori* и выбор наиболее простых и информативных методов верификации хеликобактерной инвазии для практического здравоохранения. При этом учитывались методы, позволяющие сократить временные затраты при сохранении высокой специфичности и чувствительности.

#### **Материал и методы**

Было исследовано 192 биоптата слизистой оболочки желудка, взятые при эзофагогастроскопии. Биоптаты взяты у 64 больных различного возраста (18-78 лет) с различной гастродуоденальной патологией. Применялись инвазивные методы исследования: бактериологический, микроскопический, гистологический, быстрый уреазный тест.

Из неинвазивных методов применялся серологический метод исследования на наличие антител к *H. pylori*.

Для бактериологического исследования важна правильность транспортировки биопсийного материала. В наших исследованиях мы использовали для транспортировки стерильный физиологический раствор. Данная среда транспортировки позволяет сохранить материал в течение 4 – 6 часов.

Для выделения *H. pylori* использовался Karmeli Campilobacter agar Base M1220 и Columbia Blood Agar Base M 144 фирмы HiMedia с селективной добавкой FD 178 той же фирмы, в состав которой входят ванкомицин, цефоперазон, амфотерицин В и пируват, рН среды от 6,7 до 8,0. Посев материала осуществлялся качественным методом.

Остатки биоптата использовали для микроскопии нативного материала с окраской по Граму и по Романовскому-Гимзе.

Часть биоптата исследовалась на наличие уреазной активности и гистологическим методом.

С учетом микроаэрофильных требований для искусственного культивирования *H. pylori* проводили инкубирование посевов при температуре 37°C в анаэробных условиях. Использовали анаэроустат, автоматически обеспечивающий необходимые условия инкубации *H. pylori*: температура +37°C, O<sub>2</sub> - 5-6%, CO<sub>2</sub> - 8-10%, N<sub>2</sub> - до 80-85%, влажность - 95%. Кроме того, для культивирования посевов с биоптатами использовали коммерческие газогенерирующие пакеты производства HiMedia, Индия. Газогенерирующие пакеты удобны, прежде всего, тем, что используемая в них вода создает в микроанаэроустате необходимую для роста *H. pylori* влажность. Первичная оценка наличия роста на поверхности агаровой среды регистрировалась на 2-е сутки, в дальнейшем посеvy вновь помещали в

анаэроустат с последующим просмотром на 3, 4, 5, 6, 7 сутки. Проводился отбор колоний с последующей идентификацией.

В основе определения родовой принадлежности выделенных культур были использованы основные тесты: изучение морфологических, тинкториальных свойств, уреазный тест, подвижность при фазово-контрастной микроскопии, также дополнительные тесты: оксидазный и каталазный. Завершающим этапом изучения выделенных культур являлось определение чувствительности штаммов к антибактериальным препаратам диско-диффузным методом.

В наших исследованиях использовали иммуноферментный анализ и применяли иммунологические тесты, основанные на определении в сыворотке крови антител к *H. pylori*. Применяли набор *H.pylori* Ig G Elisa Cat.N 601040.01 - Voixit Plc и тест - система D-3752 ХеликоБест - антитела.

#### **Результаты**

Наибольшую информацию о *H. pylori* возможно получить только при выделении его из прижизненных биопсийных образцов. Это единственный метод исследования, обладающий 100% специфичностью. При этом виде исследования возможно выделение чистой культуры *H. pylori* и ее идентификация, то есть изучение морфологических, биохимических и биологических свойств возбудителя. Бактериологический метод исследования дает возможность определять антибиотикорезистентность у *H.pylori* и проводить за ней динамические наблюдения. В эпидемиологической практике выделение чистой культуры *H. pylori* необходимо для внутривидового типирования штаммов, что может быть использовано при мониторинге для дифференциации между реинфекцией новым штаммом и рецидивированием, которое может быть обусловлено тем же штаммом. В научной практике бактериологический метод важен, так как позволяет изучать факторы патогенности *H. pylori* и изготавливать препараты для серологической диагностики.

Эффективность бактериологической диагностики составила 59%. культуры *H.pylori* были выделены у 38 больных, причем, у двух из них были выделены по 2 культуры (из антрального отдела и тела желудка.).

При микроскопии нативного материала клетки *H.pylori* были обнаружены в мазках биоптатов у 32 больных (эффективность 50 %).

Тест на наличие фермента уреазы использовался как метод экспресс-диагностики. Биоптаты 38 больных дали положительную уреазную реакцию (эффективность 59 %).

Рост на чашках с посевами биоптатов на 3-5 сутки был обнаружен в 28% случаев, в остальных случаях - на 7 сутки. Колонии *H.p* были выпуклыми, гладкими с ровными краями, мягкой консистенции; 1-2 мм в диаметре с мутноватым центром.

Идентификация выделенной культуры проводилась по следующим свойствам: при микроскопии

- грамотрицательные палочки, подвижные. Культуры обладали уреазной, оксидазной, каталазной активностью, не образовывали сероводород, были резистентными к налидиксовой кислоте

Завершающим этапом изучения выделенных культур *H. pylori*. являлось определение чувствительности штаммов к антибактериальным препаратам. Определяли чувствительность к кларитромицину, эритромицину, амоксициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину дискодиффузным методом на *Campilobacter*-агаре. Большинство выделенных культур *H.pylori* 74% были чувствительными к кларитромицину, эритромицину, амоксициллину, тетрациклину. У 26% культур геликобактерий отмечен разброс чувствительности к антибактериальным препаратам.

Как и любой метод диагностики, бактериологический метод исследования обладает не только достоинствами, но и недостатками, которые зачастую ограничивают широкое использование этого метода в клинической практике. К недостаткам этого метода относятся, прежде всего, необходимость специального оборудования лаборатории и реактивов, специальных питательных сред, а также обученных кадров специалистов. Все это сопряжено с большими материальными затратами. Результаты бактериологического исследования отсрочены от момента взятия биопсийного материала минимум на 3-5 дней, а при необходимости получения данных о чувствительности *H.pylori* к антибактериальным препаратам длительность исследования увеличивается и составляет в среднем 6-7 дней. Выделение *H.pylori* чаще всего происходит при обострении инфекции и наличии выраженных визуальных признаков воспаления. Еще одним из недостатков бактериологического метода является его инвазивность. Для его выполнения необходимо проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с взятием биопсийного материала.

Гистологический метод обследования одновременно с обнаружением *H. pylori*. позволил провести морфологическую оценку слизистой оболочки, охарактеризовать изменения структуры различных отделов желудка (атрофия, метаплазия), оценить выраженность и активность воспалительной реакции.

Данный метод специфичен для *H. pylori*-инфекции и высокочувствителен. Однако, при этом часть *H. pylori*, фиксированных на эпителиоцитах, а также из-за неравномерного распределения их в биоптате, может остаться в последнем. Возможно, что степень обсеменности и не играет решающей роли в оценке патологического влияния бактерии *H. pylori* на слизистую оболочку. Более важное значение имеет выраженность адгезии бактерий к апикальной поверхности эпителиоцитов, о которой невозможно судить по мазку-отпечатку. Но и гистологический препарат мало подходит для оценки этого параметра.

Частота обнаружения *H. pylori* гистологическим методом составила в наших исследованиях 30%. Наиболее часто бактерии обнаруживали в слизистой оболочке антрального отдела желудка в зоне расположения пилорических желез. Располагались они исключительно в толще слизи, покрывающей поверхностный эпителий или в ямках желез. В межучной ткани слизистой оболочки в местах нахождения бактерий отмечалась клеточная инфильтрация, представленная лимфоцитами.

Согласно В.Marshall [11, 12], часто заражение *H. pylori*. не связано с появлением определенных симптомов, а хроническое воспаление может протекать бессимптомно. По нашим данным, у 8 обследованных нами больных с признаками хронического гастрита культуры *H. pylori* были выделены на фоне ремиссии.

Основным свойством иммунологических тест-систем является способность выявлять в сыворотке крови специфический иммуноглобулины классов М, А, G к антигену CagA *Helicobacter pylori* за счет их взаимодействия с рекомбинантным антигеном, иммобилизованным на поверхности лунок разборного планшета и входящим в состав конъюгата.

Антитела к *H. pylori* методом ИФА обнаружены в сыворотке крови 48 больных (эффективность 75%).

В таблице 1 представлены результаты лабораторной диагностики больных различными методами.

Таблица 1. Частота обнаружения *H. pylori* различными методами у обследованных больных

Наименование исследования	Объект обследования	Частота обнаружения <i>H. pylori</i> , %
Микроскопический	биоптат	50
Бактериологический	биоптат	59
Гистологический	биоптат	30
Биохимический (уреазный тест)	биоптат	50
Серологический (ИФА)	сыворотка крови	75

У 10 больных было также проведено качественное экспресс-выявление антител к белку CagA *Helicobacter pylori* в сыворотке крови с помощью тест - системы D - 3724 Хелико - Экспресс. У 8 больных обнаружены антитела к белку Cag A *H.pylori* при проведении Хелико-экспресс и ИФА. Также проведено сравнения результатов этого теста у этих же больных с результатами других тестов (таблица 2) и получены следующие результаты:

- совпадение с положительными результатами ИФА, бактериологического, микроскопического и биохимического исследования у 7 больных;
- у одного больного при слабо положительном результате при проведении ИФА, положительных результатах бактериологического,



Таблица 2. Сравнения результатов Хелико - Экспресс с результатами других лабораторных тестов

	Микроскопический (абс.)	Бактериологический (абс.)	Уреазный тест (абс.)	ИФА (абс.)	Хелико- Экспресс (абс.)
Полож	7	7	7	9	8
Отриц	3	3	3	1	2

микроскопического и биохимического исследования в Хелико-экспресс получен отрицательный результат, что свидетельствует о меньшей чувствительности данного теста;

- у двух больных обнаружены только антитела к белку Cag A *H. pylori* при проведении Хелико-экспресс и ИФА.

#### Обсуждение результатов

Чувствительность микроскопического метода оказалась невысокой, составив в среднем 50%. Низкая информативность, относительно невысокая чувствительность, к сожалению, ограничивает применение данного метода в диагностике *H. pylori*, но быстрота проведения, относительная дешевизна и легкость выполнения данного метода позволяет рекомендовать нам его для первичной диагностики *H. pylori* на уровне первичного звена лечебно-медицинских учреждений.

Эффективность бактериологического метода составила 59%. Обладая высокой специфичностью, он требует достаточно больших материальных затрат, продолжителен во времени и является инвазивным методом.

В наших исследованиях частота обнаружения *H. pylori* составила 50%. Методы обнаружения *Helicobacter pylori* в биоптатах слизистой оболочки, основанные на высокой уреазной активности, все же имеют ряд недостатков. Они дают представление о наличии *H. pylori* только в одном участке слизистой оболочки. Также уреазы - продукт жизнедеятельности бактерии, а если бактерия в момент исследования не активна, то можно получить ложноотрицательный результат. Несмотря на это, в нашем исследовании частота обнаружения *H. pylori* этим методом в большинстве случаев совпадала с бактериологическим.

#### Выводы

Наибольшей чувствительностью среди сравниваемых способов диагностики инфекции *H. pylori* обладал тест определения антител методом ИФА – 75%. Высокая чувствительность этого метода дает основание предложить тест определения антител к *H. pylori* как скрининговый метод для выделения группы риска заболеваний гастродуоденальной зоны (гастрит тип В, язвенная болезнь) и отбора для последующего эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта, тем более методика проведения данного исследования существенно снижает опасность возникновения осложнений, связанных с проведением гастродуоденоскопии и забором биоптата слизистой оболочки, используемых для традиционных методов диагностики [11].

Применение тест-системы «Хелико-Экспресс» D-3724 позволяет эффективно выявлять наличие инфекции *H. pylori* у обследуемых пациентов, Данный тест является простым, информативным, позволяющим сократить временные и материальные затраты.

Эффективность результатов гистологического исследования оказалась самой низкой (30%). При наличии антител к белку CagA у 29 больных *H. pylori* отсутствовала в гистологических препаратах. Это, возможно, связано с «инерционностью» ответа иммунной системы - когда больной был инфицирован в прошлом, а к настоящему моменту наступила санация слизистой. Также необходимо помнить, что *H. pylori* обычно располагаются на менее измененных участках слизистой оболочки, откуда биопсия не бралась, поэтому метод ИФА в этих случаях оказывается более чувствительным, чем остальные связанные с отбором биоптатов из слизистой оболочки. В итоге такие характеристики теста как быстрота и чувствительность, могут быть выгодно использованы для исключения наличия антител, тогда как положительные результаты необходимо подтверждать еще одним методом [13,14].

Проведенные нами исследования были комплексными, чувствительность проведенных методик соотносима друг с другом, и составила, в среднем 52,8%.

#### Список литературы / References:

1. J. van der Sloot KW, Amini M, Peters V, Dijkstra G, Alizadeh BZ Inflammatory bowel diseases: review of known environmental protective and risk factors involved // *Inflamm Bowel Dis.* 2017;9:1499–1509.
2. Pachathundikandi SK, Müller A, Backert S. Inflammasome activation by *Helicobacter pylori* and its Implications for persistence and immunity // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2016;397:117–131.
3. Кишкун АА. Современные методы диагностики и оценки эффективности лечения инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* // *Клин. лабораторн. диагностика.* 2002;8:41–46.
4. Battaglia G, DiMario F, Pasini M. et al. *Helicobacter pylori* infection, cigarette smoking and alcohol consumption. A historical and clinical study on 286 subjects // *Ital. J. Gastroenterol.* 1993;(25)8:419–424.
5. Andersen LP, Espersen F, Souckova A, Sedlackova M, Soucek A. Isolation and preliminary evaluation of a low-molecular-mass antigen preparation for improved detection of *Helicobacter pylori* immunoglobulin G antibodies. // *Clin Diagn Lab Immunol.* 1995;2:156–159.
6. Laheij R. JF, Staatman H, Jansen J BMJ, Verbeek

- A.L.M. Evaluation of commercially available *Helicobacter pylori* serology kits: a review // *J. Clin. Microb.* 1998;(36)10:2803.
7. Логинов АС, Ильченко АА, Мукамолова ГФ Сравнительная эффективность различных методов обнаружения *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью.// *Российский гастроэнтерологический журнал*, 1998;3:3–11.
  8. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* // *Clin. Microbiol. Rev.* 1997;10:720–741.
  9. Григорьев ПЯ. Диагностика и лечение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.//*М.: Медицина.*1986;35.
  10. Григорьев ПЯ, Жуховицкий ВГ, Яковенко ЭП, Яковенко АВ. Методы диагностики пилорического геликобактериоза и ассоциированных с ним болезней. // *Росс. журн. гастроэнт., гепат., колопрокт.* 1998;4:6–9.
  11. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*: the etiologic agent for peptic ulcer.//*JAMA.* 1995;274:1064–1065.
  12. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*.// *Am J Gastroenterol.* 1994;89(8):116 – 128.
  13. Atherton JC. Non-endoscopic tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection.//*Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997;11(1):3–9.
  14. Heikkinen-M, Janatuinen-E, Mayo-K, Megraud-F, Julkunen-R, Pikkarainen-P. Usefulness of anti-*Helicobacter pylori* and anti-CagA antibodies in the selection of patients for gastroscopy *Am-J-Gastroenterol.* 1997;92(12):2225 – 2259.

## ТҮЙІН

Т.В. Мека-Меченко<sup>1</sup>, Л.Е. Некрасова<sup>1</sup>,  
С.С. Курмангалиева<sup>2</sup>, Б.С. Урекешов<sup>2</sup>,  
А.Ш. Сарбулатова<sup>2</sup>

### HELICOBACTER PYLORI-ДІҢ ЗЕРТХАНАЛЫҚ АНЫҚТАУ ӘДІСТЕРІНІҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІГІ

<sup>1</sup>М. Айқымбаев атындағы Қазақ карантиндік және зооноздық инфекциялар ғылыми орталығы» ШЖҚ РМҚ, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup>Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

**Зерттеу мақсаты.** *Helicobacter pylori* анықтаудың әртүрлі әдістерінің нәтижелерін бағалау және практикалық денсаулық сақтау үшін хеликобактер инвазиясын тексерудің қарапайым және ақпараттық әдістерін таңдау болды.

**Материалдар мен әдістер.** Эзофагоскопия көмегімен алынған асқазанның шырышты қабығының 192 биоптаты зерттелді. Биоптаттар әртүрлі жастағы (18-78 жас) әртүрлі гастродуоденальды патологиясы бар 64 пациенттен алынды. Зерттеудің инвазивті әдістері қолданылды: бактериологиялық, микроскопиялық, гистологиялық, жылдам уреазды сынағы.

Инвазивті емес әдістерден *H. pylori*-ға қарсы антиденелерінің болуын серологиялық зерттеу әдісі көмегімен анықталды. *H. pylori*-ді бөліп алу үшін FD 178 селективті қоспасы бар Karmeli Campilobacter agar Base m1220 және Columbia Blood Agar base M 144 HiMedia қолданыды, рН 6,7-ден 8,0-ге дейін болатын, оның құрамында ванкомицин, цефоперазон, амфотерицин В және пируват болды. Материалды себу сапалы әдіспен жүзеге асырылды. Биоптаттың қалдықтары Граммен және Романовский-Гимзе әдісімен боялған нативті материалды микроскоппен қарау үшін қолданылды. Биоптаттың бір бөлігі уреазалық белсенділік болуына және гистологиялық әдіспен зерттелді.

## SUMMARY

T.V. Meka-Mechenko<sup>1</sup>, L.E. Nekrasova<sup>1</sup>,  
S.S. Kurmangaliyeva<sup>2</sup>, B.S. Urekeshov<sup>2</sup>,  
M.A. Azhmuratova<sup>2</sup>

### DIAGNOSTIC EFFECTIVENESS OF LABORATORY DIAGNOSTIC METHODS OF HELICOBACTER PYLORI

<sup>1</sup>Masgut Aikimbayev's National Scientific Center for Especially Dangerous Infections, Almaty, Kazakhstan  
<sup>2</sup>West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

**The purpose** of this work was to evaluate the results of various methods of detection of *Helicobacter pylori* and to select the simplest and most informative methods of verification of helicobacter invasion for practical health care.

**Materials and methods.** 192 gastric mucosal biopsies taken from esophagogastroscopy were examined. Biopats were taken from 64 patients of different ages (18-78 years old) with different gastroduodenal pathology. Invasive research methods were used: bacteriological, microscopic, histological, rapid urease test. Of the non-invasive methods, a serological method for investigating the presence of antibodies to *H. pylori* was used. To isolate *H. pylori*, Karmeli Campilobacter agar Base M1220 and Columbia Blood Agar Base M 144 were used from HiMedia with selective additive FD 178 of the same company, which includes vancomycin, cefoperazone, amphotericin B and pyruvate, pH of the medium from 6.7 to 8.0. Sowing of the material was carried out by a qualitative method. The remains of the biopsy specimen were used for microscopy of the native material with Gram stain and Romanovsky-Giems stain. Part of the biopsy specimen was examined for the presence of urease activity and by histological method.

**Results.** The sensitivity of the microscopic method was low, averaging 50%. The effectiveness of the bacteriological method was 59%. Having a high specificity, it requires quite a large material cost, is long in time and is an invasive method. In our researches, the detection rate of *H. pylori*

**Нәтижелер.** Микроскопиялық әдістің сезімталдығы жоғары болмай шықты, орташа есеппен 50% құрады. Бактериологиялық әдістің тиімділігі 59% құрады. Жоғары арнайылығы бар, ол жеткілікті үлкен материалдық шығындарды талап етеді, ұзақ уақыт алады және инвазивті әдіс болып табылады. Біздің зерттеулерімізде уреазаның жоғары белсенділігіне негізделген *H. pylori* анықтау жиілігі 50% құрады. *H. pylori* инфекциясын диагностикалаудың салыстырмалы әдістерінің ішінде антиденелерді ИФТ-75% әдісімен анықтау тесті ең жоғары сезімталдыққа ие болды. «Хелико-Экспресс» d-3724 тест-жүйесін қолдану зерттелетін пациенттерде *H. pylori* инфекциясының болуын тиімді анықтауға мүмкіндік береді, бұл тест уақытты және материалдық шығындарды қысқартуға мүмкіндік беретін қарапайым және ақпаратты болып табылады. Гистологиялық зерттеу нәтижелерінің тиімділігі ең төмен болды (30%).

**Қорытынды.** Біз жүргізген зерттеулер кешенді түрде болды, жүргізілген әдістердің сезімталдығы бір-бірімен байланысты және орташа 52,8% құрады. ИФТ әдісінің жоғары сезімталдығы *H. pylori*-ге антиденелерді анықтау тестін ұсынуға негіз береді, өйткені гастродуоденальды аймақ ауруларының (B типті гастрит, ойық жара ауруы) қауіп тобын оқшаулауға және асқазан-ішек жолдарының жоғарғы бөлігін кейіннен эндоскопиялық зерттеу үшін іріктеуге қолайлы әдіс ретінде қарастыруға болады.

**Негізгі сөздер:** *Helicobacter pylori*, диагностикалық әдістер, асқазан биопсиясы, диагностикалық әдістердің тиімділігі.

based on high urease activity was 50%. The most sensitive among the compared methods of diagnosing *H. pylori* infection was the ELISA antibody test - 75%. The application of the Heliko-Express test system D-3724 makes it possible to effectively detect the presence of *H. pylori* infection in examined patients. This test is simple, informative, reducing time and material costs. The effectiveness of histological examination results was the lowest (30%).

**Conclusions.** The studies we conducted were complex, the sensitivity of the methods conducted was correlated with each other, and amounted to an average of 52.8%. The high sensitivity of the ELISA method provides a basis to propose a test for determining antibodies to *H. pylori* as a screening method for isolating the risk group of gastroduodenal zone diseases (gastritis type B, peptic ulcer) and selection for subsequent endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, diagnostic methods, gastric biopsies, the effectiveness of diagnostic methods.

УДК 616-008.853:578.27

МРНТИ 76.29.50

М.М. Мишина, Е.В. Кочнева, Е.В. Коцарь

## МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ АССОЦИАЦИИ *CANDIDA ALBICANS* И *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, ВЛИЯЮЩИХ НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

**Цель.** Изучить способность к образованию биопленок у клинических и референтных штаммов *C. albicans* и *S. aureus*; определить ферментативную активность фосфолипазы и протеазы штаммов *C. albicans*; определить фагоцитарную активность нейтрофилов в отношении клинических и референтных штаммов *C. albicans* и *S. aureus* in vitro.

**Материалы и методы.** Экспериментальное исследование было выполнено на 16 клинических штаммах *S. aureus*, выделенных у пациентов с различными гнойно-воспалительными заболеваниями кожи, и 16 штаммах *C. albicans*, выделенных у пациентов с пневмонией. В качестве контрольной группы использовали следующие референтные штаммы микроорганизмов: *Candida albicans* CCM 885, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 = NCDC 25923 = F-49.

Способность микроорганизмов формировать биопленки определяли как у отдельных клинических штаммов *C. albicans* и *S. aureus*, так и у ассоциации этих возбудителей. Полученные результаты сравнивали с показателями, полученными у референтных штаммов. В исследовании использовали пластиковые планшеты для иммуноферментного анализа. В каждую лунку вносили питательную среду

и культуру микроорганизмов, кроме последней лунки, которая составляла контрольные показатели – питательная среда. Планшеты инкубировали в термостате при 37 °С в течение 24 ч. Способность штаммов к образованию биопленок оценивали по оптической плотности (единицы оптической плотности – ед. ОП), которую измеряли при длине волны 545 нм на анализаторе LabLine-90. Также определяли количество колониеобразующих единиц (КОЕ) после соответствующих посевов из лунок планшета. Полученные данные обрабатывали с помощью пакета программы Excel [17].

Фосфолипазную активность *S. albicans* изучали титриметрическим методом. Показатели оценивались в ммоль/л×час. Для изучения активности протеазы использовали биуретовый метод; показатели оценивались в мг/мин.×мл [18,19].

Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли экспериментально *in vitro* с использованием стандартных методов.

**Результаты.** В ходе работы было установлено, что клинические штаммы имели высокие вирулентные свойства, связанные с выработкой ферментов агрессии и способностью к образованию биопленок. Особенно агрессивными свойствами отличались клинические штаммы в ассоциации *S. albicans* и *S. aureus*. При изучении способности к формированию биопленок показатели для клинических штаммов составили – (1,0987±0,007) ед. ОП, для референтных штаммов – (0,0776±0,004) ед. ОП. Установлено, что клинические штаммы *S. albicans* имели высокую активность ферментов агрессии: фосфолипазы и протеазы. Также было выявлено снижение всех показателей фагоцитарной активности нейтрофилов относительно ассоциации *S. albicans* и *S. aureus*. Фагоцитарный индекс для клинических штаммов составил –(3,03±0,07), для референтных – (3,36±0,27).

**Выводы.** Таким образом, *S. albicans* и *S. aureus* в ассоциации могут усиливать свои вирулентные свойства, а наличие факторов патогенности, таких как ферменты агрессии и образование биопленок, способствует подавлению фагоцитарных реакций и иммунного ответа в целом.

**Ключевые слова:** микробные биопленки, фагоцитоз, ферменты патогенности, смешанная инфекция, иммунный ответ.

## Введение

Гнойно-воспалительные инфекции, вызванные ассоциацией микроорганизмов *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus*, являются важной проблемой современной медицины и изучаются исследователями из разных стран. Согласно литературным данным, в 27% случаев этот консорциум является причиной внутрибольничных инфекций, а в 11% вызывает катетер-ассоциированные инфекции. В 20% случаев кандидоз-стафилококковая инфекция вызывает у женщин острый послеродовой мастит [1].

Значительную роль в развитии инфекционного процесса имеют биологические свойства возбудителей. В процессе эволюции в качестве стратегии выживания микроорганизмы приобрели способность объединяться в межвидовые сообщества. Так, *S. albicans* и *S. aureus* способны образовывать сложные ассоциации, основанные на отношениях синергизма [2].

Несмотря на проводимые исследования в данной области, остаются неизученными до конца механизмы реакций, которые возникают во время иммунного ответа при наличии бактериальных и грибковых патогенов одновременно [3].

В основе неспецифической клеточной защиты организма лежит способность лейкоцитов к фагоцитозу. Это фундаментальный процесс, выполняемый иммунными клетками, в результате которого происходит захват и поглощение инородных частиц. У многоклеточных организмов фагоцитоз является универсальным явлением, которое способны выполнять все клетки

(включая эпителиальные, эндотелиальные, фибробласты и т. д.), но некоторые специализированные клетки (такие как нейтрофилы и макрофаги) выполняют эти функции более эффективно и поэтому были названы профессиональными фагоцитами [4].

Фагоцитоз включает в себя ряд этапов от распознавания клетки-мишени, поглощения ее с образованием фагосомы (фагоцитарной вакуоли), созревания этой фагосомы в фаголизосому до окончательного разрушения поглощенной частицы в агрессивной антимикробной среде фаголизосомы. Таким образом, фагоцитоз является эффективным процессом, который устраняет инвазию патогенных микроорганизмов и помогает поддерживать гомеостаз. Однако, некоторые патогены разработали различные стратегии для предотвращения процессов фагоцитоза [5].

Фагоцитарная активность в отношении грибов рода *S. albicans* осложняется размером этих клеток и наличием гиал-элементов. Клетки иммунной системы испытывают недостаток миелопероксидазы, необходимой для уничтожения дрожжевидных грибов. Кроме того, микробные клетки *S. aureus* синтезируют вещества, которые ингибируют активность фагоцитов [6,7].

Важную роль в подавлении иммунного ответа играют ферменты агрессии. Грибы *S. albicans* способны синтезировать фосфолипазы и кислые протеазы. Они снижают выработку секреторного иммуноглобулина А, а вследствие незавершенного фагоцитоза клетки грибов долгое время остаются жизнеспособными. Грибы рода *Candida* также взаимодействует с CD4 и

CD8 лимфоцитами, формируя при этом клеточный иммунитет и локальную гранулему. Следует отметить, что эти микроорганизмы обладают антилизосомной активностью. Благодаря этой способности, грибы *C. albicans* способны заселять различные экологические ниши и длительно сохраняться в организме человека [8,9].

Вследствие образования ассоциации *C. albicans* и *S. aureus* увеличиваются вирулентные свойства этих патогенов, что способствует усилению подавления иммунного ответа [10,11]. Исследователи идентифицировали 27 белков, которые активируются у патогенов *C. albicans* и *S. aureus* в ассоциации. Особую роль играет L-лактатдегидрогеназа (LDH1) у *S. aureus*, которая обеспечивает стабильность при окислительном стрессе. Этот фермент участвует в выработке L-молочной кислоты и усиливает свою активность при связывании с гиф-элементами *C. albicans*. В экспериментальных исследованиях был также обнаружен фактор вирулентности транскрипционного репрессорного белка *S. aureus* (CodY), который блокирует образование биопленок и синтез токсинов у *S. aureus*. Повышенная экспрессия белка (Cod Y) и снижение активности L-лактатдегидрогеназы (Ldh1) указывают на то, что *S. aureus* способен подавлять свою вирулентность, чтобы иммунная система не распознала его. При образовании ассоциации *C. albicans* и *S. aureus* белок фактора вирулентности (CodY) дезактивируется, а количество L-лактатдегидрогеназы (Ldh1) увеличивается, что способствует усилению агрессивных свойств *S. aureus* [12,13].

По данным исследователей, около 80 % всех микробных инфекций протекают с образованием биопленок. Микробные биопленки отвечают за этиологию и патогенез многих острых и особенно хронических бактериальных инфекций у человека. Микроорганизмы в форме биопленок в 50-500 раз увеличивают свою устойчивость к действию дезинфицирующих веществ, антибактериальных препаратов, бактериофагов, антител и фагоцитов. Кроме того, патогены в биопленке взаимодействуют с иммунной системой хозяина. Антигены бактерий стимулируют синтез антител, в то же время формируется устойчивость к факторам иммунной защиты хозяина. В результате этого реакции, происходящие в процессе иммунного ответа, могут повреждать окружающие ткани в очаге воспаления. Часть микробных клеток, которые находятся в матрице биопленки, остаются недоступными для фагоцитов, они выживают после прекращения антибактериальной терапии и могут снова размножаться и вызвать рецидив заболевания. Можно предположить, что применение антибиотиков уничтожает большую часть популяции, оставляя небольшое количество персистентов. Если концентрация антибиотиков временно снижается или терапия прекращается, а симптомы заболевания исчезают через элиминацию погибших клеток,

персистенты снова начинают расти, образуя биопленку, от которой впоследствии снова начнут отделяться планктонные клетки. Этот динамичный механизм объясняет рецидивы инфекций, связанных с формированием биопленок, потребность в длительном лечении химиотерапевтическими препаратами и применения комбинированной терапии [14-16].

В стратегии выживания микроорганизмов существенную роль играют многие факторы патогенности и вирулентности, в том числе выработка ферментов агрессии, способность к формированию биопленок. Это ведет к снижению эффективности иммунных реакций и антибактериальной терапии. Изучение данной проблемы явилось актуальной целью данной работы.

### Цель

Изучить способность к образованию биопленок у клинических и референтных штаммов *C. albicans* и *S. aureus*, определить ферментативную активность фосфолипазы и протеазы штаммов *C. albicans*. Определить фагоцитарную активность нейтрофилов в отношении клинических и референтных штаммов *C. albicans* и *S. aureus* *in vitro*.

### Материалы и методы

Исследования проводились на базе лаборатории кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Харьковского национального медицинского университета.

Экспериментальное исследование было выполнено на 16 клинических штаммах *S. aureus*, выделенных у пациентов с различными гнойно-воспалительными заболеваниями кожи (фурункул, карбункул, флегмона, абсцесс), и 16 штаммах *C. albicans*, выделенных у пациентов с пневмонией. В качестве контрольной группы использовали следующие референтные штаммы микроорганизмов: *Candida albicans* CCM 885, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 = NCDC 25923 = F-49.

Способность микроорганизмов формировать биопленки определяли как у отдельных клинических штаммов *C. albicans* и *S. aureus*, так и у ассоциации этих возбудителей. Полученные результаты сравнивали с показателями, полученными у референтных штаммов. В исследовании использовали пластиковые планшеты для иммуноферментного анализа. В каждую лунку вносили питательную среду и культуру микроорганизмов, кроме последней лунки, которая составляла контрольные показатели - питательная среда. Планшеты инкубировали в термостате при 37 °C в течение 24 ч. Через сутки отбирали содержимое лунок, трижды отмывали физиологическим раствором. В лунки вносили 150 мкл дистиллированной воды и 15 мкл 1% спиртового раствора генцианвиолета и инкубировали при комнатной температуре 45 мин. Краситель отбирали и промывали лунки трижды дистиллированной водой. Далее в лунки вносили по 250 мкл этилового спирта и инкубировали при комнатной температуре 45 мин.

Способность штаммов к образованию биопленок оценивали по оптической плотности (единицы оптической плотности – ед. ОП), которую измеряли при длине волны 545 нм на анализаторе LabLine-90. Также определяли количество колониеобразующих единиц (КОЕ) после соответствующих посевов из лунок планшета. Полученные данные обрабатывали с помощью пакета программы Excel [17].

Фосфолипазную активность *S. albicans* изучали титрометрическим методом. Показатели оценивались в ммоль/л×час. Для изучения активности протеазы использовали биуретовый метод; показатели оценивались в мг/мин.×мл [18,19].

Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли экспериментально *in vitro* с использованием стандартных методов. 0,1 мл 2% стерильного раствора цитрата натрия смешивали с 0,2 мл свежей кровью О (I) группы. 0,25 мл микробной взвеси *S. aureus* и *S. albicans* с концентрацией 2 миллиарда микробных клеток в 1 мл, добавляли к смеси, перемешивали и помещали в термостат при 37 °С на 30 мин. Затем смесь центрифугировали при 1500 об/мин. в течение 5 мин. Тонкий слой лимфоцитов, наносили его на предметное стекло, сушили, фиксировали метанолом в течение 5 минут и красили его раствором азура-эозина в течение 30 минут. Мазки изучали с помощью иммерсионной микроскопии (ок.7 × об.90). Поглощающий эффект нейтрофилов характеризовался тремя параметрами: процент фагоцитоза - отношение нейтрофилов, которые захватили микроорганизмы, к общему количеству подсчитанных нейтрофилов; фагоцитарный индекс - количество микроорганизмов, захваченных одним нейтрофилом; фагоцитарное число - процент и

индекс расщепления нейтрофилов для каждого штамма [20].

#### Результаты исследований

Способность к формированию биопленок определяли на клинических и референтных штаммах *S. albicans* и *S. aureus*. Проведенное исследование показало, что эта способность у всех изученных штаммов значительно отличалась (табл. 1).

Показатели для клинических штаммов *S. aureus* составили – (1,0865±0,008) ед. ОП, для референтных – (0,0550±0,007) ед. ОП. Средние значения для клинических штаммов *S. albicans* – (1,0690±0,007) ед. ОП, для референтных – (0,0650±0,006) ед. ОП.

Самые высокие показатели были выявлены у биопленок, образованных ассоциацией *S. albicans* и *S. aureus*. Средние значения оптической плотности у клинических штаммов ассоциации составили – (1,0987±0,007) ед. ОП, для референтных штаммов эти показатели составляли – (0,0776±0,004) ед. ОП.

По результатам исследования было установлено, что клинические штаммы *S. albicans* и *S. aureus* проявляли более высокую способность к пленкообразованию, по сравнению с референтными. Биопленки, образованные ассоциацией микроорганизмов *S. albicans* и *S. aureus* имели наивысшие показатели оптической плотности.

Следующим этапом исследования было изучение ферментов патогенности клинических и референтных штаммов *S. albicans* (табл. 2).

В ходе исследования было установлено, что показатели активности фосфолипазы для клинических штаммов *S. albicans* составляли - (27,3±1,9) ммоль/л×час, для референтных – (20,1±2,2) ммоль/л×час.

Таблица 1. Средние показатели образования биопленок у клинических и референтных штаммов *S. albicans* и *S. aureus*

№ п/п	Название штамма	Средняя оптическая плотность исследуемых образцов (ед. ОП.) $\lambda = 545 \text{ нм}$ (M±m)	Количество КОЕ × 10 <sup>9</sup> на 1 мл питательной среды исследуемых образцов (M±m)	Средняя оптическая плотность контрольных образцов (питательная среда) (ед. ОП.) $\lambda = 545 \text{ нм}$ (M±m)
1.	Клинические штаммы <i>S. aureus</i>	1,0865±0,008	3,9±0,1	0,354±0,003**
2.	Референтные штаммы <i>S. aureus</i>	0,0550±0,007*	2,5±0,3	0,276±0,006
3.	Клинические штаммы <i>S. albicans</i>	1,0690±0,007	3,7±0,1	0,256±0,005**
4.	Референтные штаммы <i>S. albicans</i>	0,0650±0,006*	2,2±0,2	0,348±0,004
5.	Клинические штаммы <i>S. albicans+S. aureus</i>	1,0987±0,007	4,5±0,1	0,0277±0,00**
6.	Референтные штаммы <i>S. albicans+S. aureus</i>	0,0776±0,004*	3,5±0,2	0,0284±0,007

Примечание: \* - разница достоверна ( $p < 0,05$ ). \* - разница достоверна с референтными штаммами; \*\* - разница достоверна с контролем; представлены результаты исследований 3-х повторов.

Таблица 2. Показатели ферментативной активности клинических и референтных штаммов *S. albicans*

Ферменты <i>S. albicans</i>	Показатели ферментативной активности клинических штаммов <i>S. albicans</i>	Показатели ферментативной активности референтных штаммов <i>S. albicans</i>
фосфолипаза (ммоль/л×час.)	27,3±1,9*	20,1±2,2
протеаза (мг/мин.×мл)	0,37±0,04*	0,24±0,05

Примечание: \* - разница достоверна между клиническими и референтными штаммами ( $p < 0,05$ ); представлены результаты исследований 3-х повторов.

При изучении активности протеазы у клинических изолятов *S. albicans* были определены значительно более высокие значения, которые составили – (0,37±0,04) мг/мин.×мл, тогда как у референтных штаммов они составляли (0,24±0,05) мг/мин.×мл.

Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли на клинических и референтных штаммах *S. albicans* и *S. aureus* (таб. 3).

Показатели фагоцитарной активности для клинических штаммов *S. aureus* составили: индекс поглощения - (60,1±3,3); индекс переваривания - (0,65±0,04); фагоцитарный индекс - (3,2±0,05). Для референтных штаммов *S. aureus* эти показатели были следующими: индекс поглощения - (78,3±5,21); индекс переваривания - (0,85±0,05); фагоцитарный индекс - (4,66±0,37).

У клинических штаммов *S. albicans* отмечалось снижение показателей фагоцитарной активности: индекс поглощения составил (57,8±2,34); индекс переваривания - (0,59±0,03); фагоцитарный индекс - (3,74±0,17). При изучении фагоцитарной активности нейтрофилов в отношении референтных штаммов *S. albicans* наблюдалась тенденция к увеличению всех параметров: индекс поглощения - (69,3±4,32); индекс переваривания - (0,77±0,04); фагоцитарный индекс - (4,14±0,21).

Повышенное влияние агрессивных свойств на фагоцитарные показатели были выявлены у ассоциации

клинических штаммов *S. albicans* и *S. aureus*, индекс поглощения составил - (54,23±4,06), для референтных - (65,0±6,39); индекс переваривания - (0,69±0,05) для клинических штаммов, для референтных - (0,75±0,03); фагоцитарный индекс для клинических штаммов составил - (3,03±0,07), для референтных - (3,36±0,27).

#### Выводы

Результаты проведенных исследований показали, что клинические штаммы *S. albicans* и *S. aureus* проявляют более высокие вирулентные свойства по сравнению с референтными. Особенно эти показатели отмечались в ассоциации клинических штаммов *S. albicans* и *S. aureus*. Вирулентные свойства характеризовались наибольшей способностью к формированию биопленок по сравнению с отдельными штаммами. Показатели, характеризующие эту способность, для клинических штаммов ассоциации составили – (1,0987±0,007) ед. ОП, для референтных штаммов – (0,0776±0,004) ед. ОП.

Угнетению фагоцитарных реакций способствует синтез ферментов агрессии, различных токсинов и продуктов жизнедеятельности возбудителей, которые способствуют их выживанию, размножению, распространению в тканях. Такими факторами агрессии являются фосфолипазы и протеазы штаммов *S. albicans*. В данном исследовании отмечалось повышение активности этих ферментов у клинических штаммов. Также

Таблица 3. Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов относительно клинических и референтных штаммов *S. albicans* и *S. Aureus*

Группы исследуемых штаммов	Индекс поглощения	Индекс переваривания	Фагоцитарный индекс
Клинические штаммы <i>S. aureus</i>	60,1±3,33*	0,65±0,04*	3,2±0,05*
Референтные штаммы <i>S. aureus</i>	78,3±5,21	0,85±0,05	4,66±0,37
Клинические штаммы <b>C. albicans</b>	57,8±2,34*	0,59±0,03	3,74±0,17*
Референтные штаммы <b>C. albicans</b>	69,3±4,32	0,77±0,04	4,14±0,21
Клинические штаммы <b>C. albicans+S. aureus</b>	54,23±4,06*	0,69±0,05*	3,03±0,07*
Референтные штаммы <b>C. albicans+S. aureus</b>	65,0±6,39	0,75±0,03	3,36±0,27

Примечание: различия достоверны между клиническими и референтными штаммами: \* - ( $p < 0,05$ ); результаты исследований 3-х экспериментов.

выявлено снижение всех показателей фагоцитарной активности нейтрофилов относительно ассоциации *C. albicans* и *S. aureus*. Фагоцитарный индекс имел следующие значения: для клинических штаммов он составил – (3,03±0,07), для референтных – (3,36±0,27). Снижение показателей активности нейтрофилов может объясняться блокированием соответствующих рецепторов на поверхности фагоцитов или снижением их количества под влиянием ферментов агрессии микроорганизмов, что приводит к угнетению механизмов иммунного ответа.

Таким образом, наличие у клинических штаммов *C. albicans* и *S. aureus* факторов патогенности, ферментов агрессии и высокой способности к образованию биопленок способны снижать фагоцитарную активность нейтрофилов и в целом иммунные реакции организма, что подтверждается литературными данными современных исследователей.

Список литературы / References:

1. Amir LH, Cullinane M, Garland S. M. et al. The role of micro-organisms (*Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*) in the pathogenesis of breast pain and infection in lactating women: study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011;11(54). doi:10.1186/1471-2393-11-54.
2. Morales DK, Hogan DA. *Candida albicans* interactions with bacteria in the context of human health and disease. *PLoS Pathog.* 2010;6:e1000886. doi:10.1371/journal.ppat.1000886.
3. Chan LC, Rossetti M, Miller L. S. et al. Protective immunity in recurrent *Staphylococcus aureus* infection reflects localized immune signatures and macrophage-conferred memory. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2018;115(47):11111–11119. doi:10.1073/pnas.1808353115.
4. Allison DL, Scheres N. et al. The host immune system facilitates disseminated *Staphylococcus aureus* disease due to phagocytic. Attraction to *Candida albicans* during co-infection: a case of bait and switch. *Infect. Immun.* 2019;87(11):e00137–19. doi: 10.1128/IAI.00137-19.
5. Qin Y, Zhang L, Xu Z. et al. Innate immune cell response upon *Candida albicans* infection Virulence 2016;7(5): 512–526. doi:10.1073/pnas.1808353115.
6. Nobile CJ, Nett JE, Andes DR, Mitchell AP. Function of *Candida albicans* adhesion Hwp1 in biofilm formation. *Eukaryot. Cell.* 2006;5(10):1604–10.
7. Miramon P, Dunker C, Windecker H. et al. Cellular responses of *Candida albicans* to phagocytosis and the extracellular activities of neutrophils are critical to counteract carbohydrate starvation, oxidative and nitrosative stress. *PLoS One.* 2012;7(12):e52850. doi:10.1371/journal.pone.0052850.
8. Lin L., Ibrahim AS, Xu X, et al. Th1-Th17 cells mediate protective adaptive immunity against *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* infection in mice *PLoS. Pathog.* 2009;5(12). doi:10.1371/journal.ppat.1000703.
9. Голубка ОВ, Савинова ЕМ, Лошко ГА. и др. Факторы патогенности грибов рода *Candida*. Клиническая и экспериментальная патология 2011;10(4):109–112.
10. Peters VM, Noverr MC. *Candida albicans-Staphylococcus aureus* polymicrobial peritonitis modulates host innate immunity. *Infect. Immun.* 2013;81:2178–2189. doi:10.1128/IAI.00265-13.
11. Peters VM, Ovchinnikova ES, Krom BP. et al. *Staphylococcus aureus* adherence to *Candida albicans* hyphae is mediated by the hyphal adhesin Als3p. *Microbiology* 2012;158(12):2975–2986. doi: 10.1099/mic.0.062109-0.
12. Harriott MM, Noverr MC. *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* form polymicrobial biofilms: effects on antimicrobial resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009;53(9):3914–22. doi: 10.1128/AAC.00657-09.
13. Сулейманова ТХ, Караев ЗО. Особенности ассоциативных взаимодействий *S. aureus*, *E. coli* с *C. albicans* при *Candida* – колонизации гастроинтестинального тракта Проблемы медицинской микологии 2009;11(2):44–47.
14. Ballou ER, Avelar GM, Childers DS. et al. Lactate signaling regulates fungal beta-glucan masking and immune evasion. *Nat. Microbiol.* 2016;2:16238. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.238.
15. Lin YJ, Alsad L, Vogel F. et al. Interactions between *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* within mixed species biofilms *BIOS* 2013;84(1):30–39.
16. IkehM A C, Fidel PL. Jr, Noverr MC. Identification of specific components of the eicosanoid biosynthetic and signaling pathway involved in pathological inflammation during intra-abdominal infection with *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus*. *Infect. Immun.* 2018;86(7). doi:10.1128/IAI.00144-18.
17. Романова ЮМ, Гинцбург АЛ. Способность к формированию биопленок в искусственных системах у различных штаммов *Salmonella typhimurium*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2006;4:38–42.
18. Карпунина ТИ. Фосфолипазы оппортунистических грибов: их возможная роль в патогенезе и диагностике микозов. Проблемы медицинской микологии 2006;(4):41–46.
19. Murray RK. et al.: Harper’s illustrated biochemistry. Mc Graw Hill Medical, New York 2009.
20. Олиферук ИС. Оценка фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов, макрофагов и незрелых дендритных клеток. Иммунология 2005;1:10–12.



## ТҮЙІН

М. Мишина, Е.В. Кочнева, Е.В. Коцарь

**CANDIDA ALBICANS ЖӘНЕ STAPHYLOCOCCUS AUREUS ҚАУЫМДАСТЫҒЫНЫҢ НЕЙТРОФИЛДЕРДІҢ ФАГОЦИТАРЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІНЕ ӘСЕР ЕТЕТІН ПАТОГЕНДІК ФАКТОРЛАРЫНЫҢ МИКРОБИОЛОГИЯЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ**

Харьков ұлттық медицина университеті, Харьков, Украина

**Мақсаты:** *C. albicans* және *S. aureus* клиникалық және референттік штамдарында биофильмдердің түзілу қабілетін зерттеу; *C. albicans* штамдарының фосфолипазасы мен протеазасының ферментативті белсенділігін анықтау; *C. albicans* және *S. aureus* *in vitro* клиникалық және референттік штамдарына қатысты нейтрофилдердің фагоцитарлық белсенділігін анықтау.

**Материалдар мен әдістер.** Эксперименттік зерттеу терінің әртүрлі ірінді-қабыну аурулары бар пациенттерде оқшауланған 16 *S. aureus* клиникалық штамдарында және пневмониямен ауыратын науқастарда оқшауланған 16 *C. albicans* штамдарында жүргізілді. Бақылау тобы ретінде микроорганизмдердің келесі анықтамалық штамдары қолданылды: *Candida albicans* CCM 885, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 = NCDC 25923 = F-49.

Микроорганизмдердің биофильмдерді қалыптастыру қабілеті *C. albicans* және *S. aureus* клиникалық штамдарында да, осы қоздырғыштардың қауымдастығында да анықталды. Алынған нәтижелер анықтамалық штамдарда алынған көрсеткіштермен салыстырылды. Зерттеу иммуноферментті талдау үшін пластикалық планшеттерді қолданды. Әр тесікке қоректік орта мен микроорганизмдердің мәдениеті енгізілді, соңғы тесіктен басқа, бақылау көрсеткіштері - қоректік орта. Планшеттер термостатта 24 сағат ішінде 37 °C температурада инкубацияланды. Штамдарда биофильмдердің түзілу қабілеті LabLine – 90 талдағышында толқын ұзындығы 545 нм кезінде өлшенген оптикалық тығыздық (оптикалық тығыздық бірліктері-ОП бірлігі) бойынша бағаланды. Сондай-ақ, планшеттің тесіктерінен тиісті дақылдардан кейін колонияны құрайтын бірліктердің (КОЕ) саны анықталды. Алынған мәліметтер Excel пакетінің көмегімен өңделді [17].

*C. albicans* фосфолипаза белсенділігі титриметриялық әдіспен зерттелді. Көрсеткіштер ммоль / л×сағ. Протеазалардың белсенділігін зерттеу үшін биурет әдісі қолданылды; көрсеткіштер мг/мин.×мл [18,19] бағаланды.

Нейтрофилдердің фагоцитарлық белсенділігі стандартты әдістерді қолдана отырып, *in vitro* эксперименталды түрде анықталды.

**Нәтижелері.** Жұмыс барысында клиникалық штамдардың агрессия ферменттерінің өндірілуіне және биофильмдердің пайда болу қабілетіне

## SUMMARY

M.M. Mishyna, O.V. Kochneva, O.V. Kotsar

**MICROBIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF PATHOGENICITY FACTORS OF CANDIDA ALBICANS AND STAPHYLOCOCCUS AUREUS ASSOCIATION AFFECTING NEUTROPHIL PHAGOCYTOTIC ACTIVITY**

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

**The purpose:** to study the ability to form biofilms in clinical and reference strains of *C. albicans* and *S. aureus*; to determine the enzymatic activity of phospholipase and protease of *C. albicans* strains; to determine the neutrophil phagocytic activity in relation to clinical and reference strains of *C. albicans* and *S. aureus* *in vitro*.

**Materials and methods.** The experimental study was performed on 16 clinical strains of *S. aureus* isolated from patients with various purulent-inflammatory skin diseases, and 16 strains of *C. albicans* isolated from patients with pneumonia. The following reference strains of microorganisms were used as a control group: *Candida albicans* CCM 885, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 = NCDC 25923 = F-49.

The ability of microorganisms to form biofilms was determined both in individual clinical strains of *C. albicans* and *S. aureus*, and in the association of these pathogens. The results were compared with those obtained for the reference strains. The study used plastic plates for enzyme immunoassay. A nutrient medium and a culture of microorganisms were introduced into each well, except for the last well, which constituted the control parameters - a nutrient medium. The plates were incubated in a thermostat at 37 °C for 24 h. The ability of the strains to form biofilms was assessed by optical density (optical density units - OD units), which was measured at a wavelength of 545 nm on a LabLine-90 analyzer. The number of colony forming units (CFU) was also determined after the corresponding inoculations from the wells of the plate. The obtained data were processed using the Excel program package [17].

The phospholipase activity of *C. albicans* was studied by the titrimetric method. Indicators were estimated at mmol / l × hour. The biuret method was used to study the protease activity; values were estimated at mg / min × ml [18,19].

Neutrophil Phagocytic activity was determined experimentally *in vitro* using standard methods.

**Results.** During the work, it was found that clinical strains had high virulent properties associated with the production of aggression enzymes and the ability to form biofilms. Clinical strains in the association of *C. albicans* and *S. aureus* were particularly aggressive. When studying the ability to form biofilms, the indicators for clinical strains were - (1.0987 ± 0.007) units OD, for reference strains - (0.0776 ± 0.004) units OP. Clinical strains of *C. albicans* have been found to have high activity of aggression enzymes: phospholipase and protease. A decrease in all indicators of neutrophil phagocytic activity relative to

байланысты жоғары вирустық қасиеттері бар екендігі анықталды. Әсіресе агрессивті қасиеттері *C. albicans* және *S. aureus* қауымдастығындағы клиникалық штамдармен ерекшеленді. Биофильмдерді қалыптастыру қабілетін зерделеу кезінде клиникалық штамдар үшін көрсеткіштер - (1,0987±0,007) ББ, референттік штамдар үшін - (0,0776±0,004) ББ. *C. albicans* клиникалық штамдары агрессия ферменттерінің жоғары белсенділігіне ие екендігі анықталды: фосфолипаза және протеаза. Сондай-ақ, *C. albicans* және *S. aureus* ассоциациясына қатысты нейтрофилдердің фагоцитарлық белсенділігінің барлық көрсеткіштерінің төмендеуі анықталды. Клиникалық штамдар үшін фагоцитарлық индекс – (3,03±0,07), референттік үшін – (3,36±0,27) құрады.

**Қорытынды.** Осылайша, қауымдастықтағы *C. albicans* және *S. aureus* олардың вирустық қасиеттерін арттыра алады, ал агрессия ферменттері және биофильмдердің пайда болуы сияқты патогендік факторлардың болуы фагоцитарлық реакциялар мен иммундық реакцияны басуға көмектеседі.

**Негізгі сөздер:** микробтық биофильмдер, фагоцитоз, патогендік ферменттер, аралас инфекция, иммундық жауап.

the association of *C. albicans* and *S. aureus* was also identified. The phagocytic index for clinical strains was - (3.03 ± 0.07), for reference strains - (3.36 ± 0.27).

**Conclusions.** Thus, *C. albicans* and *S. aureus* in association can enhance their virulent properties, and the presence of pathogenicity factors, such as aggression enzymes and biofilm formation, contributes to the suppression of phagocytic responses and the immune response in general

**Keywords:** microbial biofilms, phagocytosis, pathogenicity enzymes, mixed infection, immune response.

УДК 616.9:578.834.1 (574.12)

МРНТИ 76.29.50

С.Т. Уразаева, Г. Б. Кумар, Ш. М. Нурмухамедова, Г. Ж. Нұрмағанбетова, М. Болат

## РАЗВИТИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА COVID-19 ПО АТЫРАУСКОЙ ОБЛАСТИ

Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актөбе, Казахстан

**Актуальность.** В связи с продолжающейся вспышкой новой коронавирусной инфекции в мире исследование роли коронавирусов в возникновении массовых инфекционных заболеваний и эпидемий становится особо актуальным. Эпидемиологическая ситуация по коронавирусной инфекции среди населения на всем континенте, в том числе и Казахстане в эпидемический период остается напряженной.

**Цель исследования.** Анализ эпидемиологической ситуации и описание развития эпидемии COVID-19 в Атырауской области.

**Материалы и методы.** Нами изучены отчетные данные эпидемиологического отдела Департамента контроля качества и безопасности товаров и услуг Атырауской области Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства Здравоохранения Республики Казахстан. А также официальные данные о заболеваемости COVID-19, представленные на сайтах: ВОЗ, МЗРК, НЦОЗ. Проведен анализ заболеваемости COVID-19, в период с 16 марта по 1 октября 2020 г. по Атырауской области.

**Дизайн исследования.** Описательное ретроспективное эпидемиологическое исследование.

**Результаты.** По данным Министерства здравоохранения Республики Казахстан, с 16 марта 2020 года по 1 октября 2020 года зарегистрировано случаев, в том числе случаев по Атырауской области. Первые три случая COVID-19 были «завезены» в Атырау из-за пределов области и страны. Первый скачок заболеваемости был зафиксирован 5 апреля. С начала мая счет зараженных стал исчисляться сотнями, а потом тысячами случаев в день. Для снижения риска заражения персонала COVID-19 ТШО временно сократила объем работ, которые не имеют критически важного значения, и численность неоперативного персонала. 6 мая Атырауская область вышла на 3-е место в стране по числу инфицированных, при этом основной рост шёл за счет Тенгиза.

**Выводы.** За период наблюдения с 16 марта по 1 октября 2020 года на территории Атырауской области отмечалась вспышка COVID-19, пик заболеваемости пришелся на июль месяц, что было связано с ослаблением карантинных мер в регионе в мае – июне месяцах. В результате усиления эпидемиологического надзора за соблюдением населением профилактических мер, раннего выявления и изоляции заболевших в очагах, массового обследования работников месторождения до- и после окончания вахты удалось добиться снижения показателей заболеваемости в августе и ликвидировать вспышку.

**Ключевые слова:** заболеваемость, COVID-19, коронавирусная инфекция, эпидемиологическая ситуация, Атырауская область.

### Введение

В связи с продолжающейся вспышкой новой коронавирусной инфекции в мире, исследование роли коронавирусов в возникновении массовых инфекционных заболеваний и эпидемий становится особо актуальным. Коронавирусная инфекция (COVID-19) — острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом вируса из рода коронавирусов SARS-CoV-2 с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи, с тропностью к легочной ткани, протекает от бессимптомного вирусоносительства до клинически выраженных форм заболевания, характеризующихся интоксикацией, поражением эндотелия верхних и нижних дыхательных путей, вплоть до развития атипичной пневмонии с риском развития осложнений (ОДН, ОРДС, сепсис, шок, СПОН) [1-3]. До 2002 года коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей (с крайне редкими летальными исходами). В конце 2002 года появился коронавирус (SARS-CoV), возбудитель атипичной пневмонии, который вызывал ТОРС у людей. Данный вирус относится к роду Betacoronavirus. Природным резервуаром SARS-CoV служат летучие мыши, промежуточные хозяева – верблюды и гималайские циветты. [2-6] Всего за период эпидемии в 37 странах мира зарегистрировано более 8 тыс. случаев, из них 774 со смертельным исходом (около 9,7%). С 2004 года новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано. В 2012 году мир столкнулся с новым коронавирусом (MERS-CoV), возбудителем ближневосточного респираторного синдрома, принадлежащим к роду Betacoronavirus. Основным природным резервуаром коронавирусов MERS-CoV являются летучие мыши и одногорбые верблюды (дромадеры). С 2012 года зарегистрировано 2519 случаев коронавирусной инфекции, вызванной вирусом MERS-CoV, из которых 866 закончились летальным исходом (около 34,6%). Все случаи заболевания географически ассоциированы с Аравийским полуостровом (82% случаев зарегистрированы в Саудовской равине). MERS-CoV продолжает циркулировать и вызывать новые случаи заболевания. [5-8]

Возбудителю COVID-19 11 февраля 2020г. Международным комитетом по таксономии вирусов было присвоено официальное название – SARS-CoV-2

[9-11]. Основными причинами смертности от COVID-19 являются ОРДС, септический шок с мультиорганной недостаточностью, ДВС-синдром, острая сердечная/печеночная/почечная недостаточность и вторичные бактериальные инфекции. Люди старше 60 лет более восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2 и характеризуются более высокой смертностью от COVID-19. Была выявлена взаимосвязь между вирусной нагрузкой и тяжестью течения болезни. У пациентов старше 65 лет обычно определяется более высокая вирусная нагрузка и развитие тяжелого поражения легких, требующее госпитализации в отделение интенсивной терапии с неблагоприятным прогнозом [13]. Пожилые люди также более подвержены заражению COVID-19. Первые случаи коронавирусной инфекции COVID-19 были зарегистрированы на территории Казахстана 13 марта 2020 года. По официальной статистике, на 15 ноября в Казахстане зарегистрирован 121051 случай заражения, 109944 пациентов выздоровели, 1899 пациентов не удалось спасти. В больницах с диагнозом COVID-19 находится 8900 человек. Эпидемиологическая ситуация по коронавирусной инфекции среди населения на всем континенте, в том числе и в Казахстане в эпидемический период остается напряженной.

В этой связи целью нашего исследования явился анализ эпидемиологической ситуации и описание развития эпидемии COVID-19 в Атырауской области.

### Материалы и методы

Нами изучены отчетные данные эпидемиологического отдела Департамента контроля качества и безопасности товаров и услуг Атырауской области Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства Здравоохранения Республики Казахстан. А также официальные данные о заболеваемости COVID-19, представленные на сайтах: ВОЗ, МЗПК, НЦОЗ. Проведен анализ развития эпидемии COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, в период с 16 марта по 31 сентября 2020 г. по Атырауской области.

### Дизайн исследования

Описательное ретроспективное эпидемиологическое исследование.

### Результаты

По данным Министерства здравоохранения Республики Казахстан, с 16 марта 2020 года по 1

октября 2020 года зарегистрировано 107979 случаев, в том числе 11098 случаев по Атырауской области (табл.1).

Таблица 1. Количество случаев COVID-19 по регионам Казахстана с 16 марта по 1 октября 2020 года

г. Алматы	14396
г. Нур-султан	14112
Атырауская область	11098
Карагандинская область	10286
ВКО	8787
ЗКО	6867
г. Шымкент	5190
Алматинская область	4977
Жамбылская область	4127
СКО	4125
Павлодарская область	3940
Костанайская область	3494
Акмолинская область	3492
Туркестанская область	3379
Мангистауская область	3340
Актюбинская область	3252
Кызылординская область	3244

Как показано на рис.1 по количеству зарегистрированных случаев Атырауская область занимает 1-е место по Казахстану.

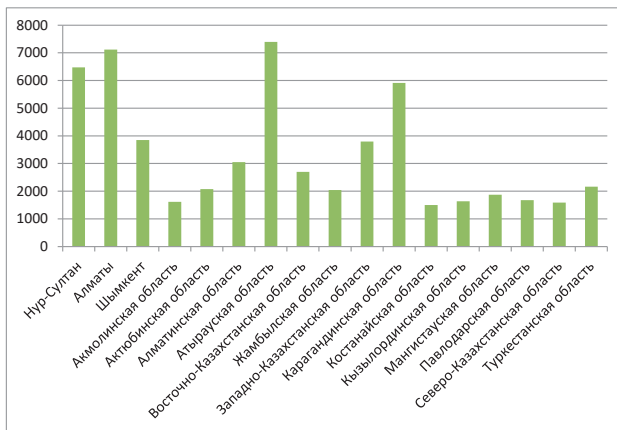


Рисунок 1. Количество случаев COVID-19, зарегистрированных в РК с марта по сентябрь 2020 г.

Случаи заболевания в Республике Казахстан стали регистрироваться с 13 марта. Для предотвращения распространения заболевания в Республике с 16 марта 2020 года был введен режим чрезвычайного положения: были установлены ограничения на въезд и выезд из страны, во всех регионах введен карантин либо другие ограничительные меры, приостановлена деятельность крупных непродовольственных объектов торговли, кинотеатров и других мест с массовым скоплением людей.

В Атырауской области первые случаи заражения стали регистрироваться с 27 марта 2020 года. В соответствии с решением №8 главного государственного санитарного врача Атырауской области от 29 марта 2020 года, на территории Атырау с 30 марта 2020 года был объявлен карантин.

Первые три случая COVID-19 были «завезены» в Атырау из-за пределов области и страны. Первый носитель прилетел 21 марта из г. Нур-Султан, и 26 марта в связи с тем, что у него были симптомы ОРВИ, его проверили на коронавирус – результат оказался положительным. Затем положительный результат определили у девушки, прилетевшей в Атырау 17 марта из Стамбула через Алматы. Третий зараженный был выявлен среди прилетевших 26 марта рейсом «Амстердам – Атырау», после того как всех пассажиров этого рейса отправили на карантин и взяли анализы. Какое-то время ежедневно регистрировалось по 1-2 новых инфицированных, в большинстве – прилетевших из-за границы и контактных с прибывшими ранее. Все они принимали стандартное лечение по действовавшему тогда протоколу, которое включало в себя противовирусные внутривенные инъекции дважды в день в течение 14 дней. В Атырау было приостановлено движение поездов в направлении Узбекистана, Таджикистана и России, были закрыты автовокзал и аэропорт. Объявленный карантин продлевался трижды. На 1 апреля в инфекционном стационаре находилось 16 пациентов, в провизорном – 39, в карантинном – 116, на домашнем карантине – 1298.

Первый, казавшийся тогда шокирующим, скачок заболеваемости был зафиксирован 5 апреля, когда выявили сразу 6 инфицированных. Но уже с начала мая счет зараженных стал исчисляться сотнями, а потом тысячами случаев в день.

8 апреля 2020 года коронавирус был обнаружен у сотрудницы одной из подрядных компаний «Тенгизшевройл» (ТШО) на Тенгизском месторождении. Для контактных лиц был открыт карантинный стационар на 109 мест в отдельном здании. 11 апреля в вахтовом посёлке Ватернас было выявлено еще 9 инфицированных – все они контактировали по работе с первой выявленной пациенткой. Согласно действовавшему, на тот момент алгоритму, все заболевшие были госпитализированы в инфекционный стационар и получали лечение согласно протоколу. Некоторое время спустя Тенгиз станет самым крупным очагом в регионе. Для недопущения распространения коронавирусной инфекции среди персонала часть работников компании перешла на удаленную работу или осуществляла свою работу в режиме гибкого графика. Там, где присутствие работников продиктовано производственной необходимостью, к примеру, на Тенгизском месторождении, рекомендовали соблюдать общепринятые нормы социального дистанцирования и гигиены. С месторождения Тенгиз были вывезены 18,5 тыс. работников

нефтекомпании ТШО и подрядных организаций. Для снижения риска заражения персонала COVID-19 ТШО временно сократила объем работ, которые не имеют критически важного значения, и численность неоперативного персонала. Части работников, у которых есть дети-школьники в возрасте до 10 лет, предложили оформить оплачиваемый трудовой отпуск на период с 16-20 марта до 2-5 апреля. В компании отменили все международные командировки для сотрудников предприятия, ограничили деловые поездки внутри Казахстана, но эти нормы не распространялись на вахтовых работников. На Тенгизском месторождении и других локациях были отменены все общественные и деловые мероприятия с участием большого количества людей, не функционировали места досуга. Также компания приостановила въезд на Тенгиз вахтового персонала из других регионов Казахстана, за исключением Атырауской области. Весь персонал, проживающий в Атырауской области, допускался к вахте только при условии нахождения в Атырауской области в течение последних 14 дней и с обязательным прохождением термометрии при посадке на транспорт ТШО.

16 апреля начался вывоз «неоперативного» персонала – рабочих из разных регионов страны. Изменились правила перевахтовки, всех закончивших вахту и начинающих ее сотрудников начали проверять на коронавирус.

6 мая Атырауская область вышла на 3-е место в республике по числу инфицированных, при этом основной рост шёл за счет Тенгиза. Например, за один день 19 мая там было зарегистрировано 142 случая. Все заболевшие – сотрудники подрядных организаций, проходившие обязательный скрининг перед перевахтовкой и демобилизацией с месторождения. На 20 мая на Тенгизе было зарегистрировано 935 случаев, в связи с этим в область приехала правительственная комиссия. 12 апреля главный государственный санитарный врач области Темирбек Мусагалиев сообщил, что среди 59 больных коронавирусом на тот момент 16 – медработники (3 врача, 8 медсестёр и 5 санитарок).

16 апреля заработал сайт оперативного штаба Атырауской области, и вся официальная информация стала исходить от него. Практически ежедневно публиковалась статистика заражений, но даже круто растущие цифры уже не производили впечатления на жителей области. Население продолжало игнорировать правила соблюдения карантинных мер: социальное дистанцирование, отказ от посещения общественных мероприятий, тщательная гигиена рук, ношение индивидуальных средств защиты. Быстрые темпы распространения болезни на месторождении Тенгиз вынудили сначала выделить его отдельной графой. Затем уже Министерство здравоохранения ввело отдельную регистрацию пациентов с проявлениями заболевания и бессимптомных носителей. А ВОЗ объявило о том, что бессимптомные передают инфекцию крайне редко.

26 мая в числе заболевших оказались 28 рабочих с Тенгизского месторождения. Инфекция была выявлена при прохождении обязательного скрининга у 21 мужчины и 7 женщин. Четверо заболевших – это две жительницы Курмангазинского района 1962 и 1977 г. р., одна жительница Кульсары 1968 г. р., одна девушка из Маката 1995 г.р.

Параллельно регистрировалась заболеваемость COVID-19 среди медицинских работников, в том числе специалистов, выполнявших дезинфекцию в очагах коронавирусной инфекции в городе Атырау. Были приняты меры при непосредственной поддержке местных исполнительных органов: усиление дезинфекционной службы: привлечены кадры из других регионов, служб и ведомств; обеспечена мотивация – оплата их труда. Дезинфекцию улиц проводили специалисты Министерства обороны Республики Казахстан.

В конце мая, после почти двухмесячного карантина, начались ослабления режима, стали открываться рынки, магазины, парикмахерские, детские сады и т. д. Это привело к массовым скоплениям людей. В праздничный день -1 июня на центральной площади Махамбета и Исатая было отмечено большое количество детей и взрослых. У магазинов одежды, косметики, на рынках и банков выстроились длинные очереди.

Между тем, 2 июня появилась информация о первых летальных исходах: в инфекционной больнице скончались 56-летний рабочий с Тенгиза и 69-летний горожанин. Но даже смерти не смогли переубедить скептиков, которые продолжали утверждать, что на самом деле покойные умерли от других причин, а коронавирус им приписали «для галочки». Затянувшийся карантин резко ударил по экономической ситуации в регионе. Ситуация в городе Атырау была еще стабильной, а к примеру в Кульсары торговцы главного рынка вышли на эмоциональный протест против закрытия их рабочих мест.

Наибольшее число случаев отмечается в июле, пик заболеваемости пришелся на 23 и 24 июля, в эти дни в Атырауской области в среднем за сутки регистрировалось по 200-300 больных коронавирусной инфекцией (рис.2).

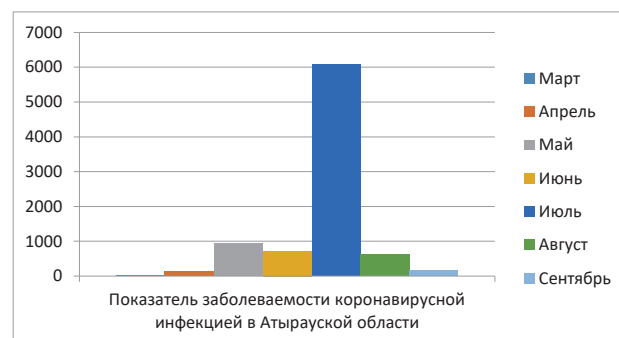


Рисунок 2. Количество случаев, зарегистрированных в Атырауской области за период с марта по сентябрь 2020 года

Больше всего зарегистрированных случаев COVID-19 на Тенгизе – 809 [15]. Согласно статистике местного штаба, ситуация в разрезе районов Атырауской области выглядела следующим образом: Тенгизское месторождение - 87%, г. Атырау - 8%, Жылыойский район – 1,8% и т.д. (рис.3)



Рисунок 3. Структура заболевших COVID-19 по районам Атырауской области.

На территории Тенгизского месторождения заболеваемость населения COVID-19 существенно выше по сравнению с другими районами Атырауской области, что связано с большим количеством работников в поселках, объединенных общим местом проживания и питания, их скученностью. Работники ТШО, по окончании вахты возвращались домой и становились источниками заражения членов своих семей. Например, один случай заболевания привел к регистрации дополнительных 40 случаев: 1 заболевший заразил жену, которая явилась источником инфекции для своих коллег. В ее коллективе заболело еще 6 человек, далее те в свою очередь стали источниками инфекции для родных в своих семьях.

Как видно из рис.4 среди областей Западного Казахстана Атырауская область находится на 1-ом месте, Западно-Казахстанская – на 2-м месте, Мангистауская – на 3-ем и Актюбинская на 4-ом месте. Наибольший рост отмечался в июле месяце. В периоды начала эпидемии – апреле и окончания эпидемии – сентябре – регистрировались единичные случаи. В Атырауской области сосредоточены крупные предприятия нефтедобывающей отрасли, регион имеет тесные экономические связи с другими странами, привлекает рабочую силу из других регионов Республики. Все эти факторы в совокупности создали условия для распространения заболевания на территории области.

Более высокий уровень заболеваемости отмечен в Атырау, нежели в Мангыстау, где немаловажное значение имеют и природно-климатические условия.

Неравномерной была заболеваемость на юге и севере республики, так же, как и в областях западного региона страны, но тем не менее скачок заболеваемости пришелся также на июль, что в очередной раз объясняет причину миграции населения из регионов

в регионы после отмены всех блок-постов на въезде-выезде в населенные пункты и города (рис.5).

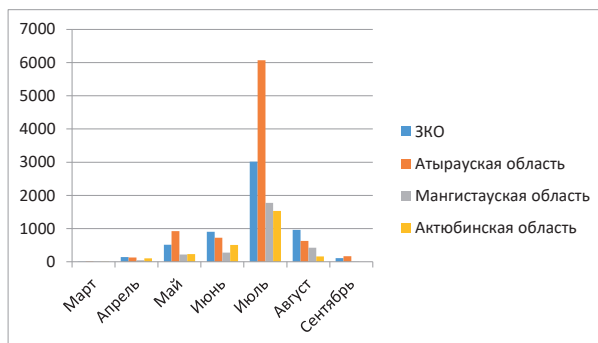


Рисунок 4. Число случаев заражения COVID-19 среди населения Западного региона РК

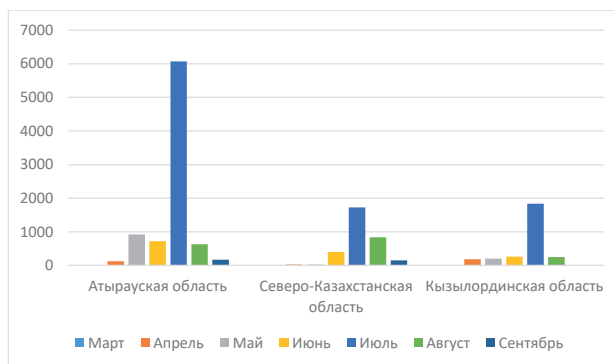


Рисунок 5. Число заболевших COVID-19 среди населения областей регионов Казахстана с марта по сентябрь 2020 года

В результате противоэпидемических мероприятий, проведенных РГУ «Департамент контроля качества и безопасности товаров и услуг комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг министерства здравоохранения Республики Казахстан» была

достигнута позитивная динамика показателей заболеваемости. Специалистами территориальных управлений принимали все противоэпидемические меры для стабилизации эпидемиологической ситуации в регионах.

Опыт других стран показывает, что для предотвращения эпидемии может быть достаточно десяти дней. Так, 29 февраля в Южной Корее был зафиксирован резкий рост заболеваемости COVID-19. Тогда страна занимала второе место в мире после Китая. Но уже 10 марта заболеваемость пошла на спад. Тотальное тестирование, тотальная слежка и тотальная гласность – вот три кита, на которых стоит успех Южной Кореи в победе над COVID-19. Если Тайвань и Сингапур остановили инфекцию в зародыше, то Южная Корея наряду с Китаем сумели погасить вспышку, когда было инфицировано большое количество людей [15].

**Выводы**

За период наблюдения с 16 марта по 1 октября

2020 года на территории Атырауской области отмечалась вспышка COVID-19, пик заболеваемости пришелся на июль месяц, что было связано с ослаблением карантинных мер в регионе в мае – июне месяцах. Предрасполагающими факторами сложившейся ситуации явилась вспышка заболевания среди работников Тенгизского месторождения, от которых произошли заражения среди контактных в семейных очагах. В результате усиления эпидемиологического надзора за соблюдением населением профилактических мер, раннего выявления и изоляции заболевших в очагах, массового обследования работников месторождения до- и после окончания вахты удалось добиться снижения показателей заболеваемости в августе и ликвидировать вспышку.

Список литературы / References:

- de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2018;419:1-42. doi:10.1007/82\_2017\_25PubMedGoogle Scholar
- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81PubMedGoogle ScholarCrossref
- Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses.* 2019;11(1):11. doi:10.3390/v11010059PubMedGoogle ScholarCrossref
- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81PubMedGoogle ScholarCrossref
- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81PubMedGoogle ScholarCrossref
- Lu R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *The Lancet*, 10 (2020).
- Coronavirus 2019-nCoV global cases by Johns Hopkins CSSE
- Rambaut A. Phylodynamic Analysis | 67 genomes | 08 Feb 2020. *Virological* (2020).
- Bedford T. Nextstrain / narratives / nCoV / sit-rep / 2020-01-30 (2020).
- Peck KM. & Lauring AS. Complexities of Viral Mutation Rates // *Journal of Virology*, 92, (2018)
- JAMA. 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead of print]
- Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. WHO.org
- Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiol. Rev.*100(3):1065–1075.
- Статистические данные РГУ «Департамент контроля качества и безопасности товаров и услуг комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг министерства здравоохранения Республики Казахстан»
- Данные статотчетов, аналитические обзоры РГУ «Департамент контроля качества и безопасности товаров и услуг комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг министерства здравоохранения Республики Казахстан», РК, г.Атырау
- Интернет-данные. <https://www.coronavirus2020.kz/>, [www.hls.kz](http://www.hls.kz) <https://www.kommersant.ru/doc/4314331>, [azh.kz](http://azh.kz), <https://coronavirus-monitor.ru/>
- Никифоров ВВ, Суранова ТГ, Миронов АЮ, Забозлаев ФГ. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика, – Москва, 2020;48.
- Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review GoodarzKolifarhood1,3, MohammadAghaali1, HosseinMozafarSaadati1, NiloufarTaherpour1, Sajjad Rahimi1,2, NedaIzadi3, SeyedSaeedHashemiNazari4\* *Archives of Academic Emergency Medicine.* 2020;8(1):e41
- Оценка готовности медицинских организаций по предупреждению заноса и распространения инфекционных болезней, представляющих угрозу возникновения ЧС санитарно-эпидемиологического характера. Учебное пособие для врачей. Москва, 2017. Сер. Библиотека Всероссийской службы медицины катастроф.
- Никифоров ВВ, Суранова ТГ, Орлова НВ, Кардонова ЕВ, Сметанина СВ. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным ОРВИ. Современная поликлиника. Том №2. Медицинский алфавит.2019;27(402):6–13.

## ТҮЙІН

С.Т. Уразаева, Г. Б. Кумар, Ш. М. Нурмухамедова,  
Г. Ж. Нұрмағанбетова, М. Болат

**АТЫРАУ ОБЛЫСЫ БОЙЫНША COVID-19  
ЭПИДЕМИЯЛЫҚ ҮДЕРІСІНІҢ ДАМУЫ**

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина  
университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Әлемде жаңа коронавирустық инфекцияның өршуіне байланысты жаппай жұқпалы аурулар мен эпидемияның пайда болуындағы коронавирустардың рөлін зерттеу ерекше өзекті болып отыр. Барлық континентте, оның ішінде Қазақстанда коронавирустық инфекция бойынша эпидемиялық кезеңде эпидемиологиялық жағдай шиеленісе түсуде.

**Мақсаты.** Атырау облысындағы эпидемиологиялық жағдайды талдау және COVID-19 эпидемиясының дамуын сипаттау.

**Материалдар мен әдістер.** Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі тауарлар мен көрсетілетін қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау Комитетінің Атырау облысы тауарлар мен көрсетілетін қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау Департаментінің эпидемиологиялық бөлімінің есептік деректері зерттелді. Сондай-ақ, COVID-19 ауруы туралы ДДҰ, ҚР ДСМ, ҚДСҰО сайттарында ұсынылған ресми деректер. Атырау облысы бойынша 2020 жылғы наурыздың 16-сынан қазанның 1-не дейінгі аралықта анықталған COVID-19 ауруына талдау жүргізілді.

**Зерттеу дизайны.** Сипаттамалық, ретроспективті-эпидемиологиялық зерттеу.

**Зерттеу нәтижелері.** Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің деректері бойынша, 2020 жылдың наурыздың 16-сынан бастап 2020 жылдың 1 қазанына дейін Атырау облысы бойынша жағдайлар тіркелген. COVID-19 алғашқы үш оқиғасы Атырауға облыстан және елден тыс жерлерден алып келінді. Аурудың алғашқы жоғарылауы 5 сәуірде тіркелді. Мамыр айының басынан бастап жұқтырғандардың саны жүздеген, содан кейін күніне мыңдаған жағдайларды есептей бастады. Қызметкерлердің COVID-19 жұқтыру қаупін азайту үшін ТШО маңызды емес жұмыс көлемін және жедел емес қызметкерлер санын уақытша қысқартты. 6 мамырда Атырау облысы вирус жұқтырғандар саны бойынша елімізде 3-ші орынға шықты, бұл ретте негізгі өсім «Тенгиз» есебінен болды.

**Қорытынды.** Бақылау кезеңінде 2020 жылдың 16 наурызынан 1 қазанына дейін Атырау облысының аумағында COVID-19 өршуі байқалды, мамыр – маусым айларында аймақтағы карантиндік шаралардың әлсіреуіне байланысты аурудың шыңы пілде айында болды. Халықтың алдын алу шараларын сақтауына эпидемиологиялық қадағалауды күшейту, ошақтарда сырқаттанғандарды ерте анықтау және оқшаулау, вахтаны аяқтағанға дейін және одан кейін

## SUMMARY

S.T. Urazaeva, G.B. Kumar, Sh.M. Nurmukhamedova,  
G. Zh. Nurmaganbetova, M. Bolat

**DEVELOPMENT OF THE COVID-19 EPIDEMIC  
PROCESS IN ATYRAU REGION**

West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University,  
Aktobe, Kazakhstan

Due to the ongoing outbreak of a new coronavirus infection in the world, the study of the role of coronaviruses in the occurrence of mass infectious diseases and epidemics is becoming particularly relevant. The epidemiological situation of coronavirus infection among the population on the entire continent, including Kazakhstan, remains tense during the epidemic period.

**Purpose:** analysis of the epidemiological situation and description of the development of the COVID-19 epidemic in Atyrau region.

**Materials and methods.** We have studied the reporting data of the epidemiological Department Of the Department of quality control and safety of goods and services of Atyrau region of the Committee for quality control and safety of goods and services of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. As well as official data on the incidence of COVID-19, presented on the sites: WHO, Ministry of health of the Republic of Kazakhstan, national center for public health. An analysis of the incidence of COVID-19 was carried out, in the period from March 16 to October 1, 2020 in the Atyrau region.

**Results.** According to the Ministry of health of the Republic of Kazakhstan, from March 16, 2020 to October 1, 2020, cases were registered, including cases in the Atyrau region. The first three cases of COVID-19 were “imported” to Atyrau from outside the region and the country. The first jump in the incidence was recorded on April 5. Since the beginning of may, the number of infected people has been estimated in hundreds, and then thousands of cases per day. To reduce the risk of covid-19 infection, TCO temporarily reduced the amount of work that is not critical and the number of non-operational personnel. On may 6, Atyrau region took the 3rd place in the country in terms of the number of infected people, with the main growth coming from Tengiz.

**Conclusions.** During the observation period from March 16 to October 1, 2020, an outbreak of COVID-19 was observed in the Atyrau region, the peak incidence occurred in July, what was associated with the easing of quarantine measures in the region in may-june. As a result of increased epidemiological surveillance of the population's compliance with preventive measures, early detection and isolation of cases in foci, and mass examination of field workers before and after the end of the shift, it was possible to reduce the incidence rate in August and eliminate the outbreak

**Keywords:** incidence, COVID-19, coronavirus infection, epidemiological situation, Atyrau region.



кен орны қызметкерлерін жаппай тексеру нәтижесінде тамыз айында сырқаттанушылық көрсеткіштерін төмендетуге және бұрқ етуді жоюға қол жеткізілді.

**Негізгі сөздер:** сырқаттанушылық, COVID-19, коронавирустық инфекция, эпидемиологиялық жағдай, Атырау облысы.

УДК 616.9:578.834.1 (470)

МРНТИ 76.29.50

В.М. Червинец, Ю.В. Червинец, В.С. Беляев, Н.М. Стулов, Э.О. Григорьянц

## ОСОБЕННОСТИ ПАНДЕМИИ, ВЫЗВАННОЙ НОВЫМ КОРОНАВИРУСОМ COVID-19 В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия

**Целью** исследования явился анализ микробиологических, эпидемиологических, патогенетических и общеклинических аспектов профилактики и лечения коронавирусной инфекции, вызванной новым типом коронавируса SARS-CoV-2, который привел в 2019 году к пандемии.

В разделе «Коронавирусная инфекция COVID-19» освещены данные о таксономии и строении представителей семейства Coronaviridae, в частности, SARS-CoV-2. Проанализирована структура заболеваемости и летальности COVID-19 в Российской Федерации за различные временные промежутки времени, а также в других странах. Описаны иные эпидемиологические характеристики: особенности заражения и группы риска. Выделены клинические особенности протекания инфекции SARS-CoV-2, в первую очередь, формы течения заболевания. Оценена специфичность для коронавирусной инфекции, частота встречаемости наиболее распространенных симптомов и их тяжесть, а также роль патогенетических механизмов в манифестации данных симптомов.

В статье рассмотрены различные виды осложнений, исходя из патогенеза COVID-19, а также патологоанатомических данных. В статье охарактеризованы подходы к этиотропному лечению коронавирусной инфекции, описаны предполагаемые механизмы действия специфической терапии и оценена её эффективность с точки зрения доказательности. Описаны правила как специфической, так и неспецифической профилактики. Специфическая профилактика рассматривается, в первую очередь, в контексте вакцинации, которая на данный момент находится на фазе клинических испытаний. Рассмотрены особенности разработки вакцины и проведения вакцинации против COVID-19. В разделе «неспецифическая профилактика» подчеркнута роль средств индивидуальной защиты в предупреждении инфицирования коронавирусной инфекцией.

**Ключевые слова:** пандемия COVID-19, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика.

**Коронавирусная инфекция COVID-19** – высоко заразное заболевание, характеризующееся поражением преимущественно дыхательной системы, обусловленное инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2. Наименование болезни произошло от английской аббревиатуры «COronaVIrusDisease 2019», которое озвучила Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ).

Впервые о новом виде вирусной инфекции 2019-nCoV заговорили в середине декабря 2019 года во время исследования возбудителя атипичной пневмонии у множества больных, вспышка которой и произошла в конце 2019 в г. Ухань (провинция Хубей, Китай). Неприятным фактом стало то, что в отличие от большинства инфекционных заболеваний, при COVID-19 человек становится заразным для окружающих еще до

появления первых признаков болезни, из-за чего коронавирус 2019-nCoV молниеносно распространился на всю провинцию Хубей, далее Китай, и сегодня – во многие страны мира, уже унеся более тысячи человеческих жизней. К летальным исходам в большинстве случаев привела дыхательная недостаточность.

Коронавирусы относятся к роду Coronavirus семейства Coronaviridae. Коронавирусы являются оболочечными вирусами с нуклеокапсидом, размер которого под электронным микроскопом составляет 300–400 нм. Генетическая информация заключена в положительной цепи РНК. Все коронавирусы являются плевоморфными вирусами, которые обычно продуцируют коронообразные пепломеры с положительной полярностью 80–160 нм [1]. Геном коронавирусов кодирует четыре основных структурных белка: белок шипа (S),

белок нуклеокапсида (N), белок мембраны (M) и белок оболочка (E), каждый из которых играет главную роль в структуре вирусной частицы, а также в других аспектах цикла репликации вируса [2].

На сегодняшний день, включая недавно обнаруженный SARS-CoV-2, существует семь коронавирусов, которые инфицируют людей. В структуре заболевания людей коронавирусы начали играть важную роль с момента появления тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) в 2002 году и ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) в 2012 году, которые вызывали относительно высокую смертность [3]. Оба этих вируса относятся к роду бета-коронавирусов [4], как и новый 2019-nCoV, который появился в декабре 2019 года. Учитывая высокую патогенность, вирусы SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV отнесены ко II группе патогенности [5,6,7].

Резервуар инфекции — инфицированные люди, летучие мыши, змеи.

30.01.2020 ВОЗ признала ситуацию со вспышкой и стремительным распространением 2019-nCoV чрезвычайной ситуацией международного значения. 11.03.2020 Всемирная Организация Здравоохранения назначила коронавирусной инфекции COVID-19 статус — пандемия.

Несмотря на принятые в КНР меры по предотвращению распространения коронавирусной инфекции и введение ограничительных мер COVID-19 быстро распространялся по миру. Начальный период заболевания характеризовался вспышкой в Европе. По данным Lai и соавт. (2020) на 29 февраля 2020 года количество заболевших в Италии составляло 888 человек, в Германии и Франции — 57, в Испании — 32, в Великобритании 20. При этом смертность составляла 2,36%, 0%, 3,51%, 0%, 0% соответственно. Кроме того, заболевшие были зарегистрированы в Северной Америке, в частности в США — 62 человека при отсутствии смертельных исходов [8].

В России на 14.02.2020 выявлено 2 заболевших на COVID-19 (оба жители КНР), и оба выздоровели. По состоянию на 13 марта в России выявлено менее 50 случаев заражения в 11 из 84 регионах [9]. При этом по данным KinrossP.etal. (2020) к 15 марта число зафиксированных случаев COVID-19 составило 17,750 человек в Италии, в то время как 5,753 человек в Испании, 4,499 — во Франции и 3,795 — в Германии [10].

Стоит отметить, что летальность в Италии на 17 марта составляла 7,2%, что выше февральских показателей в Китае (2,3%). Выяснилось, что случаи по возрастам были распределены следующим образом: люди в возрасте 70 лет и старше составляют 37,6% случаев в Италии и только 11,9% в Китае [11]. В Германии за данный период времени наблюдался меньший показатель летальности. На 4 апреля он составлял 1,2%, что значительно ниже, чем в ряде других европейских стран — 11,9% в Италии, 9% в Испании, 8,6% в Нидерландах,

8% в Великобритании и 7,1% во Франции [12]. Эти данные подтверждаются DehkordiH. etal. (2020) на 5 апреля число подтвержденных случаев заболевания в США составило 308850 человек, из которых 8407 летальных исходов, в Испании — 126168 (11947 летальных исходов), в Италии — 124632 (15362 летальных исходов), в Германии 96092 (1444 летальных исходов), во Франции — 90848 (7574 летальных исходов). В Китае в это время рост заболеваемости остановился на отметке 82543 человека при 3330 летальных исходов [13].

В России в этот промежуток времени рост заболеваемости был низок, что связано с недавним началом пандемии в стране. На 5 апреля отмечалось 4731 новых случаев заражения при 43 летальных исходах [14]. Не лучшим образом эпидемиологическая обстановка продолжала развиваться в США. На 12 апреля число подтвержденных случаев заболеваемости в Соединенных Штатах составило более 500000, при этом количество летальных исходов было более 20000 [15].

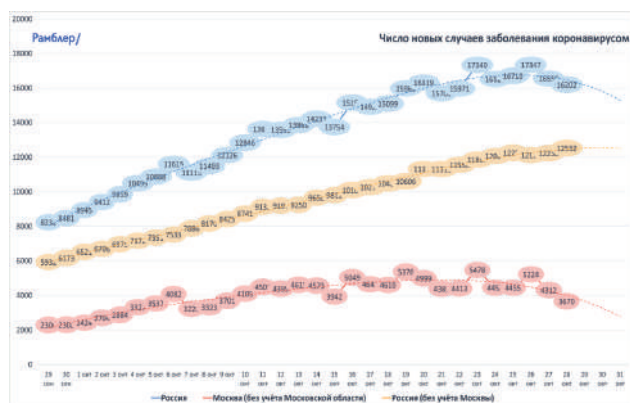
В Российской Федерации 11 мая был зафиксирован пик заболеваемости за сутки — 11 656 человек при 94 летальных случаях [16]. Уже на 20 мая в мире было зарегистрировано более 5090118 человек более чем из 210 стран, при этом зафиксировано 333 000 смертельных случаев [17]. В этот же период в Российской Федерации несмотря на ежедневный максимальный прирост числа зарегистрированных случаев заболевания более 11000 человек в сутки была отмечена низкая смертность — более 2100 смертей при более 230000 заболевших [18].

За летний период в большинстве стран мира количество зафиксированных случаев заражения снижалось за исключением стран Северной и Южной Америки, и стран Центральной Азии. Так в США на 20 июня был зарегистрирован прирост заболеваемости в 23046 человек, тогда как на 15 августа количество подтвержденных случаев было уже 52799, в Бразилии на 20 июня прирост 22765 человек, а на 15 августа 60091, в Перу на 20 июня прирост 3480 человек, тогда как на 15 августа 9441, в Индии на 20 июня прирост 14516 человек, а на 15 августа 65002 [19, 20]. В сентябре отмечается рост заболеваемости в большинстве стран. В Европе, в частности в Германии, отмечен прирост случаев заражения. Так на 30 августа он был на отметке в 304 человека, а уже к 30 сентября он составлял 1271 человек [21]. На 24 августа за 7 прошедших дней было выявлено 21301 случаев заболевания во Франции, 30718 случаев в Испании, 8915 случаев в Турции, 8290 случаев в Израиле, 7161 в Великобритании [22]. На 28 сентября за 7 прошедших дней уже наблюдалась картина повышения заболеваемости: во Франции 82803 случая, в Испании 45123 случая, в Великобритании 38919 случаев, в Израиле 25816 случаев, в Турции 11618 случаев [23]. В США на 24 августа зафиксировано 33076 случаев заражения,

а 24 сентября 42340 случаев [24]. В странах Ближнего Востока отмечается похожая тенденция. Так в Иране на 24 августа за последнюю неделю зафиксировано 15722 новых случаев заболевания, в Марокко 9795 случаев, а на 28 сентября за последнюю неделю 24043 и 15425 случаев, соответственно. Рост заболеваемости в странах Латинской Америки в основном снижался. Максимальный прирост отмечался в Аргентине. На 24 августа за последние 7 дней в этой стране выявлено 46606 новых случаев, а на 28 сентября за последние 7 дней 77 577 случаев. При этом лидирующей страной по количеству выявленных случаев за неделю на 28 сентября остается Бразилия с количеством 194430 человек. Однако по сравнению с 24 августа прирост за неделю снизился. В этот же промежуток времени 24 августа за последние 7 дней в Индии выявлено 455258 случаев заболевания, при 591913 новых случаев на 28 сентября за последнюю неделю [22, 23].

В Российской Федерации на 30 сентября за последние 7 дней было зафиксировано 33577 случаев заражения, при том, что на 30 сентября за последнюю неделю 54045 случаев [25].

На 21 октября 2020 в России зафиксировано 1 447 335 случаев заражения коронавирусом Covid-19. Общее число смертей от коронавирусной инфекции в России составляет 24 952 человека. В активной фазе болезни находятся 325 823 человек, из них 2 300 в критическом состоянии. Уровень летальности: 1.72%. 23 октября — 17 340 случаев. Общее число зараженных достигло 1 531 224.



По данным Университета Джонса Хопкинса, в мире зарегистрировано более 43 млн заразившихся коронавирусом. На первом месте США (8,6 млн), на втором — Индия (7,9 млн), на третьем — Бразилия (5,3 млн). Россия занимает четвертое место по числу заболевших, по числу умерших — 13-е.

С 28 октября 2020 г. в России введен всеобщий масочный режим и запрещена работа общепита ночью. Роспотребнадзор обязал всех россиян носить маски в местах массового пребывания, общественном транспорте, такси, на парковках и в лифтах. Также служба запретила проводить зрелищно-развлекательные мероприятия и оказывать услуги общественного питания с

23:00 до 06:00. Местами массового пребывания считаются пространства, где могут сразу находиться более 50 человек. Новые ограничительные меры вводятся из-за продолжающегося распространения коронавируса, а также сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом.

Постановление также обязывает власти регионов рекомендовать:

усилить режим дезинфекции в общественном транспорте, такси, торговых объектах, общепите, театрах и других местах массового пребывания,

принять меры санитарно-эпидемиологического характера для защиты граждан старше 65 лет и страдающих хроническими заболеваниями,

своевременно принимать противоэпидемические меры в части распространения COVID-19,

проводить не менее 150 лабораторных тестов на 100 тысяч населения среднесуточно.

Контроль за соблюдением масочного режима возлагается на высших должностных лиц субъектов, за остальными пунктами постановления — на руководителей региональных управлений Роспотребнадзора.

Заражение коронавирусом SARS-CoV-2 происходит следующими путями: воздушно-капельный – заражение происходит при нахождении на небольшом расстоянии (до 1-1,5 м) от носителя инфекции, во время его кашля или чиханья, когда здоровый человек вдыхает с потоком воздуха распыленные микрокапельки с патогеном; выделенные с чиханьем или кашлем «вирусные» капельки также могут оседать на различные поверхности, после контакта с которыми, здоровый человек, может потрогать части лица (нос, рот, глаза, сделать расчес на лице) и также заболеть; алиментарный (фекально-оральный путь) – попадание возбудителя во внешнюю среду с испражнениями больного и обратное заражение других людей через грязную воду, продукты, контаминированные руки; контактно-бытовой. А вот аэрогенным способом по последним данным от ВОЗ новый коронавирус не распространяется, т.е. с потоками воздуха он не перемещается. Только в составе микрокапель от носителя.

Группа риска: лица с ослабленной иммунной системой; медработники; люди, живущие в антисанитарии; люди, проживающие с больным в одном помещении; люди, которые кушают мышей, змей и других экзотических для стран СНГ представителей животного мира.

Симптомы коронавирусной инфекции COVID-19 Инкубационный период составляет от 1 до 14 суток. Однако, зараженный человек становится заразным для окружающих до появления первых проявлений болезни. Симптомы же появляются в среднем на 5-6 сутки.

Общее состояние и выраженность клинических проявлений болезни в большинстве случаев колеблется в течение суток. У около 18% пациентов заболевание

проходит тяжело или критически. У многих симптоматика почти отсутствует.

К характерным симптомам коронавируса относят сухой кашель, иногда с небольшим количеством мокроты, першение в горле, высокая температура до 38-39,5 °С, озноб, слабость и утомляемость, головная боль, ощущение стеснения в груди и одышка, боль в мышцах, потеря вкуса и обоняния, насморк.

К второстепенным, более редким симптомам относят кровохаркание, тошнота с приступами рвоты, диарея, абдоминальные боли, боль в горле, побледнение кожи, покраснение лица.

В структуре заболеваемости отмечается наличие различных форм коронавирусной инфекции. Так в Китае среди 72314 случаев 81% были классифицированы как легкие, 14% были тяжелыми случаями, требовавшими вентиляции в отделении интенсивной терапии, и 5% были критическими [26]. При инфицировании COVID-19 отмечается наличие сопутствующих патологий, распространённость которых варьирует по разным данным от 32-до 46%, и в число которых входят сахарный диабет, гипертоническая болезнь и другие сердечно-сосудистые заболевания [27]. В качестве клинических проявлений, в первую очередь, следует отметить легочные симптомы – одышка, кашель как продуктивный, так и непродуктивный, боли в груди, кровохарканье [26]. По данным NishigaM.etal. (2020) у пациентов с COVID-19 имеется целый ряд клинических проявлений инфекции, связанных с сердечно-сосудистой системой. Так, по различным данным от 17% до 20% пациентов с COVID-19 имели признаки сердечного повреждения. Также имеются ограниченные данные о возможном возникновении миокардита вследствие инфицирования коронавирусом тканей миокарда. Также имеются данные о способности SARS-CoV-2 вызывать острый коронарный синдром. Механизмом возникновения SARS-CoV-2 -опосредованного ОКС является разрыв атеросклеротической бляшки, коронарospазм или микротромбы из-за системного воспаления или цитокинового шторма [27]. У 12% тяжелобольных пациентов с COVID-19 фиксируются стойкие аритмогенные состояния, однако специфичность влияния SARS-CoV-2 на возникновение аритмий остаётся под сомнением [28]. Приблизительно у трети пациентов с COVID-19 имеются неспецифические неврологические симптомы, среди которых головокружение (16,8%), головная боль (13,1%), потеря сознания (7,5%) и судороги (0,5%). Имеются данные о способности SARS-CoV-2 вызывать вирусный менингит, энцефалит, а также острую некротическую энцефалопатию. Также распространённым явлением при COVID-19 являются невропатии периферических нервов, в частности, черепных нервов. Отмечается тот факт, что от 33% до 88% пациентов с COVID-19 имеют обонятельную и вкусовую дисфункцию. [29]. У пациентов с коронавирусной инфекцией наблюдаются

гемостатические нарушения, проявляющиеся тяжелой коагулопатией, которая предрасполагает к тромботическим событиям, что влияет на тяжесть заболевания. В основе данных нарушений лежит повышенное наличие в крови IL-6, который способствует синтезу фибриногена, тканевого фактора и фактора VIII, а также дифференцировке мегакариоцитов в тромбоциты. Также проявления наблюдаются со +\*-стороны желудочно-кишечного тракта. У 61% больных с COVID-19 наблюдались следующие симптомы: анорексия - 35%, диарея - 34% и тошнота - 26% [30]. Также стоит отметить наличие постинфекционных осложнений инфекции SARS-CoV-2. По данным 42.NajjarS.etal. (2020) частота психиатрических осложнений составляет около 59%, к которым относятся: депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство [31]. Имеются данные отечественных исследователей о взаимосвязи COVID-19 и инсульта. У пациентов с коронавирусной инфекцией чаще встречался ишемический инсульт - 86,4%, а геморрагический всего лишь в 13,6%. При этом в контрольной группе ишемический инсульт встречался в 67,6%, а геморрагический - 32,4% [32]. В описаниях клинических случаев в РФ доказана как клинически, так и патологоанатомически взаимосвязь COVID-19 и острого миокардита, как одного из сердечно-сосудистых проявлений коронавирусной инфекции [33,34]. По данным Майчук Д.Ю. и соавт. (2020) одним из проявлений может быть конъюнктивит [35].

#### **Осложнения и последствия COVID-19**

Среди наиболее серьезных осложнений коронавирусной инфекции COVID-19 выделяют: Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — примерно в 17-29% случаев; Аритмии — около 10-12% случаев; Вторичная инфекция (присоединение других вирусных, бактериальных или грибковых инфекций) — около 10% случаев; Дыхательная недостаточность в острой форме — около 8% случаев; Сепсис, инфекционно-токсический шок (ИТШ) — до 8% случаев; острая почечная недостаточность (ОПН) — до 7% случаев; Миокардит (воспаление сердечной мышцы); Летальный исход.

Примерно у 71% умерших от болезни обнаруживался ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свертывание).

Чаще всего осложнения появляются у лиц с иммуносупрессией (ВИЧ-инфекция, ОРЗ и др.), заболеваниями сердца, сахарным диабетом, бронхиальной астмой.

#### **Патогенез**

Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II

типа (АПФ2) [36] Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП2) способствует связыванию вируса с АПФ-2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. В соответствии с современными представлениями АПФ2 и ТСП2 экспрессированы на поверхности различных клеток органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (гипоталамуса) и гипофиза, а также эндотелия и макрофагов.

Нуклеокапсидный белок вируса был обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, мочевыводящих путей, а также в слезной жидкости [37]. Однако основной и быстро достижимой мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения. Полагают, что при COVID-19 может развиваться катаральный гастроэнтероколит, так как вирус поражает клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки, имеющие рецепторы АПФ2. Однако его морфологические особенности изучены недостаточно. Есть данные о специфическом поражении сосудов (эндотелия), а также миокарда, почек и других органов. Изменения иммунокомпетентных органов изучены недостаточно, обсуждается возможность специфического поражения лимфоцитов с их апоптозом и пироптозом (лежит в основе характерной и прогностически неблагоприятной лимфопении), синдрома гиперактивности макрофагов и гемофагоцитарного синдрома, нетозанейтрофильных лейкоцитов (как одной из причин синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)).

На основании способности SARS-CoV-2 поражать различные органы и ткани высказывается идея о существовании дополнительных рецепторов и ко-рецепторов вируса помимо АПФ2. В частности, обсуждается роль CD147 в инвазии клеток SARS-CoV-2.

Установлено, что диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости может привести к поражению головного мозга. Изменение обоняния (аносмия) у больных на ранней стадии заболевания может свидетельствовать как о поражении ЦНС вирусом, проникающим через обонятельный нерв, так и о морфологически продемонстрированном вирусном поражении клеток слизистой оболочки носа, не исключена роль васкулита.

При патологоанатомическом исследовании ткани легкого специфические макроскопические признаки COVID-19 не установлены, хотя морфологическая картина может рассматриваться как характерная. В наблюдениях, в которых резко преобладают признаки тяжелой дыхательной недостаточности, отмечается картина ОРДС («шокового легкого» или диффузного альвеолярного повреждения): резкое полнокровие и диффузное уплотнение легких, практически неотличимое от

наблюдавшегося при «свином» гриппе A/H1N1pdm (в 2009 г. и в последующие годы), кроме типичных для SARS-CoV-2 поражения сосудистой системы легких (эндотелиит) и выраженного альвеолярно-геморрагического синдрома. Легкие увеличены в объеме и массе, тестоватой или плотной консистенции, маловоздушные или безвоздушные; лакового вида с поверхности, темно-красного (вишневого) цвета, при надавливании с поверхностей разрезов стекает темно-красная жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани. Кроме разной величины кровоизлияний, встречаются геморрагические инфаркты, обтурирующие тромбы, преимущественно в ветвях легочных вен. Значимых поражений трахеи при этом не наблюдается, выявляемый серозно-гнойный экссудат и гиперемия слизистой оболочки у интубированных пациентов связаны с нозокомиальной инфекцией. В случаях, когда COVID-19 присоединялся к другой тяжелой патологии, закономерно отмечается сочетание изменений характерных для разных заболеваний.

Характер морфологических изменений при легком течении COVID-19 неизвестен. Исходя из анализа клинической симптоматики, можно предполагать тропность вируса к эпителию гортани, мерцательному эпителию дыхательных путей на всем протяжении, альвеолоцитам I и II типов. Судя по всему, вирусные поражения у таких пациентов не приводят к развитию выраженного экссудативного воспаления и соответственно катаральных явлений.

Критическая форма COVID-19 является разновидностью цитокинового шторма, а ее проявления сходны с течением первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) или синдрома активации макрофагов (САМ). При критическом течении COVID-19 развивается патологическая активация врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета, «дисрегуляция» синтеза «провоспалительных», иммунорегуляторных, «антивоспалительных» цитокинов и хемокинов: ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ИФН $\gamma$ -индуцируемый белок 10, ИФН $\alpha$  и ИФН $\beta$ , моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1), макрофагальный воспалительный белок 1 $\alpha$  (МВБ1 $\alpha$ ), а также маркеров воспаления (СРБ, ферритин).

Отличие COVID-19-индуцированного вторичного ГЛГ от других форм вирусиндуцированного цитокинового шторма заключается в том, что органом-мишенью при этом варианте цитокинового шторма являются легкие, что связано с тропизмом коронавируса к легочной ткани, а также в более умеренном повышении уровня ферритина сыворотки крови. Гиперактивация иммунного ответа при COVID-19 часто ограничивается легочной паренхимой, прилегающей бронхиальной

и альвеолярной лимфоидной тканью, и ассоциируется с развитием ОРДС.

В раннем периоде COVID-19-пневмонии наблюдаются нормальный уровень фибриногена крови, регионального фибринолиза и высокий уровень D-димера, что не является признаком развития острого синдрома активации макрофагов. Этот процесс можно расценивать как САМ-подобное внутрилегочное воспаление, которое усиливает выраженность локальной сосудистой дисфункции, включающую микротромбоз и геморрагии, что в большей степени приводит развитию легочной внутрисосудистой коагулопатии, чем диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

У пациентов с критическим течением COVID-19 развивается васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы с наличием антител к фосфолипидам, с клинической картиной, напоминающей катастрофический антифосфолипидный синдром. Клинические и патологические изменения трудно дифференцировать с полиорганной тромбозом, развивающимся при ДВС и тромботической микроангиопатии (ТМА).

Цитокиновый шторм при COVID-19, как правило, приводит к развитию ОРДС, полиорганной недостаточности и может быть причиной летального исхода.

При микроскопическом исследовании обращают внимание интраальвеолярный отек с примесью в отечной жидкости эритроцитов, макрофагов, слущенных альвеоцитов, единичных нейтрофилов, лимфоцитов и плазмочитов; интраальвеолярные гиалиновые мембраны, распространяющиеся иногда до внутренней поверхности бронхиол; десквамация альвеолярного (в виде отдельных клеток и их пластов) и бронхиолярного эпителия; появление крупных, неправильной формы альвеоцитов II типа, с увеличенными ядрами с грубозернистым хроматином и отчетливыми ядрышками (в некоторых из них вокруг ядра видно гало, а в цитоплазме – округлые базофильные и эозинофильные включения, характерные для вирусного повреждения клеток); пролиферация альвеолоцитов II типа, образование их симпластов. Характерна слабо выраженная периваскулярная и перибронхиальная лимфоидная и макрофагальная инфильтрация, а также инфильтрация межальвеолярных перегородок и стенок мелких сосудов, представленная различными популяциями лимфоцитов и макрофагов. Преобладают CD3+ Т лимфоциты, среди них – CD2+, CD5+, CD8+ Т-клетки. В-лимфоциты (CD20+, CD80+) сравнительно немногочисленны, натуральные киллеры (CD16+/CD56+) практически отсутствуют. Вирус SARS-CoV-2 выявляется в реснитчатых клетках бронхов, эпителии бронхиол, в альвеолоцитах и макрофагах, а также в эндотелии сосудов с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), при иммуногистохимическом, ультраструктурном исследованиях.

Специфическое вирусное и вызванное

цитокиновым штормом (а в более поздние сроки – возможно и аутоиммунное) повреждение эндотелия, получившее название SARS-CoV-2-ассоциированный эндотелиит, – основа характерной для COVID-19 микроангиопатии преимущественно легких, реже – других органов (миокарда, головного мозга и др.), причем в ряде наблюдений развивается локальный легочный или системный продуктивно-деструктивный тромбоваскулит.

Изучается возможная связь между дефицитом фолиевой кислоты, гипергомоцистеинемией и развитием осложнений COVID-19 со стороны сердечнососудистой системы, а также значение их коррекции препаратами, содержащими фолиевую кислоту, в лечении новой коронавирусной инфекции.

В патогенезе COVID-19 поражение микроциркуляторного русла играет важнейшую роль. Для поражения легких при COVID-19 характерны выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий и вен, со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами; внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния, являющиеся субстратом для кровохарканья, а также периваскулярные кровоизлияния. Выраженный альвеолярно-геморрагический синдром характерен для большинства наблюдений, вплоть до формирования, фактически, геморрагических инфарктов (хотя и истинные геморрагические инфаркты не редки). Тромбы сосудов легких важно отличать от тромбоемболов, так как тромбоемболия легочной артерии (ТЭЛА) также характерна для COVID-19. Тромбоз легочных артерий иногда прогрессирует до правых отделов сердца, описан тромбоз артерий разных органов с развитием их инфарктов (миокарда, головного мозга, кишечника, почек, селезенки), описана также гангрена конечностей. Это отличает изменения в легких при COVID-19 от ранее наблюдавшихся при гриппе А/Н1N1 и других коронавирусных инфекциях. Несмотря на выраженный альвеолярно-геморрагический синдром, значительных отложений гемосидерина не наблюдается. Описанные поражения легких и других органов являются причиной смерти без присоединения бактериальной или микотической суперинфекции. Ее частота не превышает 30-35%, в основном у больных при длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

В части наблюдений выявлены изменения и в других органах (помимо васкулита), которые можно предположительно связать с генерализацией коронавирусной инфекции: кишечнике (катаральный и геморрагический гастроэнтероколит), головном мозге и мягкой мозговой оболочке (энцефалит и менингит), сердце (миокардит), поджелудочной железе, почках, селезенке. Весьма вероятны и прямые вирусные поражения плаценты, в единичных наблюдениях показана

возможность внутриутробного инфицирования, клиническое значение которого требует дальнейшего изучения. Отмечены тяжелые поражения микроциркуляторного русла в связи с развитием ДВС, которые оказались наиболее выраженными в легких и почках. Описаны типичные для COVID-19 кожные проявления – от геморрагического синдрома до высыпаний различного вида, патогенез которых не ясен. Есть данные, что SARS-CoV-2 способен активировать предшествующие хронические инфекционные процессы.

На основании исследований аутопсийного материала с учетом клинической картины заболевания можно выделить, как минимум, следующие клинические и морфологические маски COVID-19: сердечную, мозговую, кишечную, почечную, печеночную, диабетическую, тромбозоболоческую (при тромбозоболочии легочной артерии), септическую (при отсутствии бактериального или микотического сепсиса), микроангиопатическую (с системной микроангиопатией), кожную.

Таким образом, как и при других коронавирусных инфекциях, а также гриппе А/Н1N1 в большинстве наблюдений основным морфологическим субстратом COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение, но, в отличие от них, с одновременным тяжелым поражением сосудистого русла и у ряда больных различных органов и систем. Термин вирусной (интерстициальной) пневмонии, широко используемый в клинике, по сути своей отражает именно развитие диффузного альвеолярного повреждения. В свою очередь, тяжелое диффузное альвеолярное повреждение является синонимом клинического понятия «острый респираторный дистресс-синдром» (ОРДС).

Многие аспекты патогенеза и патоморфологии коронавирусной инфекции нуждаются в дальнейшем комплексном изучении с использованием современных методов [38].

Диагностика коронавирусной инфекции COVID-19 включает в себя: Анамнез, сбор жалоб, осмотр пациента; Осмотр слизистых ротоглотки, пальпация лимфоузлов, прослушивание (аускультация) и перкуссия легких; Измерение температуры тела (термометрия); Измерение пульса (пульсоксиметрия); Общий и биохимический анализ крови, при которых может присутствовать абсолютная лимфопения, а также повышенные значения IL2, IL7, IL10, CSF3, CXCL10, MCP1, MIP1A, TNF $\alpha$ ; Компьютерная томография (КТ); Рентгенография (рентген) органов дыхания, хотя для более точной диагностики отдается предпочтение КТ, т.к. в некоторых случаях рентген может не показать наличие воспаления легких; При симптомах острой дыхательной недостаточности определяется уровень газов.

Согласно рекомендациям ВОЗ, главным методом этиологической диагностики является исследование биоматериалов пациента с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР).

Выявление антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографических методов. Выявление иммуноглобулинов классов А, М, G (IgA, IgM и IgG) к SARS-CoV-2 (в том числе к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина [38].

Свойства вирусов. При комнатной температуре (20-25°C) SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды в высушенном виде до 3 суток, в жидкой среде – до 7 суток. Вирус остается стабильным в широком диапазоне значений pH (до 6 дней при значении pH от 5 до 9 и до 2 дней при pH 4 и pH 11). При температуре +4 °C стабильность вируса сохраняется более 14 дней. При нагревании до 37 °C полная инактивация вируса происходит в течение 1 дня, при 56 °C - в течение 45 минут, при 70 °C – в течение 5 минут. Вирус чувствителен к ультрафиолетовому облучению и действию различных дезинфицирующих средств в рабочей концентрации.

Этиотропное лечение. В настоящее время следует выделить несколько препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19. К ним относятся фавипиравир, гидроксихлорохин, азитромицин (в сочетании с гидроксихлорохином), препараты интерферона-альфа, а также ремдесивир, умифеновир.

Имеющиеся на сегодня сведения о результатах терапии всеми препаратами не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения.

Препарат фавипиравир разрабатывался как ингибитор РНК-зависимой РНК полимеразы вируса гриппа. В ряде исследований было продемонстрировано, что фавипиравир эффективно ингибирует SARSCoV-2 в культуре клеток. В группе пациентов, принимавших фавипиравир, элиминация вируса происходила к 3 дню в госпитальной когорте больных, что на 2 дня быстрее, чем в группе пациентов, получавших стандартную терапию (разница статистически достоверна).

Противомалярийное средство гидроксихлорохин. Оно используется для терапии малярии и некоторых других протозойных инфекций. Кроме того, в связи с противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом, гидроксихлорохин нашел свое применение в лечении пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, такими как ревматоидный артрит и системная красная волчанка. Механизм действия гидроксихлорохина против некоторых вирусных инфекций изучен не до конца, в опубликованных данных отмечаются несколько вариантов его воздействия на COVID-19, которые препятствуют проникновению вируса в клетку и его репликации. Использование гидроксихлорохина у пациентов с тяжелым течением заболевания, как правило, оказывается неэффективным. Гидроксихлорохин обладает

кардиотоксичностью, и его прием может сопровождаться развитием, например, синдрома удлиненного QT.

Рекомбинантный интерферон альфа 2b (ИФН- $\alpha$ 2b) для интраназального введения обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием. Механизм действия основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути. Как правило, препарат используется в дозе 3000 МЕ интраназально 5 раз в сутки в течение 5 дней.

Принимая во внимание сходство клинической картины легких форм COVID-19 с клинической картиной сезонных ОРВИ, до подтверждения этиологического диагноза в схемы терапии следует включать препараты, рекомендуемые для лечения сезонных ОРВИ, такие как интраназальные формы ИФН- $\alpha$ , препараты индукторов ИФН, а также противовирусные препараты с широким спектром активности, такие как умифеновир.

Препараты интерферона целесообразно назначать на начальных стадиях заболевания, а в тяжелых случаях по данным ВОЗ показали свою неэффективность.

Согласно рекомендациям ВОЗ, возможно назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью «off-label» (то есть применение с медицинской целью не соответствует инструкции по медицинскому применению), при этом их назначение должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ.

Согласно рекомендациям ВОЗ, применение плазмы от доноров-реконвалесцентов (лиц с подтвержденным случаем COVID-19 в стадии выздоровления) с целью лечения заболеваний, характеризующихся эпидемическими вспышками и отсутствием специфического лечения, основано на концепции пассивной иммунизации. Вируснейтрализующая активность плазмы должна быть в разведении не менее 1:160.

Этиотропное лечение COVID-19 женщин в период беременности и кормления грудью в настоящее время не разработано. Рекомбинантный ИФН $\beta$ -1b, противомаларийные препараты противопоказаны к применению во время беременности. Однако в качестве этиотропной терапии возможно назначение противовирусных препаратов с учетом их эффективности против COVID-19 по жизненным показаниям. В остальных случаях следует учитывать их безопасность при беременности и в период грудного вскармливания [39].

В тяжелых случаях заболевания по данным ВОЗ единственным препаратом, показавшим свою эффективность, является дексаметазон. Дексаметазон — это препарат с противовоспалительным и иммунодепрессивным действием, использующийся с 1960-х годов. Обычно его применяют для лечения аутоиммунных заболеваний — например, волчанки; популярность он получил и как допинг для набора мышечной массы в бодибилдинге.

Назначение дексаметазона позволило сократить смертность на одну треть среди пациентов на искусственной вентиляции легких и на одну пятую среди пациентов, нуждающихся в кислородотерапии. Препаратом организация называла «сравнительно безопасным», отмечая, однако, что по соотношению польза/риск он все же скорее применим для помощи больным в тяжелой форме, чем в средней и легкой. Директор Института пульмонологии при больнице Ассута (Ашдод) Даниэль Старобин указывал, что применение дексаметазона в легких случаях COVID-19 или для профилактики скорее нанесет вред пациенту.

Дексаметазон использовался в лечении президента США Дональда Трампа. Вместе с ним, однако, президенту давали и ремдесивир.

Профилактика коронавирусной инфекции. Специфическая профилактика. Процесс разработки вакцин против SARS-CoV-2 был запущен сразу после того, как был полностью расшифрован геном вируса. В мире идет активная работа над множеством вакцин, перспективных против COVID-19. В настоящее время известно о 115 экспериментальных разработках вакцин, из которых 83 кандидатных вакцинных препарата по данным ВОЗ находятся в стадии активной разработки (77 разработанных прототипов вакцин на стадии доклинических испытаний, 6 прототипов на стадии клинических исследований на добровольцах).

В Российской Федерации 11.08.2020 г. зарегистрирована комбинированная векторная вакцина для профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 у взрослых лиц от 18 до 60 лет (Гам-КОВИД-Вак), индуцирующая формирование гуморального и клеточного иммунитета в отношении SARS-CoV-2.

Вакцина получена биотехнологическим путем, при котором вирус SARS-CoV-2 не используется. Препарат состоит из двух компонентов: рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент I) и рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 5 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент II).

Вакцинацию проводят в два этапа: вначале вводят компонент I в дозе 0,5 мл, затем через 3 недели компонент II в дозе 0,5 мл. Препарат вводят внутримышечно в верхнюю треть наружной поверхности плеча, а при невозможности — в латеральную широкую мышцу бедра.

Приоритетной вакцинации против COVID-19, подлежат следующие контингенты: 1. Работники медицинских организаций (все сотрудники), образовательных организаций, полиции, общественного транспорта, торговли, органов социальной защиты населения, предприятий общественного питания, других организаций, работа которых связана с непосредственным контактом с большим количеством людей (гостиниц, парикмахерских, химчисток, банков, охранных



предприятий и других); 2. Обучающиеся в организациях среднего и высшего профессионального образования; лица, подлежащие призыву на военную службу.

В многочисленных исследованиях показано, что более 80% вируснейтрализующих антител направлены к рецептор-связывающему домену (RBD) S-белка SARS-CoV-2. При оценке напряженности поствакцинального протективного иммунитета методом иммуноферментного анализа рекомендуется определение антител к рецептор-связывающему домену (анти-RBD антител).

На сегодняшний день вакцина от коронавируса в России разрабатывается в нескольких специализированных научных центрах: Новосибирском ГНЦ «Вектор», Санкт-Петербургском НИИ вакцин и сывороток, ФМБА (Федеральным медико-биологическим агентством), биотехнологической компанией BIOCAD, филиалом «Медгамал» НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи и др. Эти компании имеют современные биотехнологии и технологические платформы, на основе которых и ведутся научные исследования. Как известно, Россия нашла одной из первых решение создания вакцины против вируса Эбола.

Массовая вакцинация – это единственный эффективный способ остановить пандемию и альтернативы ей не существует. Позволить человеческой популяции приобрести коллективный иммунитет естественным путем означает, что COVID-19 должны переболеть более 75-80 % всех людей, после чего коэффициент передачи инфекции снизится до уровней, при которых пандемия прекратится самостоятельно.

Неспецифическая профилактика представляет собой мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции, и проводится в отношении источника инфекции (больного человека), механизма передачи возбудителя инфекции, а также потенциально восприимчивого контингента (защита лиц, находящихся и/или находившихся в контакте с больным человеком).

Мероприятия в отношении источника инфекции: Ранняя диагностика и активное выявление инфицированных, в том числе с бессимптомными формами; Изоляция больных и лиц с подозрением на заболевание; назначение этиотропной терапии.

Мероприятия, направленные на механизм передачи возбудителя инфекции: Соблюдение режима самоизоляции; Соблюдение правил личной гигиены (мыть руки с мылом, использовать одноразовые салфетки при чихании и кашле, прикасаться к лицу только чистыми салфетками или вымытыми руками); Использование одноразовых медицинских масок, которые должны меняться каждые 2 ч; Использование СИЗ для медработников; Проведение дезинфекционных мероприятий; Обеззараживание и уничтожение медицинских отходов класса В; Транспортировка больных специальным транспортом.

Мероприятия, направленные на восприимчивый контингент: Элиминационная терапия, представляющая собой орошение слизистой оболочки полости носа изотоническим раствором хлорида натрия, обеспечивает снижение числа как вирусных, так бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний; Использование лекарственных средств для местного применения, обладающих барьерными функциями; Своевременное обращение пациента в медицинские организации в случае появления симптомов ОРВИ является одним из ключевых факторов профилактики осложнений и распространения инфекции.

Для медикаментозной профилактики COVID-19 у взрослых возможно назначение рекомбинантного ИФН- $\alpha$  интраназально (капли или спрей) или умифеновира.

#### *Список литературы / References:*

1. Amawi H, Abu Deiab GI, Aljabali AA, Dua K, Tambuwala MM. COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. *TherDeliv.* 2020;11(4):245-268. doi:10.4155/tde-2020-0035
2. Artika IM, Dewantari AK, Wiyatno A. Molecular biology of coronaviruses: current knowledge. *Heliyon.* 2020;6(8):e04743. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e04743
3. Chen B, Tian EK, He B, et al. Overview of lethal human coronaviruses. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):89. Published 2020 Jun 10. doi:10.1038/s41392-020-0190-2
4. Acter T, Uddin N, Das J, Akhter A, Choudhury TR, Kim S. Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A global health emergency. *SciTotalEnviron.* 2020;730:138996. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138996
5. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses.* 2020;12(2):135. Published 2020 Jan 24. doi:10.3390/v12020135
6. Rodriguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Sah R, Paniz-Mondolfi A, Pagliano P, Esposito S. History is repeating itself: Probable zoonotic spillover as the cause of the 2019 novel Coronavirus Epidemic. *Infez Med.* 2020;28(1):3-5. PMID: 32009128.
7. The Johns Hopkins Coronavirus Resource Center (CRC) <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
8. Lai CC, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Ko WC, Hsueh PR. Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(4):105946. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105946
9. Земцов СП, Бабуринов ВЛ. Коронавирус в регионах России: особенности и последствия

- распространения // Государственная служба. 2020;2(124). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/koronavirus-v-regionah-rossii-osobennosti-i-posledstviya-rasprostraneniya> (дата обращения: 21.10.2020).
10. KinrossPete, SuetensCarl, GomesDiasJoana, Alexakis Leonidas, WijermansAriana, ColzaniEdoardo, Monnet Dominique L., European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Public Health Emergency Team. Rapidly increasing cumulative incidence of coronavirus disease (COVID-19) in the European Union/European Economic Area and the United Kingdom, 1 January to 15 March 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(11):pii=2000285. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000285>
  11. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323(18):1775–1776. doi:10.1001/jama.2020.4683
  12. Statista. Coronavirus (COVID-19) death rate in countries with confirmed deaths and over 1000 reported cases as of April 3, 2020, by country. Apr 2020. <https://www.statista.com/statistics/1105914/coronavirus-death-rates-worldwide/>.
  13. HoseinpourDehkordi, A, Alizadeh, M, Derakhshan, P, Babazadeh, P, Jahandideh, A. Understanding epidemic data and statistics: A case study of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92:868–882. <https://doi.org/10.1002/jmv.25885>
  14. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 76 WHO: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200405-sitrep-76-covid-19.pdf?sfvrsn=6ecf0977\\_](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200405-sitrep-76-covid-19.pdf?sfvrsn=6ecf0977_)
  15. AbolfazlMollalo, BehzadVahedi, KiaraM.Rivera. GIS-based spatial modeling of COVID-19 incidence rate in the continental United States. *Science of The Total Environment.* Volume 728, 1 August 2020, 1388841 August 2020, 138884
  16. Weinberger DM, Chen J, Cohen T, et al. Estimation of Excess Deaths Associated With the COVID-19 Pandemic in the United States, March to May 2020. *JAMA Intern Med.* 2020;180(10):1336–1344. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3391
  17. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 132 Data as received by WHO from national authorities by 10:00 CEST, 31 May 2020 [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200531-covid-19-sitrep-132.pdf?sfvrsn=d9c2eaf\\_](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200531-covid-19-sitrep-132.pdf?sfvrsn=d9c2eaf_)
  18. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;98(1):115094. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094
  19. Земцов СП., Бабурин ВЛ. Covid-19: пространственная динамика и факторы распространения по регионам России. *Известия Российской академии наук. Серия географическая.* 2020;4:485-505.
  20. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 152 Data as received by WHO from national authorities by 10:00 CEST, 20 June 2020 [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200620-covid-19-sitrep-152.pdf?sfvrsn=83aff8ee\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200620-covid-19-sitrep-152.pdf?sfvrsn=83aff8ee_4)
  21. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 208 Data as received by WHO from national authorities by 10:00 CEST, 15 August 2020 [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200815-covid-19-sitrep-208.pdf?sfvrsn=9dc4e959\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200815-covid-19-sitrep-208.pdf?sfvrsn=9dc4e959_2)
  22. Robert Koch-Institut: COVID-19- Dashboard <https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4>
  23. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update Data as received by WHO from national authorities, as of 10am CEST 23 August 2020 [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200824-weekly-epi-update.pdf?sfvrsn=806986d1\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200824-weekly-epi-update.pdf?sfvrsn=806986d1_4)
  24. Coronavirus disease (COVID-19) Data as received by WHO from national authorities, as of 27 September 2020, 10 am CEST: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200928-weekly-epi-update.pdf?sfvrsn=9e354665\\_6](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200928-weekly-epi-update.pdf?sfvrsn=9e354665_6)
  25. Centers for disease Control and Prevention (CDC COVID DATA TRACKER) Maps, charts, and data [https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#trends\\_dailytrendscases](https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#trends_dailytrendscases)
  26. С т о п К о р о н а в и р у с . Р Ф <https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai>
  27. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Oct 6]. *Nat Rev Microbiol.* 2020;1–14. doi:10.1038/s41579-020-00459-7.
  28. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):543–558. doi:10.1038/s41569-020-0413-9
  29. Hu TY, Lee JZ, Asirvatham SJ. Cardiovascular Considerations in Coronavirus Disease 2019 with a Special Focus on Arrhythmia. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2020;11(8):4191–4198. Published 2020 Aug 15. doi:10.19102/icrm.2020.110804
  30. Guadarrama-Ortiz P, Choreño-Parra JA, Sánchez-Martínez CM, Pacheco-Sánchez FJ, Rodríguez-Nava AI, García-Quintero G. Neurological Aspects of SARS-CoV-2 Infection: Mechanisms and Manifestations. *Front Neurol.* 2020;11:1039. Published 2020 Sep 4. doi:10.3389/fneur.2020.01039

31. Labò N, Ohnuki H, Tosato G. Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Cells*. 2020;9(7):1583. Published 2020 Jun 30. doi:10.3390/cells9071583
32. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):231. Published 2020 Aug 6. doi:10.1186/s12974-020-01896-0
33. Клинико-патогенетические особенности церебрального инсульта у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Андреев ВВ, Подунов АЮ, Лапин ДС, Гиляева ЗЛ, Никифорова ЕН, Голиков КВ, Руденко ДИ. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(75):46–56.
34. Кардиальное повреждение у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Потешкина НГ, Лысенко М.А., Ковалевская Е.А., Фомина Д.С., Самсонова ИВ, Паршин ВВ, Манченко ОВ, Евсюков ОЮ. *Arterial Hypertension*. 2020;26(3):277–287.
35. Фульминантный миокардит как осложнение COVID-19-ассоциированной инфекции. Никогосян АР, Пчеляков ИМ, Никогосян НР, Маннакова ЭТ. В сборнике: медицина и здравоохранение в современном обществе. сборник статей II Международной научно-практической конференции. Пенза, 2020;33 – 36.
36. Майчук ДЮ, Атлас СН, Лошкарева АО. Глазные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):118 – 123.
37. Wu J, Deng W, Li S, Yang X. Advances in research on ACE2 as a receptor for 2019-nCoV [published online ahead of print, 2020 Aug 11]. *Cell Mol Life Sci*. 2020;1–14. doi:10.1007/s00018-020-03611-x
38. Dong M, Zhang J, Ma X, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Aug 24]. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110678. doi:10.1016/j.biopha.2020.110678
39. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020)

## ТҮЙІН

В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, В. С. Беляев,  
Н. М. Стулов, Э. О. Григорьянц

### РЕСЕЙ ФЕДЕРАЦИЯСЫНДАҒЫ COVID-19 ЖАҢА КОРОНАВИРУС ТУДЫРҒАН ПАНДЕМИЯНЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Тверь мемлекеттік медицина университеті, Тверь,  
Ресей

**Мақсаты:** 2019 жылы пандемияға алып келген SARS-CoV-2 коронавирусының жаңа түрінен туындаған коронавирустық инфекцияның алдын алу мен емдеудің микробиологиялық, эпидемиологиялық, патогенетикалық және жалпы клиникалық аспектілерін талдау болды.

«COVID-19 Коронавирустық инфекциясы» бөлімінде таксономия және Coronaviridae отбасы мүшелерінің құрылымы, атап айтқанда SARS-CoV-2 туралы мәліметтер көрсетілген. Ресей Федерациясында, сондай-ақ басқа елдерде Covid-19 ауруы мен өлімінің құрылымы талданды. Басқа эпидемиологиялық сипаттамалар сипатталған: инфекцияның және қауіп тобының ерекшеліктері. SARS-CoV-2 инфекциясының клиникалық ерекшеліктері, ең алдымен, ауру ағымының формалары анықталды. Коронавирустық инфекцияның ерекшелігі, ең көп таралған белгілердің

## SUMMARY

V.M. Chervinets, Yu.V.Chervinets, V.S. Belyaev,  
N.M. Stulov, E.O.Grigoryants

### FEATURES OF THE PANDEMIC CAUSED BY THE NEW CORONAVIRUS COVID-19 IN THE RUSSIAN FEDERATION

Tver State Medical University, Tver, Russia

The article analyzes the microbiological, epidemiological, pathogenetic and general clinical aspects of prevention and treatment of coronavirus infection caused by a new type of coronavirus SARS-CoV-2, which caused an outbreak of the disease, which the WHO called COVID-19, in 2019. The further spread of SARS-CoV-2 led to a large number of deaths in the world, and also caused serious economic damage to various countries. The section “Coronavirus Infection COVID-19” provides information on the taxonomy and structure of members of the Coronaviridae family, in particular, SARS-CoV-2. The structure of the incidence and mortality of COVID-19 in the Russian Federation for various time periods, as well as in other countries, was also analyzed. Other epidemiological characteristics are also described: features of infection and risk groups. The clinical features of the course of SARS-CoV-2 infection are highlighted, first of all, the form of the course of the disease. The specificity for

пайда болу жиілігі және олардың ауырлығы, сондай-ақ осы белгілердің көрінуіндегі патогенетикалық механизмдердің рөлі бағаланды.

Мақалада COVID-19 патогенезіне, сондай-ақ патологиялық мәліметтерге негізделген асқынулардың әртүрлі түрлері қарастырылған. Мақалада коронавирустық инфекцияны этиотропты емдеу тәсілдері сипатталған, нақты терапияның болжамды механизмдері сипатталған және оның тиімділігі дәлелдемелер тұрғысынан бағаланған. Нақты және спецификалық емес алдын-алу ережелері сипатталған. Спецификалық профилактика, ең алдымен, қазіргі уақытта клиникалық сынақтар сатысында тұрған вакцинация контекстінде қаралады. Вакцинаны жасау және COVID-19 вакцинациясын жүргізу ерекшеліктері қарастырылады. «Спецификалық емес профилактика» бөлімінде коронавирустық инфекцияның алдын алуда жеке қорғаныс құралдарының рөлі атап өтілді.

**Негізгі сөздер:** covid-19 пандемиясы, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, емдеу, алдын-алу.

coronavirus infection, the frequency of occurrence of the most common symptoms and their severity, as well as the role of pathogenetic mechanisms in the manifestation of these symptoms were evaluated. The article discusses various types of complications, based on the pathogenesis of COVID-19, as well as pathological data. The article also describes the approaches to the etiotropic treatment of coronavirus infection, describes the proposed mechanisms of action of specific therapy and assesses its effectiveness in terms of evidence. The rules for both specific and non-specific prophylaxis are described. Specific prevention is considered primarily in the context of vaccination, which is currently in the clinical trial phase. The features of vaccine development and vaccination against COVID-19 are considered. The section “non-specific prevention” emphasizes the role of personal protective equipment in preventing infection with coronavirus infection

**Keywords:** COVID-19 pandemic, epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, diagnostic, treatment, prevention.

УДК 616.9-07:578.834.1

МРПТИ 76.29.50,34.25.39

S.S. Kurmangaliyeva, R.N. Zhanamanova, A.K. Turdalina, Sh. Kuttykozha

## A REVIEW ARTICLE: GRASP INTO THE GROUP OF CORONAVIRUSES IN VIEW OF PREVIOUS OUTBREAKS

West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

Coronaviruses (CoV) are single-stranded enveloped viruses with “plus” RNA, with genome sizes between 25 and 32 thousand nucleotides causing bird and animal pulmonary and intestinal diseases. Following the 2002 Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV (SARS-CoV) epidemic, CoVs have become a global health issue. With the advent of the Middle East Respiratory Syndrome-CoV (MERS-CoV) outbreak in 2012, the continuous development of coronaviruses has been further underlined. In the meantime, the number of cases has escalated. In addition to thousands of other nations, hundreds of thousands of incidents along with several thousand deaths in China alone were recorded by the end of February 2020. In review, we focus on reports of viral infections caused by a coronavirus, potential natural pathogen pools, and infection transmission mechanisms, certain etiological agent properties of the disease, pathogen diagnostic methods and pathogen detection procedures and general analysis of the coronavirus group’s role in the etiology. The development of human CoV breakouts does not only rely on how viruses develop, as well as on how successful treatment and prevention approaches are implemented to counter this on-going threat.

**Keywords:** coronavirus, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, agent reservoir, mechanism of transmission, phylogenetic analysis.

**Introduction.** Coronaviruses (CoVs) had been brought to light in the 1960s and were classified as Coronaviridae, the largest family within the Nidovirales order. The Coronaviridae family comprises two subfamilies: Orthocoronavirinae and Torovirinae subfamily. Subfamily Orthocoronavirinae has four types: alphacoronavirus, deltacoronavirus, betacoronavirus and gammacoronavirus. Generally, CoVs are harbored in birds and mammals and are common in camels, livestock, large dogs, bats and many other animals [1,4]. In mammals mostly alpha

and betacoronaviruses are transmitted, especially bats. Gammacoronaviruses mainly infect particular mammalian and avian species, meanwhile deltacoronaviruses infect birds and mammals (Figure 1) [2]. Animal CoVs are known to produce major animal diseases and might be liable for financial losses in domestic animals and birds [3,5]. These animal CoVs include transmissible gastroenteritis virus (TGEV), porcine epidemic diarrhea virus (PEDV), and more lately, swine acute diarrhea syndrome-CoV (SADS-CoV). Even though uncommon, animal CoVs capable to

infect humans and therefore can disseminate infection through human-to-human transmission [6,7].

The very first CoVs found were Infectious Bronchitis Viruses (IBVs) causing respiratory disease in chickens and human CoVs, human CoV-229E (HCoV-229E) and CoV-OC43 (HCoV-OC43) causing the common cold [8,9]. Since the emergence of HCoV-229E and HCoV-OC43, several other HCoVs have been found, such as the 2002 Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV (SARS-CoV), 2004 HCoV-NL63, 2005 HCoV-HKU1, 2012 Middle East Respiratory Syndrome-CoV (MERS-CoV) [6].

The outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in 2002 and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) in 2012 demonstrated the lethality of coronaviruses when they cross the species barrier and infect humans. SARS-CoV and MERS-CoV all belong to  $\beta$ -coronavirus [9,10]. People with terminal viral pneumonia have been reported in Wuhan City, China, in December 2019. Sequencing these patients virus has identified a novel CoV as the cause of this respiratory disease. Recently, the World Health Organization (WHO) named SARS-CoV-2 the 2019 novel CoV virus (2019-nCoV). SARS-CoV-2 disease has been named COVID-19. CoVs were regarded as nuisances before 2002 although not as significant viruses [6]. The situation has changed since 2002-2003 when SARS-CoV emerged, which caused severe illness and deaths. Disparate to different CoVs cause minor respiratory symptoms, SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 are correlated with extreme respiratory disorders and apparent human-to-human transmission [6]. As far as its emergence, the SARS-CoV-2 has attracted worthy world attention. Attempts are currently ongoing to control this new CoV outbreak.

Coronaviruses are spherical positive single-stranded RNA viruses identified by spike proteins projection on the surface of virion [11]. The spherical morphology of the viral particle collectively with the spike projections caused the call coronavirus from the Latin word corona which means crown, because of the arrival of the virus as a royal crown under the electron microscope [12]. CoVs belong to the group of enveloped viruses (envelope is a lipid bilayer acquired from the infected host cell membrane) with the

virus structure composed mostly of structural proteins such as spike (S), membrane (M), envelope (E), and nucleocapsid (N) proteins, and hemagglutinin-esterase (HE) protein in certain betacoronaviruses [13]. The S, M, and E proteins are “ingrained” in the viral envelope; however, N protein interacts with the viral RNA and is located in the core of the viral particle, forming the nucleocapsid [12,13]. The S protein is a densely glycosylated protein that assembles homotrimeric spikes at the surface of the viral particle and mediates viral access into host cells [16]. In a few CoVs, every monomer of the homotrimeric S protein remains as subunits (S1 and S2) inside the viral particle as a result of cleavage of S protein by host furin-like proteases at a particular stage in viral replication [14]. Notwithstanding, different CoVs including SARS-CoV, S protein forms S1 and S2 domain names, stays intact on viral particles, and only inner endocytic vesicles are cleaved for the duration of viral entry [14,15]. The M protein takes the central role in the virion shape. It present in considerable portions than another protein within the viral particle, compared to the E protein that tends to be in moderate quantities in the virion structure [14]. The difference in quantity may be additionally in consequence of the matter that M protein defines the virus form and is imperative together with E protein in the virus structure assemble management and in the formation of mature viral envelopes [22]. Furthermore, the E protein plays the main part in the launch of viral debris from host cells and accompanying to various functions [15]. The N protein binds the coronavirus RNA and packages it into the viral particle in the meantime of viral encounters [16]. As mentioned earlier, it appears on the surface of some betacoronaviruses. That is a hemagglutinin just like influenza virus hemagglutinin (binds sialic acid on host cellular-surface glycoproteins) and possesses acetyl-esterase pastime [16,17]. He traits could also complement entry and pathogenesis of the virus that enclose alike protein of their viral shape.

The emergence of first major coronavirus outbreak 2002-2004. Severe acute respiratory syndrome (SARS) caused by virus SARS-CoV appeared in November 2002 causing the first big outbreak in South China [23]. The sort of convergence probably resulted in the course of late 2002

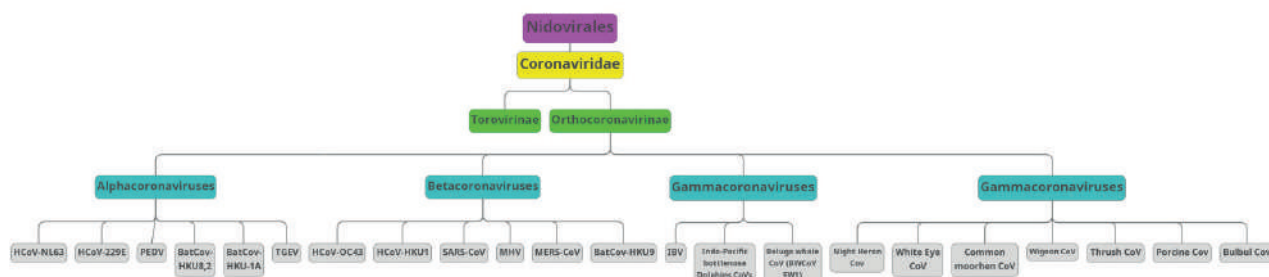


Figure 1. Classification of different types of coronaviruses within the family Coronaviridae, subfamily Orthocoronavirinae, and the respective genera: alpha-, beta-, gamma-, and deltacoronaviruses.

in southern China, wherein traders and farmers captured a group of wild mammals from their natural environments to neighborhood markets and sold slaughtered and alive animals for the human intake [18]. Numerous species of those mammals certainly carried a coronavirus resembling SCoV [19]. The probability of a human being exposed to the virus is reasonably excessive considering the crowded and comparatively unsanitary situations of these markets taken into account. As a consequence, SARS emerged within the southern Chinese province of Guangdong at the end of 2002. Initial symptoms were flu-like symptoms consisting of muscle pain, fever, lethargy, and nonspecific symptoms. The only symptom common to all patients appeared to be a fever above 38 °C [18, 22]. The index case, retrospectively determined on 16 November, took place inside the town of Foshan; by mid-December, SARS had emerged in diverse provincial cities [18]. On January 21, 2003, the expert group draws a conclusion that the infection had been atypical pneumonia supposedly caused by a viral agent [22, 23]. The team recommended measures for the prevention and treatment of infection and suggested that a case reporting system be set up to monitor the disease [23]. Unfortunately, the reporting of these findings coincided with the Chinese New Year's holiday. This compounded the problem of early disease prevention in two ways: the study did not receive sufficient attention from health authorities, and the potential outbreak development was greatly increased by trips that frequently follow the New Year celebration. Furthermore, awareness of the exact etiology of SARS by the medical community was significantly delayed by the February announcement by a senior scientist at the Chinese Center for Disease Control that he suspected Chlamydia was an infectious agent— a commonly a generally understood bacterial agent that did not justify elevated concern or investigation [21,25]. Despite the fact Chinese officials acknowledged the emergence of SARS in their country later, they kept the policy of downplaying the scale and severity of the epidemic [22]. Thus the WHO team, located in Beijing on April 16 to had to take the unusual step of publicly expressing “serious concern regarding inadequate reporting” of SARS cases [22]. The first hyper-or super-case of SARS occurred in Guangzhou City on 31 January. The patient was transferred between three hospitals and an estimated 200 people were infected, many of the hospital workers [22]. As all these events revealed to the international public health community, it began receiving news of the outbreak through e-mails, internet chat rooms, and local media outlets, which were widely published through electronic reporting systems including the Global Public Health Intelligence Network (GPHIN) and Pro-MED mail. Based on this data, the WHO questioned the Chinese Government on 10 February and received a proper response on the second day describing an outbreak of the acute respiratory syndrome involving more than 305 cases and five deaths in Guangdong Province [23]. Residents of the Amoy Gardens

apartment towers in Hong Kong suffered some of the most serious SARS symptoms during an outbreak at the end of March that affected more than 300 people [21, 20]. Instead of the conventional route of transmission by respiratory droplets, the SARS-Cov is assumed to have spread through aerosolized fecal matter through the internal sewer system of the apartment complex [22]. As a result, the Hong Kong health authorities issued an unprecedented quarantine order on 31 March to stop the spread of SARS on the island, requiring some residents of the housing complex to isolate themselves inside apartments till midnight on 9 April (10 days later) [23]. Epidemiological investigations uncovered the fact that the dissemination of SCoV outside of China started on February 21, 2003, when 12 people living at the Metropole Hotel, Hong Kong contracted SCoV from an infected symptomatic physician at Zhongshan University [23]. Subsequently, these 12 people carried the infection to Singapore, Vietnam, Canada, Ireland and the United States— initiating chains of infection in all of these countries, except Ireland [23,24]. Eventually, there were reported multiple cases of infection in countries undertaking preventive measures. As you can see time periods between transmission and the first ill person tend to be no more than 15 days and have a trend to accelerate. Aside from that, the growth of cases number was probably irregular in light of transmission, requiring low hygiene and a host with a relatively vulnerable immune system. The WHO estimated that most of the more than 8,000 probable cases of SARS worldwide originated with a single super spreader [24]. Required to note that, the primary route of transmission for SARS is the contact of the mucous membranes with respiratory droplets or fomites, though exclusively diarrhea common to people with SARS launched the initial fecal-oral route mode of transmission [23].

The second coronavirus outbreak 2012. Middle East respiratory coronavirus syndrome (MERS-CoV) is an anthroozoonotic human viral pathogen endemic to the Middle East [27-29]. A lung tissue analysis of a died 60-year-old patient of respiratory failure in Jeddah, Saudi Arabia, was found in 2012[30]. MERS persisted in the focus of global public health officials due to repeated nosocomial and public outbreaks and their association with serious conditions and high mortality [27–29]. Periodic erratic cases, group clusters, and nosocomial MERS-CoV outbreaks have tended to arise in Saudi Arabia. MERS cases outside the Middle East were registered across several continents and related to travelers from the Middle East [27]. Outbreaks of MERS-CoV infection contribute to nearly 40% of MERS-CoV cases worldwide [29]. Broad health-related outbreaks of MERS-CoV have occurred in Saudi Arabia, the United Arab Emirates and the Republic of Korea [31-34]. Between June and July 2015, MERS-CoV triggered the biggest epidemic outside the Arabian Peninsula in the Republic of Korea, culminating in 186 reported MERS cases and 38 deaths [32–34]. It took place when a Korean tourist returning from a trip to Qatar, the

Emirates (UAE), Saudi Arabia and Bahrain got infected with respiratory disease and attended some hospitals until being officially hospitalized with MERS-CoV infection on 20 May 2015 at the Samsung Medical Center [32–34]. This resulted in 186 people, including 25 health care workers (HCWs), being infected with MERS-CoV [32–34]. The outbreak clearly showed the risk of the MERS- epidemic, which has spread from person to person. The precise model of transmission of MERS-CoV to humans has still not been precisely established. Epidemiological, gene expression and allele frequencies studies have found that dromedary camels seem to be the major intermediate reservoirs of MERS-CoV [35–37]. Camels are presumed to be intermediate host species for MERS-CoV, even though the original source and mode of transmission for many primary MERS cases remains unknown. MERS-antibodies were found in serum and milk obtained from 33 camels in Qatar in April 2014 [36]. MERS-CoV endures for an extended time period in camel's milk but a viable virus becomes undetectable after pasteurization at 63C for 30 minutes [38]. MERS-CoV was identified in camels from Kenya; 792 of the 1163 camels examined had an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of which 11 camel nasal swabs were positive for MERS-CoV due to quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RTC) [39]. The primary cause of human MERS-CoV infection remains an open question. No conclusive data are available on the epidemiological relation between human MERS-CoV infections and bats. Only one fragment of MERS-CoV, closely resembles a human isolate of MERS-CoV, was observed in a study including more than 1000 samples from Taphozousbats [40]. Phylogenetic analysis of MERS-related CoV reported from a *Neoromiciacapensis* bat collected in South Africa confirms the assumption that bats are an evolutionary source of MERS-CoV nevertheless not a zoonotic reservoir [41]. To date, no established human-to-human reservoir has been reported. The transmission of MERS-CoV is known to be irregular; it frequently occurs only in the hospital, and in family conditions, with continuous and direct contact [41]. According to one of the MERS-CoV studies with infected patients the frequency of transmission was approximately 3% [42]. Based on it, 26 positively indexed patients (antibody positive or RNA) managed to infect only 14 out of 280 contacts [42]. Multiple researches indicated that perhaps the virus was not self-sustaining, as it was during the local MERS-CoV outbreak, which was not rapidly spread to further than a single human being and was documented in the majority of human-related cases [46]. Serological testing and thorough analysis of those possibly exposed to patients revealed that there were no secondary infections [46]. Although at least 18 cases of asymptomatic MERS-CoV infections have been identified in health care workers, the role of these subclinical cases in the transmission of infection has been shown to be uncertain [46]. Symptoms, clinical anomalies, and laboratory correlated with MERS-CoV

infection are not distinctive to MERS and similar to other respiratory tract infections (RTIs) [46–49]. The clinical manifestations of MERS-CoV infection range from asymptomatic infection to mild, moderate, and severe disease, often complicated by severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), septic shock, and multi-organ failure. The incubation period ranges from 2 to 14 days. Mild cases described by low-grade fever, runny nose, chills, dry cough, sometimes myalgia and sore throat. A certain percentage of patients are likely to have gastrointestinal symptoms like diarrhea, nausea, and vomiting. Fever may be absent in up to 15% of hospitalized cases. Laboratory abnormalities include cytopenias and elevated transaminases [46]. Cases of coinfections with other bacterial pathogens and respiratory viruses were reported [45]. About half of MERS cases may occur with acute kidney injury and one-third of seriously ill patients have gastrointestinal symptoms [48]. A case study of 660 MERS patients in Saudi Arabia since December 2, 2014 till November 12, 2016 has found that 3-day, 30-day and overall mortality was 13.8%, 28.3% and 29.8% respectively [48]. Patients over 60 had a higher 45.2% mortality rate from their infections than younger patients 20% [31]. Patients with preexisting medical comorbidities used to have a fulminant course of disease and elevated mortality rates [48]. Factors related to poor treatment results (severe illness or death) hospital patients with MERS typically involve old age, male gender, comorbid pre-existing conditions (such as obesity, diabetes mellitus, heart and lung disease, and immunocompromised conditions), low serum albumin, accompanying infections, and positive plasma MERS-CoV RNA [46–51].

SARS-CoV, MERS-CoV and newly discovered SARS-CoV-2 differences and similarities. SARS-CoV is capable to infect type II pneumocytes, unciliated bronchial epithelial cells to cause such symptoms as shortness of breath, fever, cough, and the most importantly severe complications of lungs, kidneys [12,37]. Pneumonia and kidney failure are the most common of them [12,37]. The duration SARS-CoV incubation period was estimated to range from 2 to 10 days, up to 14 days [61]. Multiple types of research have shown that bats harbor CoVs that are ancestral to SARS-CoV [62]. Civets and raccoon dogs living at the Chinese local market had been shown to harbor SARS-like CoVs [63]. The presence of SARS-related CoVs in small animals and bats at retail markets may confirm an interspecies transmission from bats to small animals and finally to humans (Figure 2). Research in bats from numerous regions of China has identified distinct SARS-CoVs [64]. The previous findings probably indicate the fact that SARS-CoV was circulating in bats for a long term before genetically mutating and leaping to humans. As far as ACE2 was recognized as the receptor for SARS-CoV, it is not of a sudden that SARS-CoV has changed its structure to bind human ACE2 and efficaciously infect human cells [65]. This type of mutation altered a series of amino acid

shifts in the RBD of S protein viruses circulating in bats [65]. Thus, it could be concluded that the human-to-human transmission noted during the SARS-CoV epidemic is ascribed to the quality of SARS-CoV to alter its S protein (generally RBD) to expeditiously bind to human receptor ACE2 and be able infect airway epithelia (Figure 2).

MERS-CoV discovered in 2012 as a new coronavirus inducing a severe respiratory disease in Saudi Arabia [52]. Alike to SARS-CoV, MERS-CoV infects unciliated bronchial epithelial cells and 6 of 15 type II pneumocytes and causes severe illness of the respiratory tract. The incubation period of MERS-CoV is quite similar to SARS-CoV and ranges from 3 to 15 days [59]. Since 2012, 862 of 2506 infected cases in 27 countries have died, which is a 35% fatality rate, three times higher than the previous SARS-CoV outbreak [60]. Nonetheless, opposite to SARS-CoV, human-to-human transmission of MERS-CoV is very improbable and was not conclusively confirmed besides the cases in health care settings, where very close contact with infected patients took place [60]. MERS-related CoVs (MERSr-CoVs) were detected in bats, suggesting a similar potential of bat origin [61, 62]. MERS-CoV was transmitted to humans from dromedary camels [63]. Researches as well had shown that camel MERS-CoV strains are almost identical to human MERS-CoV strains [64]. It can be assumed that MERS-CoV existed in infected camels at least for 30 years till antibodies to MERS-CoV were finally detected in samples that were collected from camels in 1983 [65]. Sequence analyzes have shown that MERSr-CoV's RBDs share only a 60–70% sequence identity with that of MERS-CoV's human and camel [65,66]. Nearly identical to the adaptation of SARS-CoV to a human host, MERSr-CoVs circulated in bats had to incur a number of amino acid changes in the RBD of S protein in order to fully develop and successfully affect camels and humans (Figure 2) [67]. Amino acid alterations in MERSr-CoV's RBD have contributed to the development

of MERS-CoV strains capable of binding to human DPP4 with sufficient affinity to infect humans and have caused the 2012 outbreak (Figure 2). As were mentioned formerly in multiple scientific pieces of research, the SARS-CoV-2 was isolated and sequenced from patients that showed symptoms of respiratory illness and pneumonia in Wuhan, China during December 2019. SARS-CoV-2 is the third identified human CoV causing severe respiratory illness with identical symptoms and incubation period resembling SARS-CoV and MERS-CoV infections [68, 71]. Since December 2019, SARS-CoV-2 epidemic rate has been rising in China and worldwide [69,72]. According to the last date, human-to-human transmission has been affirmed [72]. Initial cases of SARS-CoV-2 infections were somehow connected to the Huanan Seafood Market in Wuhan, in the Hubei province of China [70, 71]. A number of non-aquatic animals such as birds, snakes, marmots, bats, and rabbits have been sold in this market [71]. Genetic analysis of viral samples from patients with SARS-CoV-2 infections unveiled that SARS-CoV-2 is a betacoronavirus with an 88% sequencing identity for two MERSr-CoV bats: 79% identity to SARS-CoV and only 50% identity to MERS-CoV [72]. Previous studies imply that SARS-CoV-2 is a new virus that is substantially different from SARS-CoV and MERS-CoV but still most possibly derived from bats, closely related to SARS-CoV and MERS-CoV [72]. The other recent report proved that SARS-CoV-2 was noticeably clustered with a bat-like SARS-like CoV sequence isolated in 2015[69]. The existence of a SARS-CoV-2 intermediate host for has not been verified up to date (Figure 2). To the date, the fatality of SARS-CoV-2 seems to be less than that observed in SARS-CoV and MERS-CoV infections. Initial clinical features of SARS are nonspecific [73]. Dry cough is common, although other symptoms of upper respiratory tract infection are unusual [73]. Physical signs on chest examination are minimal [73]. Laboratory tests often

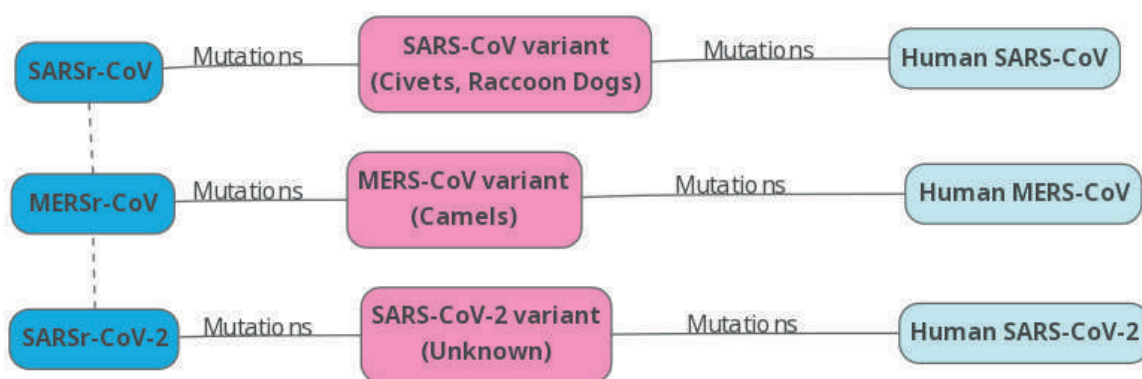


Figure 2. Origin and evolution of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 in various hosts. Each of the viruses initially resided in bats as CoV-related viruses before obtaining mutations for adaptation to intermediate hosts and humans



show lymphopenia, mild thrombocytopenia, and elevated liver enzymes [73]. Hence, early stage SARS could be difficult to differentiate from several other viral infections, and diagnostic postponements will contribute to the rise of the epidemic. Early diagnosis is based on a history of potential SARS exposure. Clinicians must maintain a high index of suspicion and be familiar with the rapidly changing epidemiology of this infection. That being said, as new cases are confirmed daily as we write this review, the fatality of this virus may continue to change and will not be appropriately estimated only after the end of this pandemic. The virus proves to be much more lethal in the elderly or patients with morbidity [70]. Withal, it is vital to note that plenty of undetected possible cases complicate the analyses to be accurately calculated and understand the fatality of this new virus.

Conclusions. RNA virus mutability and human near exponential growth contribute to crescent progression in the appearance of new uncontrollable and more deadly outbreaks. The political, sociological, and economic influence of the coronavirus spread throughout the world. The history of outbreaks evaluated how the world understands and addresses the entire aspect of the epidemic at the national and international levels with the immediate and long-term economic effects of SARS, MERS, and other subgroups. SARS-CoV-2 is another CoV that can assist to a pandemic, if not managed promptly. The current understanding of this virus indicates an intermediate host, which is still not established and is of concern for human transmission. The number of exponentially growing cases of infected to date indicates that human-to-human transmission is very rapid and very effective. Based on the data underlined earlier, it is acceptable to suppose the appearance of the more potent virus in future possessing traits that could not be neglected. Moreover, bold to assume misapplication of quarantine due to economic recession, which is why necessary to create a completely different approach to local and global epidemics. This includes a breakneck production of therapeutics, neutralizing antibodies and vaccines currently playing a significant role in the prevention of the current SARS-CoV-2 outbreak. While it is probable that the future may lead to a more dangerous, destructive type of SARS, it will likely relate to influenza and other infectious diseases, some of which could be deliberately implemented. Recognizing that it would become more difficult to tackle a wide variety of potential microbial hazards individually, public health policymakers are formulating strategies for identifying and responding to all varieties of outbreaks.

#### References

1. Forni, D.; Cagliani, R.; Clerici, M.; Sironi, M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends Microbiol.* 2017, 25, 35–48.
2. Milek, J.; Blicharz-Domanska, K. Coronaviruses in Avian Species-Review with Focus on Epidemiology and Diagnosis in Wild Birds. *J. Vet. Res.* 2018, 62, 249–255.
3. Lim, Y.X.; Ng, Y.L.; Tam, J.P.; Liu, D.X. Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. *Diseases* 2016, 4.
4. Su, S.; Wong, G.; Shi, W.; Liu, J.; Lai, A.C.K.; Zhou, J.; Liu, W.; Bi, Y.; Gao, G.F. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016, 24, 490–502.
5. Zhou, P.; Fan, H.; Lan, T.; Yang, X.L.; Shi, W.F.; Zhang, W.; Zhu, Y.; Zhang, Y.W.; Xie, Q.M.; Mani, S.; et al. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature* 2018, 556, 255–258.
6. Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; Li, X.; Yang, B.; Song, J.; Zhao, X.; Huang, B.; Shi, W.; Lu, R.; et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020.
7. Стомба Л.Ф., Лебедев В.Н., Петров А.А., Ручко В.М., Кулиш В.С., and Борисевич С.В.. «Новый коронавирус, вызывающий заболевание человека» Проблемы особо опасных инфекций, по. 2, 2015, pp. 68-74.
8. Available:<https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-koronavirus-vyzyvayuschiy-zabolevanie-cheloveka> [Accessed 18 March 2020]
9. Milek, J.; Blicharz-Domanska, K. Coronaviruses in Avian Species-Review with Focus on Epidemiology and Diagnosis in Wild Birds. *J. Vet. Res.* 2018, 62, 249–255.
10. Lim, Y.X.; Ng, Y.L.; Tam, J.P.; Liu, D.X. Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. *Diseases* 2016, 4.
11. Fehr, A.R.; Perlman, S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* 2015, 1282, 1–23.
12. Barcena, M.; Oostergetel, G.T.; Bartelink, W.; Faas, F.G.; Verkleij, A.; Rottier, P.J.; Koster, A.J.; Bosch, B.J. Cryo-electron tomography of mouse hepatitis virus: Insights into the structure of the coronavirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106, 582–587.
13. Neuman, B.W.; Adair, B.D.; Yoshioka, C.; Quispe, J.D.; Orca, G.; Kuhn, P.; Milligan, R.A.; Yeager, M.; Buchmeier, M.J. Supramolecular architecture of severe acute respiratory syndrome coronavirus revealed by electron cryomicroscopy. *J. Virol.* 2006, 80, 7918–7928. .
14. Fehr, A.R.; Perlman, S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* 2015, 1282, 1–23.
15. Izaguirre, G. The Proteolytic Regulation of Virus Cell Entry by Furin and Other Proprotein Convertases. *Viruses* 2019, 11, 837.
16. Xiao, X.; Chakraborti, S.; Dimitrov, A.S.; Gramatikoff, K.; Dimitrov, D.S. The SARS-CoV S glycoprotein: Expression and functional characterization. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003, 312, 1159–1164.

17. Hurst, K.R.; Koetzner, C.A.; Masters, P.S. Identification of in vivo-interacting domains of the murine coronavirus nucleocapsid protein. *J. Virol.* 2009, 83, 7221–7234.
18. Chang, C.K.; Sue, S.C.; Yu, T.H.; Hsieh, C.M.; Tsai, C.K.; Chiang, Y.C.; Lee, S.J.; Hsiao, H.H.; Wu, W.J.; Chang, W.L.; et al. Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *J. Biomed. Sci.* 2006, 13, 59–72.
19. Berger A, Drosten CH, Doerr HW, Stürmer M, Preiser W. 2004. Severe acute respiratory syndrome (SARS): paradigm of an emerging viral infection. *Journal of Clinical Virology.* 29(1):13-22.
20. Groneberg DA, Zhang L, Welte T, Zabel P, Chung KF. 2003. Severe acute respiratory syndrome: global initiatives for disease diagnosis. *QJM.* 96(11):845- 52.
21. Lai MM. 2003. SARS virus: the beginning of the unraveling of a new coronavirus. *Journal of Biomedical Science.* 10(6:2):664-75.
22. Lingappa JR, McDonald LC, Simone P, Parashar UD. 2004. Wrestling SARS from uncertainty. *Emerging Infectious Diseases* [serial online]. 10(2).
23. Available at: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/2/03-1032\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/2/03-1032_article) [Accessed 18 March 2020]
24. Peiris JSM, Yuen KY, Osterhaus ADME, Stöhr K. 2003. The severe acute respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine.* 349(25):2431-2441. SARS Expert Committee.
25. SARS in Hong Kong: From Experience to Action. Hong Kong (SAR), China: Hong Kong Government; 2003.
26. Available at: <http://www.sars-expertcom.gov.hk/english/reports/reports.html>. [Accessed 18 March 2020]
27. WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS). 2004. Web Page.
28. Available at: <http://www.who.int/csr/sars/en/>. [Accessed 18 March 2020]
29. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, Li PH, Tan SY, Chang Q, Xie JP, Liu XQ, Xu J, Li DX, Yuen KY, Peiris, Guan Y. 2003. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People’s Republic of China, in February 2003. *Lancet* 362(9393):1353-8.
30. Who.int. 2004. WHO | Summary Of Probable SARS Cases With Onset Of Illness From 1 November 2002 To 31 July 2003.
31. Available at: [https://www.who.int/csr/sars/country/table2004\\_04\\_21/en/](https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/) [Accessed 18 March 2020].
32. WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). 2019.
33. Available at: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>. Accessed June 1, 2019.
34. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 2015; 386(9997):995–1007.
35. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. Middle East Respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2017;376(6):584–94.
36. Alanazi KH, Killerby ME, Biggs HM, et al. Scope and extent of healthcare associated Middle East respiratory syndrome coronavirus transmission during two contemporaneous outbreaks in Riyadh, Saudi Arabia, 2017. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019;40(1):79–88.
37. Oh MD, Choe PG, Oh HS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus super-spreading event involving 81 persons, Korea 2015. *J Korean Med Sci* 2015;30(11):1701–5. The Middle East Respiratory Syndrome 901
38. Oh MD, Park WB, Choe PG, et al. Viral load kinetics of MERS coronavirus infection. *N Engl J Med* 2016;375(13):1303–5.
39. Kang CK, Song KH, Choe PG, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of spreaders of Middle East respiratory syndrome coronavirus during the 2015 outbreak in Korea. *J Korean Med Sci* 2017;32(5):744–9.
40. Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis* 2018;18(8):e217–27.
41. Reusken CB, Haagmans BL, Müller MA, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect Dis* 2013;13(10):859–66.
42. Reusken CB, Farag EA, Jonges M, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) RNA and neutralising antibodies in milk collected according to local customs from dromedary camels, Qatar, 2014. *Euro Surveill* 2014;19(23) [pii:20829].
43. Drosten C, Kellam P, Memish ZA. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med* 2014;371(14):1359–60.
44. Conzade R, Grant R, Malik MR, et al. Reported direct and indirect contact with dromedary camels among laboratory-confirmed MERS-CoV cases. *Viruses* 2018;10(8) [pii:E425].
45. van Doremalen N, Bushmaker T, Munster VJ. Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions. *Euro Surveill* 2013;18(38) [pii:20590].
46. Memish ZA, Mishra N, Olival KJ, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis* 2013;19(11):1819–23.
47. Corman VM, Ithete NL, Richards LR, et al. Rooting the phylogenetic tree of Middle East respiratory syndrome coronavirus by characterization of a conspecific virus from an African bat. *J Virol* 2014;88:11297–303.
48. Sinosh, S., Sneha Basavaraj, C., Swathi, P. and

- Supreetha, K., 2019. Recent Aspects on the Pathogenesis Mechanism, Animal Models and Novel Therapeutic Interventions for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections. *Frontiers in Microbiology*, [online] 10, p.569.
49. Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2019.00569> [Accessed 23 March 2020].
  50. Hsu, Li-Yang & Lee, Cheng-Chuan & Green, Justin & Ang, Brenda & Paton, Nicholas & Lee, Lawrence & Villacian, Jorge & Lim, Poh Lian & Earnest, Arul & Leo, Yee. (2003). Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in Singapore: Clinical Features of Index Patient and Initial Contacts. *Emerging infectious diseases*. 9. 713-7. 10.3201/eid0906.030264.
  51. Al-Abdallat MM, Payne DC, Alqasrawi S, et al, Jordan MERS-CoV Investigation Team. Hospital-associated outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a serologic, epidemiologic, and clinical description. *Clin Infect Dis* 2014; 59(9):1225–33.
  52. Garbati MA, Fagbo SF, Fang VJ, et al. Comparative study of clinical presentation and risk factors for adverse outcome in patients hospitalised with acute respiratory disease due to MERS coronavirus or other causes. *PLoS One* 2016;11(11): e0165978.
  53. Assiri A, McGeer A, Perl TM, et al, KSA MERS-CoV Investigation Team. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med* 2013; 369(5):407–16.
  54. Arabi YM, Alomari A, Mandourah Y, et al. Critically ill healthcare workers with the Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Crit Care Med* 2017; 45(10):1683–95.
  55. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(6):757–67.
  56. Ahmed AE. The predictors of 3- and 30-day mortality in 660 MERS-CoV patients. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):615.
  57. Yang YM, Hsu CY, Lai CC, et al. Impact of comorbidity on fatality rate of patients with middle east respiratory syndrome. *Sci Rep* 2017;7(1):11307.
  58. Seys LJ, Widagdo W, Verhamme FM, et al. DPP4, the MERS coronavirus receptor, is upregulated in lungs of smokers and COPD patients. *Clin Infect Dis* 2018;66(1): 45–53.
  59. Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; Li, X.; Yang, B.; Song, J.; Zhao, X.; Huang, B.; Shi, W.; Lu, R.; et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020.
  60. Drosten, C.; Gunther, S.; Preiser, W.; van der Werf, S.; Brodt, H.R.; Becker, S.; Rabenau, H.; Panning, M.; Kolesnikova, L.; Fouchier, R.A.; et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348, 1967–1976.
  61. Li, W.; Moore, M.J.; Vasilieva, N.; Sui, J.; Wong, S.K.; Berne, M.A.; Somasundaran, M.; Sullivan, J.L.; Luzuriaga, K.; Greenough, T.C.; et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003, 426, 450–454.
  62. Lu, R.; Zhao, X.; Li, J.; Niu, P.; Yang, B.; Wu, H.; Wang, W.; Song, H.; Huang, B.; Zhu, N.; et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020, 395, 565–574.
  63. Lau, S.K.; Woo, P.C.; Li, K.S.; Huang, Y.; Tsoi, H.W.; Wong, B.H.; Wong, S.S.; Leung, S.Y.; Chan, K.H.; Yuen, K.Y. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102, 14040–14045.
  64. Li, W.; Zhang, C.; Sui, J.; Kuhn, J.H.; Moore, M.J.; Luo, S.; Wong, S.K.; Huang, I.C.; Xu, K.; Vasilieva, N.; et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J.* 2005, 24, 1634–1643.
  65. Arabi, Y.M.; Balkhy, H.H.; Hayden, F.G.; Bouchama, A.; Luke, T.; Baillie, J.K.; Al-Omari, A.; Hajeer, A.H.; Senga, M.; Denison, M.R.; et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2017, 376, 584–594.
  66. Killerby, M.E.; Biggs, H.M.; Midgley, C.M.; Gerber, S.I.; Watson, J.T. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Transmission. *Emerg. Infect. Dis.* 2020, 26, 191–198.
  67. Lau, S.K.; Li, K.S.; Tsang, A.K.; Lam, C.S.; Ahmed, S.; Chen, H.; Chan, K.H.; Woo, P.C.; Yuen, K.Y. Genetic characterization of Betacoronavirus lineage C viruses in bats reveals marked sequence divergence in the spike protein of pipistrellus bat coronavirus HKU5 in Japanese pipistrelle: Implications for the origin of the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Virol.* 2013, 87, 8638–8650.
  68. Memish, Z.A.; Mishra, N.; Olival, K.J.; Fagbo, S.F.; Kapoor, V.; Epstein, J.H.; Alhakeem, R.; Durosinioun, A.; Al Asmari, M.; Islam, A.; et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia. *Emerg. Infect. Dis.* 2013, 19, 1819–1823.
  69. Alagaili, A.N.; Briese, T.; Mishra, N.; Kapoor, V.; Sameroff, S.C.; Burbelo, P.D.; de Wit, E.; Munster, V.J.; Hensley, L.E.; Zalmout, I.S.; et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *mBio* 2014, 5, e00884–e14. .
  70. Haagmans, B.L.; Al Dhahiry, S.H.; Reusken, C.B.; Raj, V.S.; Galiano, M.; Myers, R.; Godeke, G.J.; Jonges, M.; Farag, E.; Diab, A.; et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: An outbreak investigation. *Lancet Infect. Dis.* 2014, 14, 140–145.
  71. Muller, M.A.; Corman, V.M.; Jores, J.; Meyer, B.;

- Younan, M.; Liljander, A.; Bosch, B.J.; Lattwein, E.; Hilali, M.; Musa, B.E.; et al. MERS coronavirus neutralizing antibodies in camels, Eastern Africa, 1983–1997. *Emerg. Infect. Dis.* 2014, 20, 2093–2095.
72. Lau, S.K.P.; Zhang, L.; Luk, H.K.H.; Xiong, L.; Peng, X.; Li, K.S.M.; He, X.; Zhao, P.S.; Fan, R.Y.Y.; Wong, A.C.P.; et al. Receptor Usage of a Novel Bat Lineage C Betacoronavirus Reveals Evolution of Middle East Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Spike Proteins for Human Dipeptidyl Peptidase 4 Binding. *J. Infect. Dis.* 2018, 218, 197–207.
73. Zhang, Z.; Shen, L.; Gu, X. Evolutionary Dynamics of MERS-CoV: Potential Recombination, Positive Selection and Transmission. *Sci. Rep.* 2016, 6, 25049.
74. Rothe, C.; Schunk, M.; Sothmann, P.; Bretzel, G.; Froeschl, G.; Wallrauch, C.; Zimmer, T.; Thiel, V.; Janke, C.; Guggemos, W.; et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N. Engl. J. Med.* 2020, doi:10.1056/NEJMc2001468.
75. Benvenuto, D.; Giovanetti, M.; Ciccozzi, A.; Spoto, S.; Angeletti, S.; Ciccozzi, M. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *J. Med. Virol.* 2020, doi:10.1002/jmv.25688.
76. Gralinski, L.E.; Menachery, V.D. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 2020, 12, 135.
77. Hsu, Li-Yang & Lee, Cheng-Chuan & Green, Justin & Ang, Brenda & Paton, Nicholas & Lee, Lawrence & Villacian, Jorge & Lim, Poh Lian & Earnest, Arul & Leo, Yee. (2003). Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in Singapore: Clinical Features of Index Patient and Initial Contacts. *Emerging infectious diseases.* 9. 713-7. 10.3201/eid0906.030264.

## ТҮЙІН

С.С. Курмангалиева, Р.Н. Жанаманова, А.К. Турдалина,  
Ш. Куттықожа

### ШОЛУ МАҚАЛАСЫ: АЛДЫҢҒЫ ӨРШУЛЕРДІ ЕСКЕРЕ ОТЫРЫП, КОРОНАВИРУС ТОПТАРЫН ТАЛДАУ (ТАЛДАУ ЖӘНЕ БАҚЫЛАУ)

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина  
университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Коронавирустар (CoV) – бұл құстар мен жануарларда өкпе және ішек ауруларын тудыратын РНК-мен (плюс) және геномдық мөлшері 25-тен 32 мыңға дейін жететін нуклеотидтері бар бір тізбекті қабықпен қоршалған вирустар. 2002 жылғы ауыр жедел респираторлық синдром – CoV (SARS-CoV) эпидемиясынан кейін коронавирустар денсаулық сақтау жүйесінің жаһандық проблемасына айналды. 2012 жылы Таяу Шығыс респираторлық синдромының (MERS-CoV) өршуімен коронавирустардың үздіксіз дамуы одан әрі айқындала түсті. 2019 жылдың желтоқсанында жаңа SARS - CoV-2 қоздырғышымен коронавирустық инфекцияның өршуі тіркелді. 2021 жылдың басында ДДСҰ SARS-CoV-2 вирусынан туындаған COVID-19 пандемиясын жариялады. Бұл инфекциядан жүздеген миллион жұқтырып алу жағдайлары және бірнеше миллион өлім саны тіркелді. Шолуда біз SARS-CoV, MERS-CoV қоздырғыштары тудырған коронавирустық инфекцияның осы уақытқа дейінгі эпидемиялық жағдайларына талдауды ұсынамыз. Мақалада SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 вирустарының шығу ерекшеліктеріне талдау жасалынды. SARS-CoV-2 вирусынан туындаған пандемия әлі де жалғасуда және ол аяқталғаннан кейін ғана тиісті түрде бағаланады. Адамдарда

## РЕЗЮМЕ

С.С. Курмангалиева, Р.Н. Жанаманова,  
А.К. Турдалина, Ш. Куттықожа

### ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ: РАЗБОР (АНАЛИЗ И НАБЛЮДЕНИЕ) ГРУПП КОРОНАВИРУСОВ С АНАЛИЗОМ НА ПРЕДИДУЩИХ ВСПЫШЕК

Западно-Казахстанский медицинский университет  
имени Марата Оспанова, Ақтобе, Казахстан

Коронавирусы (CoV) – это одноцепочечные оболочечные вирусы с (плюс) РНК и размером генома от 25 до 32 тысяч нуклеотидов, вызывающие легочные и кишечные заболевания птиц и животных. После эпидемии тяжелого острого респираторного синдрома – CoV (SARS-CoV) 2002 года, коронавирусы стали глобальной проблемой здравоохранения. С появлением в 2012 году вспышки ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) непрерывное развитие коронавирусов стало еще более очевидным. В декабре 2019 года была зарегистрирована вспышка коронавирусной инфекции новым возбудителем - SARS-CoV-2. В начале 2021 года ВОЗ объявило о пандемии COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Были зарегистрированы сотни миллионов случаев заражения данной инфекцией и несколько миллионов смертей. В обзоре мы представляем анализ предыдущих эпидемий коронавирусной инфекции, вызванных SARS-CoV, MERS-CoV. В статье приведен анализ особенностей происхождения вирусов SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2. Пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2 еще продолжается и будет оценена надлежащим образом только после ее окончания. Развитие вспышек коронавирусной инфекции у человека зависит не только от того, как развиваются вирусы, а также от того, насколько успешно применяются подходы к диагностике,

коронавирустық инфекцияның өршуі тек вирустардың дамуына ғана емес, сонымен қатар осы инфекцияға қарсы диагностика, емдеу және алдын-алу тәсілдерінің қаншалықты тиімді қолданылатындығына да байланысты.

**Негізгі сөздер:** *коронавирус, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, қоздырғыштың резервуары, берілу механизмі, филогенетикалық талдау.*

лечению и профилактике для противодействия этой постоянной угрозе

**Ключевые слова:** *коронавирус, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, резервуар возбудителя, механизм передачи, филогенетический анализ.*

УДК 616.613-007.63-002.1:612.017.1-053.2

МРНТИ 76.29.36

Mishyna Maryna<sup>1</sup>, Davydenko Vyacheslav<sup>2</sup>, Marchenko Iryna<sup>1</sup>, Mozgova Yuliya<sup>1</sup>, Malanchuk Svitlana<sup>3</sup>, Dubovik Olena<sup>1</sup>, Mishyn Yuriy<sup>4</sup>

## INNATE AND ADAPTIVE IMMUNITY STATE DETERMINATION IN CHILDREN WITH PYELONEPHRITIS ON CONGENITAL HYDRONEPHROSIS BACKGROUND IN ACTIVE STAGE OF THE DISEASE

<sup>1</sup>Kharkiv national medical university, D.P. Gryniov department of microbiology, virology and immunology, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv national medical university, department of pediatric surgery and pediatric anesthesiology, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>V.N. Karazin Kharkiv national university, department of clinical immunology and allergology, Kharkiv, Ukraine

<sup>4</sup>Kharkiv national medical university, department of dermatology, venereology and AIDS

**Abstract.** The aim of the research was to determine the state of adaptive and innate immunity depending on the age of children and the etiological factor of pyelonephritis on congenital hydronephrosis background in active stage of the disease.

The research was performed by using of conventional methods.

It was found that the leading causative agents of secondary pyelonephritis on congenital hydronephrosis background in young children were *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus epidermidis*; in middle-aged group were *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, and in elder children were *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*. There was detected that a decrease in CD95+ lymphocytes in young children and a significant increase of this index in middle-aged and elder children took place. A potent elevation of pro-inflammatory cytokines production was shown, and in middle-aged and elder children with *Enterococcus faecalis* pyelonephritis the level of IL-1 $\beta$  was in 3.8 and 5.2 times, respectively, higher than in young children, and in *Escherichia coli* pyelonephritis in 3.4 and 5.9 times, respectively. A decreased neutrophils phagocytic activity was detected that may contribute to insufficient elimination of circulating immune complexes as evidenced by their significant increase in serum. The highest rates were determined in elder children, where the leading pathogens were mainly *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Thus, there is no doubt about the presence of immune mechanisms in children with pyelonephritis on congenital hydronephrosis background, autoimmune syndrome is developed by damage of own cells membranes and sensitization to cell components mimicking the infectious agent antigens. Post-infectious autoimmune syndrome in combination with secondary immunodeficiency is a more severe condition because involves not only autoaggression, but also a lack of factors and components of immune response, manifested by severe course of pyelonephritis in children with congenital hydronephrosis. The existing immunodeficiency creates conditions for disease progression, stimulates other pathogenetic factors, and as the infectious inflammatory process is developing, an immunological insufficiency is worsening and associated not only with the persistence of microorganisms, their toxins, but also with depletion of immune system reserves.

**Key words:** *children, pyelonephritis, etiological factor, immunity, pro-inflammatory cytokines, immunoglobulins.*

**Introduction.** Pyelonephritis is the most common childhood disease [1, 2] with a tendency to chronic inflammation and recurrence. At the same time, there is an increase in the frequency of secondary pyelonephritis

in children associated with congenital anomalies of urinary tract, such as congenital hydronephrosis, which can lead to the development of chronic renal failure [3, 4, 5]. Despite the constantly increasing number of antibacterial drugs

and administration according sensitivity of the pathogen, it is not always possible to provide effective antimicrobial therapy [6, 7].

The recurrent nature of pyelonephritis in children, resulting from congenital hydronephrosis, the absence of etiotropic therapy effect are explained not only by the presence of highly virulent microflora [8], but also by complex pathogenetic mechanisms [9, 10, 11], in the development of which immune system plays an important role [12, 13].

The role of immune mechanisms in the pathogenesis of secondary pyelonephritis in children becomes especially important due to immune system immaturity and imperfection of its many functions in the child's body [14], and also in children with congenital hydronephrosis, secondary pyelonephritis occurs on the background of already existing immunological body restructuring according to impaired differentiation of the urinary tract tissues [15].

The available literature data show a low level of local immune defense in urinary tract that creates favorable conditions for bacterial colonization [16, 17]. Inflammation in the urinary system appears due to the interaction of two main factors such as child's immunity characteristics and the pathogenic characteristics of pyelonephritis causative agent [18].

However, the literature analysis revealed that such issues as the intensity of phagocytosis, the role of apoptosis, the nature of the cytokine response are insufficiently studied and debatable, there are also no data on the phenotyping of T- and B-lymphocyte subpopulations, their activation during pyelonephritis in children with congenital hydronephrosis.

Therefore, the aim of this research was to determine the state of adaptive and innate immunity depending on the age of children and the etiological factor of pyelonephritis on congenital hydronephrosis background in active stage of the disease.

**Methods.** 24 children aged 1 month to 18 years ill with pyelonephritis, who were in the Municipal Non-Profit Enterprise «Regional Clinical Children's Hospital № 1» were examined. 10 somatically healthy children formed a control group.

Collecting the material from children and bacteriological investigation were performed by conventional methods [19, 20].

Immunological methods included determination of levels of immunoglobulins main classes (A, M, G), cytokines, general complement, circulating immune complexes by using of enzyme-linked immunosorbent assay. Determination of lymphocyte subpopulations were done by immunofluorescence using Fits-labeled monoclonal antibody kits. Phagocytic activity of neutrophils was determined by the number of phagocytic cells [21].

The work was carried out in accordance with the requirements of the Law of Ukraine «About Medical

Products», 1996, articles 7, 8, 12, to the management of ICHGSP (2008), GLP (2002), in accordance with the requirements and norms, standard provisions on ethics of the Ministry of Health of Ukraine № 690 dated 23/09/2009. The research was performed with minimal psychological losses from sick children. Parents were fully informed about the methods and volume of the study.

Statistical analysis was performed using StatSoft STATISTICA Version7 [22, 23].

**Results.** Analysis of the research data revealed that the leading pathogens of secondary pyelonephritis on the background of congenital hydronephrosis in young children (1 group - children under 3 years) were *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus epidermidis*; in middle-aged (2 group - children from 4 to 7 years) were *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, and in elder children (3 group - children from 8 to 18 years) were *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans* (Fig. 1).

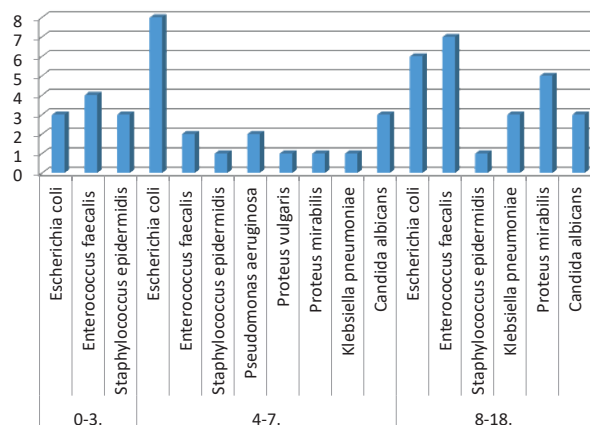


Figure 1. Leading pathogens of pyelonephritis in children with congenital hydronephrosis in the active stage of the disease.

Immunological studies in children with pyelonephritis on the congenital hydronephrosis background detected that the parameters of cellular immunity versus reference values appeared variable in children of different ages. Statistically significant changes regardless to child's age and the pathogen were observed in quantity of CD3+, CD4+, CD8+ and CD25+, indexes of which were decreased. There was found a reduced level of lymphocytes subpopulation with a marker of CD95+ differentiation in young children and a significant increase of this index in middle-aged and elder children (Fig. 2).

Analysis of immunoglobulin levels in children with pyelonephritis on congenital hydronephrosis background revealed that the serum IgA did not differ significantly from the reference values in young children, and in

middle-aged and elder children there was a suppression of IgA production. There was a significant increase in IgM in children of group 1, in children of group 2 this index did not differ from the reference values, and in children of group 3 there was a tendency to elevation (Fig. 3).

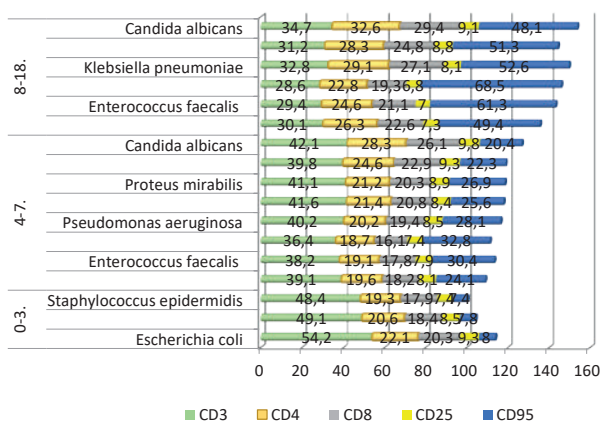


Figure 2. Parameters of the cellular immune system in children with pylonephritis on congenital hydronephrosis background in the active stage of the disease.

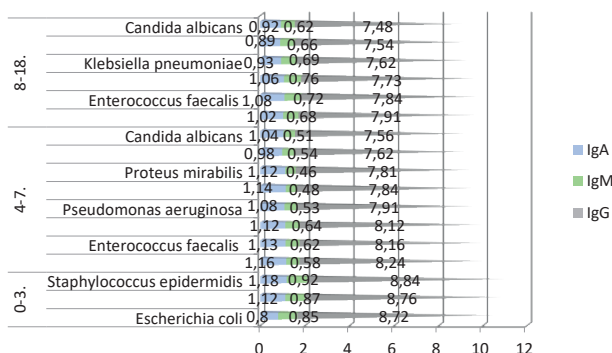


Figure 3. Immunoglobulins indexes in children with pylonephritis on congenital hydronephrosis background in the active stage of the disease.

The main role in the immunopathogenesis of pylonephritis on congenital hydronephrosis background belongs to the mediators of inflammation, which are formed in the body in response to the influence of aggression factors produced by causative agents. Cytokines are able to modulate the regulatory and effector functions of cells. In a healthy body, there is a balance between cytokines with pro-inflammatory and anti-inflammatory activity. A normally functioning immune system prevents the uncontrolled release of inflammatory mediators and provides an adequate response in macroorganism against microbial invasion.

Study of pro-inflammatory cytokine status in children with pylonephritis on congenital hydronephrosis background showed a significant increase in the production of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF $\alpha$ , versus reference values, in all groups of children independently on leading pathogen (Fig. 4).

Thus, cytokine status parameters according to levels of pro-inflammatory cytokines indicate the active stage of inflammation, and a prolonged rising in TNF $\alpha$  leads to the development of autoallergic reactions, which in turn lead to depletion of the immune system, inhibition of non-specific defense. These processes are crucial in the formation of immunopathological mechanisms of cellular immunity suppression at the stages of T-cell differentiation and proliferation.

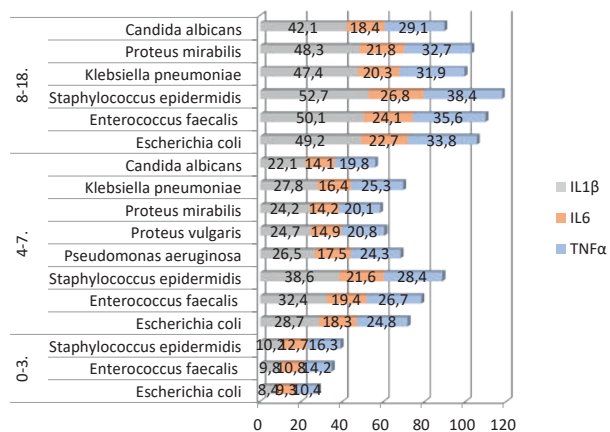


Figure 4. Proinflammatory cytokine status parameters in children with pylonephritis on congenital hydronephrosis background in the active stage of the disease.

Phagocytosis is one of the important nonspecific immunity parameters that provides the protective properties of the body. The course of phagocytosis is manifested by time, however, at the present stage the process itself is not studied, but its results such as the fate of phagocytic cells, the number of absorbed by cells particles, its intensity is analyzed. Therefore, the study of phagocytosis allows to establish the quality of the immune nonspecific response.

It was found that the phagocytic number of neutrophils and their absorption capacity were below control values. Thus, significant changes were observed in the phagocytic activity of neutrophils. The percentage of phagocytic cells in children of different groups was significantly lower than the reference values, indicating a lack of effector functions of phagocytosis in children with pylonephritis on congenital hydronephrosis background in the active stage, and is one of the mechanisms of low quality inflammatory response. The identified changes indicate the suppression of the body's defense systems (phagocytic chain), which can cause persistence of infection (including intracellular), weak immunogenicity and lack of intense immunity, which is clinically reflected in the torpid course of the disease and recurrent illnesses (Fig. 5).

Low efficiency of phagocytosis may contribute to insufficient elimination of circulating immune complexes, as evidenced by their significant increase in serum of children with pylonephritis on congenital hydronephrosis

background in all age groups, regardless of the pathogen and versus control group. The highest rates were found in children of elder group, where the leading pathogens were mainly *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* (Fig. 6).

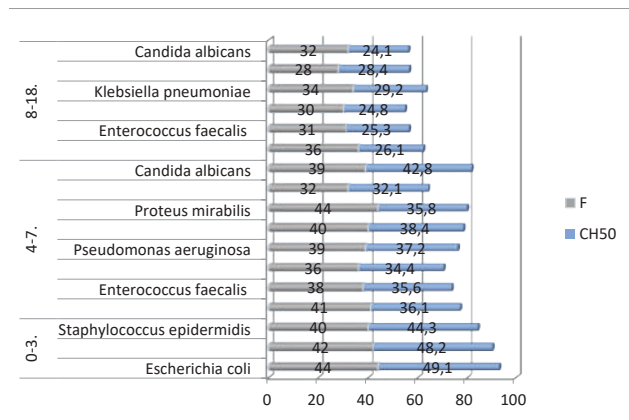


Figure 5. Indexes of phagocytosis in children with pyelonephritis on congenital hydronephrosis background in the active stage of the disease.

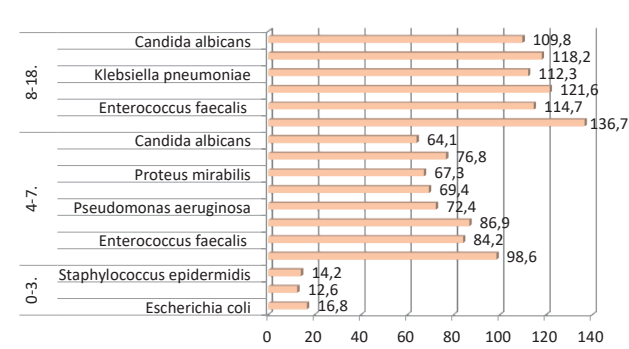


Figure 6. Circulating immune complexes index in children with pyelonephritis on congenital hydronephrosis background in the active stage of the disease.

In the comparative analysis of immunological parameters of cellular, humoral immune factors, phagocytic immune system and pro-inflammatory cytokine profile in children with pyelonephritis on congenital hydronephrosis background in the active stage of the disease, studying their participation and the importance of each contribution to the development of the pathological process certain peculiarities of immunopathogenesis were detected. A deficiency of complement system activity index (CH50) in middle-aged and elder children groups was established. In the 1st group (young children) the participation of CH50 in the mechanisms of elimination of circulating immune complexes which prevents their excessive accumulation and, consequently, damage of organs and tissues, was reliably shown. Therefore, this defect of the immune response in children of groups 2 and 3 can be regarded as a result of impaired secretory function of macrophages that produce CH50.

Cytotoxic effect of causative agents on lymphocytes

that lead to lymphopenia, may be indicative for suppression and functional disagreement of cellular immune response in general.

In addition, the state of immune cells apoptosis was studied indirectly by the value of the specific surface receptor CD95+. In middle-aged and elder children with pyelonephritis on congenital hydronephrosis background in the active stage of the disease a severe imbalance in cellular immunity was detected and characterized by a significant exceeding of the level of T-lymphocytes containing CD95+ receptors on their membrane surface versus reference values that indicates an activation of lymphocytes apoptosis. And elevated apoptosis leads to further profound changes and progression of existing T-lymphocyte deficiency, as well as imbalance of all immune system links.

At the same time, a decrease in the expression of the marker CD25+ on the surface of T cells was established. The revealed decrease in the level of immunoregulatory CD4+ and CD25+ T- regulating lymphocytes in the peripheral blood of children with pyelonephritis on congenital hydronephrosis background may indicate the development of autoimmune inflammation. Thus, the processes of activation of apoptosis in severe T-cell deficiency is an important pathogenetic aspect in pyelonephritis on congenital hydronephrosis background in middle-aged and elder children.

It should be noted that changes in cellular immune factors in children with pyelonephritis on congenital hydronephrosis background correspond to the inflammation processes of microbial origin in general, and are characterized by severe deficiency in absolute quantity of leukocytes, lymphocytes, cells with phenotypes CD3+, CD4+ CD8+, CD18+; decreased immunoregulatory index (CD4+ / CD8+), which is an important indicator of the harmonious function of the immune system.

**Discussion.** Disturbances in the composition of the cellular, humoral, phagocytic link and pro-inflammatory cytokine balance were noted, which were caused by antigenic factors of the leading pathogens of pyelonephritis on congenital hydronephrosis background. Therefore, it can be established that in such children a complex defect of the phagocytic link of the immune system took place, leading to insufficiency of this component of immunity. And also the high level in blood of pro-inflammatory IL-1β, IL-6, TNFα cytokines was found.

The formation of pyelonephritis on congenital hydronephrosis background is accompanied by a violation of adaptive immunity mechanisms, so the monitoring of immunological parameters showed a decrease in cellular immunity by functional activity of T-lymphocytes, absolute number of T-lymphocytes (CD3+), T-helpers (CD4+), natural regulatory cells for excluding of autoaggression (CD4+), T-cytotoxic cells (CD8+) in all age groups independently on the pathogen. According to the common view, after infecting of the urogenital tract an acute



pyelonephritis is developing and in which T-lymphocytes actively migrate from the peripheral bloodstream to the area of primary inflammation. The strains of *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* have the most aggressive potential. In children with pyelonephritis on congenital hydronephrosis background such changes in the humoral immune system were detected and characterized by imbalance of CD22+, immunoglobulins A, M, G. Reduction in the absolute number of B-lymphocytes (CD22+), IgG and IgA levels in 2nd and 3rd groups, with normal IgM level in the 2nd group and a slight increase in the 3rd group. At the same time in the 1st group the rising in the number of B-lymphocytes, IgA, IgM and IgG levels in the active phase of the process was revealed.

An increase in the concentration of the circulating immune complexes is an indirect evidence of disease activity and severity. Thus, there is no doubt about the presence of immune mechanisms in children with pyelonephritis on congenital hydronephrosis background, autoimmune syndrome is developed by damage of own cells membranes and sensitization to cell components mimicking the infectious agent antigens. Post-infectious autoimmune syndrome in combination with secondary immunodeficiency is a more severe condition because it involves not only autoaggression, but also a lack of factors and components of various forms of immune response, manifested by severe course of pyelonephritis in children with congenital hydronephrosis. The existing immunodeficiency creates conditions for disease progression, stimulates other disease pathogenetic factors, and as the infectious inflammatory process is developing an immunological insufficiency is worsening and associated not only with the persistence of microorganisms, their toxins, but also with depletion of immune system reserves.

**Conclusion.** Thus, due to the etiological feature of secondary pyelonephritis on congenital hydronephrosis background, in the implementation of immune protection in this pathology innate immune factors participate greatly than the mechanisms of adaptive immunity, although, as in most diseases of infectious-inflammatory origin; the division is often quite conditional due to the close interaction and commonality of their mechanisms. Manifestation of innate immune functions in secondary pyelonephritis in children with congenital hydronephrosis in the active stage of the disease is carried out during an inflammatory reaction, which is a response to cell membranes damage by alteration and penetration of foreign agents, pathogenic or opportunistic bacteria.

*References:*

- Kurihara S, Miyazaki Y, Kohno S. Acute bacterial pyelonephritis: Pathogenesis, pathophysiology, and therapy. *Nippon Rinsho*. 2006;64(2):572-75.
- Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology*. 2012:110-8.
- Tsygin A.N. Urinary tract infections in children. *Pediatric pharmacology*. 2010;7(6):39-43.
- Leonova LV. Pathological anatomy of congenital obstructive uropathy in children [dissertation abstract]. Moscow; 2009. 55 p.
- Muzychenko ZN. Complicated infections of urinary tract in children. *Russian Pediatric Journal*. 2010;1:28-32.
- Ermolenko VM, Filatova NN, Malkoch AV. Infection of urinary tracts and its treatment in the aspect of age. *Lechaschi Vrach Journal*. 2012;8:8-11.
- Gallegos J, Márquez S, Morales K, Peña A. Etiologic and antibiotic susceptibility profile of the first episode of febrile urinary tract infection. *Chilena Infectol*. 2013;30(5):474-9.
- Cheng CH, Tsau YK, Kuo CY, Su LH, Lin TY. Comparison of extended virulence genotypes for bacteria isolated from pediatric patients with urosepsis, acute pyelonephritis, and acute lobar nephronia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Aug;29(8):736-40. DOI:10.1097/INF.0b013e3181dab249
- Tittel AP, Heuser C, Ohliger C, Knolle PA, Engel DR, Kurts C. Kidney dendritic cells induce innate immunity against bacterial pyelonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Aug;22(8):1435-41. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2010101072>
- Desai J, Kumar SV, Mulay SR, Konrad L, Rimoli S, Schauer C, et al. PMA and crystal-induced neutrophil extracellular trap formation involves RIPK1-RIPK3-MLKL signaling. *Eur J Immunol*. 2016;46(1):223-9.
- Mak R.H., Kuo H.J. Pathogenesis of urinary tract infection: an update. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18:148-52.
- Kirillov VI, Zaitseva OV, Bogdanova NA. Efficacy of immunocorrective treatment with synthetic dipeptide in children with pyelonephritis. *Current Pediatrics*. 2013;12(1):24-9. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.555>
- Pekareva NA, Chuprova AV, Loskutova SA, Panteleeva EY, Trunov AN. Pathogenetic value of studying the cytokines dynamics in chronic obstructive pyelonephritis in children. *Pediatrics*. 2008; 87(3):23-7.
- Scheplyagina LA, Kruglova IV. Age features of immunity in children. *RMJ*. 2009;17(23):1564.
- Bartoli F, Gesualdo L, Paraies G, Caldarulo E. Renal expression of monocyte chemotactic protein-1 epidermal growth factor in children with obstructive hydronephrosis. *J Pediatr Surg*. 2000;35(4):569-72.
- Hilbert DW, Paulish-Miller TE, Tan CK, Carey AJ, Ulett GC, Mordechai E, et al. Clinical *Escherichia coli* isolates utilize alpha-hemolysin to inhibit in vitro epithelial cytokine production. *Microbes Infect*. 2012 July;14(7-8):628-38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2012.01.010>

17. Khaitov RV, Pinegin BV, Yarilin AA. Guide on clinical immunology. Diagnosis of immune system diseases: guide for doctors. Moscow: Geotar-Media; 2009. 352 p.
18. Bidet P, Bonarcorsi S, Bingen E. Virulence factors and pathophysiology of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. Arch. Pediatr. 2012 Nov;19(3):80-92. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(12\)71279-4](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(12)71279-4)
19. Bilko IP. Requirements for the collecting and transport of material for microbiological investigation. Suchasni infectsii. 2001;3:106-9.
20. Methodical instructions on application of the unified microbiological (bacteriological) methods of research in clinical diagnostic laboratories. Appendix I to the Order of the Ministry of Health № 535;1985. 123p.
21. Lefkovits I, Pernis P. Immunologic methods of research. Switzerland: Basel institute of immunology; 1988. 527 p.
22. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statistic methods in medical-biological research using Excel. Kyiv: Morion; 2000. 320 p.
23. Osipov VP, Lukyanova EM, Antipkin YG, Bruslova EM, Marushko RV. Methods of statistical processing of medical information in scientific research. Kyiv: Planeta lyudey; 2002. 200 p.

## ТҮЙІН

М.МИШИНА, В. ДАВЫДЕНКО, И. МАРЧЕНКО,  
Ю. МОЗГОВА, С. МАЛАНЧУК, Е. ДУБОВИК,  
Ю. МИШИН

### АУРУДЫҢ БЕЛСЕНДІ САТЫСЫНДА ТУА БІТКЕН ГИДРОНЕФРОЗ ФОНЫНДА ПИЕЛОНЕФРИТІ БАР БАЛАЛАРДАҒЫ ИММУНИТЕТТІҢ ІШКІ ЖӘНЕ БЕЙІМДЕЛУ ЖАҒДАЙЫН АНЫҚТАУ

Харьков ұлттық медицина университеті, Харьков,  
Украина

Мақсаты-балалардың жасына және аурудың белсенді сатысында туа біткен гидронефроз фондында пиелонефриттің этиологиялық факторына байланысты адаптивті және туа біткен иммунитеттің жағдайын анықтау. Зерттеу жалпы қабылданған әдістермен жүргізілді.

Ерте жастағы балаларда туа біткен гидронефроз аясында қайталама пиелонефриттің жетекші қоздырғыштары *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* және *Staphylococcus epidermidis* болып табылатыны анықталды; орта жастағы топта *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, ал ересек балаларда - *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus pneumoniae*, *E. coli*. *Albicans* саңырауқұлақ микроорганизмдері. Жас балаларда CD95 + лимфоциттердің төмендеуі және орта және ересек жастағы балаларда бұл көрсеткіштің едәуір артуы анықталды. Қабынуға қарсы цитокиндер өндірісінің күшті жоғарылауы байқалды, ал пиелонефриті бар орта және ересек балаларда *Enterococcus faecalis* il-1 $\beta$  деңгейі жас балаларға қарағанда тиісінше 3,8 және 5,2 есе жоғары және *Escherichia coli* тудырған пиелонефрит кезінде тиісінше 3,4 және 5,9 есе жоғары болды.

## РЕЗЮМЕ

М. МИШИНА, В. ДАВЫДЕНКО, И. МАРЧЕНКО,  
Ю. МОЗГОВА, С. МАЛАНЧУК, Е. ДУБОВИК,  
Ю. МИШИН

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВНУТРЕННЕГО И АДАПТИВНОГО СОСТОЯНИЯ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ПИЕЛОНЕФРИТОМ НА ФОНЕ ВРОЖДЕННОГО ГИДРОНЕФРОЗА НА АКТИВНОЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Харьковский национальный медицинский  
университет, Харьков, Украина

**Цель исследования** - определить состояние адаптивного и врожденного иммунитета в зависимости от возраста детей и этиологического фактора пиелонефрита на фоне врожденного гидронефроза в активной стадии заболевания.

Исследование проводилось общепринятыми методами.

Установлено, что ведущими возбудителями вторичного пиелонефрита на фоне врожденного гидронефроза у детей раннего возраста являются *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus epidermidis*; в группе среднего возраста были *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, а у детей более старшего возраста - *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus pneumoniae*, *Enterococcus pneumoniae*, кишечные палочки. Грибковые микроорганизмы альбиканс. Выявлено снижение CD95 + лимфоцитов у детей раннего возраста и значительное увеличение этого показателя у детей среднего и старшего возраста. Было показано сильное повышение продукции провоспалительных цитокинов, а у детей среднего и старшего возраста с пиелонефритом *Enterococcus faecalis* уровень IL-1 $\beta$  был в 3,8 и 5,2 раза соответственно выше, чем у детей раннего возраста, и при пиелонефрите, вызванном *Escherichia coli* в 3,4 и 5,9 раза соответственно.

Нейтрофилдердің фагоцитарлық белсенділігінің төмендеуі анықталды, бұл айналымдағы иммундық кешендердің жеткіліксіз жойылуына ықпал етуі мүмкін, бұл олардың сарысудағы айтарлықтай ұлғаюымен дәлелденеді. Ең жоғары көрсеткіштер ересек жастағы балаларда анықталды, онда жетекші қоздырғыштар негізінен *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* және *Klebsiella pneumoniae* болды. Осылайша, туа біткен гидронефроз фонында пиелонефриті бар балаларда иммундық механизмдердің болуы күмән тудырмайды, аутоиммундық синдром өз жасушаларының мембраналарының зақымдануы және инфекциялық агенттің антигендерін имитациялық жасуша компоненттеріне сенсбилизация нәтижесінде дамиды. Инфекциядан кейінгі аутоиммунды синдром қайталама иммун тапшылығымен бірге ауыр жағдай болып табылады, өйткені ол аутоагрессияны ғана емес, сонымен бірге туа біткен гидронефрозды бар балалардағы пиелонефриттің ауыр ағымымен көрінетін иммундық жауаптың факторлары мен компоненттерінің болмауын да қамтиды. Бұл иммун тапшылығы аурудың өршуіне жағдай жасайды, басқа патогенетикалық факторларды ынталандырады, ал инфекциялық қабыну процесі дамыған сайын иммунологиялық жеткіліксіздік күшейеді, бұл микроорганизмдердің, олардың токсиндерінің сақталуына ғана емес, сонымен бірге иммундық жүйенің резервтерінің сарқылуына да байланысты.

**Негізгі сөздер:** балалар, пиелонефрит, этиологиялық фактор, иммунитет, қабынуға қарсы цитокиндер, иммуноглобулиндер.

Обнаружена пониженная фагоцитарная активность нейтрофилов, что может способствовать недостаточной элиминации циркулирующих иммунных комплексов, о чем свидетельствует их значительное увеличение в сыворотке. Самые высокие показатели были определены у детей старшего возраста, где ведущими возбудителями были в основном *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Таким образом, не вызывает сомнений наличие иммунных механизмов у детей с пиелонефритом на фоне врожденного гидронефроза, аутоиммунный синдром развивается в результате повреждения мембран собственных клеток и сенсбилизации к компонентам клеток, имитирующих антигены инфекционного агента. Постинфекционный аутоиммунный синдром в сочетании со вторичным иммунодефицитом является более тяжелым состоянием, поскольку включает в себя не только аутоагрессию, но и отсутствие факторов и компонентов иммунного ответа, что проявляется тяжелым течением пиелонефрита у детей с врожденным гидронефрозом. Имеющийся иммунодефицит создает условия для прогрессирования заболевания, стимулирует другие патогенетические факторы, а по мере развития инфекционно-воспалительного процесса усиливается иммунологическая недостаточность, связанная не только с сохранением микроорганизмов, их токсинов, но и с истощением резервов иммунной системы.

**Ключевые слова:** дети, пиелонефрит, этиологический фактор, иммунитет, провоспалительные цитокины, иммуноглобулины.

**МАЗМҰНЫ**

1. З.С. Хайруллина, С.С. Курмангалиева, Б.С. Урекешов, М.А. Ажмуратова, А.Б. Есенжулова  
**«АЛЛЕРГОЛОГИЯ ЖӘНЕ ИММУНОЛОГИЯНЫҢ ӨЗЕКТІ МӘСЕЛЕЛЕРІ» АТТЫ ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ КОНФЕРЕНЦИЯНЫҢ ҚОРЫТЫНДЫЛАРЫ (25 ҚАРАША 2020 ЖЫЛ, АҚТӨБЕ Қ, ҚАЗАҚСТАН) . . . . . 4**
2. А.Н. Беловол, И.И. Князков, А.Б. Тверетин, В.И. Корнейчук, А.А. Несен, Н.В. Зоренко  
**АРТЕРИЯЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯСЫ ЖӘНЕ МЕТАБОЛИЗМДІК СИНДРОМЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДЕ КВЕРЦЕТИННІҢ ЕМДІК ТИІМДІЛІГІ . . . . . 10**
3. М.А. Газалиева, Н.Ш. Ахметова, М.Е. Бекмухамбетова, А.Б. Оспанова, А.А. Бекмухамбетова  
**GINA 2019-2020 ЖАҢА ҰСЫНЫСТАРЫНА СӘЙКЕС БРОНХ ДЕМІКПЕСІ БАР НАУҚАСТАРДЫ БАСҚАРУ . . . . . 16**
4. М.А. Газалиева, Н.Ш. Ахметова, М.Е. Бекмухамбетова, А.Б. Оспанова, А.А. Бекмухамбетова  
**«БРОНХ ДЕМІКПЕСІНІҢ ФЕНОТИПТЕРІН ЕМДЕУДЕ МОНТЕЛУКАСТТЫ ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ. АҚШ-ТЫҢ FDA ЕРЕКШЕ ЕСКЕРТУЛЕРІ ТУРАЛЫ СОҒҒЫ ЖАҢАЛЫҚТАР» . 23**
5. Р.Н. Жанаманова, Ш.Б. Насухин, Р. Изимова, Б.С. Урекешов, Е.В. Зевалкина, А.Ш. Сарбулатова, Г.А. Алгазы, М. А. Ажмуратова  
**ЛАКТОБАКТЕРИЯЛАР ЖӘНЕ БАЛАЛАРДАҒЫ ІШЕКТІҢ КОЛОНИЗАЦИЯЛЫҚ ТӨЗІМДІЛІГІ . . . . . 31**
6. Г.Д. Жумагалиева, А.Б. Байгулиева, С.В. Огай, С.П. Досмагамбетов  
**БАЛАЛАРДАҒЫ КОРОНАВИРУСТЫ ИНФЕКЦИЯНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ-ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ . . . . . 36**
7. Б. А. Жапалаков, Э. К. Исмагулова, В. В. Железнова, Б. А. Шагатаева, Д. Б. Шынгалиева, А.К. Амирадинова  
**ПОЛИПОЗДЫ РИНОСИНСИТИТТІ ЕМДЕУГЕ ТҰРАҚТЫ ЭЛЕКТР ТОҒЫНЫҢ ӘЛСІЗ КҮШІН ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ . . . . . 41**
8. Т.В. Мека-Меченко, Л.Е. Некрасова, С.С. Курмангалиева, Б.С. Урекешов, А.Ш. Сарбулатова  
**HELICOBACTER PYLORI-ДІҢ ЗЕРТХАНАЛЫҚ АНЫҚТАУ ӘДІСТЕРІНІҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІГІ . . . . . 46**
9. М. Мишина, Е.В. Кочнева, Е.В. Коцарь  
**CANDIDA ALBICANS ЖӘНЕ STAPHYLOCOCCUS AUREUS ҚАУЫМДАСТЫҒЫНЫҢ НЕЙТРОФИЛДЕРДІҢ ФАГОЦИТАРЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІНЕ ӘСЕР ЕТЕТІН ПАТОГЕНДІК ФАКТОРЛАРЫНЫҢ МИКРОБИОЛОГИЯЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ. . . . . 51**
10. С.Т. Уразаева, Г. Б. Кумар, Ш. М. Нурмухамедова, Г. Ж. Нұрмағанбетова, М. Болат  
**АТЫРАУ ОБЛЫСЫ БОЙЫНША COVID-19 ЭПИДЕМИЯЛЫҚ ПРОЦЕСІНІҢ ДАМУЫ. . . . . 58**
11. В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, В. С. Беляев, Н. М. Стулов, Э. О. Григорьянц  
**РЕСЕЙ ФЕДЕРАЦИЯСЫНДАҒЫ COVID-19 ЖАҢА КОРОНАВИРУС ТУДЫРҒАН ПАНДЕМИЯНЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ . . . . . 65**
12. С.С. Курмангалиева, Р.Н. Жанаманова, А.К. Турдалиева, Ш. Куттықожа  
**ШОЛУ МАҚАЛАСЫ: АЛДЫҒЫ ӨРШУЛЕРДІ ЕСКЕРЕ ОТЫРЫП, КОРОНАВИРУС ТОПТАРЫН ТАЛДАУ (ТАЛДАУ ЖӘНЕ БАҚЫЛАУ) . . . . . 76**
13. М.Мишина, В. Давыденко, И. Марченко, Ю. Мозгова, С. Маланчук, Е. Дубовик, Ю. Мишин  
**АУРУДЫҢ БЕЛСЕНДІ САТЫСЫНДА ТУА БІТКЕН ГИДРОНЕФРОЗ ФОНЫНДА ПИЕЛОНЕФРИТІ БАР БАЛАЛАРДАҒЫ ИММУНИТЕТТІҢ ІШКІ ЖӘНЕ БЕЙІМДЕЛУ ЖАҒДАЙЫН АНЫҚТАУ . . . . . 85**

**СОДЕРЖАНИЕ**

1. З.С. Хайруллина, С.С. Курмангалиева, Б.С. Урекешов, М.А. Ажмуратова, А.Б. Есенжулова  
**ИТОГИ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ» (25 НОЯБРЯ 2020  
ГОДА, Г. АКТОБЕ, КАЗАХСТАН) . . . . . 4**
2. А.Н. Беловол, И.И. Князькова, А. Б. Тверетинов, В. И. Корнейчук, А.А. Несен, Н. В. Зоренко  
**ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КВЕРЦЕТИНА У ПАЦИЕНТОВ С  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ . . . . . 10**
3. М.А. Газалиева, Н.Ш. Ахметова, М.Е. Бекмухамбетова, А.Б. Оспанова, А.А. Бекмухамбетова  
**ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, СОГЛАСНО НОВЫМ  
РЕКОМЕНДАЦИЯМ GINA-2019-2020 Г.Г. . . . . 16**
4. М.А. Газалиева, Н.Ш. Ахметова, М.Е. Бекмухамбетова, А.Б. Оспанова, А.А. Бекмухамбетова  
**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОНТЕЛУКАСТА В ПРАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ФЕНОТИПОВ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. ПОСЛЕДНИЕ НОВОСТИ ОБ ОСОБЫХ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯХ  
FDA США . . . . . 23**
5. Р.Н. Жанаманова, Ш. Б. Насухин, Р. Изимова, Б.С. Урекешов, Е.В. Зевалкина, А. Ш. Сарбулатова,  
Г.А. Алгазы, М. А. Ажмуратова  
**ЛАКТОБАКТЕРИИ И КОЛОНИЗАЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ. . . 31**
6. Г. Д. Жумагалиева, А. Б. Байгулиева, С. В. Огай, С. П. Досмагамбетов  
**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У  
ДЕТЕЙ. . . . . 36**
7. Б.А. Жапалаков, Э.К. Исмагулова, В.В. Железнова, Б.А. Шагатаева, Д.Б. Шынгалиева, А.К. Амирадинова  
**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПОСТОЯННОГО ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ТОКА МАЛОЙ СИЛЫ В  
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНОСИТОМ. . . . . 41**
8. Т.В. Мека-Меченко, Л.Е. Некрасова, С.С. Курмангалиева, Б.С. Урекешов, А.Ш. Сарбулатова  
**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ  
HELICOBACTER PYLORI . . . . . 46**
9. М.М. Мишина, Е.В. Кочнева, Е.В. Коцарь  
**МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ  
АССОЦИАЦИИ CANDIDA ALBICANS И STAPHYLOCOCCUS AUREUS, ВЛИЯЮЩИХ НА  
ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ. . . . . 51**
10. С.Т. Уразаева, Г. Б. Кумар, Ш. М. Нурмухамедова, Г. Ж. Нурмағанбетова, М. Болат  
**РАЗВИТИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА COVID-19 ПО АТЫРАУСКОЙ ОБЛАСТИ . . . . . 58**
11. В.М. Червинец, Ю.В. Червинец, В.С. Беляев, Н.М. Стулов, Э.О. Григорьянц  
**ОСОБЕННОСТИ ПАНДЕМИИ, ВЫЗВАННОЙ НОВЫМ КОРОНАВИРУСОМ COVID-19 В  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ . . . . . 65**
12. С.С. Курмангалиева, Р.Н. Жанаманова, А.К. Турдалина, Ш. Куттыкожа  
**ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ: РАЗБОР (АНАЛИЗ И НАБЛЮДЕНИЕ) ГРУПП КОРОНАВИРУСОВ С  
АНАЛИЗОМ НА ПРЕДИДУЩИХ ВСПЫШЕК. . . . . 76**
13. М. Мишина, В. Давыденко, И. Марченко, Ю. Мозгова, С. Маланчук, Е. Дубовик, Ю. Мишин  
**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВНУТРЕННЕГО И АДАПТИВНОГО СОСТОЯНИЯ ИММУНИТЕТА У  
ДЕТЕЙ С ПИЕЛОНЕФРИТОМ НА ФОНЕ ВРОЖДЕННОГО ГИДРОНЕФРОЗА НА АКТИВНОЙ  
СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ . . . . . 85**

**CONTENT**

1. Z.S. Khairullina, S.S. Kurmangaliyeva, B.S. Urekeshov, M.A. Azhmuratova, A.B. Yesenzhulova <b>RESULTS OF THE SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION “ACTUAL PROBLEMS OF ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY” (NOVEMBER 25, 2020, AKTOBE, KAZAKHSTAN)</b> .....	4
2. A.N. Bilovol, I.I. Kniazkova, A.B. Tverytinov, V.I. Korniiichuk, A.A.Nesen, N.B. Zorenko <b>THERAPEUTIC EFFICIENCY OF QUERCETINUM FORIN PATIENS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME</b> .....	10
3. M. A. Gazalyeva, N. S. Ahmetova, M. E. Bekmuhambetova, A. B. Ospanova, A. A. Bekmuhambetova <b>GINA: MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA, ACCORDING TO THE NEW RECOMMENDATIONS OF THE GINA 2019-2020</b> .....	16
4. M. A. Gazalyeva, N. S. Ahmetova, M. E. Bekmuhambetova, A. B. Ospanova, A. A. Bekmuhambetova <b>EXPERIENCE OF USING MONTELUKAST IN THE PRACTICE OF TREATING PHENOTYPES OF BRONCHIAL ASTHMA. THE LATEST NEWS ON US FDA SPECIAL WARNINGS</b> .....	23
5. R.N. Zhanamanova, Sh.B. Nasukhin, R. Izimova, B.S. Urekeshov, E.V. Zevalkina, A.Sh. Sarbulatova, G.A. Algazy, M.A. Azhmuratova <b>LACTOBACTERIA AND COLONIZATION RESISTANCE OF THE INTESTINE IN CHILDREN</b> ....	31
6. G. D. Zhumagalieva, A.B. Baigulieva, S.V. Ogay, S.P. Dosmagambetov <b>CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF CORONAVIRUS INFECTION IN CHILDREN</b> .....	36
7. B.A. Zhapalakow, E.K. Ismagulova, V.V. Zheleznova, B.A. Shagataeva, A.K. Shyngaliyeva, D.B. Amiradinova <b>EXPERIENCE OF USING A LOW-POWER DIRECT ELECTRIC CURRENT IN THE TREATMENT OR PATIENTS WITH POLYPOUS RHINOSINUSITIS</b> .....	41
8. T.V. Meka-Mechenko, L.E. Nekrasova, S.S. Kurmangaliyeva, B.S. Urekeshov, M.A. Azhmuratova <b>DIAGNOSTIC EFFECTIVENESS OF LABORATORY DIAGNOSTIC METHODS OF HELICOBACTER PYLORI</b> .....	46
9. M.M. Mishyna, O.V. Kochneva, O.V. Kotsar <b>MICROBIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF PATHOGENICITY FACTORS OF CANDIDA ALBICANS AND STAPHYLOCOCCUS AUREUS ASSOCIATION AFFECTING NEUTROPHIL PHAGOCYtic ACTIVITY</b> .....	
10. S.T. Urazaeva, G.B. Kumar, Sh.M. Nurmukhamedova, G. Zh. Nurmaganbetova, M. Bolat <b>DEVELOPMENT OF THE COVID-19 EPIDEMIC PROCESS IN ATYRAU REGION</b> .....	58
11. V.M. Chervinets, Yu.V.Chervinets, V.S. Belyaev, N.M. Stulov, E.O.Grigoryants <b>FEATURES OF THE PANDEMIC CAUSED BY THE NEW CORONAVIRUS COVID-19 IN THE RUSSIAN FEDERATION</b> .....	65
12. S.S. Kurmangaliyeva, R.N. Zhanamanova, A.K. Turdalina, Sh. Kuttykozha <b>A REVIEW ARTICLE: GRASP INTO THE GROUP OF CORONAVIRUSES IN VIEW OF PREVIOUS OUTBREAKS</b> .....	76
13. Mishyna Maryna, Davydenko Vyacheslav, Marchenko Iryna, Mozgova Yuliya, Malanchuk Svitlana, Dubovik Olena, Mishyn Yuriy <b>INNATE AND ADAPTIVE IMMUNITY STATE DETERMINATION IN CHILDREN WITH PYELONEPHRITIS ON CONGENITAL HYDRONEPHROSIS BACKGROUND IN ACTIVE STAGE OF THE DISEASE</b> .....	85