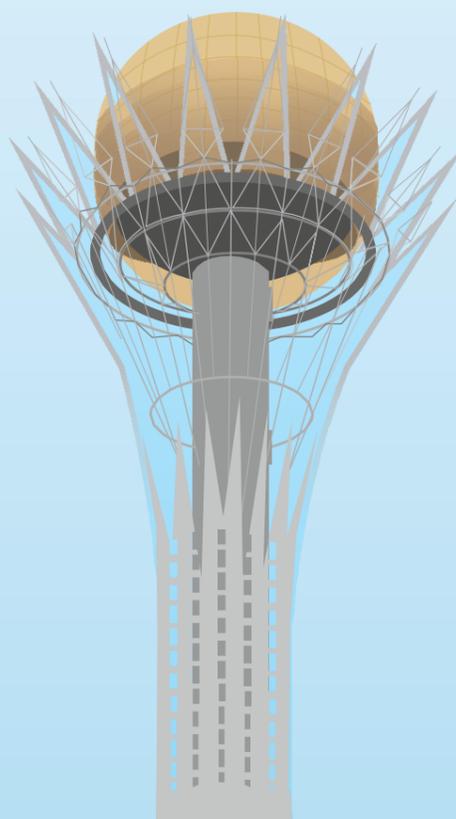


АСТАНА МЕДИЦИНАЛЫҚ ЖУРНАЛЫ

ISSN (print) 1562-2940
ISSN (online) 2790-1203



Volume 3, Number (113) 2022



Astana - 2022



Астана медициналық журналы

Рецензируемый научно-практический журнал

Астана, 2022

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2022-3-113-4-9>

МРНТИ 76.75.29

УДК 614.2-005.64

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ КОМАНДНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СИСТЕМЕ ОКАЗАНИЯ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Камхен В.Б.^{1*}, Бижанова М.О.²

¹ И.о. доцента кафедры эпидемиологии, биostatистики и доказательной медицины Казахского Национального университета имени Аль-Фараби, Алматы, Казахстан. E-mail: kamchen.v.b@gmail.com.

² Магистрант-ЕМВА кафедры эпидемиологии, биostatистики и доказательной медицины Казахского Национального университета имени Аль-Фараби (Алматы, Казахстан. E-mail: madina.bizhanova@kaznu.kz

* Автор для связи с редакцией - Камхен Виталий Брониславович - PhD, и.о. доцента кафедры эпидемиологии, биostatистики и доказательной медицины Казахского Национального университета имени аль-Фараби

Почтовый индекс: 050040,

Адрес: Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 71

Телефон: +77778249733

E-mail: kamchen.v.b@gmail.com

Резюме

Введение. Известно, что эффективность и результативность при оказании медицинской помощи во многом зависит от скоординированной работы всего медицинского персонала участвующего в предоставлении континуума услуг. Соблюдение основных принципов командной работы является залогом качества медицинской помощи.

Цель исследования: изучить проблемные аспекты командного взаимодействия участников медицинского обслуживания женщин во время родоразрешения и нахождение путей их оптимизации.

Материалы и методы. Основным методом исследования – опрос. Объектами исследования являлись сотрудники «Центра перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы». Всего в исследовании приняло участие 34 респондента: 16 медицинских работников со средним образованием и 18 работников с высшим медицинским образованием. При обработке результатов анкетирования использовались: описательная и аналитическая статистика. Проводился подсчет абсолютных значений с нахождением удельного веса (ответов) и его стандартной ошибки. Регрессионный анализ применялся для оценки связи «факта позиционирования респондентом с командой» с такими предикторами, как: «пол», «возраст», «должность», «стаж работы», «наличие квалификационной категории», «самооценка нагрузки на работе» и «самооценка удовлетворенности работой».

Результаты. Большинство опрошенных считают, что команда нуждается в изменении численности (52,9%) и оценивают эффективность используемых командой технологий (в т.ч. технологии родоразрешения) как «среднюю» и «высокую» (41,2% и 29,4% соответственно). Приверженность общему подходу к делу на совместно согласованных принципах частичная: около трети респондентов считают несправедливым распределение обязанностей в команде и/или сомневаются в справедливости распределения обязанностей в команде (20,6% и 11,8% соответственно). 35,3% респондентов ощущают «индивидуальную ответственность», а 29,4% ощущают «совместную ответственность» за действия, выполняемые в команде. Основная доля респондентов считают командную сплоченность и доверие высокими (64,7% и 61,8% соответственно) и меньшая часть респондентов считают, что сплоченность и доверие в команде ниже среднего уровня (35,3% и 38,2% соответственно).

Выводы. Результаты, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о наличии риска реализации ошибок в практике врачей и медицинских сестер и/или акушеров, вследствие несоблюдения основных принципов командной работы (численность команды, используемые технологии, согласие между участниками команды, ответственность за конечный результат, сплоченность и доверие). Данный факт является основанием для разработки командных симуляционных тренингов «in-situ», что позволит значительно улучшить функционирование коллектива, повысить качество медицинской помощи и свести к минимуму риск возникновения ошибок на этапе оказания помощи женщинам во время родоразрешения в «Центре перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы».

Ключевые слова: командное взаимодействие, командный менеджмент, акушерско-гинекологическая помощь.

Материал поступил в редакцию: 21.07.2022

Материал принят к печати: 28.08.2022

Для цитирования: Камхен В.Б., Бижанова М.О. Пути совершенствования командного взаимодействия в системе оказания акушерско-гинекологической помощи // Астана медициналық журналы. – 2022. – Т. 113, № 3.– С.4-9. <https://doi.org/10.54500/2790-1203-2022-3-113-4-9>

Введение

Очевидными условиями успешности родоразрешения наряду с компетентностью, своевременностью и преемственностью, является слаженность работы всего медицинского персонала [1,2].

К актуальной тенденции в медицинской науке относятся исследования в области управления рисками, в части изыскания новых навыков у медицинского персонала, способствующих эффективной скоординированной работе команды, что обеспечивает лучшее качество лечения больных, повышает удовлетворенность сотрудников работой, а также является профилактикой физического утомления, умственного и эмоционального истощения – профессионального выгорания [3,4].

Проведенный обзор научных источников показал, что имеется достаточное количество технологий (теоретические и практические рекомендации по созданию эффективных команд) по формированию навыков командной работы,

Материал и методы

Научно-исследовательская работа проводилась на базе «Центр перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы».

Основной метод исследования – социологический опрос. Модель опроса, характеризовалась следующими признаками: добровольное и анонимное анкетирование, использование «закрытого характера вопросов» (за исключением некоторых вопросов паспортной части). Анкета предназначалась для проведения индивидуальной формы опроса с применением on-line сервера Google Формы. Нами изучены такие элементы команды, как: численность группы, технологии, используемые командой, согласованный подход к делу, ответственность за конечный результат, единство команды и доверие к членам группы. Объектами опроса являлись сотрудники «Центр перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы».

Сбор данных осуществлялся в марте 2022 года.

В социологическом опросе приняли участие всего 18 (52,9±8,56%) врачей и 16 (47,1±8,56%) медицинских сестер и/или акушерок. Из 34 участников

Результаты

Нагрузку на работе большинство респондентов оценили, как оптимальную (14 человек или 41,2±8,44%) и/или выше оптимальной (16 человек или 47,1±8,56%). Основная доля опрошенных указали средний (19 человек или 55,9±8,52%) и высокий (9 человек или 26,5±7,57%) уровень удовлетворенности работой.

В таблице 1 представлены данные о распределении ответов на поставленные респондентам вопросы.

С помощью логистической регрессии изучена связь между зависимой переменной «Ощущаете ли Вы себя членом команды?» (бинарный исход: 1 = да, 0 = нет и затрудняюсь ответить) с такими предикторами как: «пол», «возраст», «должность», «стаж работы», «наличие квалификационной категории»,

однако они узкоспециализированы – чаще всего, направлены к сферам бизнеса и менеджмента [5,6]. В современной литературе представлено относительно мало программ, ориентированных на улучшение командой работы медицинского персонала. Как правило, программы адаптированы исключительно для одного, строго определенного медицинского направления. Имеется дефицит программ по направлению «акушерство».

Также, из ранее опубликованных исследований известно, что в настоящее время симуляционный тренинг, как метод клинического обучения, является одной из эффективных технологий практической подготовки медицинского персонала [7,8]. При этом, важная роль в обучении отводится моделированию на месте (in-situ simulation) [9, 10].

Цель исследования: Изучить проблемные аспекты командного взаимодействия участников медицинского обслуживания женщин во время родоразрешения и нахождение путей их оптимизации.

опроса: 3 (8,8±4,86%) респондента мужского пола и 31 (91,2±4,86%) респондент женского пола. Средний возраст респондентов составил 42 года, медиана – 41 год, min – 23 года, max – 57 лет. Средний стаж работников составил 20 лет, медиана – 18 лет, min – 3 года, max – 37 лет. Большая часть опрошенных (18 человек или 52,9±8,56%) указала наличие высшей категории.

Статистическая обработка. Обработка полученных результатов осуществлялась с помощью статистических методов в программе IBM SPSS Statistics. При обработке результатов анкетирования использовались: описательная и аналитическая статистика. Проводился подсчет абсолютных значений и расчет удельного веса и его стандартной ошибки. Также, применялся регрессионный анализ, для оценки связи «факта позиционирования респондентом с командой» с такими предикторами, как: «пол», «возраст», «должность», «стаж работы», «наличие квалификационной категории», «самооценка нагрузки на работе» и «самооценка удовлетворенности работой».

«самооценка нагрузки на работе» и «самооценка удовлетворенности работой». Статистика регрессии представлена на рисунке 1.

Использовался метод пошагового включения интересующих нас предикторов. Всего понадобился 1 шаг, для отбора предикторов, способных повлиять на интересующий нас исход. Прогностическая ценность модели (общий процент правильной/корректной классификации) составила 85,3%.

Таблица 1 – Распределение ответов респондентов

Вопросы, на которые отвечали респонденты	Абс. число ответов (% + стандартная ошибка)
Нуждается ли ваша команда врачей и медицинских сестер / акушерок в увеличении или уменьшении численности?	
команда нуждается в увеличении численности	17 (50,0±8,57%)
команду нужно разбить на подгруппы	1 (2,9±2,90%)
не требуются изменения численности команды	11 (32,4±8,02%)
затрудняюсь ответить	5 (14,7±6,07%)
Как вы считаете, являются ли используемые командой технологии (в т.ч. технологии родоразрешения) эффективными?	
эффективность используемых технологий низкая	4 (11,8±5,53%)
эффективность используемых технологий средняя	14 (41,2±8,44%)
эффективность используемых технологий высокая	10 (29,4±7,81%)
Затрудняюсь ответить	6 (17,6±6,54%)
Как вы считаете, справедливо ли распределены обязанности в команде, между врачами и медицинскими сестрами / акушерками?	
да, справедливо	23 (67,6±8,02%)
нет, несправедливо	7 (20,6±6,93%)
затрудняюсь ответить	4 (11,8±5,53%)
Ощущаете ли вы ответственность за действия, выполняемые в команде?	
ощущаю индивидуальную ответственность	12 (35,3±8,20%)
ощущаю совместную ответственность	10 (29,4±7,81%)
ощущаю индивидуальную и совместную ответственность	9 (26,5±7,57%)
затрудняюсь ответить	3 (8,8±4,86%)
Оцените сплоченность команды врачей и медицинских сестер / акушерок.	
ниже среднего уровня	12 (35,3±8,20%)
выше среднего уровня	22 (64,7±8,20%)
Оцените уровень доверия в команде врачей и медицинских сестер / акушерок.	
ниже среднего уровня	13 (38,2±8,33%)
выше среднего уровня	21 (61,8±8,33%)

По результатам регрессионного анализа, «удовлетворенности работой», а остальные предикторы в модель включен предиктор «самооценка были исключены, в связи с их незначимостью.

		Сводка для модели					
Шаг		-2 Log-правдоподобие	R-квадрат Кокса и Снелла	R-квадрат Нэйджелкера			
1		26,774 ^a	,205	,321			
a. Оценка прекращена на итерации номер 5, так как оценки параметров изменились менее, чем на ,001.							
Таблица классификации^a							
		9. Ощущаете ли Вы себя членом команды?		Предсказанные	Процент		
				команды?	правильных		
	Наблюдаемые	,00	1,00				
Шаг 1	9. Ощущаете ли Вы себя членом команды?	,00	2	5	28,6		
		1,00	0	27	100,0		
					85,3		
a. Значение отсечения - ,500							
Переменные в уравнении							
Шаг 1 ^a	7. Как в целом Вы оцениваете Ваш уровень удовлетворенности работой?	B	Средне-квадратичная ошибка	Вальд	ст. св.	знач.	Exp (B)
		-1,641	,701	5,485	1	,019	,194
	Константа	4,944	1,686	8,601	1	,003	140,346
a. Переменные, введенные на шаге 1: 7. Как в целом Вы оцениваете Ваш уровень удовлетворенности работой?							
Отсутствующие в уравнении переменные							
Шаг 1	Переменные			Значение	ст. св.	знач.	
	1. Ваш пол:			,104	1	,747	
	2. Ваш возраст (в годах):			,005	1	,943	
	3. Должность:			1,416	1	,234	
	4. Стаж работы (в годах):			,006	1	,937	
	5. Наличие квалификационной категории:			1,552	1	,213	
	6. Оцените Вашу нагрузку на работе:			,925	1	,336	
Общая статистика				3,811	6	,702	

Рисунок 1 – Статистика регрессии (основные таблицы SPSS)

Обсуждение

Численность команды специалистов, участвующих в родоразрешении может варьировать в зависимости от тяжести состояния беременной и уровня оказания медицинской помощи (согласно принципам регионализации перинатальной помощи). Минимальный состав команды, как правило, представлен врачом, медицинской сестрой и/или акушеркой и санитаркой.

В проведенном исследовании установлено, что треть опрошенных считают, что численность команды не требует изменения и около половины опрошенных считают, что численность действующей команды необходимо увеличить/уменьшить.

На наш взгляд, полученные результаты, свидетельствуют о склонности у достаточно большого количества респондентов к изменению (расширению команды и/или делению на подкоманды) регламентированного состава участников родоразрешения, а не желанию функционировать как единое целое. Первое направление оптимизации командной деятельности должно быть ориентировано на выработку у участников процесса родоразрешения осознания единства команды. Инструментом в данном случае может выступить одна из методик, используемой в корпоративном менеджменте – тимбилдинг. Рекомендуется внедрение в практику «Центра перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы» методики Team building quest, которая проходит в игровой форме и в последнее время широко применяется в медицинской практике для командообразования.

Современные технологии увеличивают полезность команд, позволяя им эффективно выполнять поставленные задачи. Проведенный опрос показал, что примерно 2/5 респондентов оценивают эффективность используемых командой технологий родоразрешения как «среднюю».

Мы считаем, что данный результат исследования может/должен быть принят к сведению менеджерами «Центра перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы» (в т.ч. Quality Manager) занятых вопросами оптимизации стандартных процедур и алгоритмов деятельности специалистов, участвующих в родоразрешении.

Для эффективной реализации поставленных задач необходимо достижение согласия между участниками команды по практическим аспектам деятельности и грамотная интеграция индивидуальных навыков. Нами установлено, что приверженность общему подходу к делу на совместно согласованных принципах частичная: 1/5 опрошенных респондентов считают несправедливым распределение

Выводы

Результаты, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о наличии риска реализации ошибок в практике врачей и медицинских сестер и/или акушерок, вследствие несоблюдения основных принципов командной работы (численность команды, используемые технологии, согласие между участниками команды, ответственность за конечный результат, сплоченность и доверие). Данный факт является основанием для разработки командных симуляционных тренингов «in-situ», что

обязанностей в команде между медицинскими сестрами и/или акушерками и гинекологами. Считаем, что данный результат является аргументом для необходимости более детального изучения особенностей нагрузки участников родоразрешения.

Известно, что ни одна группа не может стать командой, пока не осознает общую ответственность за конечный результат. Проведенный нами опрос показал, что около трети респондентов ощущают «индивидуальную ответственность», 3/10 респондентов ощущают «совместную ответственность» и около четверти респондентов ощущают «индивидуальную и совместную ответственность» за действия, выполняемые в команде. По нашему мнению, среди медицинских работников «Центра перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы» достаточно высокий уровень предпочтения индивидуальной ответственности, что может быть связано с должностными инструкциями, схемами вознаграждения (дифференцированная оплата труда), условиями продвижения по службе и оценки эффективности деятельности отдельных участников команды.

Также, базовыми принципами командной эффективности являются единство или сплоченность участников и высокий уровень доверия. Нами установлено, что большинство респондентов оценивают командную сплоченность и уровень доверия на достаточно высокие баллы (выше среднего уровня, по шкале 5 баллов). Полученные нами результаты, с точки зрения эффективности командной деятельности, являются оптимальными, но неидеальными, определяя еще один вектор совершенствования командного взаимодействия участников родоразрешения.

Отдельно нужно выделить результаты исследования по оценке связи факта позиционирования себя членом команды с некоторыми персональными характеристиками респондентов. Получен результат, свидетельствующий о том, что ощущение себя членом команды зависит от уровня удовлетворенности респондентами работой. Основные усилия в «Центре перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы», по нашему мнению, необходимо ориентировать именно на данный аспект.

Подводя итог, хотим сказать, что на наш взгляд, проведенное исследование дает убедительные доказательства того, что в настоящее время назрела необходимость внедрения современных технологий командообразования в ежедневную практику медицинских работников «Центра перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы».

позволит значительно улучшить функционирование коллектива, повысить качество медицинской помощи и свести к минимуму риск возникновения ошибок на этапе оказания помощи женщинам во время родоразрешения в «Центре перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Внешних источников финансирования не было.

Литература

1. Lancaster G., Kolakowsky-Hayner S., Kovacich J., Greer-Williams N. Interdisciplinary communication and collaboration among physicians, nurses, and unlicensed assistive personnel. *J Nurs Scholarsh*, 2015; 47 (3): 275-284. <https://doi.org/10.1111/jnu.12130>
2. Macdonald D., Snelgrove-Clarke E., Campbell-Yeo M. et al. The experiences of midwives and nurses collaborating to provide birthing care: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2015; 13 (11): 74-127. <https://doi.org/10.11124/jbisrir-2015-2444>
3. Braithwaite J. Between-group behaviour in health care: gaps, edges, boundaries, disconnections, weak ties, spaces and holes. A systematic review. *BMC Health Serv Res*, 2010; 10: 330. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-330>
4. Espinoza P., Peduzzi M., Agreli H.F., Sutherland M.A. Interprofessional team member's satisfaction: a mixed methods study of a Chilean hospital. *Hum Resour Health*, 2018; 16 (1): 30. <https://doi.org/10.1186/s12960-018-0290-z>
5. Braithwaite J. Bridging gaps to promote networked care between teams and groups in health delivery systems: a systematic review of non-health literature. *BMJ Open*, 2015; 5 (9): e006567. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006567>
6. Grubaugh M.L., Flynn L. Relationships Among Nurse Manager Leadership Skills, Conflict Management, and Unit Teamwork. *J Nurs Adm*, 2018; 48 (7-8): 383-388. <https://doi.org/10.1097/NNA.0000000000000633>
7. Ballangrud R., Aase K., Vifladt A. Longitudinal team training programme in a Norwegian surgical ward: a qualitative study of nurses' and physicians' experiences with teamwork skills. *BMJ Open*, 2020; 10 (7): e035432. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035432>
8. Clark E.A., Fisher J., Arafteh J., Druzin M. Team training/simulation. *Clin Obstet Gynecol*, 2010; 53 (1): 265-277. <https://doi.org/10.1097/GRE.0b013e3181cc4595>
9. Sørensen J.L., Van der Vleuten C., Lindschou J. et al. 'In situ simulation' versus 'off site simulation' in obstetric emergencies and their effect on knowledge, safety attitudes, team performance, stress, and motivation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2013; 14: 220. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-220>
10. Bender G.J., Kennally K. Implementing a Neonatal Transport System With Simulation in Kosovo. *Air Med J*, 2016; 35 (3): 126-31. <https://doi.org/10.1016/j.amj.2016.01.002>

АКУШЕРЛІК-ГИНЕКОЛОГИЯЛЫҚ КӨМЕК КӨРСЕТУ ЖҮЙЕСІНДЕГІ ҰЖЫМДЫҚ ӨЗАРА ҚЫЗМЕТТІ ЖЕТІЛДІРУ ЖОЛДАРЫ

Камхен В.Б.¹, Бижанова М.О.²

¹ Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ эпидемиология, биостатистика және дәлелді медицина кафедрасы доцентінің міндетін атқарушы, Алматы, Қазақстан. E-mail: kamchen.v.b@gmail.com.

² Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ эпидемиология, биостатистика және дәлелді медицина кафедрасының EMBA магистранты, Алматы, Қазақстан. E-mail: madina.bizhanova@kaznu.kz.

Түйіндеме

Кіріспе. Медициналық көмек көрсетудің тиімділігі мен тиімділігі көп жағдайда қызметтердің үздіксіздігін көрсетуге қатысатын барлық медициналық персоналдың үйлесімді жұмысына байланысты екені белгілі. Топтық жұмыстың негізгі принциптерін сақтау медициналық көмек сапасының кепілі болып табылады.

Мақсаты: босану кезінде әйелдерге медициналық көмек көрсетуге қатысушылардың ұжымдық өзара әрекеттесуінің проблемалық аспектілерін зерттеу және оларды оңтайландыру жолдарын табу.

Материалдар мен тәсілдер. Зерттеудің негізгі әдісі – сауалнама. Зерттеу нысаны «Алматы қаласындағы перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы» қызметкерлері болды. Зерттеуге барлығы 34 респондент қатысты: 16 орта білімді медицина қызметкері және 18 жоғары медициналық білімі бар қызметкер. Сауалнама нәтижелерін өңдеу кезінде сипаттамалық және аналитикалық статистика пайдаланылды. Абсолюттік мәндер меншікті ауырлық (жауаптар) мен оның стандартты қателігін анықтау арқылы есептелді. Регрессиялық талдау «жынысы», «жасы», «лауазымы», «жұмыс тәжірибесі», «біліктілік санатының болуы», «жұмыс жүктемесін өзін-өзі бағалау» және «еңбекке қанағаттануды өзін-өзі бағалау» сияқты болжаушылармен «респонденттің командамен орналасу фактісі» арасындағы қатынасты бағалау үшін пайдаланылды.

Нәтижелер. Респонденттердің көпшілігі команданың көлемін өзгертуі керек екендігін (52,9%) және команда қолданатын технологиялардың тиімділігін (жеткізу технологияларын қоса алғанда) «орта» және «жоғары» (41,2% және 29,4% тиісінше) ретінде бағалау керек деп санайды. Бірлескен келісілген қағидаттар негізінде ортақ іске көзқарас міндетемесі - ішінара: респонденттердің шамамен үштен бірі ұжымдағы міндеттерді бөлуді әділетсіз деп санайды және/немесе ұжымдағы міндеттерді бөлудің өділдігіне күмән келтіреді (20,6% және 11,8%) тиісінше). Респонденттердің 35,3%-ы ұжымда орындалатын әрекеттер үшін «жеке жауапкершілікті», 29,4%-ы «бірлескен жауапкершілікті» сезінеді. Респонденттердің көпшілігі команданың біртұтастығы мен сенімін жоғары деп санайды (64,7% және 61,8% тиісінше) және респонденттердің аз бөлігі команданың бірлігі мен сенімін орташадан төмен деп санайды (35,3% және 38,2% тиісінше).

Қорытынды. Зерттеу барысында алынған нәтижелер ұжымдық жұмыстың негізгі принциптерін (команда мөлшері, қолданылатын технология, топ мүшелері арасындағы келісім, түпкілікті нәтиже үшін жауапкершілік, бірлік пен сенім) сақтамау салдарынан дәрігерлер мен медбикелер және/немесе акушерлердің тәжірибесінде қателерді енгізу қаупі бар екенін куәландырады. Бұл факт ұжымның жұмысын айтарлықтай жақсартатын, медициналық көмектің сапасын жақсартатын және әйелдерге босану кезіндегі «Алматы қаласының перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы» көмек көрсету сатысында қателіктер қаупін азайтатын «in-situ» командалық симуляциялық тренингтерді дамытуға негіз болып табылады.

Түйін сөздер: команданың өзара әрекеті, топты басқару, акушерлік және гинекологиялық көмек.

WAYS TO IMPROVE TEAM INTERACTION IN THE SYSTEM OF PROVIDING OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL CARE

Vitaliy Kamkhen ¹, Madina Bizhanova ²

¹ Acting Associate Professor of the Department of Epidemiology, Biostatistics and Evidence-Based Medicine, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan. E-mail: kamchen.v.b@gmail.com

² EMBA master student of the Department of Epidemiology, Biostatistics and Evidence-Based Medicine, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan.
E-mail: madina.bizhanova@kaznu.kz

Abstract

Introduction. It is known that the effectiveness and efficiency in the provision of medical care largely depends on the coordinated work of all medical personnel involved in the provision of a continuum of services. Compliance with the basic principles of teamwork is the key to the quality of medical care.

Purpose: to study the problematic aspects of the team interaction of participants in the medical care of women during childbirth and finding ways to optimize them.

Materials and methods. The main research method is a survey. The objects of the study were employees of the Center for Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery in Almaty. A total of 34 respondents took part in the study: 16 medical workers with secondary education and 18 workers with higher medical education. When processing the results of the survey, the following were used: descriptive and analytical statistics. The absolute values were calculated with the determination of the specific gravity (responses) and its standard error. Regression analysis was used to assess the relationship between the "fact of positioning by the respondent and the team" with such predictors as: "gender", "age", "position", "work experience", "presence of a qualification category", "self-assessment of workload" and "self-assessment of job satisfaction".

Results. The majority of respondents believe that the team needs to change the size (52.9%) and evaluate the effectiveness of the technologies used by the team (including delivery technologies) as "medium" and "high" (41.2% and 29.4%, respectively). Commitment to a common approach to business on jointly agreed principles is partial: about a third of respondents consider the distribution of responsibilities in the team to be unfair and / or doubt the fairness of the distribution of responsibilities in the team (20.6% and 11.8%, respectively). 35.3% of respondents feel "individual responsibility" and 29.4% feel "joint responsibility" for the actions performed in a team. The majority of respondents consider team cohesion and trust to be high (64.7% and 61.8% respectively) and a minority of respondents consider team cohesion and trust to be below average (35.3% and 38.2% respectively).

Conclusion. The results obtained during the study indicate that there is a risk of implementation of errors in the practice of doctors and nurses and / or midwives, due to non-compliance with the basic principles of teamwork (team size, technology used, agreement between team members, responsibility for the final result, cohesion and trust). This fact is the basis for the development of in-situ team simulation trainings, which will significantly improve the functioning of the team, improve the quality of medical care and minimize the risk of errors at the stage of assisting women during childbirth in the "Center of Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery in Almaty".

Keywords: team interaction, team management, obstetric and gynecological care.

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2022.103644>

УДК 616.21/.22; 616.28

МРНТИ 76.29.54

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА В ТЕХНОЛОГИИ ОТСРОЧЕННОГО НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ОСТРОМ РИНОСИНУСИТЕ У ДЕТЕЙ

Попович В. И.^{1*}, Кошель И. В.²

¹ Заведующий кафедры оториноларингологии с курсом хирургии головы и шеи Ивано-Франковского национального медицинского университета, Ивано-Франковск, Украина. E-mail: popovychvasyl@gmail.com

² Профессор кафедры терапии и семейной медицины ПО Ивано-Франковского национального медицинского университета, Ивано-Франковск, Украина. E-mail: ivannakoshel@gmail.com

* Автор для связи с редакцией: Попович Василий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры оториноларингологии с курсом хирургии головы и шеи Ивано-Франковского национального медицинского университета.

Адрес: Украина, Ивано-Франковская область, г. Ивано-Франковск, ул. Г.Мазепы, 149, 76023

Тел. +380503734839

E-mail: popovychvasyl@gmail.com

Резюме

Введение. Острый бактериальный риносинусит встречается с частотой от 0,5 до 5% всех случаев острого риносинусита, однако антибактериальная терапия при риносинусите назначается в 4-9 раз чаще, чем рекомендуют руководства. Тактика отложенного назначения антибиотиков - важная стратегия сокращения числа нерациональных их назначений. Основным условием ее реализации является назначение лечения с доказанной эффективностью в первые дни лечения.

Цель исследования: оценка эффективности гипертонического раствора морской воды для использования в стратегии отложенного назначения антибиотиков у детей школьного возраста (6–11 лет) с ОРС.

Методы. В открытое, сравнительное, многоцентровое, рандомизированное, проспективное, в параллельных группах исследование рандомизировано 100, закончили исследование 100 детей с ОРС в возрасте от 6 до 11 лет, получавшие ирригационную терапию гипертоническим раствором морской воды дополнительно к стандартной терапии либо стандартную терапию.

Критерии оценки: уменьшение интенсивности заложенности носа, ринорреи, головной и лицевой боли, оцененных по 10 бальной визуально-аналоговой шкале каждый день по сравнению с 1-м днем, частота назначений антипиретиков и антибиотиков.

Результаты. Применение гипертонического раствора морской воды у пациентов с ОРС обеспечивает клинически значимое, достоверное уменьшение выраженности «главных или больших» симптомов: ринорреи, заложенности носа, а также головной боли, оцененных по самооценке пациентом со второго дня лечения ($p < 0.05$).

Применение ирригационной терапии гипертоническим раствором морской воды в технологии отложенного назначения антибиотиков у пациентов с ОРС позволяет уменьшить назначение антибактериальных препаратов. В процессе лечения никаких побочных эффектов не было зарегистрировано ни у одного пациента.

Выводы. Гипертонический раствор морской воды может быть эффективным методом лечения для симптоматического лечения острого риносинусита у детей в возрасте 6–11 лет, обеспечивающий значительный терапевтический эффект при назначении в дополнение к стандартной терапии, способствующий снижению потребности в применении антибиотиков.

Ключевые слова: острый риносинусит, гипертоническая морская вода, отложенная антибиотикотерапия.

Это повторная публикация ранее опубликованной в журнале «American Journal of Otolaryngology» статьи. Принципиальное согласие редакции American Journal of Otolaryngology для публикации русскоязычной версии рукописи в журнале «Астана медициналық журналы» получено.

Для цитирования: Popovych, V. I., Koshel, I. V., Piletska, L. I., & Orlovska, R. M. (2022). Multicenter, randomized, open-label, comparative study of the effectiveness of nasal spray Aqua Maris Extra Strong as a symptomatic therapy in the technology of delayed antibiotic prescription in the treatment of acute rhinosinusitis in children aged 6–11 years. American Journal of Otolaryngology, 103644. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2022.103644>

Введение

Острый риносинусит (ОРС) — самая частая респираторная инфекция. Понятие «риносинусит» начало широко использоваться с 2005г., поскольку было доказано, что воспалительный процесс развивается одновременно в полости носа и околоносовых пазухах [1]. В последующие годы проведено множество исследований, посвященных ОРС, обобщенных в европейском руководстве по риносинуситу и полипозу носа - EPOS 2020 [2]. Согласно современным взглядам, понятие ОРС включает в себя три нозологические формы: острый вирусный, поствирусный и бактериальный риносинусит.

В современных руководствах ОРС определяется как внезапное появление двух или более типичных клинических симптомов, длительностью <12 недель, один из которых должен быть «главным» или «большим»: заложенность/обструкция носа либо отделяемое из носа (риноррея или постназальное затекание), а также второстепенных: \pm боль/давление в области лица и \pm уменьшение либо потеря обоняния, а у детей кашель (днем и ночью). Другие симптомы включают лихорадку, общую слабость и головную боль [2]. Острый вирусный риносинусит определяется как наличие симптомов длительностью до 10 дней при отсутствии их усиления после 5 дня. Острый поствирусный риносинусит диагностируется при усилении симптомов после 5 дня или их сохранению после 10 дня [2]. В США при усилении симптомов после 5 дня или их сохранению после 10 дня диагностируется острый невирусный риносинусит [3]. Таким образом, термины «острый поствирусный РС» и «острый невирусный РС» в руководящих документах Европы (EPOS) и США были выбраны, чтобы указать, что большинство случаев ОРС не являются бактериальными. Только около от 0,5% до 5% случаев ОРС можно охарактеризовать как острый бактериальный риносинусит (ОБРС) [2,3].

До сегодняшнего дня не существует ни одного стандартного параметра для дифференциального диагноза между небактериальным (вирусным, поствирусным) и бактериальным ОРС. Традиционная рентгенография не информативна, томографическое исследование не показано, если только болезнь не персистирует, несмотря на лечение или есть подозрение на осложнения, а применение тестирования на реактивные белки, рекомендованное в EPOS 2012, не уменьшило необоснованное назначение антибиотиков, [2,4,5]. В связи с этим ОРС является одним из самых частых диагнозов для назначения антибиотиков. Они назначаются в 4–9 раз чаще, чем рекомендовано руководствами, что является одной из основных причин глобальной проблемы устойчивости к антибиотикам [6,8,9]. Движущей силой неоправданного назначения антибиотиков как у врачей, так и стремления к антибиотикотерапии среди пациентов, является «перестраховка» при наличии в первую очередь «больших» симптомов ОРС, как «заложенность носа» и «слизисто-гнойное отделяемое из полости носа» [7].

Важная стратегия сокращения числа ненужных назначений – отложенное назначение антибиотиков. Пациенты и врачи могут быть более склонными согласиться с таким курсом лечения, в сравнении с незамедлительным назначением или отсутствием назначений антибиотиков у людей с инфекциями

дыхательных путей [10].

В рамках такой стратегии, для того, чтобы избежать нерационального применения антибиотиков, следует отдельно рассматривать желание избавиться от слизисто-гнойного отделяемого и заложенности носа, объективные показания к антибактериальной терапии и назначение лечения с доказанной эффективностью без антибиотиков. Вместе с тем, такие широко используемые препараты, как деконгестанты, антигистаминные препараты, гомеопатические препараты и муколитики при ОРС не доказали свою эффективность [1,2].

Исходя из этого, возникает необходимость в использовании препаратов для системной и местной терапии с комплексным действием, обладающих доказательной базой эффективности при небактериальных формах ОРС. Согласно EPOS 2020, фармакотерапия небактериальных форм ОРС (вирусного / поствирусного) с уровнем доказательности 1b включает фитоэкстракт пяти лекарственных растений BNO 1016 и лечебные ирригации изотоническим раствором морской воды [2,11,12]. На основании рекомендаций большинства европейских и Американских профессиональных ассоциаций, морская вода, отдельно или в сочетании с другими препаратами, играет важную роль в лечении многочисленных заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП), прежде всего острых и хронических риносинуситов, аллергического ринита у различных групп пациентов, от беременных женщин и детей до взрослых [2,13-15].

Механизм действия изотонических растворов морской воды основан на двух принципах: физическом и физиологическом. Первый принцип основан на физическом (механическом) эффекте очищения слизистой оболочки носа от скопившегося секрета и болезнетворных микроорганизмов. Второй принцип зависит от влияния ионов на слизистую оболочку респираторного тракта. Микроэлементы Ca, Mg, активизируют функцию мерцательного эпителия, Na, Cl, Br обеспечивают антисептический эффект, Zn и Se – стимулируют выработку лизоцима, интерферонов и иммуноглобулинов, Йод активизируют выработку защитной слизи бокаловидными клетками [16-19].

Клинические данные свидетельствуют, что включение изотонической морской воды в схему терапии ОРС у детей обеспечивает улучшение носового дыхания, уменьшение отека слизистой оболочки и уменьшение количества отделяемого из полости носа [20,21]. Совокупность клинических эффектов морской воды в сочетании с гипертоническим раствором позволяет оказывать при аллергическом рините дополнительно осмоларное действие - более выраженное уменьшение отека слизистой оболочки [22,23].

В свете этих данных, применение гипертонических растворов при ОРС могло бы быть интересным. В литературе имеются немногочисленные данные по эффективности гипертонических растворов для лечения хронического риносинусита [24,25]. Вместе с 4ем, валидных, с точки зрения соответствия GCP – стандартам мультицентровых исследований применения гипертонических растворов морской воды при лечении острого РС у детей школьного возраста

(6-11 лет), ранее не проводилось. Подтверждение сопоставимой с другими респираторными заболеваниями высокой эффективности данного препарата при лечении ОРС у детей, послужило бы обоснованием оптимизации схемы лечения данной нозологии и уменьшению числа необоснованного назначения антибиотиков.

Цель исследования: оценить эффективность

Материал и методы

Дизайн исследования. Открытое, сравнительное, многоцентровое, рандомизированное, проспективное, в параллельных группах исследование проведено в трех амбулаторных учреждениях Украины с сентября 2021 по февраль 2022 гг. Исследование проводилось в соответствии с стандартами GCP и с Хельсинкской декларацией.

Регистрация: Комитет по биоэтике Ивано-Франковского национального медицинского университета, протокол № 122/21 от 09 июня 2021.

Исследование было одобрено Комиссией по этике во всех исследовательских центрах. Родители каждого ребенка предоставили письменное согласие на участие ребенка в исследовании.

Участники исследования. В исследование было отобрано 106, рандомизировано 100 амбулаторных пациентов в возрасте 6-11 лет, у которых был диагностирован ОРС. Диагностические и дифференциально-диагностические критерии оценивались, а лечение назначалось в соответствии с рекомендациями, представленными в европейских и национальных клинических руководствах [2,26]. Клинический диагноз ОРС выставлялся на основании наличия одного или более «большого» симптома: заложенность/обструкция носа либо отделяемое из носа (передняя ринорея или постназальное затекание) а также ± боль/давление в области лица и ± кашель (днем и ночью) длительностью <12 недель.

Критерии включения:

-лица мужского и женского пола в возрасте от 6 до 11 лет, находящиеся на амбулаторном лечении с диагнозом ОРС;

-сохранение симптомов в течении 10 дней с момента заболевания или ухудшение состояния после 5-го дня лечения, при отсутствии диагностических критериев острого бактериального РС;

-тяжесть симптоматики с суммарным значением от 6 до 10 баллов по шкале MSS (Main Symptoms Severity score): выделения из носа и их характер, заложенность носа, стекание отделяемого по задней стенке глотки, лицевая боль, головная боль (0 симптом отсутствует, 1 незначительное проявление, 2 умеренное, 3 сильное, 4 очень сильное);

-готовность и способность пациента и (или) родителей выполнять требования Протокола исследования;

- подписанное информированное согласие;

- отсутствие критериев не включения.

Критерии не включения:

-применение одной из форм исследуемых препаратов в течение 30 дней до начала проявления ОРС;

- диагноз аллергический риносинусит;

- известная непереносимость препаратов;

гипертонического раствора морской воды для использования в стратегии отложенного назначения антибиотиков у детей школьного возраста (6–11 лет) по сравнению с пациентами, получающими стандартную симптоматическую терапию ОРС согласно международным и национальным рекомендациям [2,26].

-более 14 дней от момента начала заболевания;

- тяжелое течение, требующее госпитализации или терапии антибактериальными препаратами (сумма баллов по шкале MSS более 10 баллов);

-наличие иммунодефицитных состояний, хронической патологии и анатомических аномалий остеомаатального комплекса, которые могут влиять на исход заболевания.

Критерии исключения пациента из исследования:

-решение пациента и (или) родителей прекратить участие в исследовании и отзыв письменного информированного согласия;

-потеря контакта с пациентом;

-индивидуальная непереносимость исследуемого препарата и референтной схемы лечения;

- возникновение у пациента в ходе исследования серьезных и/или непредвиденных побочных явлений/реакций;

- развитие осложнений основного заболевания, которые, по мнению врача, требуют исключения пациента из испытания;

-нарушение пациентом процедур, предусмотренных Протоколом.

В основную группу рандомизировано n – 50: пациенты, получавшие эндоназальную ирригационную терапию Аква Марис Экстра Стронг (АМЭС) с момента установления диагноза острого РС + симптоматическая терапия комплексным фитопрепаратом BNO 1012 (per os).

В контрольную группу рандомизировано n – 50: пациенты, получавшие эндоназальную ирригационную терапию изотоническим солевым раствором с момента установления диагноза острого РС + симптоматическая терапия комплексным фитопрепаратом BNO 1012 (per os).

В основную группу (n – 50) рандомизировано: 25 (50,0%) мальчики и 25 (50,0%) девочки (средний возраст 8,16±1,72). В контрольную группу (n – 50) вошло: 30 (60,0%) мальчики и 20 (40,0%) девочки (средний возраст 8,12±1,84). Пациенты двух групп были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям заболевания (p<0,05).

Лечение. Все пациенты с момента рандомизации получали терапию комплексным фитопрепаратом BNO 1012 (per os) и (при наличии показаний) симптоматические препараты (парацетамол).

Пациентам контрольной группы дополнительно назначали терапевтическое орошение полости носа изотоническим солевым раствором по 1-2 инстилляции в каждый носовой ход 3-4 раза в

сутки. Пациентам основной группы дополнительно назначали терапевтическое орошение полости носа Аква Марис Экстра Стронг, из одной партии, по 1-2 инстилляции в каждый носовой ход 3 - 4 раза в сутки. Аква Марис Экстра Стронг представляют собой назальный спрей гипертонического стерильного раствора морской воды Адриатического моря с натуральными солями и микроэлементами в баллоне с дозирующим устройством.

Название и адрес производителя: JADRAN – GALENSKI LABORATORIJ Д.Д. Svilno 20 51 000 Rijeka Croatia.

Препарат зарегистрирован в Украине и доступный без рецепта. Поэтому состав, изготовление, упаковка и маркировка препарата соответствуют принципам надлежащей производственной практики и

действующим национальным требованиям Украины. Подробное описание, охватывающее все аспекты, касающиеся качества и безопасности АМЭС является частью соответствующих характеристик продукта. В Украине утвержденными показаниями к применению являются: необходимость разжижения и улучшения оттока густой слизи при отеке и заложенности носа, уменьшения местного воспалительного процесса и снижения риска осложнений при острых и хронических заболеваниях полости носа (риниты, синуситы).

Для участия в исследовании были привлечены практикующие специалисты оториноларингологи со стажем работы не менее 5 лет.

Критерии оценки. Все данные оценивались в начале исследования и в течении 10 дней (таблица 1).

Таблица 1 - График исследований

V1			V2		V3					V4
Д* 0	Д 1	Д 2	Д 3	Д 4	Д 5	Д 6	Д 7	Д 8	Д 9	Д 10
Основная группа										
Стандартное дечение + Аква Марис Экстра Стронг										
Контрольная группа										
Стандартное дечение + изотонический солевой раствор										
<p>Д* - день V - визит V1 Д 0 скрининг, рандомизация, назначение лечения V2 Д 3±1 - оценка состояния, принятие решения о назначении антибиотиков V3 Д 5±1 - оценка состояния, принятие решения о назначении антибиотиков V4 Д 10 ±1 - оценка эффективности лечения, окончание исследования</p>										

Оценку симптомов выполняли пациенты и/или их родители. Ежедневно в дневнике оценивали жалобы (риноррея, заложенность носа, лицевая и головная боль) в баллах по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Врачи в рамках каждого визита оценивали состояние пациента согласно критериев оценки и самооценки и совместно с пациентом и/или родителями принималось решение в необходимости назначения антибактериальной терапии. Длительность наблюдения для 1 пациента составляла 10+1 день.

Главным критерием эффективности являлось: уменьшение выраженности симптомов заболевания, оцененных по бальной шкале согласно ВАШ, каждый день по сравнению с Д 1, динамика приема НПВС, частота назначений антибиотиков.

Размер выборки. Клиническое исследование разработано для того, чтобы получить достоверное описание эффективности *in vivo* активного применения Аква Марис Экстра Стронг по сравнению с эталонным стандартным лечением в рамках методики отложенного назначения антибактериальных препаратов. В зависимости от полученных данных проведено несколько пробных описательных и статистических оценок, так что биометрическая оценка размера выборки не требуется. Однако для того, чтобы гарантировать достаточный размер выборки для анализов полученных данных, выбран размер выборки N = 100. Пациенты сортировались в соотношении 1: 1.

Рандомизация. Клиническая часть рандомизированного исследования открытая, без процедуры ослепления. Субъекты с симптомами ОРС случайным образом назначены на один из двух возможных методов лечения в соответствии с базовым списком рандомизации. Рандомизация выполнялась с использованием программного обеспечения [StatSoft - генератор случайных чисел]. Рандомизация проводилась для каждого пациента, подписавшего информированное согласие.

Методы статистики. Для анализа однородности групп использовались методы описательной статистики для описания исходного состояния исследуемой и контрольной группы (по количественным параметрам — n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальные и максимальные значения; по качественным параметрам — абсолютные показатели и доля в %). Проверка нормальности распределения данных по группам проводилась по количественным показателям с помощью критерия Шапиро-Уилка. Если данные в группах имели нормальное распределение по определенным параметрам, группы сравнивали по этим параметрам с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок. В противном случае (если распределение данных отличалось от нормального) сравнение групп проводили по критерию Манна-Уитни. По категориальным параметрам группы сравнивали с использованием критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера.

Для анализа эффективности рассчитывали параметры описательной статистики в каждой группе (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения) для всех визитов в соответствии расписанием исследования.

Анализ динамики указанных показателей в каждой группе проводили методом двустороннего дисперсионного анализа (ANOVA) по следующей схеме: фактор «посещение» фиксируется (уровни: посещение 1... посещение n); Фактор «Субъекты» является случайным.

Результаты последующих визитов сравнивали с данными визита 1 с помощью контрастного анализа с использованием простых контрастов.

Сравнение групп в динамике исследуемых показателей проводили по разнице $dTi = (T_{visit\ n} - T_{visit\ 1})$ оцениваемых показателей с использованием критерия Манна-Уитни.

Результаты

Выборка. Для участия в исследовании прошли скрининг 106, рандомизировано 100 амбулаторных

Уровень достоверности для критерия Шапиро-Уилка принят равным 0,01, а для остальных критериев принят равным 0,05.

Анализ значимости влияния терапии «Аква – Марис Экстра Стронг» на снижение частоты приема антибиотиков выполнялся методом прогнозирования на основе регрессионного анализа с помощью нейронной сети (оценивалась вероятность того, что анализируемая (зависимая) переменная примет значение при заданных значениях факторов (моделируется линейная комбинация факторов). В данном случае регрессия рассматривалась как частный случай нейросети.

Анализ выполнен в программной среде IBM SPSS 22.0.

пациентов возрасте 6-11 лет (рисунок 1).

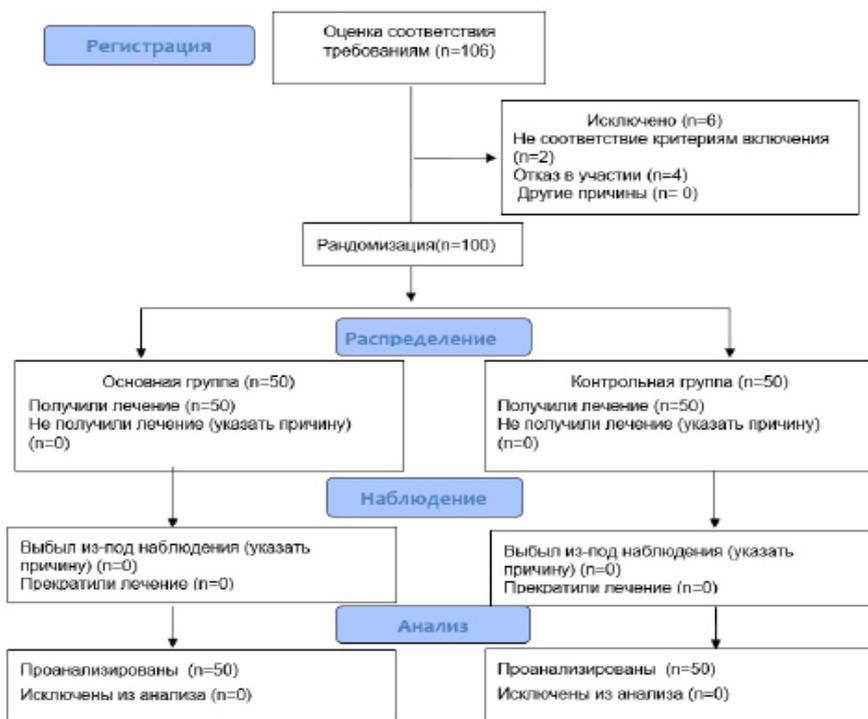


Рисунок 1 - Пациенты включенные в скрининг и рандомизацию

Из 106 отобранных пациентов 6 (5,6%) не включено в исследование. Причиной было несоответствие критериям включения в исследование: возраст вне критерия возрастности (n=2) и нежелание пациента и (или) родителей выполнять требования протокола (n=4). Оставшиеся 100 пациентов были рандомизированы либо в основную группу ОРС: n=50, либо в контрольную группу: n=50. Из рандомизированных пациентов все 100 (100%) прошли необходимые процедуры в соответствии с протоколом исследования и подверглись анализу результатов.

В таблице 2 представлено распределение пациентов обеих групп по полу: в основной группе

из 49 пациентов 16 (32,65%) мужчины и 33 (67,35%) женщины, в контрольной из 47 пациентов - 15 (31,91%) мужчин и 32 (68,09%) женщин.

В целом по половому признаку группы были сформированы статистически однородными.

В таблице 3 представлено распределение пациентов обеих групп по возрасту: средний возраст пациентов основной группы составил $8,16 \pm 1,72$ лет, контрольной - $8,12 \pm 1,84$. По критерию возраст группы были сформированы статистически однородными.

Таблица 2 - Распределение пациентов по полу

Пол	Основная группа (n=47)		Контрольная группа (n=47)		Хи-квадрат	р-знач.
	n	%	n	%		
Мужской	25	50,0	30	60,0	1,010	0,3149
Женский	25	50,0	20	40,0		

Вывод сделан при уровне значимости 0,05

В целом существенных различий по пациентам в основной группе и группе контроля на демографическим характеристикам между исходной точке (день 1) не отмечалось.

Таблица 3 - Распределение пациентов по возрасту

Показатель	Группа	Статистические показатели			
		n	M±SD	р-значение	Однородность групп*
Возраст, годы	Основная	50		0,911	Однородны
	Контрольная	50			

*Вывод сделан при уровне значимости 0,05

Результаты и оценка. Типичными клиническими симптомами ОРС являются: отделяемое из носа (риноррея или постназальное затекание), заложенность/обструкция носа, лицевая и головная боль.

На рисунке 2 представлена динамика выраженности отделяемого из носа в баллах, оцениваемых пациентом и/или родителями по 10 бальной визуально-аналоговой шкале у пациентов основной и контрольной групп.



Рисунок 2 - Динамика регрессии отделяемого из носа

При самооценке симптома отделяемое из носа (риноррея) обе группы продемонстрировали сопоставимые по выраженности показатели при Д1: 7,52 балла в основной группе и 7,50 в контрольной.

В процессе лечения уже начиная с Д2 отмечается разница в выраженности ринорреи: 6,84 бала в основной до 7,16 в контрольной.



Рисунок 3 - Динамика регрессии заложенности носа

На Д3 также отмечается разница в регрессии 7,52 до 5,82 балла в основной и с 7,50 до 6,68 в выраженности ринорреи у пациентов обеих групп: с

7,50 до 6,68 в контрольной. В дальнейшем отмечается регрессия

ринорреи у пациентов обеих групп, однако отмечается тенденция в меньшей выраженности симптома у пациентов основной группы: 4,06 против 5,6 в контроле на Д5, 0,46 и 1,22 соответственно на Д10.

На рисунке 3 представлена динамика выраженности заложенности носа в баллах, согласно самооценки по 10 бальной визуально-аналоговой шкале у пациентов обеих групп.

При самооценке симптома заложенности носа на Д1 у пациентов основной группы оценка составляла 8,00 балла и 7,48 в контрольной. В процессе лечения уже начиная с Д3 отмечается разница в выраженности ринорреи: 5,40 бала в основной до и

6,22 в контрольной. На Д5 также отмечается разница в регрессии выраженности ринорреи у пациентов обеих групп: с 8,00 до 3,48 балла в основной и с 7,48 до 4,94 в контрольной. В дальнейшем отмечается регрессия ринорреи у пациентов обеих групп, однако отмечается тенденция в меньшей выраженности симптома у пациентов основной группы: 0,52 против 1,04 в контроле на Д10.

На рисунке 4 представлена динамика выраженности лицевой боли согласно самооценки по 10 бальной визуально-аналоговой шкале у пациентов обеих групп.



Рисунок 4 - Динамика регрессии лицевой боли

При самооценке лицевой боли обе группы продемонстрировали сопоставимые по выраженности показатели при Д1: 4,52 балла в основной группе и 4,84 в контрольной. В процессе лечения уже начиная с Д2 отмечается разница в выраженности ринорреи: 3,44 бала в основной до 4,36 в контрольной. На Д3 также отмечается разница в регрессии выраженности лицевой боли у пациентов обеих групп: с 4,52 до 2,62

балла в основной и с 4,84 до 3,70 в контрольной. В дальнейшем отмечается регрессия лицевой боли у пациентов обеих групп, однако отмечается тенденция в меньшей выраженности симптома у пациентов основной группы: 1,20 против 2,84 в контроле на Д5, 0,28 и 0,78 соответственно на Д10.

На рисунке 5 представлена динамика выраженности головной боли.



Рисунок 5 - Динамика регрессии головной боли

При самооценке головной боли обе группы продемонстрировали сопоставимые по выраженности показатели при Д1: 4,52 балла в основной группе и 4,72 в контрольной. В процессе лечения на Д3 отмечается разница в регрессии выраженности головной боли: 2,02 до 2,62 балла в основной и 3,48 в контрольной. В дальнейшем отмечается регрессия лицевой боли у пациентов обеих групп, однако с большей тенденцией к улучшению у пациентов основной группы: 0,76 против 2,92 в контроле на Д5, 0,32 и 0,86 соответственно на Д10.

пациентами своего состояния в баллах по ВАШ, отмечается тенденция к более выраженной регрессии симптомов в основной группе по сравнению с контрольной (рисунки 2-5).

Поскольку группы были однородны по выраженности основных симптомов в начале исследования, то были вычислены индивидуальные разности $DT_i = T_{\text{день}2} - T_{\text{день}1}, \dots, T_{\text{день}10} - T_{\text{день}1}$ для каждого испытуемого и симптома. Дальнейшее сравнение между группами проводилось по динамике самооценки основных симптомов ОПС (разностям DT_i) с помощью критерия Манна-Уитни.

Таким образом, согласно самооценки

Таблица 4 - Сравнение между группами динамики симптомов, оцениваемых по ВАШ у пациентов с ОРС при помощи критерия Манна-Уитни

Показатель	ДТі	U Манна - Уитни	W Вилкоксона	Z	p-знач.*
Риноррея	Д 2 – Д 1	968,5	2243,5	-2,111	0,035*
	Д 3 – Д 1	937,0	2212,0	-2,217	0,027*
	Д 4 – Д 1	776,5	2051,5	-3,339	0,001*
	Д 5 – Д 1	774,0	2049,0	-3,332	0,001*
	Д 6 – Д 1	779,5	2054,5	-3,274	0,001*
	Д 7 – Д 1	765,0	2040,0	-3,373	0,001*
	Д 8 – Д 1	821,5	2096,5	-2,985	0,003*
	Д 9 – Д 1	1016,5	2291,5	-1,628	0,103
	Д 10 – Д 1	1066,0	2341,0	-1,281	0,200
	Заложенность носа	Д 2 – Д 1	836,0	2111,0	-3,079
Д 3 – Д 1		730,5	2005,5	-3,655	0,000*
Д 4 – Д 1		526,0	1801,0	-5,056	0,000*
Д 5 – Д 1		595,0	1870,0	-4,562	0,000*
Д 6 – Д 1		606,0	1881,0	-4,476	0,000*
Д 7 – Д 1		591,0	1866,0	-4,581	0,000*
Д 8 – Д 1		687,0	1962,0	-3,918	0,000*
Д 9 – Д 1		825,5	2100,5	-2,955	0,003*
Д 10 – Д 1		1013,0	2288,0	-1,654	0,098
Лицевая боль		Д 2 – Д 1	938,0	2213,0	-2,425
	Д 3 – Д 1	1023,5	2298,5	-1,632	0,103
	Д 4 – Д 1	997,0	2272,0	-1,794	0,073
	Д 5 – Д 1	1047,5	2322,5	-1,431	0,152
	Д 6 – Д 1	1046,0	2321,0	-1,434	0,152
	Д 7 – Д 1	1094,0	2369,0	-1,098	0,272
	Д 8 – Д 1	1188,0	2463,0	-0,436	0,663
	Д 9 – Д 1	1236,5	2511,5	-0,095	0,924
	Д 10 – Д 1	1237,5	2512,5	-0,088	0,930
	Головная боль	Д 2 – Д 1	1121,5	2396,5	-0,928
Д 3 – Д 1		826,5	2101,5	-2,987	0,003*
Д 4 – Д 1		845,5	2120,5	-2,825	0,005*
Д 5 – Д 1		847,5	2122,5	-2,808	0,005*
Д 6 – Д 1		971,5	2246,5	-1,938	0,053*
Д 7 – Д 1		1050,5	2325,5	-1,389	0,165
Д 8 – Д 1		1128,0	2403,0	-0,848	0,396
Д 9 – Д 1		1156,5	2431,5	-0,65	0,516
Д 10 – Д 1		1170,5	2445,5	-0,553	0,580

Д - день

p-вывод сделан при уровне значимости 0,05

*наблюдаются статистически значимые различия между группами

При сравнении выраженности ринорреи между группами, отмечаются значимые, по сравнению с Д 1 различия начиная с Д 2 и до Д 8 ($p < 0,05$) и не значимые различия между группами на Д 9 и Д 10 ($p > 0,05$).

При оценке симптома заложенности носа в процессе лечения уже на Д 2 регрессия выраженности симптома становится достоверной. Эта достоверная разница в выраженности заложенности носа между группами отмечается во все дни, начиная с Д 2 до Д 9 ($p < 0,05$). Различия между группами становятся не достоверными Д 10 ($p > 0,05$) (таблица 4).

При самооценке симптома лицевая боль в процессе лечения, достоверная разница между группами отмечалась только на Д 2. Начиная с третьего дня лечения (Д 3) и до десятого (Д 10) разница в выраженности симптомов была не значимая ($p > 0,05$) (таблица 4).

При самооценке головной боли обе группы продемонстрировали сопоставимые по выраженности показатели на Д 2: разница не достоверная (таблица 4). В процессе лечения, начиная с Д 3 и до Д 6, отмечаются значимые различия между группами

($p < 0,05$) и отсутствие значимых отличий начиная с Д7 и до окончания лечения (Д10) ($p > 0,05$) (таблица 4).

Как известно, наличие такого симптома, как гипертермия является важным критерием оценки тяжести течения заболевания и одними из основных показаний приема больными нестероидных

противовоспалительных препаратов (НПВС). Нами проанализирована динамика длительности приема НПВС. Учитывался день последнего приема препарата (таблица 5).

Таблица 5 - Динамика приема системных НПВС

Показатель	Группа	n	Среднее	U Манна - Уитни	W Вилкоксона	Z	p-знач.
Прием НПВС, дней	Основная	50	2,34	1157,500	2432,500	-0,650	0,516
	Контрольная	50	2,54				

p-вывод сделан при уровне значимости 0,05

Как видно из представленных данных, динамика приема НПВС в обеих группах была сопоставима.

Нами проведено сопоставление между группами по исходу лечения ОРС на V4 (рисунок

6). Из 50 пациентов основной группы выздоровело 46 пациентов (92,0%), из 50 пациентов контрольной выздоровело 42 (84,0%).

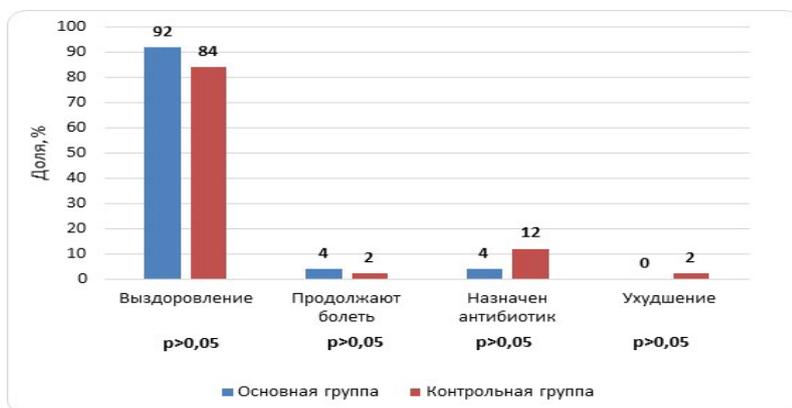


Рисунок 6 - Результаты лечения на V4

Разница между группами не значимая $p = 0,357 (>0,05)$. Продолжают болеть 2 пациента (4,0%) основной и 1 (2,0%) контрольной, ухудшение у 1 пациента контрольной группы. Разница между группами в обоих случаях не значимая $p = 1,000 (>0,05)$.

Согласно дизайна исследования на контрольных визитах проводилась комплексная оценка состояния пациента и принималось решение о необходимости назначения антибактериальной

терапии. Антибактериальная терапия назначена 2 пациентам (4,0%) в основной группе и 6 (12,0%) контрольной группы (рисунок 6). Разница между группами не значимая $p = 0,269 (>0,05)$. С учетом отсутствия значимой разницы между группами в назначении антибактериальной терапии, нами проведен анализ тенденции назначения антибиотиков в зависимости от назначения терапии Аква Марис Экстра Стронг. Анализ проведен с помощью нейросетевого моделирования (рисунок 7).

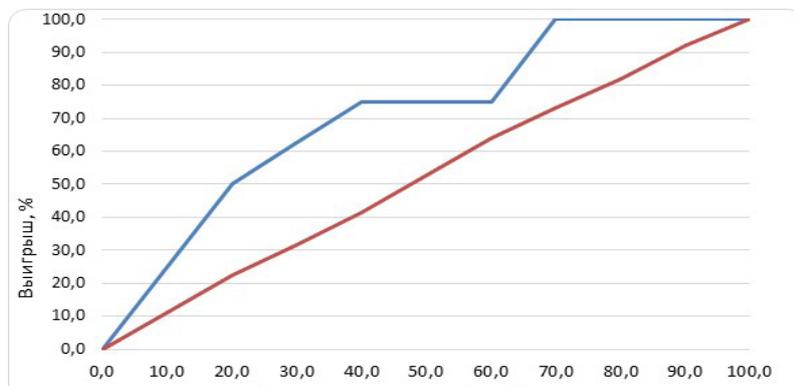


Рисунок 7 - Анализ влияния назначения перитонического раствора морской воды на снижение частоты приема антибиотиков

Как видно из представленного рисунка, назначение гипертонического раствора морской воды значительно снижает частоту назначения антибиотиков в основной группе по сравнению контрольной.

Безопасность и переносимость. Анализ

Обсуждение

Острый бактериальный риносинусит (ОБРС) встречается только около от 0,5% до 5% случаев всех ОРС [2,3]. Именно такому количеству больных показана антибактериальная терапия. Однако при ОРС антибиотики назначаются в 4–9 раз чаще, чем рекомендуется [6]. С точки зрения использования стратегии отсроченного назначения антибиотиков, стартовое лечение должно быть весьма эффективным, особенно относительно «главных или больших» симптомов ОРС - «заложенность носа» и «слизистогнойное отделяемое из носа» [7]. При недостаточной эффективности стартовой терапии, при повторном осмотре, всегда рассматривается необходимость назначения антибактериальных препаратов как среди врачей, так и стремление к антибактериальной терапии самих пациентов или их родителей [6].

Согласно дизайну, в наше исследование включались пациенты с диагностическими критериями острого небактериального риносинусита, а выраженность симптомов между группами на первый день была сопоставимой ($p > 0,05$). В исследовании было продемонстрировано, что применение гипертонического раствора морской воды в дополнение к стандартной терапии ОРС имеет доказанный терапевтический эффект уже в первые дни лечения.

Согласно самооценки пациентом интенсивности ринореи и заложенности носа отмечаются значимые различия между группами уже на второй день (Д 2) дня лечения ($p < 0.05$). Достоверные различия сохранялись до Д 9 - Д 10, т.е. к окончанию лечения, когда разница в показателях оценки интенсивности симптомов была не достоверной ($p > 0.005$).

Таким образом, при применении ирригационной терапии гипертоническим раствором морской воды у пациентов основной группы по сравнению с контрольной отмечался достоверный «терапевтический выигрыш» по регрессии «главных или больших» симптомов ОРС: ринорея, заложенность носа уже в первые дни лечения, когда принимается решение об отложенном назначении антибактериальных препаратов.

Наши результаты отражают результаты, показывающие доказанный клинический эффект от применения изотонического раствора для лечения острых респираторных инфекций [13-15]. Однако в контексте нашего исследования, более ценные немногочисленные данные, показывающие, что ирригационная терапия ОРС изотоническим раствором у детей обеспечивает улучшение носового дыхания и уменьшение количества отделяемого из полости носа. Показатели анкеты самооценки качества жизни подтверждаются данными осмотра - уменьшение отека слизистой оболочки и показателей пиковой назальной скорости выдоха. Этот клинический эффект подтверждает ранее полученные данные об улучшении реологических свойств назальной слизи и стимуляции работы мукоцилиарного клиренса под

результатов оценки переносимости показал, что лечение было хорошо переносимым или очень хорошо переносимым во всех случаях. В процессе лечения никаких побочных эффектов не было зарегистрировано ни у одного пациента.

влиянием изотонической морской воды [16-18]. В нашем исследовании эти эффекты потенцируются дополнительным применением фитоэкстракта ВНО 1016, обладающим похожими свойствами [7].

Один из важных симптомов ОРС – боль - как головная, так и лицевая. При ОРС болевой синдром связан в основном с токсическим действием вирусов, отеком слизистой оболочки околоносовых пазух и блокадой соустьев. В нашем исследовании обе группы продемонстрировали сопоставимые по выраженности показатели лицевой и головной боли по самооценке симптомов пациентами на Д 1 ($p > 0,05$). При сравнительной оценке самооценки пациентами лицевой боли исследование показывает значимую разницу в выраженности симптома на Д 2 ($p < 0,05$). С третьего дня лечения (Д 3) и до десятого (Д 10) разница в выраженности симптомов была не значимая ($p > 0,05$). Самооценка выраженности головной боли показывает значимую разницу между основной и контрольной группой с Д 2 до Д 6. Начиная с Д 7 и до Д 10 разница между группами не достоверная.

Менее выраженная динамика уменьшения лицевой и головной боли по сравнению с другими симптомами ОРС можно объяснить минимальным влиянием эндоназального орошения на состояние слизистой оболочки околоносовых пазух при ОРС. Этот аргумент подтверждается результатами опубликованного исследования пациентов с ОРС: не показано статистически значимого улучшения показателя рентгенографии околоносовых пазух [20].

Таким образом, важный и интересный вывод проведенного исследования заключается в том, что применение гипертонического раствора морской воды гипертонического раствора морской воды у пациентов с ОРС приводит к выраженной, достоверной регрессии таких важных симптомов как ринорея, заложенность носа, лицевая и головная боль уже в первые дни лечения пациента ($p < 0.005$).

Как известно, наличие выраженных симптомов ОРС в комбинации с гипертермией, увеличивает вероятность необоснованного назначения антибактериальных препаратов. В таких случаях рекомендуется назначение нестероидных противовоспалительных препаратов. В исследовании показано, что у пациентов основной и контрольной групп отсутствует достоверная разница в длительности приема НПВС. Это позволяет сделать вывод, что полученные результаты в динамике симптомов ОРС можно объяснить клиническими эффектами применения гипертонического раствора морской воды.

Согласно дизайну, в наше исследование не включались пациенты с диагностическими критериями острого бактериального РС, требующих немедленного назначения антибактериальной терапии. Решение о назначении антибиотиков принималось после оценки динамики регрессии симптомов на V2-3. В таких случаях антибактериальная

терапия считалась обоснованной, поскольку лечение, назначенное на V1 не показывало достаточной эффективности. Антибактериальная терапия назначена 2 из 50 пациентов (4,0%) в основной группе и 6 из 50 (12,0%) контрольной группы. Такая низкая частота назначения соответствует существующим рекомендациям по антибактериальной терапии ОРС [2,26]. Отмечается тенденция к уменьшению количества назначений в основной группе, однако разница между группами не значима ($p>0,05$). Небольшой объем выборки пациентов не позволил сделать статистически достоверных выводов с помощью стандартных статистических методик. Поэтому проведен анализ тенденции назначения антибиотиков с помощью нейросетевого моделирования. Показано, что назначение гипертонического раствора морской воды значительно снижает частоту назначения антибиотиков в основной группе по сравнению контрольной.

Таким образом, важный вывод проведенного исследования заключается в том, что применение гипертонического раствора морской воды у пациентов

Выводы

Было показано, что дополнительное назначение гипертонического раствора морской воды к стандартной симптоматической терапии BNO 1012 для лечения острого риносинусита обеспечивает значительный клинический эффект в первые дни лечения. Достоверно по сравнению с контролем, уменьшаются клинические симптомы заболевания. Терапевтический эффект в первые дни лечения уменьшает необходимость назначения

с ОРС снижает необходимость антибактериальной терапии в рамках технологии отложенного назначения антибиотиков. Вместе с тем, согласно данных литературы, необоснованная антибактериальная терапия назначается гораздо чаще, чем необходимо [6]. Доказанная высокая эффективность лечения ОРС с точки зрения выраженной регрессии симптомов в первые дни, позволит более широко реализовывать стратегию отложенного назначения антибиотиков и многократно снизить количество необоснованных назначений антибактериальных препаратов.

Дизайн предусматривал сравнительное исследование, что не дало возможности провести «плацебо» контроль. Однако сравнение проводилось между группами с лечением согласно клинических рекомендаций, поэтому его влияние можно считать одинаковым в группах [2,26]. В связи с этим все отличия в результатах лечения можно отнести за счет клинических эффектов гипертонического раствора морской воды Аква Марис Экстра Стронг, поскольку групповые характеристики были сопоставимы.

антибактериальных препаратов. Включение препарата в схему лечения может быть рекомендовано пациентам с ОРС в рамках стратегии отложенного назначения антибиотиков

Перспектива дальнейших исследований заключается в изучении эффективности препарата у пациентов с бактериальным риносинуситом.

Литература

1. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary./ Fokkens W, Lund V, Bachert C. et al. *Allergy*, 2005; 60 (5): 583-601. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00830>
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C. et al. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. Rhinology*. 2020; Suppl. 29: 1-464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>
3. Bird J, Biggs T.C., Thomas M., Salib R.J. *Adult acute rhinosinusitis. BMJ*. 2013; 346: 2687. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2687>
4. Koskinen A, Numminen J, Markkola A. et al. *Diagnostic Accuracy of Symptoms, Endoscopy, and Imaging Signs of Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps Compared to Allergic Rhinitis. Am J Rhinol Allergy*, 2018; 32 (3): 121-131. <https://doi.org/10.1177/1945892418762891>
5. Seresirikachorn K, Snidvongs K, Chitsuthipakorn W. et al. *EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. Rhinology*, 2018; 56 (3): 241-244. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.261>
6. Amanda R. McCullough, Allan J. Pollack, Malene Plejdrup Hansen et al. *Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. Med J Aust*, 2017; 207 (2): 65-69. <https://doi.org/10.5694/mja16.01042>
7. Popovych V.I., Beketova H.V., Koshel I.V. et al. *An open-label, multicentre, randomized comparative study of efficacy, safety and tolerability of the 5 plant - extract BNO 1012 in the delayed Antibiotic Prescription Method in children, aged 6 to 11 years with acute viral and post-viral rhinosinusitis. Am J Otolaryngol*, 2020; 41(5): 102564. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102564>
8. Roca I, Akova M, Baquero F. et al. *The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. New Microbes New Infect.* 2015; 6: 22-29. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.02.007>
9. World Health Organization. Available from URL: https://www.who.int/Drugresistance/WHO_Global_Strategy.htm/en/
10. Spurling G.K., Del Mar C.B., Dooley L., Foxlee R. *Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 9 (9): 004417. <https://doi.org/10.1002/14651858>
11. Popovich V.I., Koshel, I.V. *Sinupret® as add-on therapy to saline irrigation for children with acute Post-Viral Rhinosinusitis. Clin Phytosci* 2017; 3: 10. <https://doi.org/10.1186/s40816-017-0047-6>
12. Popovich V.I., Beketova H.V. *Results of a randomised controlled study on the efficacy of a combination of saline irrigation and Sinupret syrup phytopreparation in the treatment of acute viral rhinosinusitis in children aged 6 to 11 years. Clin Phytosci*, 2018; 4: 21. <https://doi.org/10.1186/s40816-018-0082-y>
13. King D. *What Role for Saline Nasal Irrigation? Drug and therapeutics bulletin* 2019; 57: 56-59. <https://doi.org/10.1136/DTB.2018.000023>
14. Kassel J.C., King D., Spurling G.K. *Saline Nasal Irrigation for Acute Upper Respiratory Tract Infections. The Cochrane Database of systematic reviews*, 2010; 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006821>

15. Jiang M., Chen J., Ding Y. et al. Efficacy and Safety of Sea Salt-derived Physiological Saline Nasal Spray as Add-On Therapy in Patients with Acute Upper Respiratory Infection: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2021; 27: e929714-1. <https://doi.org/10.12659/MSM.929714>
16. Mahakit P., Pumhirun P. A preliminary study of nasal mucociliary clearance in smokers, sinusitis and allergic rhinitis patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 1995; 13 (2): 119-121.
17. Passàli D., Ferri R., Becchini G. et al. Alterations of Nasal Mucociliary Transport in Patients with Hypertrophy of the Inferior Turbinates, deviations of the Nasal Septum and Chronic Sinusitis. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology. Head and Neck Surgery*. 1999; 256: 335-337. <https://doi.org/10.1007/S004050050158>
18. Ohashi Y., Nakai Y. Reduced Ciliary Action in Chronic Sinusitis. 2009; 95: 3-9. <https://doi.org/10.3109/00016488309105583>
19. Huang S., Constant S., De Servi B. et al. Is a diluted Seawater-Based Solution Safe and Effective on Human Nasal Epithelium? *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology. Head and Neck Surgery*. 2021; 278: 2837-2842. <https://doi.org/10.1007/S00405-020-06527-1>
20. Wang Y.H., Ku M.S., Sun H.L., Lue K.H. Efficacy of Nasal Irrigation in the Treatment of Acute Sinusitis in Atopic Children. *Journal of microbiology, immunology, and infection*. 2014; 47: 63-69. <https://doi.org/10.1016/J.JMII.2012.08.018>
21. Köksal T., Çizmeci M.N., Bozkaya D. et al. Comparison between the Use of Saline and Seawater for Nasal Obstruction in Children under 2 Years of Age with Acute Upper Respiratory Infection. *Turkish journal of medical sciences*, 2016; 46: 1004-1013. <https://doi.org/10.3906/SAG-1507-18>
22. Li C.L., Lin H.C., Lin C.Y., Hsu T.F. Effectiveness of Hypertonic Saline Nasal Irrigation for Alleviating Allergic Rhinitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*, 2019; 8 (1): 64. <https://doi.org/10.3390/JCM8010064>
23. Kanjanawasee D., Seresirikachorn K., Chitsuthipakorn W., Snidvongs K. Hypertonic Saline Versus Isotonic Saline Nasal Irrigation: Systematic Review and Meta-Analysis. *American journal of rhinology & allergy*, 2018; 32: 269-279. <https://doi.org/10.1177/1945892418773566>
24. Culig J., Leppée M., Vceva A., Djanic D. Efficiency of hypertonic and isotonic seawater solutions in chronic rhinosinusitis. *Med Glas (Zenica)*, 2010; 7 (2): 116-23.
25. Kumar R.A., Viswanatha B., Krishna N. et al. Efficacy of Hypertonic Saline and Normal Saline in the Treatment of Chronic Sinusitis. *Int J Otolaryn Head Neck Surg*. 2013; 2: 90-96. <https://doi.org/10.4236/ijohns.2013.23022>
26. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialised) and tertiary (highly-specialised) medical assistance "Acute Rhinosinusitis". Electronic resource. Available from URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_85_GRS/2016_85_YKPMG_GRS.pdf

БАЛАЛАРДАҒЫ ЖЕТІЛІ РИНОЗИНУСИТТЕ АНТИБАКТЕРИАЛДЫ КЕШІКТІРІП ЕНГІЗУ ТЕХНОЛОГИЯСЫНДАҒЫ ТЕҢІЗ СУЫНЫҒЫ ГИПЕРТОНИКАЛЫҚ ЕРІТІНДІСІНІҢ ТИМДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ

Попович В. И.¹, Кошель И. В.²

¹ Ивано-Франковск ұлттық медицина университетінің бас және мойын хирургиясы курсымен оториноларингология кафедрасының меңгерушісі, Ивано-Франковск, Украина. E-mail: porovuchvasyl@gmail.com

² Ивано-Франковск ұлттық медицина университетінің терапия және отбасылық медицина кафедрасының профессоры, Ивано-Франковск, Украина. E-mail: ivannakoshel@gmail.com

Түйіндеме

Кіріспе. Жіті бактериялық риносинусит жіті риносинуситтің барлық жағдайларының 0,5-тен 5%-ға дейінгі жиілікте кездеседі, бірақ нұсқаулықтарда ұсынылғаннан гөрі, риносинуситке қарсы антибактериялық терапия 4-9 есе жиі тағайындалады. Антибиотиктерді кешіктіріп тағайындау тактикасы - оларды тиімсіз тағайындау санын азайтудың маңызды стратегиясы болып табылады. Оны жүзеге асырудың негізгі шарты емдеудің алғашқы күндерінде тиімділігі дәлелденген емдеуді тағайындау болып табылады.

Зерттеу мақсаты: ЖРС бар мектеп жасындағы (6-11 жас) балаларда антибиотиктерді кешіктіріп тағайындау стратегиясында қолдану үшін теңіз суының гипертониялық ерітіндісінің тиімділігін бағалау.

Әдістері. Ашық, салыстырмалы, көп орталықты, рандомизацияланған, перспективалы, параллельді топтарда зерттеу рандомизацияланған 100, стандартты терапияға немесе стандартты терапия үшін қосымша теңіз суының гипертониялық ерітіндісімен ирригациялық терапиясын алған 6 жасан 11 жасқа дейінгі ЖРС бар 100 баланы зерттеу аяқталды.

Бағалау критерийлері: 1-ші күнмен салыстырғанда күн сайын 10 балдық визуалды-аналогтық шкала бойынша бағаланған мұрын бітелуінің, ринорреяның, бас ауруы мен бет ауруының қарқындылығының төмендеуі, антипиретиктер мен антибиотиктерді тағайындау жиілігі.

Нәтижелер. ЖРС бар пациенттерде теңіз суының гипертониялық ерітіндісін қолдану "негізгі немесе үлкен" симптомдардың: ринорреяның, мұрын бітелуінің, сондай-ақ емделудің екінші күнінен бастап пациенттің өзін-өзі бағалауы бойынша бағаланған бас ауруының клиникалық маңызды, анық төмендеуін қамтамасыз етеді ($p < 0.05$).

Теңіз суының гипертониялық ерітіндісімен ирригациялық терапиясын ЖРС бар пациенттерде антибиотиктерді кешіктіріп тағайындау технологиясында қолдану антибактериялық препараттарды тағайындауды азайтуға мүмкіндік береді. Емдеу процесінде ешқандай пациентте жанама әсерлер тіркелген жоқ.

Қорытынды. Теңіз суының гипертониялық ерітіндісі - 6-11 жас аралығындағы балалардағы жіті риносинуситті

симптоматикалық емдеуге арналған қауіпсіз және тиімді препарат, антибиотиктерді қолдану қажеттілігін төмендетуге ықпал ететін, стандартты терапияға қосымша тағайындалған кезде, айтарлықтай терапиялық әсерді қамтамасыз етеді.

Түйін сөздер: ЖРС, гипертониялық теңіз суы, кешіктірілген антибиотикотерапиясы.

STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF HYPERTONIC SEAWATER SOLUTION IN THE TECHNOLOGY OF DELAYED ANTIBIOTIC ADMINISTRATION IN ACUTE RHINOSINUSITIS IN CHILDREN

Vasily Popovich ¹, Ivanna Koshel ²

¹ Head of the Department of Otorhinolaryngology with the Course of Head and Neck Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine. E-mail: popovychvasyl@gmail.com[https](https://www.google.com)

² Professor of the Department of Therapy and Family Medicine, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine. E-mail: ivannakoshel@gmail.com

Abstract

Introduction. Acute bacterial rhinosinusitis occurs in 0.5 to 5% of all cases of acute rhinosinusitis but antibiotic therapy for rhinosinusitis is prescribed 4 to 9 times more often than it is recommended by guidelines. Delayed prescription of antibiotics is an important strategy to reduce the number of irrational antibiotic prescription. The main condition for its implementation is the appointment of treatment with proven efficiency in the first days of treatment.

The study aim was to assess the efficiency of Hypertonic seawater solution for use in the strategy of delayed antibiotic prescription in school-age children (6–11 years old) with ARS.

Methods. 100 children with ARS in the age of 6 to 11 years were randomized in an open, comparative, multicenter, randomized, prospective, parallel group study, and 100 of them completed the study. They received Hypertonic seawater solution irrigation therapy in addition to standard therapy or standard therapy.

Assessment criteria: decrease in the intensity of nasal congestion, rhinorrhea, headache and facial pain, assessed under a 10-point visual analog scale every day compared to day 1, the frequency of prescriptions for antipyretics and antibiotics.

Results. The use of hypertonic seawater solution in patients with ARS provides a clinically significant, firm reduction in the severity of "main or major" symptoms: rhinorrhea, nasal congestion, and headache, assessed by the patient's self-reported from the second day of treatment ($p < 0.05$).

The use of irrigation therapy with Hypertonic seawater solution in the technology of delayed prescription of antibiotics in patients with ARS allows to reduce the prescription of antibacterial drugs. No side effects were reported by any patients during the treatment.

Conclusions: Hypertonic seawater solution is a safe and effective drug for the symptomatic treatment of acute rhinosinusitis in children in the age of 6–11 years, providing a significant therapeutic effect when it is prescribed besides standard therapy, helping to reduce the need for antibiotics.

Key words: acute rhinosinusitis, hypertonic sea water, delayed antibiotic therapy.

Описание клинического случая

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2022-3-113-23-27>

УДК 616.681-005.8-089:616.16-002.151

МРНТИ 76.29.43

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ИНФАРКТ ЯИЧКА ПРИ СИСТЕМНОМ ВАСКУЛИТЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Омарбаев Р.Т.¹, Искаков Е.А.², Тургунбаев Т.Н.³, Сущенко А.Ф.^{4*}, Жапаров У.С.⁵

¹ Старший ординатор отделения урологии, Национальный научный медицинский центр, Астана, Казахстан.
E-mail: rustam.omar.82@mail.ru

² Заведующий отделением урологии, Национальный научный медицинский центр, Астана, Казахстан.
E-mail: iskerb@mail.ru

³ Ординатор отделения урологии, Национальный научный медицинский центр, Астана, Казахстан.
E-mail: dt-tima@yandex.ru

⁴ Доцент кафедры урологии и андрологии, Медицинский университет Астана, Казахстан.
E-mail: alexei.doc@mail.ru

⁵ Ассистент кафедры урологии и андрологии, Медицинский университет Астана, Казахстан.
E-mail: astanaulan@mail.ru

* Автор для связи с редакцией: Сущенко Алексей Федорович, PhD, доцент кафедры урологии и андрологии, Медицинский университет Астана, Казахстан.

Потовый индекс: 010000

Адрес: Астана, улица Бейбитшилик 49А.

Тел.: +77015717951

E-mail: alexei.doc@mail.ru

Резюме

Среди наиболее частых патологий, которые рассматриваются как возможные причины сегментарного инфаркта яичка, различные гиперкоагуляции, васкулит, перекрут, травма, инфекция и ятрогенное сосудистое повреждение яичка.

Геморрагический инфаркт яичка, возникший на фоне системного васкулита является редкой урологической патологией, которая требует привлечения узких специалистов, своевременную объективную диагностику и оптимального этиотропного и патогенетического лечения как основной нозологии, так и возникающих осложнений.

Статья посвящена описанию клинической картины, диагностики и хирургического лечения редкого заболевания - развития геморрагического инфаркта яичка на фоне системного васкулита.

Ключевые слова: геморрагический инфаркт яичка, системный васкулит, перекрут яичка, орхиэктомия.

Материал поступил в редакцию: 02.09.2022

Материал принят к печати: 21.09.2022

Ссылка для цитирования: Омарбаев Р.Т., Искаков Е.А., Тургунбаев Т.Н. и др. Геморрагический инфаркт яичка при системном васкулите (клинический случай) // Астана медициналық журналы. – 2022. – Т.113. - № 3. – С. 28- 32. <https://doi.org/10.54500/2790-1203-2022-3-113-23-27>

Введение

Обширный инфаркт яичка не является редкостью и обычно вызывается перекрутом семенного канатика, пахово-мошоночной грыжей, инфекцией, травмой или васкулитом [1]. Этиология его не всегда ясна и может быть связана с определенными факторами риска, включая эпидидимит, дефицит антитромбина III, серповидно-клеточную анемию, лейкоз, либо идиопатические причины [2].

Сегментарный геморрагический инфаркт яичка, напротив, относится к редкой урологической патологии, основным симптомом которой является острая боль в мошонке, клинически неотличимая от других, более распространенных urgentных состояний со стороны мужских половых органов [3,4]. Среди наиболее частых патологий, которые рассматриваются как возможные причины сегментарного инфаркта яичка, различные гиперкоагуляции, васкулит, перекрут, травма, инфекция и ятрогенное сосудистое повреждение яичка [5].

До широкого распространения визуальной диагностики при острой патологии яичек заболевание

Клинический случай

Пациент Л., 1988г.р., в марте 2020 года поступил в отдел терапии и клеточных технологий Национального научного медицинского центра (г.Астана) с диагнозом ANCA - ассоциированный системный некротизирующий васкулит с поражением легких (пневмонит, двусторонний плеврит, легочная гипертензия, Дыхательная недостаточность 3-2), сердца (кардит, перикардит, Сердечная недостаточность 2), почек (быстро прогрессирующий гломерулонефрит с азотемией, в динамике с переходом в хроническую болезнь почек 3А).

При поступлении предъявлял жалобы на выраженную одышку в покое, сухой кашель с прожилками крови, рецидивирующее носовое кровотечение, измененный цвет мочи в виде «мясных помоев», повышение температуры тела до 38,3С, высыпания на коже туловища верхних и нижних конечностей геморрагического характера, общую слабость, быструю утомляемость. Ранее урологический анамнез не был отягощен.

В условиях стационара проводился полный спектр этиопатогенетической терапии. На 10-е сутки пребывания в стационаре пациент отмечает внезапно возникшие боли в мошонке. Локальный статус при осмотре дежурным урологом: кожа мошонки без изменений. Левое яичко увеличено в размерах, резко болезненное при пальпации, плотной консистенции,

обычно диагностировалось только после проведения органоуносящей операции. В настоящее время пациентам с диагнозом сегментарный инфаркт яичка применяется тактика динамического наблюдения, зачастую позволяющая на основании результатов визуальной диагностики и отрицательных результатов маркера опухоли избежать хирургического лечения [6].

Однако встречается категория пациентов, у которых этиологический фактор не был обнаружен, в таком случае состояние называется идиопатическим [8]. Чаще встречаются поражения в проекции верхнего полюса яичка, возможно, из-за наличия сосудистых аномалий на этом участке. Кроме того, по данным отдельных авторов, эта патология чаще развивается в левом яичке, однако статистические данные до сих пор противоречивы [8,9].

Данная статья посвящена описанию собственного опыта диагностики и лечения редкого клинического случая - развития одностороннего сегментарного геморрагического инфаркта яичка на фоне системного васкулита.

флюктуации нет. По данным ультразвукового исследования отмечается увеличение размеров, неоднородность эхоструктуры, снижение эхогенности левого яичка. В паренхиме лоцируются множественные гипозоногенные очаги $d=1,5-2,1$ см, неоднородные, с неровными контурами, в режиме ЦДК аваскулярные. Заключение: Гипозоногенные образования левого яичка (абсцесс?). Левосторонний орхозепидидимит. Гидроцеле слева.

Учитывая клиническую картину, показатели лабораторно-инструментальных методов дообследования, было принято решение о проведении оперативного вмешательства в объеме ревизии органов мошонки слева.

В условиях операционной произведен разрез кожи мошонки слева, послойно выделено яичко с собственными оболочками. Оболочки яичка вскрыты эвакуировано 10 мл, мутной жидкости, оболочки яичко покрыты фибрином, левое яичко и придаток резко отечны, увеличены, яичко тусклое, имеются некротические очаги, гематомы, плотной консистенции. Оболочки яичка утолщены, растянуты. Учитывая признаки некроза яичка интраоперационно принято решение о проведении орхиэктомии слева. Выделен семенной канатик до наружного пахового канала, наложен зажим Федорова. Орхозепидидимэктомия слева (рисунок 1).



Рисунок 1 - Макропрепарат удаленного яичка

Послеоперационный период протекал без особенностей, заживление раны первичным натяжением. Патогистологическое заключение указывает на признаки геморрагического инфаркта яичка с обширными участками некроза.

Обсуждение

В доступной литературе имеются описания клинических случаев в как с массивным, так и сегментарным инфарктом яичка. Однако имеются лишь единичные случаи, где инфаркт яичка развился на фоне системного васкулита. Мы обратили внимание на клинический случай пациента, у которого был диагностирован гранулематоз с полиангиитом после биопсии средостения, с острой правосторонней болью в животе и яичках, а также участки гиперестезии и парестезии на обеих нижних конечностях. У него были обнаружены фокальный серповидный гломерулонефрит и множественный мононеврит в соответствии с его диагнозом гранулематоза с полиангиитом, а также две зоны инфаркта в правом

По данным динамического ультразвукового обследования органов мошонки в послеоперационном периоде изменений со стороны правого яичка не выявлено.

яичке и множественные аневризмы печеночной и правой почечной артерий, более типичные для узелкового полиартериита. Его симптомы развились через 6 недель после вакцинации против гепатита В, что, возможно, сыграло этиологическую роль [10].

При ультразвуковом исследовании типичный сегментарный инфаркт яичка описывается как плотная, гипозоногенная область в яичке, овальной или клиновидной формы, с характерной дольчатой картиной. В отдельных случаях можно визуализировать сразу несколько ишемических долек, которые обычно разделены экзогенной структурой, зачастую с видимыми сосудами (рисунок 2).

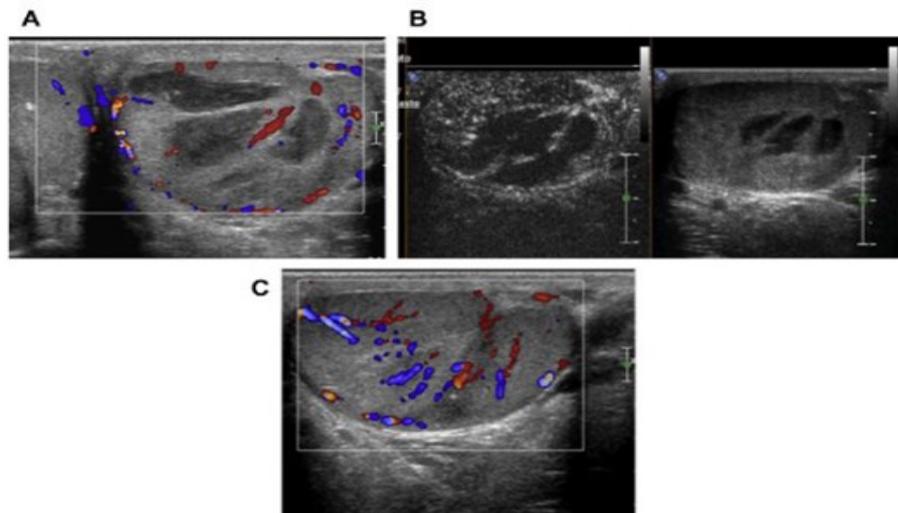


Рисунок 2 - (А) Аксиальное изображение при цветной доплерографии у пациента с острой болью в левом яичке. Определяется несколько областей с гипозоногенной структурой и дольчатой формой, которые разделены экзогенными перегородками, внутри которых визуализируются сосуды. (В) Ультразвуковая оценка с контрастным усилением подтверждает аваскулярность долек; они выглядят больше, чем при цветной доплерографии. (С) Динамическое обследование через 6 месяцев. Видны зоны рубцевания в яичках, васкуляризация гомогенна

Ультрасонографическая картина области инфаркта может быть почти изоэхогенной к окружающей паренхиме (характерна для ранней

стадии поражения), гипозоногенной или смешанной, при цветной доплерографии васкуляризация заметно снижена или отсутствует (рисунок 3).

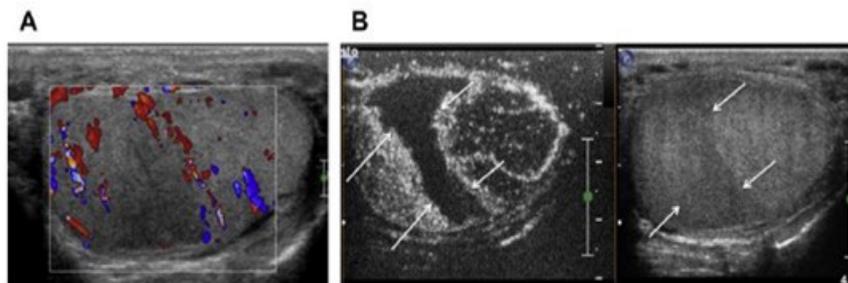


Рисунок 3 - (А) Сагиттальная проекция правого яичка у пациента с острым болевым синдромом. Определяется гиперэхогенный участок треугольной формы без признаков васкуляризации. (В) Аваскулярность в пораженной области подтверждается ультразвуковой оценкой с контрастным усилением (стрелки). Значительно сниженная васкуляризация определяется на нижнем полюсе яичка

Трудность дифференциальной диагностики от гиповаскулярной опухоли может встречаться при инфаркте округлой формы либо при полном отсутствии васкуляризации. В подобных случаях рекомендовано использовать контрастную ультрасонографию, поскольку метод позволяет лучше дифференцировать морфологические особенности инфаркта, которые отличаются от признаков гиповаскулярных опухолей и указывают на ишемическую природу процесса. Если мелкие сосуды все еще визуализируются внутри ишемического очага, ультразвуковое исследование с контрастным усилением помогает дифференцировать нормальные центростремительные артерии, которые отходят от сосудов капсулы яичка, от патологических, образованных в результате неоваскуляризации опухоли. Полное отсутствие интратестикулярного кровотока и формирование перифокальной зоны усиления при магнитно-резонансной томографии с контрастированием описываются как патогномичные признаки данной нозологии. Поэтапная оценка при проведении контрастной ультрасонографии показала, что последний из этих признаков встречается редко на ранних стадиях процесса – в 8% случаев, и в 86% случаев при последующих динамических исследованиях (от 2 до 17 дней). Корреляция с гистологическим

исследованием при подострых инфарктах указывает на усиление периферического ободка, вызванного грануляционной тканью и неоваскуляризацией, окружающей дольки с инфарктом. При дальнейшем динамическом наблюдении отмечается уменьшение размеров долек с инфарктом и повторное появление внутренних сосудистых сигналов, что в итоге приводит к почти полному исчезновению пораженных зон или поздней картине гипоехогенного рубца треугольной формы.

В клинической практике, при подозрении на сегментарный инфаркт яичка, можно основываться на ультразвуковое исследование и цветную доплерографию. Для исключения гиповаскулярной опухоли необходимо проведение контрастного исследования (магнитно-резонансная томография или УЗИ). Впоследствии для динамического наблюдения, для документирования процесса лечения патологии, можно использовать серийную цветную доплерографию.

Тактика лечения данной патологии – хирургическая. Объем оперативного пособия чаще определяется интраоперационно, во время ревизии органов мошонки и зависит от степени поражения тестикулы.

Выводы

Геморрагический инфаркт яичка, возникший на фоне системного васкулита является редкой урологической патологией, которая требует привлечения узких специалистов, своевременную объективную диагностику и оптимального этиотропного и патогенетического лечения как

основной нозологии, так и возникающих осложнений.

Этические аспекты. У пациента было получено информированное согласие на публикацию его медицинской информации с фотографией.

Литература

1. Yusuf, G., Sellars, M. E., Kooiman, G. G., Diaz-Cano, S., & Sidhu, P. S. (2013). Global Testicular Infarction in the Presence of Epididymitis: Clinical Features, Appearances on Grayscale, Color Doppler, and Contrast-Enhanced Sonography, and Histologic Correlation. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 32(1), 175-180. <https://doi.org/10.7863/jum.2013.32.1.175>
2. Palmisano F, Serrago M., Gallioli A, Lorusso V, et al. Segmental testicular infarction: Case series and brief literature review of a great mime. *Urology Annals*, 2019; 11(3): 334. <https://doi.org/10.4103/UA.UA.125.18>
3. Magill P, Jacob T, Lennon G. M. A rare case of segmental testicular infarction. *Urology*, 2007; 69(5): 983-e7. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.02.025>
4. Adachi S, Tsutahara K. I., Kinoshita T, Hatano K, et al. Segmental testicular infarction due to cholesterol embolism: not the first case, but the first report. *Pathology international*, 2008; 58(11): 745-748. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2008.02304.x>
5. Saxon P, Badler R.L., Desser T.S., Tublin M.E., Katz D.S. (2012). Segmental testicular infarction: report of seven new cases and literature review. *Emergency radiology*, 2012; 19(3): 217-223. <https://doi.org/10.1007/s10140-011-0999-7>
6. Jin H.L., Ma Q., Zhu J., Zang Y.C., Zhou Y.B., et al. A case report of acute testicular pain secondary to segmental testicular infarction. *BMC urology*, 2022; 22(1): 1-5. <https://doi.org/10.1186/s12894-022-01006-7>
7. Font M. R. P., Vas D., Puigsureda I. T., Rojas J. M. M., et al. The role of contrast enhanced ultrasound in the differential diagnosis of segmental testicular infarction. *Radiology Case Reports*, 2021; 16(12): 3815-3820. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.09.021>
8. de Pablo Cárdenas A. Segmental testicular infarction. *Actas Urológicas Espanolas*, 2006; 30(2): 227-230. [https://doi.org/10.1016/s0210-4806\(06\)73428-3](https://doi.org/10.1016/s0210-4806(06)73428-3)
9. Bilagi P, Sriprasad S, Clarke J. L., Sellars M. E., et al. Clinical and ultrasound features of segmental testicular infarction: six-year experience from a single centre. *European radiology*, 2007; 17(11): 2810-2818. <https://doi.org/10.1007/s00330-007-0674-2>
10. Gil E., Lutalo P. D'Cruz D. Systemic vasculitis: a dual diagnosis? *Case Reports*, 2011, bcr1020114968. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.2011.4968>

ЖҮЙЕЛІ ВАСКУЛИТ КЕЗІНДЕ ДАМУЫҒАН АТАЛЫҚ БЕЗДІҢ ГЕМОМРАГИЯЛЫҚ ИНФАРКТИСІ (КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ)

Омарбаев Р.Т.¹, Ысқақов Е.А.², Тұрғынбаев Т.Н.³, Сущенко А.Ф.⁴, Жапаров Ұ.С.⁵

¹ Урология бөлімінің аға ординаторы, Ұлттық ғылыми медициналық орталық, Астана, Қазақстан.

E-mail: rustam.omar.82@mail.ru

² Урология бөлімінің меңгерушісі, Ұлттық ғылыми медициналық орталық, Астана, Қазақстан.

E-mail: iskerb@mail.ru

³ Урология бөлімінің ординаторы, Ұлттық ғылыми медициналық орталық, Астана, Қазақстан.

E-mail: dt-tima@yandex.ru

⁴ Урология және андрология кафедрасының доценті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан.

E-mail: alexei.doc@mail.ru

⁵ Урология және андрология кафедрасының ассистенті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан.

E-mail: astanaulan@mail.ru

Түйіндеме

Аталық бездің сегменттік инфарктісінің ықтимал себептері ретінде қарастырылатын ең көп таралған патологиялардың арасында әртүрлі гиперкоагуляциялық бұзылыстар, васкулит, бұралу, жарақаттар, инфекция және аталық бездің ятрогендік тамыр жарақаттары бар.

Жүйелі васкулит фонында пайда болған аталық бездің геморрагиялық инфарктісі сирек кездесетін урологиялық патология болып табылады. Ол сәйкес мамандарды ауруды анықтауға тартуды, дер кезінде әрі объективті диагностикалауды және негізгі нозологияны да, пайда болған асқынуларды да оңтайлы этиотропты және патогенетикалық емдеуді талап етеді.

Мақала сирек кездесетін ауру – аталық бездің жүйелі васкулит фонындағы геморрагиялық инфарктісінің дамуының клиникалық көрінісін, диагностикасын және хирургиялық емін сипаттауға арналған.

Түйін сөздер: аталық бездің геморрагиялық инфарктісі, жүйелі васкулит, аталық бездің бұралуы, орхиэктомия.

HEMORRHAGIC TESTICULAR INFARCTION IN SYSTEMIC VASCULITIS (CLINICAL CASE)

Rustam Omarbayev¹, Yerbol Iskakov², Timur Turgunbayev³, Alexey Sushchenko⁴, Ulan Zhaparov⁵

¹ Senior resident of the Department of Urology, National Scientific Medical Center, Astana, Kazakhstan.

E-mail: rustam.omar.82@mail.ru

² Head of the Department of Urology, National Scientific Medical Center, Astana, Kazakhstan. E-mail: iskerb@mail.ru

³ Resident of the urology department, National Scientific Medical Center, Astana, Kazakhstan. E-mail: dt-tima@yandex.ru

⁴ Associate Professor of the Department of urology and andrology, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan.

E-mail: alexei.doc@mail.ru

⁵ Assistant of the department of urology and andrology, Astana Medical University. Astana, Kazakhstan.

E-mail: astanaulan@mail.ru

Abstract

Among the most common pathologies that are considered as possible causes of segmental testicular infarction are various hypercoagulability, vasculitis, torsion, trauma, infection, and iatrogenic vascular injury of the testis.

Hemorrhagic testicular infarction that occurred against the background of systemic vasculitis is a rare urological pathology that requires the involvement of narrow specialists, timely objective diagnosis and optimal etiotropic and pathogenetic treatment of both the main nosology and emerging complications.

The article is devoted to the description of the clinical picture, diagnosis and surgical treatment of a rare disease - the development of hemorrhagic testicular infarction against the background of systemic vasculitis.

Keywords: hemorrhagic testicular infarction, systemic vasculitis, testicular torsion, orchiectomy.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2022-3-113-28-35>

IRSTI 76.29.38

UDC 616.9-022.6:616.248:612.017

HOW VIRAL INFECTIONS AFFECT DISEASES IN ALLERGY AND IMMUNOLOGY?

Aigerim Baubekova ¹, Marina Morenko ^{2*}, Rafail Rozenson ³, Alexander Pampura ⁴,
Adil Zhamankulov ⁵

¹ Assistant of the Department of Children's Diseases with a course of Allergology, Hematology and Endocrinology; Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: baubekova.aigera@mail.ru

² Professor of the Department of Children's Diseases with a course of Allergology, Hematology and Endocrinology, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: morenko_m.a@mail.ru

³ Professor of the Department of Children's Diseases with a course of Allergology, Hematology and Endocrinology, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: rozensonrafail@yandex.ru

⁴ Professor of the Department of Pediatrics with the course of outpatient pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. E-mail: pampura1@mail.ru

⁵ Assistant of the Department of Children's Diseases with a course of Allergology, Hematology and Endocrinology, Astana Medical University; Pediatrician of the Department of Pediatrics, National Research Center for Maternal and Child Health, University Medical Center, Astana, Kazakhstan. E-mail: Kazzzah@mail.ru

* Corresponding author: Marina Morenko, Professor of the Department of Children's Diseases with a course of Allergology, Hematology and Endocrinology, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan.

Postal code: 010000

Address: Astana, Beibitshilik Str., 49A

Phone: +7 701 382 22 40

E-mail: morenko_m.a@mail.ru

Abstract

Purpose of this review: determine the immune correlation between viral inflammation of epithelial cells and exacerbation of bronchial asthma.

The discovery of SOCS163 and microRNAs 150, 152, and 375 that modulate TLR7 expression is intriguing but needs to be confirmed. TLR7's involvement in influencing interferon induction in immune cells is also promising, raising the possibility that a focused GWAS in poor vs strong interferon responders would be beneficial. Although the effects of IgE cross-linking on virus-induced interferon and the involvement of anti-IgE treatment are intriguing, it is presently unknown what causes high FcεRI expression levels and the signaling apparatus that adversely controls interferon production. This critical mechanism should be the focus of future research. Regarding anti-TH2 biologics, we have postulated that the advantage of these treatments on AEs, which are mostly caused by viruses, might be via the restoration of deficient antiviral immunity, thereby protecting the host from more serious infections that advance to the lower airway. Ex vivo investigations, animal models, and now human trials give clear evidence that type I and III innate interferons and TH2 pathways have antagonistic effects on each other, revealing a mechanism or processes explaining how TH2-targeting medications may help asthmatic patients. The repair of a deficient innate interferon response might represent a new mode of action, which should be further investigated in future investigations of anti-IL-5, anti-IL-4, and anti-IL-13 biologics. This is a testable theory; but, in the absence of solid human data relating interferon responses to AE-related clinical consequences, this unique concept will go unnoticed.

Keywords: virus, allergic inflammation, asthma, interferon, TH2.

Received 19.08.2022

Accepted 16.09.2022

Citation Link: Baubekova A., Morenko M., Rozenson R., Pampura A., Zhamankulov A. How viral infections affect diseases in allergy and immunology // Астана медициналық журналы. – 2022. – Т. 113. - № 3. – С.33-40. <https://doi.org/10.54500/2790-1203-2022-3-113-28-35>

Introduction

Exacerbations of asthma in both adults and children are correlated with viral infections [1]. Recent research has demonstrated that viral infection of epithelial cells can release cytokines like IL-25 and IL-33, despite the fact that the processes behind this connection are not fully understood. They affect allergic inflammation by activating TH2 pathways, which causes a rise in TH2-related inflammation, eosinophilia, and increased production of IL-4, IL-5, IL-13, and mucin [2]. Additionally, tissues or cells from asthmatic individuals may react to an infection with a delayed or ineffective antiviral response. For instance, via insufficient and delayed synthesis of innate interferons³. One theory holds that these 2 outcomes are connected, despite the fact that both processes are unquestionably crucial in determining illness outcomes. The existing anti-TH2 biologics can help improve a compromised antiviral response in addition to lowering detrimental TH2-related inflammation.

Given the large number of studies on innate interferon responses in asthmatic patients, interferon

Methodology

A literature review was conducted in the PubMed, Scopus, Web of Science, Medline, Embase, Cochrane Library databases, as well as a manual search for suitable articles. We analyzed studies of TH2 inflammation and

Asthma onset and aes are linked to viruses in the respiratory tract

Higher viral replication coupled by poor interferon formation in asthmatic patients' lung cells was originally discovered in 2005 [4], and a number of investigations have subsequently reproduced these early findings, while others have not. This research resulted in the first study of inhaled IFN- β for asthma in 2014 [5], which demonstrated a substantial impact in a subset of patients with more severe illness. Although the significance of reduced interferon production in asthmatic patients remains debatable, and the effectiveness of interferon treatment requires proof, these findings provide a number of interesting debate points. The variability of certain research on interferon levels in asthmatic patients is most likely owing to modest changes in laboratory methodologies, such as viral generation and usage, as well as patient recruitment and characterization. Furthermore, in HBECs, this phenotype may be fragile. There have been few studies that have measured interferon levels *ex vivo*, and the work by Teach et al [6] has shown that this is both doable and relevant. Another aspect to consider is that future studies of inhaled IFN- β may benefit from selecting patients with diminished interferon responses as a preferred research group; however, whether this is a stable phenotype remains unknown.

Exacerbations of asthma caused by microbes

The majority of viruses linked to asthma exacerbations are respiratory viruses, which cause 50–60% of exacerbations across all age groups [10]. RV-C could be a group that produces more severe exacerbations, while it's unclear how this happens [11]. According to epidemiological research, RV infections in the northern hemisphere cause a sharp rise in emergency department visits due to asthma flare-ups. The capacity of RV infection to increase airway inflammation brought on by allergen sensitization and challenge has recently been shown using mouse models of infection with large and small cluster RVs [12] and of RV-mediated exacerbations

therapy for asthma, and the renewed interest in anti-TH2 pathway biologics as medical approaches, we have offered a prompt overview and essential insights that may help explain the current state of this field and what may follow in future studies. This study will look at the data that suggests not just impaired interferon synthesis in patients with asthma. In addition, decreased interferon production might be driven in part by elevated TH2 pathways and allergic inflammation. This review will focus on diminished innate type I (IFN- α/β) and type III (IFN- λ s) interferons in asthmatic individuals. Furthermore, this review will concentrate on the role of innate interferons in patients with established asthma and will not go into depth about the probable involvement of innate interferon insufficiency in asthma genesis.

Purpose of this review: determine the immune correlation between viral inflammation of epithelial cells and exacerbation of bronchial asthma.

type I (IFN- α/β) and type III (IFN- λ) innate interferons in patients with asthma and link between viral inflammation of epithelial cells and exacerbation of bronchial asthma.

The same respiratory viruses that cause the common cold, influenza-like diseases, wheezing, and bronchiolitis in children can cause asthma. The majority (approximately 85%) of adult and school-aged kid AEs are caused by respiratory viruses [7]. Respiratory syncytial virus (RSV), influenza viruses, and human rhinoviruses are among the viruses linked to AEs. Adenoviruses, coronaviruses, parainfluenza viruses, the more recent discovered metapneumoviruses, and bocaviruses are also implicated, although they are less frequent [8]. RSV and rhinoviruses are both highly linked to baby wheeze and have been linked to the development of asthma; however, the precise processes are yet unknown. It is debatable if rhinoviruses and RSV cause asthma or may serve as indicators of an individual's vulnerability to developing the condition. It is also uncertain whether the two viruses behave similarly or in somewhat different ways. RSV bronchiolitis in young infants has been associated with enhanced TH2 responses and immunological skewing due to increased allergic sensitivity [9]. The tendency toward TH2 reactions may be a strategy for avoiding the protective TH1 responses.

of respiratory allergen challenge [13].

Despite the fact that it was initially hypothesized in the 1940s that frequent pathogenic bacteria may contribute to asthma exacerbations [13]. Until now, it was not believed that these viruses had a significant role in the pathophysiology of asthma exacerbations [14]. However, we now understand that asthmatics are more likely to carry pathogenic respiratory bacteria, which can be detected using both culture methods [15] and molecular approaches, and are more susceptible to respiratory bacterial infections [5]. Early exposure to the respiratory bacteria *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *M. catarrhalis*

has been linked to the development of recurrent wheezing in young infants born to asthmatic women, according to birth cohort studies [16]. Recent research on the same kids revealed an equivalent association between acute wheezing episodes during the first three years of life and both bacterial and viral illnesses, suggesting that bacteria may exacerbate asthma attacks independently of viruses [17].

Frequent pulmonary infections *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* have both been linked to asthma, wheezing, and asthma flare-ups in both adults and kids [18]. Biomarker positive rates for these unusual bacteria are often 40–60% [19], and diagnostic accuracy for these microorganisms may reach 80% in individuals with these diseases, suggesting that viral and uncommon pathogenic bacteria interact

Impaired interferon expression in asthmatic patients' cells and tissue

Organization of type I and III interferons. Pulmonary pathogens have the capacity to attack the lower airway's bronchial epithelium, triggering a localized inflammatory response that is characterized by bronchial neutrophilia, T lymphocyte attraction, proliferation of macrophages, and bronchial epithelial destruction [21]. Host cells also launch a type I (IFN- α/β) and type III (IFN- λ) interferon response in an attempt to stop virus spread. A variety of cells produce interferons, which are antiviral cytokines, in response to viral infection and the ligation of different pattern recognition receptors (PRRs). While type III IFN- λ s (IFN- $\lambda 1$ /IL-29, IFN- $\lambda 2$ /IL-28A, and IFN- $\lambda 3$ /IL-28B in human patients) act via the IL-10 receptor β chain and IFN- $\lambda 1$ receptor α chain, type I IFN- α s and IFN- β signal through the IFN- α receptor (IFNAR) 1 and IFNAR2 complex [11]. The first line of defense against viral infection is interferons, which also increase the expression of certain genes known as interferon-stimulated genes (ISGs) via communication with the type I and type III interferon receptor complexes [22]. ISGs may be extracellular proteins, such as the TH1-attracting chemokines CXCL10 or CXCL11, or other interferons, with IFN- β generating IFN- α and IFN- λ s downstream [23]. The majority of ISGs are intracellular proteins that block viral protein trafficking, nucleic acid synthesis, or virion assembly and release in an effort to confine it. Though it is currently believed that there are more than 380 known ISGs [24], it is still possible that there are undiscovered ISGs that are unique to certain cell types. Asthmatic patients' inherent interferons are compromised. Rapid transcription of type I IFN α/β and type III IFN- λ mRNAs is induced by rhinovirus infection; however, interferon expression is still somewhat cell type dependent. It has been determined that the PRRs melanoma differentiation factor 5, retinoic acid-inducible gene I, Toll-like receptors (TLR) 3, TLR7, and the transcription factor interferon regulatory factor (IRF) 3 are necessary for the important signaling pathways used by rhinovirus to induce IFN- β and IFN- λ s [25]. Corne et al. were the first to note that asthmatic patients were more vulnerable to viral infections. Studying cohabiting spouse pairs of asthmatic and nonasthmatic individuals, it was found that although both groups reported experiencing rhinovirus infections on occasion, the symptoms of asthmatic individuals were more severe and lasted longer.

Exacerbations of atopic asthma brought on by viruses are caused by cellular mechanisms. In people with stable atopic asthma, continued exposure to aeroallergens maintains a state of comparatively low T cell-mediated and granulocyte-mediated inflammation in the airway epithelium, which is rarely punctuated by incidents of

to increase the probability of asthma exacerbations. Individuals with persistent asthma who've been known to be harboring both *M. pneumoniae* or *C. pneumoniae* have already shown success with the macrolide antibiotic clarithromycin. The medication enhances pulmonary function and decreases the generation of tumour necrosis factor (TNF) in these individuals [20]. The ketomacrolide telithromycin had also previously shown effectiveness in treating individuals with asthma exacerbations, leading to significant decreases in the asthma severity level and increases in lung function [18]. However, it was shown that the effects of telithromycin were not always linked to exposure to *C. pneumoniae* or *M. pneumoniae*, indicating that telithromycin had extra protective characteristics apart from its antibacterial capabilities.

moderate intensity inflammation, for instance, when exposure peaks to aeroallergens "spike". Furthermore, because the resident AMDCs' functional profile is restricted to antigen uptake and processing with modest presentation, the possibility for the regional production of high-intensity TH2 cell-mediated inflammatory process is often constrained. This continuing "steady state" is upset by the local discharge of type 1 IFN in response to the virus infection. This sets off a domino effect that is started by the upregulation of turnover and Fc ϵ R1 expression on resident AMDCs, which then causes an increase in the recruitment and regional (mucous membranes) activation of TH2 signaling pathways from the RLN and the growth of TH2 memory cell clones in the RLN by relocating AMDCs. The discharge into circulation of physiologically elevated myeloid cells, which settle to the respiratory system to further magnify regional inflammatory reactions, results from the subsequent transfer of cytokine signals to the bone marrow by moving TH2 memory cells along with a source of type 1 IFN. Another immediate effect is the suppression of local type 1 IFN synthesis by pDCs due to surface Fc ϵ R1 expression, which may aid in viral persistence. Notably, upregulation of myeloid cell communities in the respiratory system and airways that persists long after viral clearance has been noted including both human and experimental processes, and the actual mechanism for persistence are unidentified. The kinetics of this entire process are poorly understood and may be extremely variable [26].

In one study, human bronchial epithelial cells (HBECs) were cultivated *ex vivo* from the bronchial brushings of allergic asthmatic individuals and nonallergic nonasthmatic people. The HBECs were then exposed to rhinovirus or treated with the TLR3 ligand polyinosinic: polycytidylic acid. In the long run, HBECs from asthmatic patients exhibited larger rhinovirus loads, lower levels of virus-induced apoptosis, and decreased rates of IFN- β production. When pretreatment with injectable IFN- β , the cells from patients with asthma exhibited healthy levels of rhinovirus reproduction. Proinflammatory cytokine levels (IL-6 and CCL5) were comparable across the two groups. The researchers came to the conclusion that IFN- β production was specifically lacking in asthmatic patients. IFN- α production was shown to be reduced in PBMCs from asthmatic patients in a previous investigation. Since then, this research has been validated by several investigations and extended to encompass additional cell types, such as dendritic cells (DCs) [27], macrophages generated from bronchoalveolar lavage fluid [28], alveolar macrophages (AMs), and further confirmed in PBMCs.

Ex vivo type III IFN- λ levels from asthmatic patients' bronchoalveolar lavage macrophages have also been demonstrated to adversely correspond with overall cold results, differences in pulmonary function, eosinophilia, and inflammation indicators after rhinovirus infection in vivo. This finding strongly suggests that IFN- λ s are crucial for the pathophysiology of AEs and determining the treatment benefit of rhinovirus infectious disease in asthmatic patients. These original results have now been supported by a number of additional studies [29], which include one that found that children with severe asthma had impaired interferon production [15]. The first phase II placebo-controlled clinical study of inhaled IFN- β for asthma was the result of this effort. The Asthma Control Questionnaire (ACQ) and FEV1 alterations were the study's main outcomes for spontaneous infections. High point expiratory stream and ACQ scores were both improved in a subpopulation of individuals with more severe asthma ($n = 527$ active and $n = 531$ placebo), even though the trial did not show a benefit in the primary

endpoint in the intent-to-treat population of 72 asthmatic individuals experiencing active treatment versus 75 able to receive placebo. This result lends credence to the hypothesis that interferon production is truly compromised in asthmatic patients and that correcting this deficiency thereafter has a positive impact on the clinical condition. Clinical significance for the decreased interferon responses now seen in atopic asthma patients likely stems from two factors. First, a reduced ability of interferon to manage viral infection in vivo might result in a more severe or protracted infection, including the development of an infection in the lower airway and possible related viral-induced inflammation. Second, decreased interferon production might not be able to control ongoing TH2-mediated inflammation, which would contribute to established TH2-mediated inflammation, which would then accelerate the pathogenesis of the disease and raise the risk of hospitalization. This topic will be covered in more detail in the following section.

Innate interferons are regulated by th2 pathways

TH2 pathways as objectives in atopic asthma patients and their treatment options. In individuals with atopic asthma, the TH2 cytokines IL-4, IL-5, and IL-13 are known to act as signaling molecules.

The promotion of AEs is aided by viral infection and exposure to allergens.

Epidemiologic investigations [18] originally discovered evidence of a synergistic relationship between viral infections and allergen sensitization and exposure; this data has now been expanded to include human challenge trials and mice models of rhinovirus [30]. For RSV, several studies in mice have shown that exposure to the virus's G protein before infection triggers a strong TH2 response and airway eosinophilia [31]. In addition, mice exposed to ovalbumin through the respiratory route after contracting RSV exhibited increased airway responsiveness and lung eosinophilia linked to TH2 cytokines, particularly IL-5. Rhinovirus infection of the bronchial epithelium in asthmatic patients likely probably has additive and synergistic effects on allergen challenge and sensitization, which are significant in AE development. A thorough mechanistic understanding of these processes is not yet available. Also, because mediators are stimulated by viral infection and their own expression is constant with clinical characteristics of asthma, asthma severity, or features of AE pathogenesis, it is now possible to more precisely understand how respiratory viruses can encourage TH2 pathways.

These factors include IL-33, IL-25, and thymic stromal lymphopoietin, which are generated by the epithelium and induce type 2 innate lymphoid cells (ILC2s).

The presence of IL-33 in rhinovirus-infected BEC supernatants stimulates Th2 responses in human T cells. The scientists grew activated, non-polarised human CD4-positive T cells (Th0 cells) with medium alone, as well as supernatants from rhinovirus-infected or un-infected BECs, to assess the functional role of IL-33 produced by rhinovirus-infected bronchial epithelium in eliciting Th2 responses. Th0 cells grown with rhinovirus-infected BEC supernatants displayed considerably greater frequencies of IL-4, IL-5, IL-13, and GATA-3 positive cells than Th0 cells cultured with either medium alone or media with uninfected BEC supernatants. This activation was Th2-specific, since IFN- γ expression revealed no equivalent induction of Th1 responses. Furthermore, the development of Th2 responses was IL-33 dependent, as it was totally blocked by pretreatment of Th0 cells with an anti-ST2 monoclonal antibody. In these cultures, however, inhibiting the effects of IL-33 increased Th1 responses. Furthermore, levels of secreted type 2 cytokines were considerably greater when Th0 cells were grown with rhinovirus-infected BEC supernatants compared to those cultured with uninfected BEC supernatants or media alone. In these cultures, inhibiting the IL-33 receptor entirely blocked this induction [32].

Negative responses between the interferon and TH2 pathways

Although no research has yet connected poor interferon responses to a defined asthma phenotype, numerous investigations have found similar occurrences in individuals with atopic asthma to far [15]. Mucus eosinophil numbers have previously been linked to AE incidence [33], and poor IFN- λ s in cell cultures have been shown to be adversely connected with sputum eosinophilia and serum IgE and IL-4 staining values in biopsy tissues. Considerable data suggests that type I and III interferons, as well as TH2 cytokines, may exert powerful negative control on the expression or activity of each other. In pure T-cell and mixed leukocyte culture systems, IFN- α or TLR7 agonists may decrease TH2 cell polarization by decreasing amounts of GATA-3, IL-4, IL-13, and IL-5. IFN- α can effectively inhibit Fc ϵ R1a mRNA levels in both unstimulated and IL-4/IL-13-stimulated

PBMCs from atopic kids, suggesting that IFN- α has a negative regulatory ability on Fc ϵ R1 production. IFN- α boosted Fc ϵ R1 γ chain synthesis in the same tests; the γ chain is implicated in the stabilization of Fc ϵ R1a on the cell surface, suggesting a more complicated function for IFN- α in regulating atopy and IgE-mediated reactions [34]. Indeed, some believe that viral stimulation of IFN- α in younger years increases Fc ϵ R1a production on DCs and other antigen-presenting cells, presumably leading to increased allergy sensitization, and has been proposed as another possible mechanism by which viruses contribute to the formation of allergic diseases. IFN- λ 2 (IL-28), when delivered via the airways, may reduce the formation of allergic inflammatory disease in a TH2-driven ovalbumin sensitization and exposure paradigm in rats. This method entailed the downregulation of

OX40 ligand on DCs, which resulted in decreased TH2 cell polarization. In a mouse model of influenza virus infection, infection of *Irfar12/2* mice resulted in increased virus-induced lung eosinophilia, ILC2 recruitment, and serum IgE levels. ILC2s cultivated with IL-33 and IL-17 generated the TH2 cytokines IL-4, IL-5, IL-13, and IL-9, that were downregulated in the presence of IFN- β in comparative human investigations. This was the first research to demonstrate that innate lymphoid cells are impacted by innate interferons in the same way as TH2 cells are, and that their type 2 function may be boosted in an environment lacking interferon and therefore this crucial negative regulatory mechanism.

Ex vivo and animal models research, on the other hand, clearly shows that TH2 pathways have substantial negative impacts on virus-induced intrinsic interferon production. Cross-linking Fc ϵ RI on DCs, for instance, reduces IFN- α release before an influenza virus or rhinovirus infection. The use of omalizumab to inhibit IgE function repaired this deficit and lowered the occurrence of AEs, demonstrating for the initial time outside of a laboratory infection setting that ex vivo interferon measures may predict clinical outcomes. Initial cockroach allergen contact accompanied by infection resulted in an asthmalike phenotype with decreased lung type I and type III interferon production in an animal model of pneumovirus disease. Ex vivo, plasmacytoid dendritic cells pretreated with IL-33 produced less IFN- α during infection, as well as less IRF7, viperin, and IL-1 receptor-associated kinase 1, an essential signaling component in TLR7 activity. These findings highlight the role of TLR7 expression or activity in immune cell interferon generation. TGF- β [35], IL-4, or IL-13 may attenuate rhinovirus-induced IFN- β and/or IFN- λ levels in HBECs. This inhibition is just for interferons and does not affect proinflammatory cytokines like IL-8. This is similar to previous findings on reduced

interferon production in HBECs. Furthermore, other non-TH2 cytokines, such as IL-2, do not have similar inhibitory impact on interferons, emphasizing the distinct link between TH2 cytokines and innate interferons, which is not merely the result of one cytokine affecting the action of another. Although the mechanism has not been investigated, it is possible that it is connected to induced SOCS1 since SOCS1 is TH2 inducible, its levels are elevated in asthmatic patients, and it is a powerful negative regulator of virus-driven interferon generation [12]. As a result, determining how TH2 cytokines might impede virus-induced interferons is a top goal, and the process could be a key therapeutic focus. Although this conclusive evidence strongly suggests numerous possible mechanisms of TH2 cytokine and type I and III interferon counterregulation, it could be suggested that impaired interferon creation in patients with atopic or eosinophilic asthma is due to current and uncontrolled TH2-mediated inflammatory process. The discovery of elevated SOCS1 amounts in asthmatic patients' biopsy specimens, as well as the fact that SOCS1 may directly block interferon creation [4] suggests a mechanism explaining why interferon concentrations ex vivo might be negatively correlated with markers of TH2 pathways. It is likely, however, that reduced interferon production is not confined to individuals with eosinophilic or TH2-high asthma and that additional processes may explain poor interferon expression in asthmatic patients. Given the evidence that impaired interferon production in asthmatic patients is associated with atopic asthma, as well as the growing body of research using anti-TH2 biologics, the above idea is a testable hypothesis, and future research should attempt to investigate the effects of TH2 biologics in clinical trials on interferon expression in patients with asthma in vivo.

Role of microorganisms in the allergy and immunology

Developments in molecular microbiology are opening up new possibilities for studying the functions of microbes in asthma etiology and aggravation. Asthma is now widely recognized as a chronic inflammatory disorder that is begun, induced, and sustained by the respiratory microbiota. Microorganisms have a role in the initiation and progression of asthma, but they may also be protective. It is unclear whether certain organisms (particularly RSV) cause atopic illness or are simply connected with atopy since those who are prone to atopy have a higher risk of infantile bronchiolitis. Most asthma exacerbations are probably caused by viruses, although non-viral organisms may also play a role. Certain fungi and bacteria have varying roles in the development and severity of asthma, and different microorganisms play different roles in different asthma endophenotypes. More research is required, but our ultimate objective is to uncover microbial targets that may be manipulated with vaccinations or antimicrobial medications, therefore reducing the societal cost of asthma [1].

Given the large number of studies on innate interferon responses in asthmatic patients, interferon therapy for asthma, and the renewed interest in anti-TH2 pathway biologics as medical approaches, we have offered a prompt overview and essential insights that may help explain the current state of this field and what may follow in future studies. Higher viral replication coupled by poor interferon formation in asthmatic patients' lung cells was originally discovered in 2005 [4], and a number of investigations have subsequently reproduced these

early findings, while others have not. This research resulted in the first study of inhaled IFN- β for asthma in 2014 [5], which demonstrated a substantial impact in a subset of patients with more severe illness. Although the significance of reduced interferon production in asthmatic patients remains debatable, and the effectiveness of interferon treatment requires proof, these findings provide a number of interesting debate points. The variability of certain research on interferon levels in asthmatic patients is most likely owing to modest changes in laboratory methodologies, such as viral generation and usage, as well as patient recruitment and characterization. Furthermore, in HBECs, this phenotype may be fragile. There have been few studies that have measured interferon levels ex vivo, and the work by Teach et al [6] has shown that this is both doable and relevant. Another aspect to consider is that future studies of inhaled IFN- β may benefit from selecting patients with diminished interferon responses as a preferred research group; however, whether this is a stable phenotype remains unknown.

Conclusions

The discovery of SOCS163 and microRNAs 150, 152, and 375 that modulate TLR7 expression is intriguing but needs to be confirmed. TLR7's involvement in influencing interferon induction in immune cells is also promising, raising the possibility that a focused GWAS in poor vs strong interferon responders would be beneficial. Although the effects of IgE cross-linking on virus-induced interferon and the involvement of anti-IgE treatment are intriguing, it is presently unknown what causes high FcεRI expression levels and the signaling apparatus that adversely controls interferon production. This critical mechanism should be the focus of future research. Regarding anti-TH2 biologics, we have postulated that the advantage of these treatments on AEs, which are mostly caused by viruses, might be via the restoration of deficient antiviral immunity, thereby protecting the host from more

serious infections that advance to the lower airway. Ex vivo investigations, animal models, and now human trials give clear evidence that type I and III innate interferons and TH2 pathways have antagonistic effects on each other, revealing a mechanism or processes explaining how TH2-targeting medications may help asthmatic patients. The repair of a deficient innate interferon response might represent a new mode of action, which should be further investigated in future investigations of anti-IL-5, anti-IL-4, and anti-IL-13 biologics. This is a testable theory; but, in the absence of solid human data relating interferon responses to AE-related clinical consequences, this unique concept will go unnoticed.

Conflict of interest. There is no conflict of interest.

References

1. Edwards M.R., Bartlett N.W., Hussell T. et al. *The microbiology of asthma*. *Nat Rev Microbiol*, 2012; 10 (7): 459-471. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2801>
2. Jackson D.J., Makrinioti H., Rana B.M.J. et al. *IL-33-Dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014; 190 (12): 1373-1382. <https://doi.org/10.1164/rccm.201406-1039OC>
3. Contoli M., Message S.D., Laza-Stanca V. et al. *Role of deficient type III interferon-λ production in asthma exacerbations*. *Nat Med*, 2006; 12 (9): 1023-1026. <https://doi.org/10.1038/nm1462>
4. Wark P.A.B., Johnston S.L., Bucchieri F. et al. *Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus*. *Journal of Experimental Medicine*, 2005; 201 (6): 937-947. <https://doi.org/10.1084/jem.20041901>
5. Djukanović R., Harrison T., Johnston S.L. et al. *The effect of inhaled IFN-β on worsening of asthma symptoms caused by viral infections a randomized trial*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014; 190 (2): 145-154. <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2235OC>
6. Teach S.J., Gill M.A., Togias A. et al. *Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015; 136 (6): 1476-1485. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.008>
7. Bizzintino J., Lee W.M., Laing I.A. et al. *Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children*. *European Respiratory Journal*, 2011; 37 (5): 1037-1042. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092410>
8. Arden K.E., Chang A.B., Lambert S.B. et al. *Newly identified respiratory viruses in children with asthma exacerbation not requiring admission to hospital*. *J Med Virol*, 2010; 82 (8): 1458-1461. <https://doi.org/10.1002/jmv.21819>
9. Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson F., Kjellman B. *Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy Is an Important Risk Factor for Asthma and Allergy at Age 7*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2000; 161(5): 1501-1507. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9906076>
10. Sharma V., Michel S., Gaertner V. et al. *Fine-mapping of IgE-associated loci 1q23, 5q31, and 12q13 using 1000 Genomes Project data*. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014; 69(8): 1077-1084. <https://doi.org/10.1111/all.12431>
11. Kotenko S.V., Gallagher G., Baurin V.V. et al. *IFN-λs mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex*. *Nat Immunol*, 2003; 4 (1): 69-77. <https://doi.org/10.1038/ni875>
12. Gielen V., Sykes A., Zhu J. et al. *Increased nuclear suppressor of cytokine signaling 1 in asthmatic bronchial epithelium suppresses rhinovirus induction of innate interferons*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015; 136 (1): 177-188.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.039>
13. Fukuyama S., Nakano T., Matsumoto T. et al. *Pulmonary suppressor of cytokine signaling-1 induced by IL-13 regulates allergic asthma phenotype*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009; 179 (11): 992-998. <https://doi.org/10.1164/rccm.200806-992OC>
14. Pothlichet J., Chignard M., Si-Tahar M. *Cutting Edge: Innate Immune Response Triggered by Influenza A Virus Is Negatively Regulated by SOCS1 and SOCS3 through a RIG-I/IFNAR1-Dependent Pathway*. *The Journal of Immunology*, 2008; 180 (4): 2034-2038. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.4.2034>
15. Edwards M.R., Regamey N., Vareille M. et al. *Impaired innate interferon induction in severe therapy resistant atopic asthmatic children*. *Mucosal Immunol*, 2013; 6 (4): 797-806. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.118>
16. Baetz A., Koelsche C., Strebosky J. et al. *Identification of a nuclear localization signal in suppressor of cytokine signaling 1*. *The FASEB Journal*, 2008; 22 (12): 4296-4305. <https://doi.org/10.1096/fj.08-116079>
17. Doran E., Choy D.F., Shikotra A. et al. *Reduced epithelial suppressor of cytokine signalling 1 in severe eosinophilic asthma*. *European Respiratory Journal*, 2016; 48 (3): 715-725. <https://doi.org/10.1183/13993003.00400-2015>
18. Murray C.S., Poletti G., Keadze T. et al. *Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: Virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children*. *Thorax*, 2006; 61 (5): 376-382. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.042523>
19. Fahy J.V. *Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many*. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15 (1): 57-65. <https://doi.org/10.1038/nri3786>
20. Bartlett N.W., Walton R.P., Edwards M.R. et al. *Mouse models of rhinovirus-induced disease and exacerbation of allergic airway inflammation*. *Nat Med*, 2008; 14 (2): 199-204. <https://doi.org/10.1038/nm1713>

21. Designed Research; S SLJDM, Performed Research; S SLJLJ; SDM. Contributed New Reagents. *Analytic Tools*. 2008; 105.
22. Marcello T, Grakoui A, Barba-Spaeth G. et al. Interferons α and λ Inhibit Hepatitis C Virus Replication with Distinct Signal Transduction and Gene Regulation Kinetics. *Gastroenterology*, 2006; 131 (6): 1887-1898. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.09.052>
23. Bartlett N.W, Slater L., Glanville N. et al. Defining critical roles for NF- κ B p65 and type I interferon in innate immunity to rhinovirus. *EMBO Mol Med*, 2012; 4 (12): 1244-1260. <https://doi.org/10.1002/emmm.201201650>
24. Schoggins J.W., Wilson S.J., Panis M. et al. A diverse range of gene products are effectors of the type I interferon antiviral response. *Nature*, 2011; 472 (7344): 481-485. <https://doi.org/10.1038/nature09907>
25. Wang Q., Nagarkar D.R., Bowman E.R. et al. Role of Double-Stranded RNA Pattern Recognition Receptors in Rhinovirus-Induced Airway Epithelial Cell Responses, *The Journal of Immunology*, 2009; 183 (11): 6989-6997. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901386>
26. Holt P.G., Sly P.D. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: New rationales for asthma prevention and treatment. *Nat Med*, 2012; 18 (5): 726-735. <https://doi.org/10.1038/nm.2768>
27. Gill M.A., Bajwa G., George T.A. et al. Counterregulation between the Fc ϵ RI Pathway and Antiviral Responses in Human Plasmacytoid Dendritic Cells. *The Journal of Immunology*, 2010; 184 (11): 5999-6006. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901194>
28. Sykes A., Edwards M.R., MacIntyre J. et al. Rhinovirus 16-induced IFN- α and IFN- β are deficient in bronchoalveolar lavage cells in asthmatic patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012; 129 (6): 1506-1514.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.044>
29. Kicic A., Stevens P.T., Sutanto E.N. et al. Impaired airway epithelial cell responses from children with asthma to rhinoviral infection. *Clinical and Experimental Allergy*, 2016; 46 (11): 1441-1455. <https://doi.org/10.1111/cea.12767>
30. Collison A., Hatchwell L., Verrills N. et al. The E3 ubiquitin ligase midline 1 promotes allergen and rhinovirus-induced asthma by inhibiting protein phosphatase 2A activity. *Nat Med*, 2013; 19 (2): 232-237. <https://doi.org/10.1038/nm.3049>
31. Sparer T.E., Matthews S., Hussell T. et al. Eliminating a Region of Respiratory Syncytial Virus Attachment Protein Allows Induction of Protective Immunity without Vaccine-Enhanced Lung Eosinophilia, 1998; 187 (11): 1921-1926. <https://doi.org/10.1084/jem.187.11.1921>
32. Jackson D.J., Makrinioti H., Rana B.M.J. et al. IL-33-Dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190 (12): 1373-1382. <https://doi.org/10.1164/rccm.201406-1039OC>
33. Green R. H., Brightling C. E., McKenna S. et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: A randomised controlled trial. *Lancet*, 2002; 360 (9347): pp. 1715-1721. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11679-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11679-5)
34. Subrata L.S., Bizzintino J., Mamessier E. et al. Interactions between Innate Antiviral and Atopic Immunoinflammatory Pathways Precipitate and Sustain Asthma Exacerbations in Children. *The Journal of Immunology*, 2009; 183 (4): 2793-2800. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900695>
35. Møller-Larsen S., Nyegaard M., Haagerup A. et al. Association analysis identifies TLR7 and TLR8 as novel risk genes in asthma and related disorders. *Thorax*, 2008; 63 (12): 1064-1069. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.094128>
36. Rupani H., Martinez-Nunez R.T., Dennison P. et al. Toll-like Receptor 7 Is reduced in severe asthma and linked to an altered MicroRNA Profile. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016; 194 (1): 26-37. <https://doi.org/10.1164/rccm.201502-0280OC>
37. Edwards M.R., Strong K., Cameron A. et al. Viral infections in allergy and immunology: How allergic inflammation influences viral infections and illness. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017; 140 (4): 909-920. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.025>

ВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯЛАР АЛЛЕРГОЛОГИЯ МЕН ИММУНОЛОГИЯДАҒЫ АУРУЛАРҒА ҚАЛАЙ ӘСЕР ЕТЕДІ?

Баубекова А.А.¹, Моренко М.А.², Розенсон Р.И.³, Пампура А.Н.⁴, Жаманқұлов А.А.⁵

¹ Аллергология, гематология және эндокринология курстары бар балалар аурулары кафедрасының ассистенті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: baubekova.aigera@mail.ru

² Аллергология, гематология және эндокринология курстары бар балалар аурулары кафедрасының профессоры, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: morenko_m.a@mail.ru

³ Аллергология, гематология және эндокринология курстары бар балалар аурулары кафедрасының профессоры, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: rozenonrafaill@yandex.ru.

⁴ Г.Н. Сперанский атындағы амбулаториялық педиатрия курсы бар педиатрия кафедрасының профессоры, Ресей медициналық үздіксіз кәсіптік білім беру академиясы, Мәскеу, Ресей. E-mail: arampura1@mail.ru

⁵ Аллергология, гематология және эндокринология курстары бар балалар аурулары кафедрасының ассистенті, Астана медицина университеті; Ана мен бала ұлттық ғылыми орталығының педиатрия бөлімінің дәрігері, University Medical Center, Астана, Қазақстан. E-mail: Kazzzah@mail.ru

Түйіндеме

Бұл әдеби шолудың мақсаты эпителиоциттердің вирустық қабынуы мен бронх демікпесінің өршуі арасындағы иммундық корреляцияны анықтау болды.

TLR7 өрнегін модуляциялайтын SOCS163 және 150, 152 және 375 микроРНК-ның ашылуы қызықты, бірақ растау қажет. Tlr7-нің иммундық жасушалардағы интерферон индукциясына әсер етуі де перспективалы, бұл интерферонға нашар және күшті реакциясы бар науқастарда бағытталған GWAS-тің пайда болу мүмкіндігін арттырады. Вирустың

әсерінен туындаған интерферонға IgE кросс-байланыстыру әсері және анти-IgE емдеуге қатысу қызықты болғанымен, қазіргі уақытта fсeг1 экспрессиясының жоғары деңгейіне және интерферон өндірісін теріс басқаратын сигналдық аппаратқа не себеп болатыны белгісіз. Бұл сыни механизм болашақ зерттеулердің назарында болуы керек. TN2-ге қарсы биологиялық препараттарға келетін болсақ, біз негізінен вирустардан туындаған бұл емдеудің артықшылығы вирусқа қарсы иммунитетті қалпына келтіру болуы мүмкін, осылайша хостты төменгі тыныс жолдарына таралатын ауыр инфекциялардан қорғайды. *Ex vivo* зерттеулері, жануарларға арналған модельдер және қазір адам сынақтары I және III типтегі туа біткен интерферондар мен TN2 жолдары бір-біріне антагонистік әсер ететіндігі туралы нақты дәлелдер келтіреді, бұл TN2-ге бағытталған дәрі-дәрмектердің астмамен ауыратын науқастарға қалай көмектесетінін түсіндіретін механизмді немесе процестерді ашады. Жеткіліксіз туа біткен интерферондық жауаптың қалпына келуі жаңа әсер ету тәсілі болуы мүмкін, оны ИЛ-5, ИЛ-4 және ИЛ-13-ке қарсы биологиялық препараттарды болашақ зерттеулерде қосымша зерделеу керек. Бұл тексерілетін теория; бронх демікпесімен байланысты клиникалық салдары бар адамдарда интерферон реакцияларының байланысы туралы сенімді деректер болмаған кезде, бұл ерекше тұжырымдама байқалмайды.

Түйін сөздер: вирус, аллергиялық қабыну, астма, интерферон, TN2.

КАК ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ВЛИЯЮТ НА ЗАБОЛЕВАНИЯ В АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ?

Баубекова А.А.¹, Моренко М.А.², Розенсон Р.И.³, Пампура А.Н.⁴, Жаманкулов А.А.⁵

¹ Ассистент кафедры детских болезней с курсами аллергологии, гематологии и эндокринологии, Медицинский университет Астана, Казахстан. E-mail: baubekova.aigera@mail.ru.

² Профессор кафедры детских болезней с курсами аллергологии, гематологии и эндокринологии, Медицинский университет Астана, Казахстан. E-mail: morenko_m.a@mail.ru.

³ Профессор кафедры детских болезней с курсами аллергологии, гематологии и эндокринологии, Медицинский университет Астана, Казахстан. E-mail: rozensonrafail@yandex.ru.

⁴ Профессор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия. E-mail: arampura1@mail.ru

⁵ Ассистент кафедры детских болезней с курсами аллергологии, гематологии и эндокринологии, Медицинский университет Астана; Врач педиатрического отделения Национального научного центра материнства и детства, University Medical Center Астана, Казахстан. E-mail: Kazzzah@mail.ru

Резюме

Цель настоящего обзора: определить иммунную корреляцию между вирусным воспалением эпителиоцитов и обострением бронхиальной астмы.

Открытие SOCS163 и микроРНК 150, 152 и 375, которые модулируют экспрессию TLR7, интригует, но нуждается в подтверждении. Участие TLR7 во влиянии на индукцию интерферона в иммунных клетках также многообещающе, что повышает вероятность того, что сфокусированный GWAS у пациентов с плохим и сильным ответом на интерферон будет полезен. Хотя эффекты перекрестного связывания IgE на индуцированный вирусом интерферон и участие в лечении анти-IgE интригуют, в настоящее время неизвестно, что вызывает высокие уровни экспрессии FcεR1 и сигнальный аппарат, который неблагоприятно контролирует выработку интерферона. Этот критический механизм должен быть в центре внимания будущих исследований. Что касается биологических препаратов против TN2, мы предположили, что преимущество этих методов лечения, которые в основном вызваны вирусами, может заключаться в восстановлении недостаточного противовирусного иммунитета, тем самым защищая хозяина от более серьезных инфекций, которые распространяются на нижние дыхательные пути. Исследования *ex vivo*, модели на животных, а теперь и испытания на людях дают четкие доказательства того, что врожденные интерфероны I и III типов и пути TN2 оказывают антагонистическое действие друг на друга, раскрывая механизм или процессы, объясняющие, как препараты, нацеленные на TN2, могут помочь пациентам с астмой. Восстановление недостаточного врожденного интерферонового ответа может представлять собой новый способ действия, который следует дополнительно изучить в будущих исследованиях биологических препаратов против ИЛ-5, ИЛ-4 и ИЛ-13. Это проверяемая теория; но в отсутствие достоверных данных о связи интерфероновых реакций у человека с клиническими последствиями, связанными с бронхиальной астмой, эта уникальная концепция останется незамеченной.

Ключевые слова: вирус, аллергическое воспаление, астма, интерферон, TN2.

МАЗМҰНЫ

Камхен В.Б., Бижанова М.О.

АКУШЕРЛІК-ГИНЕКОЛОГИЯЛЫҚ КӨМЕК КӨРСЕТУ ЖҮЙЕСІНДЕГІ ҰЖЫМДЫҚ ӨЗАРА ҚЫЗМЕТТІ ЖЕТІЛДІРУ ЖОЛДАРЫ 4

Попович В. И., Кошель И. В.

БАЛАЛАРДАҒЫ ЖЕТІЛІ РИНОЗИНУСИТТЕ АНТИБАКТЕРИАЛДЫ КЕШІКТІРІП ЕНГІЗУ ТЕХНОЛОГИЯСЫНДАҒЫ AQUA MARIS EXTRA ТИІМДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ 10

Омарбаев Р.Т., Ысқақов Е.А., Тұрғынбаев Т.Н., Суценко А.Ф., Жапаров Ұ.С.

ЖҮЙЕЛІ ВАСКУЛИТ КЕЗІНДЕ ДАМЫҒАН АТАЛЫҚ БЕЗДІҢ ГЕМОРРАГИЯЛЫҚ ИНФАРКТІСІ (КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ) 23

Баубекова А.А., Моренко М.А., Розенсон Р.И., Пампура А.Н., Жаманқұлов А.А.

ВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯЛАР АЛЛЕРГОЛОГИЯ МЕН ИММУНОЛОГИЯДАҒЫ АУРУЛАРҒА ҚАЛАЙ ӘСЕР ЕТЕДІ? 28

СОДЕРЖАНИЕ

Камхен В.Б., Бижанова М.О.

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ КОМАНДНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СИСТЕМЕ ОКАЗАНИЯ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ.....4

Попович В. И., Кошель И. В.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АКВА МАРИС ЭКСТРА В ТЕХНОЛОГИИ ОТСРОЧЕННОГО НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ОСТРОМ РИНОСИНУСИТЕ У ДЕТЕЙ 10

Омарбаев Р.Т., Искаков Е.А., Тургунбаев Т.Н., Сущенко А.Ф., Жапаров У.С.

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ ИНФАРКТ ЯИЧКА ПРИ СИСТЕМНОМ ВАСКУЛИТЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)23

Баубекова А.А., Моренко М.А., Розенсон Р.И., Пампура А.Н., Жаманкулов А.А.

КАК ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ВЛИЯЮТ НА ЗАБОЛЕВАНИЯ В АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ?28

CONTENT

Vitaliy Kamkhen, Madina Bizhanova

WAYS TO IMPROVE TEAM INTERACTION IN THE SYSTEM OF PROVIDING OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL CARE 4

Vasily Popovich, Ivanna Koshel

STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF AQUA MARIS EXTRA IN THE TECHNOLOGY OF DELAYED ANTIBIOTIC ADMINISTRATION IN ACUTE RHINOSINUSITIS IN CHILDREN 10

Rustam Omarbayev, Yerbol Iskakov, Timur Turgunbayev, Alexey Sushchenko, Ulan Zhaparov

HEMORRHAGIC TESTICULAR INFARCTION IN SYSTEMIC VASCULITIS (CLINICAL CASE)..... 23

Aigerim Baubekova, Marina Morenko, Rafail Rozenson, Alexander Pampura, Adil Zhamankulov

HOW VIRAL INFECTIONS AFFECT DISEASES IN ALLERGY AND IMMUNOLOGY?..... 28