

ВЕСТНИК КАЗНМУ



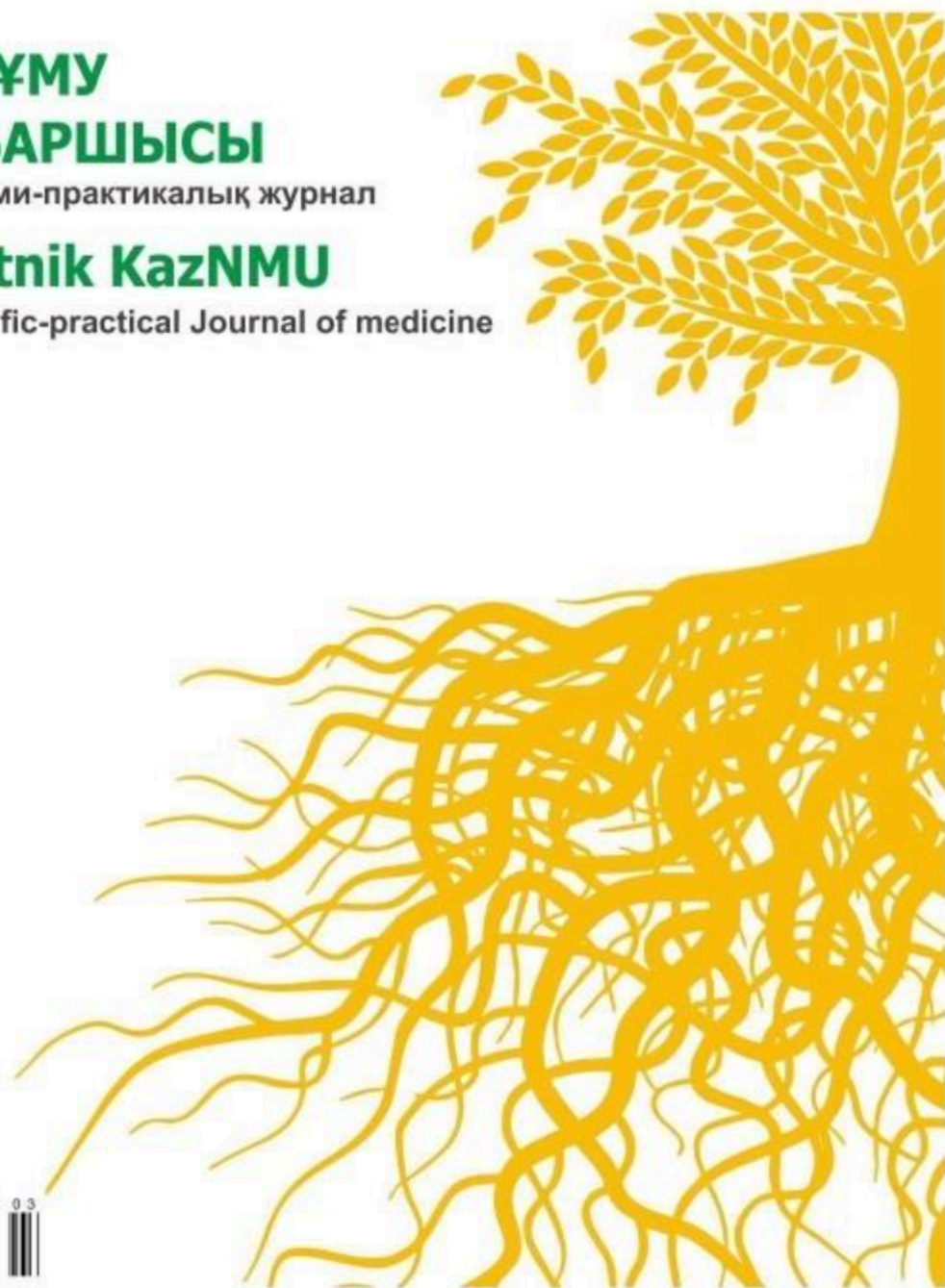
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ № 4 2022

ҚазҰМУ
ХАБАРШЫСЫ

Ғылыми-практикалық журнал

Vestnik KazNMU

Scientific-practical Journal of medicine



ISSN 2524-0684



03

9 772524 068163

ISSN 2524 - 0684 (print)
ISSN 2524 - 0692 (online)

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

Asfendiyarov Kazakh National Medical university

ВЕСТНИК КАЗНМУ



НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

КАЗАХСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІНІҢ

ХАБАРШЫСЫ

Ғылыми-практикалық журнал

VESTNIK KAZNMU

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL OF MEDICINE

№ 4-2022

Рекомендован Комитетом по контролю в сфере науки и высшего образования
Министерства науки и высшего образования РК

Журнал основан в 2007 году
Минимальная периодичность
журнала 4 раза в год

Журнал 2007 жылы негізделген
Журнал жылына кем дегенде
4 рет шығады

Главный редактор Шоранов М.Е. / Бас редактор Шоранов М.Е.
Заместитель главного редактора / Бас редактордың орынбасары Датхаев У.М.
Редактор Курманбаева И.А. kurmanbayeva.i@kaznmu.kz
Технический редактор / Техникалық редактор Курманбаева И.А. kurmanbayeva.i@kaznmu.kz

Редакционная коллегия / Редакциялық алқа: Абдуллаева Г.М., Алчинбаев М.К., Божбанбаева Н.С.,
Дерябин Л.П., Дюсембеков Е.К., Исраилова В.К., Кусаннов А.З., Медеулова А.Р., Мусаева Д.М.,
Негай Н.А., Нерсесов А.В., Сугралиев А.Б., Тезекбаев К.М.

Международный редакционный совет / Халықаралық редакциялық кеңес:
Афанасьев В. В. (Российская Федерация), Джусупов К. (Кыргызская республика), Махмуджанова
К.С. (Республика Узбекистан), Мейрманов С. (Япония), Наркевич И.А. (Российская Федерация),
Незнанов Н.Г. (Российская Федерация), E.Stankevicius (Литовская Республика).

Собственник: Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный медицинский
университет им.С.Д.Асфендиярова» МЗ РК / Меншік иесі: ҚР ДСМ «С.Ж.Асфендияров атындағы
Қазақ ұлттық медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы

Адрес редакции: Алматы, ул. Толе Би, 94. Научно-исследовательский институт
фундаментальной и прикладной медицины им.Б. Атчабарова. 4 этаж, офис 408 / Редакцияның
мекен-жайы: Алматы қ., Төле би көшесі, 94үй. Б.Атшабаров атындағы Іргелі және қолданбалы
медицина ғылыми-зерттеу институты. 4 қабат, 408 кабинет.

Свидетельство о постановке на учет СМИ №8141-Ж. Выдано Министерством информации и
общественного развития РК 12.03.2007 / БАҚ тіркеу туралы куәлік № 8141-Ж. / ҚР Ақпарат және
әлеуметтік даму министрлігі 2007 жылғы 12 наурызда шығарылды.

Выпуск 4 (63) – 2022 г. / 4 (63) шығарылым - 2022 ж.
Периодичность: 4 раза в год / Жиілігі: жылына 4 рет.
Журнал публикуется только в цифровом виде / Журнал тек цифрлық түрде шығарылады.

СОДЕРЖАНИЕ

БАЙЗОЛДАҰЛЫ Т. Учитель неутомим (посвящается 90-летию профессора Есболгана Тегисбайулы Тегисбаева) (на казахском языке)	1
АБДУЛЛАЕВА Г.М., САГАТБАЕВА Н.А., УМБЕТОВА Л.Ж., БАТЫРХАНОВ Ш.К., ЖУМАНБАЕВА К.Р., АБИРОВА А.Ч., КАЛЖАНОВ Ж.Р., ТУРГИМБЕКОВА Н.Ж., САЙРАНКЫЗЫ С. Предварительная оценка модульной системы медицинского образования: опрос студентов	4
АЛИБАЕВА Г.А., ИСКАКОВА С.А., АЛМАГАМБЕТОВА Г.И., УТЕУЛИЕВА Д.З., КЕНЖИНА Н.К., МУХАМБЕТЖАНОВА А.С., ИРМЕНОВ К.М. Выживаемость по Каплан-Майеру геронтологических пациентов в зависимости от когнитивных нарушений в Уральске	21
ДЖАКСЫБАЕВА И.С., БОРАНБАЕВА Р.З., АБДРАХМАНОВА С.Т., МАЙТБАСОВА Р.С., ИШУОВА П.К., БАЕШЕВА Д.А., МАЛТАБАРОВА Н.А., КАТАРБАЕВ А.К., УМЕШЕВА К.А., МАРШАЛКИНА Т.В., МАНЖУОВА Л.Н., АБДИЛОВА Г.К., АЛИМХАНОВА Г.Н., АНОХИНА С.Г., ЕРЖАНОВА Г.Е., БУЛАБАЕВА Г.Е., ЖАНУЗАКОВА Н.Т. Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-COV-2 у детей и подростков в Республике Казахстан	32
НАЛИБАЕВ А.Ш., КАЛИАКБАРОВА М.Ж. Оценка влияния гипергликемии на послеоперационное течение у пациентов кардиохирургии в педиатрии	46
САМАРИНА С.В., ПОМОГАЕВА А.П., САГАН Е.В., ЗГЕРСКАЯ Т.В. Синдром диарей – как индикатор дисфункции кишечника: трудности диагностики (на английском языке)	54
ТАНАБАЕВА Ш.Б., АЛМАБАЕВ Ы.А., АХМАД Н.С., ФАЗЫЛОВ Т.Р., КУАНДЫКОВ Е.К., ФАХРАДИЕВ И.Р. Метод моделирования экстрапечёночной портальной гипертензии (экспериментальное исследование)	63
УРАЗ Ф. Б., ҚОЖАНОВА К. К., КАДЫРБАЕВА Г. М., ҚҰРМАНАЛИЕВА Ш. М. Изучение технологических параметров растительного сырья лоха остроплодного (<i>Elaeagnus oxycarpa</i> L.) (на казахском языке)	72
УРСТЕМОВА К.К., БОЖБАНБАЕВА Н.С. Случай врожденной пневмонии специфической этиологии у новорожденного ребенка (клинический случай из практики)	81
ХАМИТОВА А.Е., БЕРИЛЛО Д.А. <i>In silico</i> оценка фармакокинетических параметров и токсичности новых производных гидразидов пиперидина и морфолина	90
ОБЗОРЫ	113
А.А.БАЯХМЕТОВА, А.Н.ПРИМБАЕВА Очаговая деминерализация эмали у взрослых при длительном несъемном ортодонтическом лечении (обзорная статья)	114
ЖАНАСПАЕВ Т.М., МУХАМЕТЖАНОВ Х.М., ЖАНАСПАЕВА Г.А. Не решенные аспекты и достижения лечения внутрисуставных переломов пяточной кости	122
ИНКАРБЕКОВ М.Ж., ГЛУШКОВА Н.Е., КУЛМАГАНБЕТОВ М., БАЙЫРХАНОВА А.О., БАЗАРБЕКОВА Г.С. Оптимизация организации оказания офтальмологической помощи больным с	

катарактой: обзор КАЗБЕКОВ А.Б., ТАЖИН К.Б., АБИЛЬМАЖИНОВ М.Т., БЕКАРИСОВ О.С., БАТПЕН А.Н	141
Воронкообразная деформация грудной клетки. Этиология, диагностика, хирургическое лечение, осложнения КЕНЖЕБЕКОВА Р.Т., КАЧИЕВА З.С., АБЕТОВА А.А., РАСПОПОВА Н. И., АХМЕТОВА Ж.Н., ТОЛЕГЕНКЫЗЫ А., БИСМИЛДИНА Г.С., САЛИМБЕКОВА С.К., ТИЛЕУЛЕС Ж.Б., ТУРАРОВА Д.Б., РАХИТОВА Н.А., САЛИЕВ Т.М.	155
Патофизиология и молекулярно-генетические триггеры шизофрении НАГАСБЕКОВ М.С., БАЙМАХАНОВ Ж.Б., КАНИЕВ Ш.А., ЧОРМАНОВ А.Т., БАЙМАХАНОВ Б.Б.	169
Лечение эхинококкоза печени мини – инвазивным методом pair НУРПИСОВА Т. Т., ТАЙЖАНОВА Д. Ж., КУЛЬМЫРЗАЕВА Н. К.	181
Генетические и молекулярные факторы развития легочной артериальной гипертензии ТУРГАНБЕКОВА А.А., АБДРАХМАНОВА С.А., ЖАНЗАКОВА Ж.Ж., ПАРХОМЕНКО И.А., ЖАНГАЗИЕВА К.Х., САУСАКОВА С.Б.	193
Роль лейкоцитарных антител при трансплантации органов. Обзор литературы	203
Содержание на казахском языке	215
Содержание на английском языке	217

DOI: 10.53065/z7027-2297-7130-q

Т. БАЙЗОЛДАҰЛЫ

«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ

ҰСТАЗДЫҚ ЕТКЕН ЖАЛЫҚПАС
(ПРОФЕССОР ЕСБОЛҒАН ТЕГІСБАЙҰЛЫ ТЕГІСБАЕВТЫҢ
90 ЖЫЛДЫҚ МЕРЕЙ ТОЙЫНА АРНАЛАДЫ)

Профессор Есболған Тегісбайұлы Тегісбаев өзінің 90 жасқа толу мерей тойын белсенді еңбек үрдісімен, Қазақстан-Ресей медицина университеті, Фармация кафедрасының менгерушісі қарсы алуда.

Есболған Тегісбайұлы бұрынғы Талды Қорған, қазіргі Жетісу облысы, Ақсу ауданы Басқан ауылында, 1932 жылы дүниеге келген. Профессордың балалық шағы сұрапыл Екінші Дүниежүзілік соғыс жылдарына тұтас келді. Иә, ол жылдар сол кездегі жастардың, ересектермен қатар еңбекке араласып ерте есеюіне, көптеген адами қасиеттерді – адалдық, еңбекқорлық, үлкенді сыйлау, кішіге қамқор болу, қоғам алдындағы жауапкершілік, қиындыққа төзе білу, т.б. бойларына сіндіріне және осы ұстанымдарды профессор Тегісбаевтың азамат ретінде өзінің өмір салты ретінде ұсталынуына зор ықпал етті.

1951 жылы ол Қазақ мемлекеттік медицина институты (ҚазММИ, кейінірек Алматы мемлекеттік медицина институты- АММИ, қазір – Қазақ Ұлттық медицина университеті - ҚҰМУ) фармация факультетінің 1 курс студенті ретінде қабылданды және оқытушыларының сеніміне байланысты студенттердің кәсіподақ ұжымының басшылығына ұсынылып, сенімді артығымен ақтады. Ол жылдары соғыс зардаптары кесірінен елдің әлауқаты әлі қалыптаса қоймаған, сондықтан студенттер арасында әлеуметтік жағдайлары төмен студенттер баршылық еді. Осы факторларды ескере отырып, ҚазММИ студенттері кәсіподақ басшысы Е. Тегісбайұлы оқушылар арасындағы мұқтаж студенттерге материалдық көмек және олардың денсаулықтарын тексеру және сақтау бағытында, тұрақты диспансерлік байқаулар өткізуді институт басшылығының алдына өзекті мәселе ретінде қоя білді. Нәтижесінде біраз студенттер материалдық көмек алып денсаулықтарын түзеп оқуларын жалғастырған. Сонымен қатар әлеуметтік мұқтаж студенттер үшін, басқа ЖОО жоқ интернат ҚазММИ де ашылып соңғы уақыттарға дейін жұмыс істеп келді. Осы істі тәжірибеге ендіру, студент Тегісбайұлының тікелей инициативасы, ҚР Денсаулық сақтау министрлігі қолдауы және институт басшылығы арқылы іске асырылды.

Сонымен қатар, Тегісбаев ұстаздық жолындағы жас әріптестеріне, «студенттер елдің келешегіне жауапты» болатынын ұмытпай, оларға ақылшы, тәрбиеші, қамқоршы және жалықпай ұстаздық етуге шақырып

отыратын. Бұл профессордың бойына, жас кезінен сінген «жауапкершілік» қасиеті басқаларға әлі үлгі болып келеді. Осы қасиеті оның Алматы мемлекеттік институты проректоры ретінде Шымкенттегі филиалын ұйымдастыру кезінде нақты байқалды. Студенттер жатақанасы ретінде коммуналдық қызметі толық қамтылған тұрғын үй пайдаланылды. Студенттерге арналған спорт зал, кітапхана, үйірмелер т.б. ұйымдастырылды. Филиалдың көркем-өнерпаздар ұжымы, облыс масштабында өткізілетін шаралардың мәдени бағдарламаларын қамтамасыз етті.

Профессор әрбір студенттің тұрмыс жағдайын білуге, көмекке келуге дайын болатыны көпшілікке аян еді. Сондықтан профессордың студенттер және әріптестері арасында абыройы әрқашан жоғары болды және болып келе жатыр.

Профессор Тегісбаев өмірде өте қарапайым. Оның дәлелі – еңбек семестрі кезінде оның жұмыс орнының тек институт кабинетінде ғана емес, өзінің коллективімен бірге болуында және шешілуі тиіс, кезек күтпіндейтін мәселелердің дер кезінде шешілуіне еді.

Профессор Е.Тегісбаев келешек фармация саласының мамандарын дайындаудағы еңбегі орасан десе артық бағалау емес екендігі айдан анық және бәрімізге мәлім. Профессор Е.Тегісбаев ЖОО 1959 жылдан бері қызмет етіп келеді. Сол жылдары профессордың алғашқы оқушыларының бірі ҚР ДСМ үздігі жоғары білімді фармацевт, Оңтүстік Қазақстан облысының денсаулық саласының құрметті ардагері Койшиев Жұмабек былай есіне алады.

Біздер 3 курста фармацевтикалық химия пәні бойынша Есболған ағайдан дәріс алдық. Пәнді жақсы дәрежеде игеруімізге ұстазымыздың бізді оқу материалына деген қызығушылық туындапта алу шеберлігі арқасында еді. Сонымен қатар, бізді ғылымға жетелеуге де үлес қосты. Ол үшін бәрімізге жазғы демалыста орындау үшін қызықты ғылыми тақырыптар ұсынды. Тек ұсыныстар беріп қоймай, тапсырманы толық орындауымызды қадағалады.

Профессордың студенттермен тығыз жұмыс істеу дағдысы оның ғылымға бейім түлектерге аспирантура арқылы ғылым жолына түсуіне ықпал етті. Олар Есболған Тегісбай ұлының үмітін ақтап ғылым кандидаты, ғылым докторы дәрежелеріне қол жеткізді. Еліміздің алғашқы, өзінен кейінгі ғылым кандидаттары Э.Б.Бисенбаев, А.С.Бейсенбеков, А.Г.Мухамедғалиев, У.М.Мурзағалиев, Р.Д.Дильбарханов, Б.Қ.Махатов, Р.А.Абдулабекова, Б.А.Сағындықова және т.б. аты аталмаған басқа ғылымдар ұстаздың (Е.Т.Тегісбаев) кеңесіне ден қойғандар еді.

Профессор Тегісбаев фармация факультеті студенттеріне қазақ тілінде дәріс берген алғашқы ұстаз болса, қазір мемлекеттік тілде дәріс берушілер қатары көбейді, олар қазақ тіліндегі оқулықтар авторлары –

А.Б.Шүкірбекова(токсикологиялық химия), Б.Қ.Мақатов(фармакогнозия), Б.А.Сағындықова (дәрілер технологиясы) және басқалар.

Есболған Тегісбайұлы фармация факультеттерінің алғашқы түлегі болумен қатар, алғашқы ғылыми диссертация қорғаған ұлттық фармация ғылым кандидаты. Жас ғылым өзінің ғылыми ізденістерін орындауда өзбек ғалымдарымен (Х.Х.Халматов, Л.Т.Икрамов т.б.), олардың ішінде академик Н.Аубакиров тығыс байланыста болды. Сондықтан болар, диссертация ғылыми кеңес мүшелерімен, жұмыстың мазмұны және көлемі бойынша бірауыздан жоғары бағаланып, докторлық диссертация ретінде қайта қорғалуы ұсынылып еді.










Осы ғылыми байланыстар Е.Тегісбайұлы кейін Алматы медицина институты қабырғасында және Оңтүстік Қазақстан медицина Академиясының бірінші ректоры ретінде белгілі ғалымдармен (П.С.Сенеов, А.П.Арзамасцев, В.Г.Беликов, В.Ф.Крамаренко, А.И.Тенцова, Г.И.Глызин, А.А.Попков, Л.Т.Икрамов т.б.) жалғасуы нәтижесінде, аты аталған ғалымдардың басшылығымен көптеген қазақ жастары ғылыми диссертациялар қорғап, ҚР фармация ғылыми саласын ғылым кандидаттары мен докторларымен толықтырады. Бүгінде олар елімізде фармация ғылымы мен практикасының дамуына өз үлестерін қосып жүр. Тағы бір айта кететін жағдай, ол профессордың Қазақстандық ғалымдармен (Р.Д.Дильбарханов, У.М.Датқаев, З.Б.Сакипова, А.Р.Шопабаева, Қ.Қ.Қожанова т.б.) және кафедрадағы әріптестермен үнемі пікір алмасып отыруы Есболған Тегісбайұлының 60 жылдан артық еңбек өтіліміндегі айнымас ұстанымы және жас әріптестеріне беріп отырған үлгісі.

Қорыта келгенде, айтарымыз профессор Есболған Тегісбайұлы Тегісбаев өз ортасында қадірлі, жоғары оқу орнының көрнекті тәжірибелі ұстазы, жас әріптестерінің әсіресе студенттердің қолдаушысы, немерелерінің ардақты атасы, әкесі және жанұясының арқа сүйері.

Профессор Есболған Тегісбайұлына алдыңғы өмірінде зор денсаулық, ұзақ өмір, еңбегіне лайық құрмет тілейміз.

Оқушылары және әріптестері атынан: осы айтылғандардың 1963 жылдан бері куәгері – фармация ғылымының докторы, профессор Төлеген Байзолдаұлы.

УДК 614.23.378.145.3
DOI: 10.53065/v3620-3153-1110-e

Г.М. АБДУЛЛАЕВА , Н.А. САГАТБАЕВА , Л.Ж. УМБЕТОВА ,
Ш.К. БАТЫРХАНОВ , К.Р. ЖУМАНБАЕВА , А.Ч. АБИРОВА ,
Ж.Р. КАЛЖАНОВ , Н.Ж. ТУРГИМБЕКОВА , С. САЙРАНКЫЗЫ 

НАО «Казакский Национальный Медицинский Университет им С.Д. Асфендиярова»

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МОДУЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ: ОПРОС СТУДЕНТОВ

Аннотация. Реализация модульной системы в медицинском образовании требует тщательного подбора учебного материала, объединения усилий междисциплинарной команды преподавателей, состыковки тематики занятий, заложенных в одном модуле в условиях многопрофильных клинических дисциплин. Целью данной работы является апробация анкеты, разработанной для оценки различных аспектов процесса обучения студентов на кафедре пропедевтики детских болезней. В проведенном исследовании получены предварительные данные, описывающие процесс внедрения и принятия модульной системы студентами 3-го курса в КазНМУ. Количественный и качественный анализ результатов анкетирования подтверждает, что модульная система принимается студентами, а также определяет направления совершенствования процесса преподавания: организация обучения, форма подачи теоретических знаний, ориентированность на практику, повышение языковой компетенции преподавателей, что задает основу формирования профессионализма будущих врачей.

Ключевые слова: модульная система образования, опрос студентов, удовлетворенность, медицинский ВУЗ, анкета.

Введение. Подготовка высококлассных специалистов, владеющих теоретическими знаниями и практическими умениями - одна из основных задач системы профессионального образования, претерпевающей постоянные изменения, связанные с процессами информационного и технического обновления, международной интеграции и обмена опытом [1, 2, 3]. Современные студенты медицинских вузов являются представителями цифрового поколения, осуществляющие свою учебную деятельность в новых форматах, предполагающие сочетание реальных и виртуальных сред, стремятся к получению знаний, которые обеспечивали бы им мобильность и востребованность на международном рынке труда. Следовательно, вузы и их

профессорско-преподавательский состав должны ориентироваться на современные тренды в организации процесса обучения, связанные с нестандартными форматами обучения [4], телемедициной, с использованием медийных компьютерных программ [5] и т.п. Однако изменение форматов закономерно ведет за собой и пересмотр содержания учебных курсов, компоновка которых традиционно опирается на компетентностный подход, на разработанную модель специалиста, на общественный «заказ» по подготовке медицинских кадров. И проблема менеджмента системы обучения заключается в поиске того, каким должен быть учебный план занятий, который полностью соответствовал бы целям образовательной программы. Классическое линейное обучение, принятое в медицинских вузах, предполагает полное погружение в изучаемый предмет в течение отведенного срока. При этом студенты подкрепляют полученные теоретические знания практикой наблюдения за реальными пациентами в клинических условиях, отрабатывают текущие темы и задания под контролем преподавателей. В настоящее время линейное обучение сменяется модульной системой образования. Понятие «модуль» стало одним из самых используемых в контексте обсуждения качества образования, в том числе и медицинского. Поисковая система <https://scholar.google.ru/> дает порядка 40 200 ссылок на запрос «модульная система образования». Модуль как структурный элемент рабочего календарного плана, представляющий собой либо программу учебного курса, либо цикл дисциплин, становится блоком, который встраивается в образовательную программу в нужное время под запросы и ожидания обучающихся. Образовательная программа (ОП) бакалавриата в КазНМУ разработана в соответствии с Государственным общеобязательным стандартом образования, утвержденным Приказом и.о. Министра здравоохранения и социального развития РК от 31 июля 2015 года № 647 «Об утверждении государственных общеобязательных стандартов и типовых профессиональных учебных программ по медицинским и фармацевтическим специальностям» [6, 7]. Сроки реализации данной ОП утверждены приказом ректора от 28.08.2019. за № 195, с сентября 2019 года по август 2026 года.

Переход от организации образования по линейному принципу к модульной системе означает ориентацию на самостоятельность и учебно-познавательную активность самого обучающегося при направляющей, организующей и мотивирующей функции преподавателя [8]. Эта педагогическая технология, базирующаяся на блочном (модульном) построении материала, предполагает последовательное усвоение и постоянную оценку активности студентов на занятиях и при самостоятельной проработке материала. Преимущества этой системы, несмотря на сложность внедрения в устоявшийся учебный процесс, заключается в индивидуальной структуризации образовательной программы. А значит, учитывает готовность студентов к восприятию нового материала

при тщательном контроле усвоения предыдущего блока учебной программы или при достижении поставленной педагогической цели. Это, в свою очередь, создает психологический комфорт за счет разнообразных форм общения с преподавателями, возможности получения индивидуальных консультаций при возникающих сложностях в понимании теоретического материала или отработке практического навыка. Таким образом, структуризация образовательной программы из разных модулей дает возможность: а) реализовывать дифференцированный подход к студентам; б) адаптировать учебный материал к дидактическим условиям, в частности, к дистанционным формам обучения; в) формировать требуемые компетенции с учетом индивидуально-личностных особенностей; г) гибко распределять учебную нагрузку [9].

При оценке результатов внедрения модульной системы в образование эксперты подчеркивают сложность разработки состоящих из отдельных блоков программ, требующих тщательной подготовки учебных материалов, отвечающих принципам комплексности и системности. Неправильная компоновка тем и занятий может свести к нулю все преимущества этой системы. Кроме того, длительная адаптация как студентов, так и преподавателей к модульной программе обучения связана с требованиями соблюдения жесткого тайминга в прохождении учебного материала и высоким уровнем самостоятельности и организованности самих обучающихся, что не всегда сформировано у них на требуемом уровне. Несмотря на некоторые издержки, модульную систему признают более эффективной педагогической технологией по сравнению с традиционной, благодаря ее динамичности, избирательности и индивидуализации под запросы образовательной среды [10, 11].

Постановка проблемы. Актуальность обращения к изучению модульной системы в медицинском образовании связана с опасениями разрушить зарекомендовавшую себя академическую систему подготовки профессионалов и получить специалистов с техническими навыками, но без основательной теоретической базы [12]. Особенностью медицинского образования во всем мире, несмотря на различия в программах и принятых стандартах подготовки в разных странах, является ориентация на клинические исследования и фактические данные, на реализацию подхода, основанного на доказательствах (EBME - evidence based medical education) [13, 14, 15]. Реализация этого подхода в медицинском вузе требует не только тщательного подбора учебного материала, но и объединения усилий междисциплинарной команды преподавателей, состыковка занятий которых в одном модуле часто связана с конфликтами в расписании из-за временных ограничений, заложенных в модуле, и нехватки комнат для индивидуальных и групповых занятий, особенно в условиях клинических баз. Несмотря на распространенность модульной системы в медицинском образовании и демонстрируемую ее эффективность за счет интенсификации процесса

обучения, многие преподаватели считают возможность выбора учебных курсов неактуальной из-за неочевидной связи с целями модульной программы, а большинство студентов жалуется на недостаточное время для усвоения и закрепления подаваемого учебного материала [17]. Новизна данного исследования состоит в анализе недавно внедренного модульного образования в КазНМУ им С.А.Асфендиярова и разработке анкеты, позволяющей получить предварительные данные, описывающие процесс принятия модульной системы студентами терапевтического, педиатрического профилей.

Программа исследования. Методология оценки внедрения модульной системы требует решения двух задач: 1) что оценивать – это выбор параметров и дифференцирующих шкал, позволяющих получать качественную и количественную информацию; 2) как оценивать – это разработка инструмента оценивания, отвечающего диагностическим параметрам – валидности и надежности. Целью данной работы является разработка и апробация анкеты для оценки различных аспектов процесса обучения студентов в медицинском вузе, перешедших с классической линейной системы образования на модульную.

Таким образом, разрабатывая анкету, мы решали две задачи: 1) обоснование выбора удовлетворенности студентов в качестве диагностического показателя принятия модульной программы обучения и 2) разработка инструмента для оценки этой удовлетворенности пятью разными параметрами модульной системы для обнаружения источников ее снижения в процессе обучения. Опрос путем анкетирования был проведен в декабре 2021 года, в конце 5 семестра. Анкеты были собраны в течение двух недель, чтобы оценить самый сложный период в обучении, связанный с включением клинической работы в реальных условиях, так в 6 семестре студентам уже легче с расписанием и с включением усвоенных в 5 семестре профессиональных навыков.

Выборка. В опросе приняли участие 241 студент 3-го курса медицинского вуза, обучающихся по программам «Школа Общей медицины» (197 чел.), «Школа Педиатрии» (32 чел.) и «Международный факультет» (12 чел.), преподавание у которых ведется на казахском, русском и английском языках. Количество опрошенных студентов по выделенным группам соответствуют реальному распределению обучающихся по программам.

Таблица 1 - Описание выборки студентов

Направление учебных программ	«Общая медицина» (197 чел.)		«Школа педиатрии» (32 чел.)		«Международный факультет» (12 чел.)	Всего (чел.)
	<i>русский</i>	<i>казахский</i>	<i>русский</i>	<i>казахский</i>	<i>английский</i>	
Язык преподавания	83	114	8	24	12	241

Выбор студентов 3-го курса для участия в опросе обусловлен несколькими причинами: 1) с первого курса их обучение велось в модульной системе; 2) в связи с пандемией в экстренном порядке была перестроена подача учебного материала онлайн-формат. Кроме того, по программе на 3-ем году обучения теоретические дисциплины дополняются клиническими, предполагающими проверку освоенности материала и требующими применение знаний на практике у постели больного [18]. Внедрение модульной системы в условиях онлайн-форматов проведения занятия, предполагавшее полное изменение расписания и самой сути обучения, вызвало ожидаемые трудности адаптации у преподавателей и студентов к новым условиям. Нужно отметить, что в зарубежных исследованиях были описаны аналогичные трудности, в частности, сопротивление изменениям на всех уровнях – от директоров программ до обучающихся – было связано с нестыковками в расписании, сокращением часов на отдельные дисциплины, частой сменой инструкторов и экспертов [19]. Однако интенсификация обучения, заложенная в модульной системе образования, в итоге вызывает у студентов гораздо более быструю профессиональную идентификацию и восприятие себя как более соответствующих требованиям получаемой специальности [20].

Отдельного обсуждения требует выбор конструкта «удовлетворенности» студентов в качестве основного показателя особенностей внедрения модульной системы образования [21, 22]. Удовлетворенность как субъективная оценка объекта или явления возникает в результате сравнения между собственными ожиданиями и реальным положением дел. Студенты, как основные потребители образовательных услуг, могут быть использованы в качестве надежных источников для оценочных исследований в вузах [23].

Методика. Анкета, предложенная студентам, отвечала задачам исследования и должна была занимать короткое время – 5-10 минут. Анкета раздавалась студентам в конце занятий с предложением заполнить ее в удобное время и сдать старостам, которые затем передавали их интервьюерам. Опрос был анонимным, что обеспечивало искренность респондентов, особенно, в последней части, касавшейся пожеланий по улучшению общего положения дел и распознавания симптомов коррупционного поведения преподавателей.

Анкета включает в себя два блока вопросов. Первый – направлен на оценку удовлетворенности студентов четырьмя аспектами обучения, организованного в соответствии с принципами модульного образования, связанными с (а) организацией обучения, (б) актуальностью и глубиной теоретических знаний, (в) практико-ориентированностью получаемых знаний, (г) квалификацией преподавателей. Второй блок, состоящий из 5 пунктов, направлен на диагностику принципов академической честности,

лежащей в основе формирования антикоррупционной компетентности будущих врачей (см. Приложение).

Обработка полученных данных осуществлялась при помощи компьютеризированной статистической программы Jamovi версия 2.3.13 [24]. Все используемые процедуры будут описаны ниже, по ходу обсуждения данных.

Результаты и их обсуждение.

Общее описание полученных данных по анкете. Отметим, что показатели описательной статистики по всем пунктам анкеты по всей выборке говорят об удовлетворенности выше среднего уровня (минимум – 1, максимум – 5). Самый низкий показатель удовлетворенности (среднее – 2,58) был получен на группе студентов-международников на вопрос анкеты «Насколько Вы удовлетворены состоянием учебных комнат на клинических базах?». Были подсчитаны общие показатели по сумме пунктов, входящих в разные блоки анкеты, по всей выборке. Минимально возможное число по каждому пункту анкеты – 5 (крайняя степень неудовлетворенности), максимальное – 25 (полная удовлетворенность). Таким образом, большинство студентов предпочитали ответ «скорее удовлетворен» при оценке разных параметров обучения, что может свидетельствовать о довольно благополучном состоянии образования при переходе на модульную систему, но может говорить и о довольно формальном и социально-желательном поведении студентов при заполнении анкеты (табл. 2).

Таблица 2 - Описательная статистика общих показателей по блокам вопросов анкеты по всей выборке (N = 241)

Общие показатели анкеты	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум
Организация обучения	21.9	3.18	11	25
Актуальность и глубина теоретических знаний	22.3	3.23	10	25
Практикоориентированность получаемых знаний	22.6	3.53	9	25
Квалификация преподавателей	23.4	3.01	5	25

Анализ данных описательной статистики по анкете по всей выборке показал, что, несмотря на довольно высокий уровень удовлетворенности студентов разными аспектами обучения, величина стандартного отклонения (σ) говорит о возможности выделения крайних групп по удовлетворенности ($M \pm \sigma$). Было выделены две группы: 1 – высоко удовлетворенных и 2 – скорее неудовлетворенных (таблица 3).

Самым благополучным показателем по оценке удовлетворенности студентов в обучении оказался уровень квалификации преподавателей, 63,9% студентов от всей выборки опрошенных оценили этот показатель максимальным баллом, причем по всем пяти входящим в него пунктам.

Всего 6,2% (15 чел.) не удовлетворены уровнем преподавания, при этом внутри этой группы недовольных большой разброс в оценках ($\sigma=3,17$), что говорит об отсутствии «единодушия» в категоричности оценивания. Удовлетворенных организацией обучения меньше всего – 29,5%, как и совершенно неудовлетворенных больше всего – 10,8%, что является характерным трендом в оценивании всех участников педагогического процесса при изменении системы преподавания (таблица 3).

Таблица 3 - Соотношение высоко удовлетворенных (1) и неудовлетворенных студентов (2) разными аспектами обучения

Общие показатели анкеты	Группы по удовлетворенности	Количество человек (чел., %)	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум
Организация обучения	1	71 (29,5)	25.0	0.00	25	25
	2	26 (10,8)	15.5	1,726	11	17
Актуальность и глубина теоретических знаний	1	92 (38,2)	25.0	0.00	25	25
	2	25 (10,4)	15.6	0.995	14	17
Практико-ориентированность получаемых знаний	1	111 (40,0)	25	0.00	25	25
	2	21 (8,7)	14	2.23	9	17
Квалификация преподавателей	1	154 (63,9)	25	0.00	25	25
	2	15 (6,2)	15	3,17	5	17

В абсолютных показателях полученные данные говорят скорее об успешности адаптации к модульной системе образования. Однако дискуссионным остается вопрос о компетентности студентов в оценивании таких аспектов обучения, как актуальность и глубина теоретических знаний, практикоориентированность получаемых знаний, квалификация преподавателей. Возможно, для подтверждения объективности оценок студентов можно использовать оценки самих преподавателей, что часто связано с этичностью самой процедуры оценки, или обращаться к «отстроченным» показателям обучения – трудоустройство выпускников, уровень удовлетворенности работодателей, жалобы пациентов и т.п. Однако проведение такого опроса затруднено из-за отсутствия общей системы обратной связи на государственном уровне.

Проверка структурной валидности анкеты. Первой задачей нашего исследования стала проверка структурной валидности первого блока разработанной нами анкеты, направленной на оценку обучения, для чего был применен факторный анализ с вращением Варимакс. Было получено устойчивое 3-факторное решение, описывающее 57,9% общей дисперсии оценок, подтверждающее выделение оцениваемых аспектов модульного образования (таблица 4).

Таблица 4 - Результаты факторного анализа пунктов анкеты (N=241 чел.)

Пункты анкеты	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
	<i>% описываемой дисперсии</i>		
	25,3	19,4	13,2
Соответствие объема и содержания занятия ожиданиям	0,616		
Соответствие содержания занятия обучению практическим навыкам	0,589		
Уровень систематизации получаемых знаний	0,561		
Компетентность преподавателя в данной дисциплине		0,817	
Доступность изложения учебного материала		0,770	
Возможность проконсультироваться с преподавателем		0,770	
Способностью стимулировать к саморазвитию и самообразованию		0,741	
Качество подачи учебного материала		0,730	
Доступность учебного материала для понимания			0,762
Содержание занятий			0,729
Состояние учебных комнат на клинических базах			0,705
Расписание занятий			0,473
Трудности, которые возникают в ходе занятий			0,373

В первый фактор, получивший самую большую нагрузку, вошли пункты анкеты, которые можно обозначить как «Общие ожидания студентов от обучения» с четким трендом на практикоориентированность и системность получаемых знаний. Второй фактор составили те пункты анкеты, которые описывают квалификацию и компетентность преподавателя, ведущего занятия. Третий фактор описывает организацию обучения на кафедре, включая расписание занятий, являющееся одной из основных проблем модульной системы образования. Учитывая солидность выборки, можно утверждать, что выделены наиболее значимые для студентов параметры обучения, управляя которыми, можно влиять на уровень их общей удовлетворенности.

Сравнение показателей удовлетворенности студентов разного профиля. Следующий шаг статистического анализа был предпринят для проверки предположения о том, что удовлетворенность студентов модульной системой, возможно, связана с разными программами подготовки, что отчасти может свидетельствовать об успешности ее внедрения. Поэтому было решено сравнить удовлетворенность студентов, обучающихся на разных специализациях. Учитывая, что студентов-педиатров существенно меньше студентов-общей медицины, а студентов-международников – меньше и тех, и других, сравниваемые группы были уравнены по количеству участников.

Сравнение студентов, обучающихся в «Школе общей медицины» и в «Школе педиатрии», по критерию Манна-Уитни обнаружило статистически значимое различие ($p=0,045$) только по одному пункту анкеты «Методы проведения практических занятий», при чем студенты-педиатры (среднее – 4,86) более удовлетворены способами и методами проведения практических занятий по сравнению со студентами-терапевтами (среднее – 4,43) (рис. 1). Сравнение групп студентов, проходящих обучение по программам «Школа педиатрии» и «Международный факультет» также обнаружило только один статистически значимый параметр «Состояние учебных комнат на клинических базах» ($p=0,001$), оказалось, что студенты-международники скорее не удовлетворены условиями (среднее – 2,58), в которых они находятся в процессе обучения на клинических базах, по сравнению со студентами-педиатрами (среднее – 4,4) (рисунок 1).

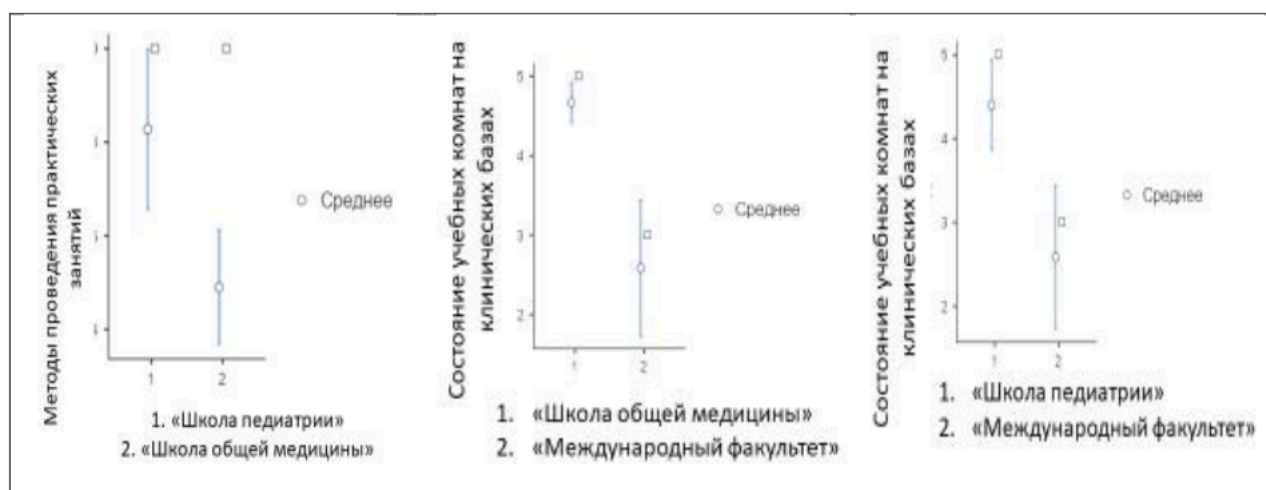


Рисунок 1 - Статистически значимые различия между группами студентов, обучающихся на разных модульных программах

Больше всего статистически значимых различий было получено между группами, обучающимся по программам «Школа общей медицины» и «Международный факультет» (таблица 5). Студенты-международники не удовлетворены условиями, в которых проводятся занятия, они считают подаваемый материал вполне доступным, учиться им легко, они не удовлетворены уровнем трудностей, которые они испытывают в процессе обучения. Следует отметить, что, несмотря на небольшое количество студентов в этой группе, величина стандартного отклонения (σ) говорит о довольно большом разбросе оценок в анкете по этим пунктам, можно утверждать, что в этой группе есть как в целом удовлетворенные обучением студенты, так и совсем неудовлетворенные (Таблица 3).

Таблица 5 - Статистически значимые различия по анкете между группами студентов, обучающимся по программам «Общая медицина» и «Международный факультет»

Пункты анкеты	«Школа общей медицины» (15 чел.)		«Международный факультет» (12 чел.)		Уровень значимости различий
	Среднее	σ	Среднее	σ	
Доступность учебного материала для понимания	4,2	1,26	3,92	1,31	0,026
Состояние учебных комнат на клинических базах	4,4	1,06	2,58	1,51	0,001
Трудности в ходе занятий	4,07	1,22	3,25	1,36	0,007

В силу небольшого количества студентов, обучающихся по специальности «Международный факультет», повышение удовлетворенности можно добиться организацией работы кураторов, прицельно работающих со студентами, испытывающих разные трудности в обучении.

Сравнительный анализ показателей удовлетворенности в зависимости от языка преподавания. Полученные данные подвели нас к следующему предположению. Возможно, язык подачи учебного материала будет связан с удовлетворенностью обучения по разным модульным программам. Для этого было проведено сравнение оценок по пунктам анкеты между группами, обучающимися на разных языках. Для того, чтобы уменьшить влияние специализации, сравнение проводилось между студентами, проходящими обучение на русском и казахском языках в «Школе педиатрии» и на английском языке на «Международном факультете» (таблица 6).

Сравнение оценок по пунктам анкеты, полученным в разных языковых группах студентов, показало, что состояние учебных комнат на клинических базах меньше удовлетворяет студентов-международников по сравнению с казахской группой будущих педиатров. И если эти группы различаются по оценке условий проведения занятий, то между студентами-международниками и студентами-педиатрами, проходящими подготовку на русском языке, различия касаются содержательных аспектов обучения, а именно - доступности учебного материала для понимания и трудностей, возникающих в ходе занятий. Именно этими аспектами студенты-международники менее удовлетворены по сравнению со студентами-педиатрами, обучающимися на русском языке. Возможно, это связано с невысоким уровнем владения специальным медицинским языком самими преподавателями, в силу чего упрощающими подачу учебного материала и

избегающие его усложнения для более точной передачи смысла обсуждаемой информации, и это может не устраивать некоторых студентов.

Таблица 6 - Статистически значимые различия по анкете между группами студентов, обучающимся по программам на разных языках

Пункты анкеты	«Школа педиатрии» (казахский язык, 15 чел.)		«Международный факультет» (английский язык, 12 чел.)		Уровень значимости различий
	Среднее	σ	Среднее	σ	
Состояние учебных комнат на клинических базах	4,4	1,06	2,58	1,51	0,001
	«Школа педиатрии» (русский язык, 15 чел.)				
	Среднее	σ			
Доступность учебного материала для понимания	4,8	0,561	3,92	1,31	0,026
Трудности в ходе занятий	4,47	0,743	3,25	1,36	0,007

Оценка антикоррупционной компетентности будущих врачей.

Второй блок анкеты, предназначенный для оценки антикоррупционной компетентности будущих врачей, анализировался качественно. Он включал пять пунктов, направленных на получение информации: об особенностях проведения мероприятий рубежного контроля; соблюдении трудовой дисциплины самими преподавателями; понятности и ясности предъявляемых требований к студентам; получении дополнительного материального стимулирования со стороны обучающихся взамен на лояльность преподавателя (Приложение).

Ни в одной анкете не было указания на оплаченную лояльность преподавателей к студентам, несмотря на анонимность авторов. Из 241 участника опроса только 73 человека оставили пожелания в отведенном для этого в анкете месте. При этом 24 человека (32% из 73) написали, что их все устраивает. Все предложения, высказанные студентами, были разбиты на две категории: а) пожелания и б) жалобы. Пожелания студентов касаются трех тем: 1) больше практики у постели больного в сопровождении преподавателя (21 чел., 29%), 2) увеличение часов на проведение лекций, мини-лекций, презентаций с визуализацией теоретического материала (12 чел., 16%) и 3) заблаговременное получение вопросов для рубежного и текущего контроля (13 чел., 18 %). Жалобы студентов можно разделить на две группы, первая касается состояния учебных комнат, их размеров, наличия столов и удобных стульев (4 чел.), вторая - условий проведения занятий (необходимость обновления манекенов в симуляционном центре, технической аппаратуры;

нехватка учебников; переводных материалов для казахских и английских групп (8 чел.).

Выводы. Подводя предварительные итоги оценки перехода на модульную систему образования в нашем медицинском вузе по показателям удовлетворенности разными аспектами обучения самими студентами, являющимися основными потребителями образовательных услуг, можно утверждать, что, в целом:

1) Модульная система принимается студентами, они удовлетворены различными аспектами процесса обучения – а) организацией обучения, (б) актуальностью и глубиной теоретических знаний, (в) практикоориентированностью получаемых знаний, (г) квалификацией преподавателей (см. табл. 2);

2) Проведенный количественный и качественный анализ предложенной анкеты подтверждает ее полезность и информативность для выделения тех аспектов обучения, которые связаны с падением уровня удовлетворенности студентов, для четкого определения направлений совершенствования процесса преподавания и системы образования (см. Приложение);

3) Однако, при общей благополучности картины, следует отметить, что существуют проблемы в организации обучения, связанные с физическими условиями проведения занятий, а именно – «состояние учебных комнат на клинических базах», что требует согласованности в координации усилий администрации вуза и руководства клиник;

4) Особое внимание, согласно полученным данным, требуют студенты «Международного факультета», проходящие в нашем вузе обучение на английском языке, в связи с меньшей удовлетворенностью содержательными аспектами обучения, а именно - доступностью учебного материала для понимания и трудностей, возникающих в ходе занятий. Можно предположить, что в эту группу входят уверенные в своих способностях к обучению и амбициозные молодые люди, ориентирующиеся на международные стандарты подготовки медицинских работников, и поэтому готовые к большей учебной нагрузке и к усвоению сложного материала. Это, в свою очередь, повышает требования к языковой компетентности представителей преподавательского состава, который можно усилить приглашением англоязычных специалистов для участия в образовательном процессе;

5) По оценке студентов, в КазНМУ преподавателями соблюдаются принципы академической честности, что задает основу формирования антикоррупционной компетентности будущих врачей.

Таким образом, анализ результатов опроса студентов, организованном на кафедре пропедевтики детских болезней в 2021-22 учебном году, показал высокий уровень удовлетворенности обучающихся модульной системой образования, подтвердил консенсус между уровнем разработанности

учебных программ и уровнем квалификации преподавателей. Несмотря на общее согласие студентов в отношении применения модульных принципов образования, создается впечатление, что существуют некоторые нерешенные трудности в распределении временных, организационных ресурсов для интеграции учебных программ и клинического опыта. Разработанная нами анкета адекватна для проведения надлежащих оценочных исследований, однако для полноты картины было бы интересно посмотреть на оценки модульной системы образования представителей администрации вуза и самих преподавателей, что дополнит эмпирическую основу для совершенствования учебной программы.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи. Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Талипбекова Х.Д., Дундукова Р.С. Реализация концепции инновационных преобразований медицинского образования // Актуальные научные исследования в современном мире. - 2021. - № 3-6 (71). - С. 228-230.
- 2 Пивень Л.И., Сотченко Р.К., Власова Л.М. Внедрение межпредметной интеграции базовых дисциплин в медицинском университете // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – №. 3. – С. 93-93.
- 3 Swanwick T. Understanding Medical Education: Evidence, Theory, and Practice, Third Edition. Eds: Tim Swanwick, Kirsty Forrest, Bridget C. O'Brien // Wiley Online Library. – 2021. - 580 pp. <https://doi.org/10.1002/9781119373780.ch1>
- 4 Краснопольский И.А. Системы непрерывного медицинского образования в мире: практика, проблемы, пути развития // Методология и технология непрерывного профессионального образования. - 2020. - № 3(3). - С. 13-26. DOI 10.24075/МТСРЕ.2020.014
- 5 Осадчий О.Е. Чем дистанционное обучение отличается от традиционной учебной программы в медицинском образовании? // Кубанский научный медицинский вестник. - 2020. - №27(5). - С. 175-183. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-175-183>
- 6 Саин Р.К., Новоточина М.В. Особенности обучения медицинского персонала в Республике Казахстан // Экономика и управление в XXI веке: стратегии устойчивого развития. – 2019. – С. 32-35.
- 7 Кошмаганбетова Г.К. Оценка эффективности образовательных мероприятий по развитию компетенций медицинских преподавателей // Валеология: Здоровье, Болезнь, Выздоровление. – 2022. – №. 1. – С. 225-232.
- 8 Веженкова И.В., Ковалевская А.С., Кустов Т.В. Модульная система обучения в высшей школе // Инновационные, информационные и коммуникационные технологии: Сборник трудов XVII Международной научно-практической конференции / Под. ред. С.У. Увайсов. М.: Изд-во: «Ассоциация выпускников и сотрудников ВВИА имени профессора Н.Е. Жуковского». - 2020. - С. 85-89.

9 Menezes P., Guraya S.Y., Guraya S.S. A Systematic Review of Educational Interventions and Their Impact on Empathy and Compassion of Undergraduate Medical Students. - 2021. - Front. Med. 8:758377. doi: 10.3389/fmed.2021.758377

10 Бреславец А.П., Белогурова Н.А., Хохлова Т.А. Модульная система в аспекте применения инновационных методов обучения // Профессиональное образование в современном мире. - 2014. - №1. - С. 168-178.

11 Самигова Н.Р., Шеркузиева Г.Ф. Использование модульной системы обучения как неотъемлемой части при подготовке клинических ординаторов профилактической медицины. – Наманган, 2021. - С. 50-53. <http://repository.tma.uz/xmlui/handle/1/1374>

12 Leisi Pei & Hongbin Wu (2019) Does online learning work better than offline learning in undergraduate medical education? A systematic review and meta-analysis, Medical Education Online, 2021. - № 24 (1). DOI: 10.1080/10872981.2019.1666538.

13 Gagliardi, J.P., Stinnett, S.S., Schardt, C. (2012) Innovation in evidence-based medicine education and assessment: an interactive class for third- and fourth-year medical students // Journal of the Medical Library Association, 2012. - № 100 (4), P. 1-4. <http://dx.doi.org/10.3163/1536-5050.100.4.014>.

14 Harden R.M., Grant J., Buckley G., Hart I.R. BEME Guide No. 1: Best Evidence Medical Education Med Teach. – 1999. - № 21 (6). – P. 553-62. doi: 10.1080/01421599978960. PMID 21281174.

15 Swanberg S., Mi M., Engwall K. An Integrated, Case-Based Approach to Teaching Medical Students How to Locate the Best Available Evidence for Clinical Care // Med Ed PORTAL. - 2017. - № 13 (1). P. 1-6. DOI:10.15766/mep_2374-8265.10531

16 Sabeghi H., Yazdani S., Foroutan S.A., Hosseini S.M., Afshar L. Value-rich exposures in medical education: phenomenology of practice according to the lived experiences of medical students in Iran. //J Med Ethics Hist Med. – 2021. - №14. – P. 9. doi: 10.18502/jmehm.v14i9.6753. eCollection 2021.

17 Попова Д.А., Давлетгильдеев Э.Р., Ерланова Е.Е., Абикулова А.К. Психоэмоциональное состояние студентов КазНМУ во время пандемии COVID-19 // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2021. - № 2. - С. 306-311.

18 Greysen S.R., Wassermann T., Payne P., Mullan F. Teaching health policy to residents three-year experience with a multi-specialty curriculum //Journal of general internal medicine. – 2021. - №24 (12). - P 1322-1326.

19 Patel M.S., Lypson M.L., Davis M.M. Medical student perceptions of education in health care systems // Academic Medicine. – 2009. - № 84 (9). – P. 1301-1306. doi:10.1097/acm.0b013e3181b17e3e.

20 Болотова М.И., Глазева М.А. Интерпретация результатов анкетирования студентов-медиков по организации учебной ознакомительной практики в условиях пандемии // Проблемы современного педагогического образования. - 2021. - № 72(4). - С. 41-44.

21 Горяинова Г.Н., Литвинова Е.С. Качество организации изучения дисциплины по выбору глазами студентов // Региональный вестник. - 2019. - № 18 (33). - С. 41-42.

22 Елисеева Е.Н. Оценка удовлетворенности и лояльности потребителей в сфере высшего образования // Общество, экономика, управление. - 2018. - № 4, Том 3. - С. 62-67.

23 Ластовецкий А.Г., Гавриков А.К., Святченко Д.И., Медведкова Ю.А. Анализ удовлетворенности студентов-медиков I курса изучением профилактики социально значимых заболеваний // Здоровый образ жизни и здоровье сберегающее мировоззрение как приоритет национальной политики: Сборник научных статей по материалам Международной научно-практической конференции. Курск: Издательство: Курский государственный медицинский университет. - 2019. - С. 519-523.

24 The jamovi project [Электронный ресурс] / Jamovi. Version 2.3. (2022). Computer software. Retrieved from (режим доступа) [https:// www.jamovi.org](https://www.jamovi.org)

Поступил в редакцию 24.08.2022.

Принято к публикации 31.10.2022.

Сведения об авторах:

@Абдуллаева Гульбан Махаметжановна, доцент кафедры пропедевтики детских болезней КазНМУ, abdullaeva.g@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-2879-0900>

Сағатбаева Нургуль Абаевна, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней КазНМУ, sagatbaeva.n@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0003-0624-5546>

Умбетова Луиза Жексеновна, завуч кафедры пропедевтики детских болезней КазНМУ, umbetova.l@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-4389-7829>

Батырханов Шайхслам Килибаевич, профессор пропедевтики детских болезней КазНМУ, abdullaeva.g@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-8519-7169>










Жуманбаева Камшат Расовна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней КазНМУ zhumanbayeva.k@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-9827-3466>

Абировая Ансара Чимбековна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней КазНМУ abirova.ai@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-7416-5981>

Калжанов Жомарт Рустемович, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней КазНМУ, kalzhanov.zh@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0003-1839-7977>

Тургимбекова Нурганша Жадикбаевна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней КазНМУ, turgimbekova.n@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-4567-2578>

Сайранқызы Салтанат, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней КазНМУ, sairankyzy.s@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-2873-2444>

Г.М. АБДУЛЛАЕВА , Н. А. САҒАТБАЕВА , Л.Ж. УМБЕТОВА ,
Ш. К. БАТЫРХАНОВ , К.Р. ЖҰМАНБАЕВА , А.Ч. АБИРОВА ,
Ж.Р. ҚАЛЖАНОВ , Н.Ж. ТУРГИМБЕКОВА , С. САЙРАНҚЫЗЫ 








«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ

МЕДИЦИНАЛЫҚ БІЛІМ БЕРУДІҢ МОДУЛЬДІК ЖҮЙЕСІН АЛДЫН-АЛА БАҒАЛАУ: СТУДЕНТТЕРДІҢ САУАЛНАМАСЫ

Түйіндеме. Медициналық білім беруде модульдік жүйені іске асыру оқу материалын мұқият таңдауды, оқытушылардың пәнаралық командасының күш-жігерін біріктіруді, көп маманды клиникалық пәндер жағдайында бір модульге біріктірілген сабақтар тақырыптарын түйістіруді талап етеді. Біздің жұмысымыздың мақсаты бала аурулары пропедевтикасы кафедрасында студенттерді оқыту процесінің әртүрлі аспектілерін бағалау үшін әзірленген сауалнаманы апробациялау болды. Жүргізілген зерттеуде ҚазҰМУ-да 3-курс студенттерінің модульдік жүйені енгізу және қабылдау үдерісін сипаттайтын алдын ала деректер алынды. Сауалнама нәтижелерінің сандық және сапалық талдауы модульдік жүйенің студенттермен

қабылданатынын растайды, сондай-ақ оқыту процесін жетілдіру бағыттарын айқындайды: оқытуды ұйымдастыру, теориялық білімді беру нысаны, тәжірибеге бағдарлану, оқытушылардың тілдік құзыреттілігін арттыру, бұл болашақ дәрігерлердің кәсібилігін қалыптастырудың негізін қалайды.

Түйінді сөздер: модульдік білім беру жүйесі, студенттер сауалнамасы, қанағаттану, медициналық ЖОО, сауалнама.

G.M. ABDULLAYEVA , N.A. SAGATBAYEVA ,
L.ZH. UMBETOVA , SH.K. BATYRKHANOV ,
K.R. ZHUMANBAYEVA , A.CH. ABIROVA , ZH.R. KALZHANOV ,
N.ZH. TURGIMBEKOVA , S. SAIRANKYZY 

Asfendiyarov Kazakh National Medical University

PRELIMINARY EVALUATION OF THE MODULAR MEDICAL EDUCATION SYSTEM: STUDENT SURVEY

Abstract. The implementation of a modular system in medical education requires a careful selection of teaching material, combining the efforts of an interdisciplinary team of teachers, docking the topics of classes laid down in a single module in the context of multidisciplinary clinical disciplines. The aim of our work was to test a questionnaire designed to assess various aspects of student learning at the Department of Pediatric Propaedeutics. The conducted study obtained preliminary data describing the process of implementation and adoption of the modular system by 3rd year students at KazNMU. Quantitative and qualitative analysis of questioning results confirms that the modular system is accepted by students, and also determines directions of teaching process improvement: organization of training, form of theoretical knowledge presentation, orientation on practice, increase of teachers' language competence, which sets the basis for formation of future doctors' professionalism.

Key words: modular education system, student survey, satisfaction, medical school, questionnaire.

Дата «__» _____ 2021г. Школа _____ курс _____ группа _____

Уважаемый студент,
просим Вас оценить по 5-бальной шкале Вашу удовлетворенность учебным процессом по дисциплине **«Профилактика детских болезней»**. Данный опрос проводится с целью улучшить процесс обучения на нашей кафедре.

Все Ваши пожелания будут учтены.







Инструкция	Шкала оценок
В своем ответе на каждый вопрос отметьте тот балл, ставя любой знак в соответствующий квадрат, который отражает Вашу оценку. Анкетирование проводится анонимно. Передача данной информации третьим лицам исключается.	1 – не удовлетворен 2 – скорее не удовлетворен 3 – затрудняюсь ответить 4 – скорее удовлетворен 5 - удовлетворен

№	Вопросы	Шкала оценок				
		1	2	3	4	5
Насколько Вы удовлетворены организацией обучения на кафедре, в том числе:						
1.	Расписанием занятий					
2.	Содержанием занятий					
3.	Доступностью учебного материала для понимания					
4.	Состоянием учебных комнат на клинических базах					
5.	Оцените трудности, которые возникают в ходе занятий					
Насколько Вы удовлетворены получаемыми теоретическими знаниями, в том числе:						
6.	Уровнем своих теоретических знаний					
7.	Актуальностью теоретических знаний					
8.	Уровнем систематизации получаемых знаний					
9.	Практикоориентированностью теоретических знаний					
10.	Соответствием объема и содержания занятий Вашим ожиданиям					
Насколько Вы удовлетворены полученными практическими знаниями, в том числе:						
11.	Соответствием содержания занятия обучению практическим навыкам					
12.	Методами проведения практических занятий					
13.	Уровнем освоения практических знаний					
14.	Способностью самостоятельно решать практические задачи					
15.	Навыками критического анализа учебного материала					
Насколько Вы удовлетворены квалификацией преподавателя, в том числе:						
16.	Компетентностью преподавателя в данной дисциплине					
17.	Качеством подачи учебного материала					
18.	Доступностью изложения учебного материала					
19.	Возможностью проконсультироваться с преподавателем					
20.	Способностью стимулировать к саморазвитию и самообразованию					
Насколько Вы удовлетворены соблюдением принципов академической честности, в том числе:						
21.	Доступностью к вопросам и задачам рубежного контроля или экзамена					
22.	Соблюдением преподавателем количества учебного времени согласно силабусу					
23.	Умением преподавателей обоснованно предъявлять ясные и четкие требования в процессе обучения					
24.	Отметьте, пожалуйста, ФИО преподавателей, которые проявляли лояльность к студентам при получении материального вознаграждения					
25.	Ваши предложения по улучшению занятий:					

Благодарим за участие в опросе!

УДК 614.53.52:616.08.039.75:616.89-008

DOI 10.53065/14706-3711-8719-q

Г.А.АЛИБАЕВА ¹, С.А.ИСКАКОВА ²,
Г.И.АЛМАГАМБЕТОВА ¹, Д.З.УТЕУЛИЕВА ¹,
Н.К.КЕНЖИНА ¹, А.С.МУХАМБЕТЖАНОВА ¹,
К.М.ИРМЕНОВ ¹

¹Западно-Казахстанский Высший Медицинский Колледж, Уральск

²Казахский национальный медицинский университет им С.Д.Асфендиярова, Алматы

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПО КАПЛАН-МАЙЕРУ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В УРАЛЬСКЕ

Аннотация. Когнитивные нарушения в престарелом возрасте влияют на продолжительность жизни. Целью данной работы было определение выживаемости геронтологических пациентов в зависимости от категории когнитивных нарушений и семейного статуса, проживающих в стационаре или семье. За октябрь-ноябрь 2021 года опрошено 596 пациентов медицинских организаций («Уральский центр оказания социальных и специальных услуг», «Городская поликлиника №1») старше 60 лет обоего пола, проживающих в Уральске, в ходе перекрестного одновыборочного кросс-секционного рандомизированного исследования, с использованием стандартизированной мини-экспертизы психического состояния (SMMSE) для исследования категории когнитивных нарушений. Исследование было не слепым, с добровольным информированным согласием. Методы исследования: информационно-аналитические, социологические, статистические. Статистический материал обработан IBM SPSS Statistics version 28,0 для Windows с использованием метода Каплан-Майера. В результате исследования была дана характеристика психологического здоровья, уровня депрессии, социализации лиц старшего возраста, проживающих в домах престарелых (55,4%) или в семье (41%). Кумулятивная выживаемость лиц пожилого и старческого возраста с когнитивными нарушениями минимум на пять лет меньше (ДИ от 65,566 до 68,216 лет) чем у лиц без когнитивных нарушений (ДИ от 74,08 до 74,029 лет). Среди лиц преклонного возраста города Уральска с отсутствием когнитивных нарушений, живущих в семье среди родных, в браке, отмечается более высокая степень социальных контактов (социализация), но

распространенность депрессии и одиночества/социальной изоляции имеет высокий уровень 95%. Депрессия и одиночество/социальная изоляция взаимосвязаны и влияют друг на друга, и эти проблемы необходимо решать для улучшения качества жизни лиц пожилого возраста. Когнитивные нарушения могут быть прогностическими критериями для диагностики депрессии под необходимым контролем.

Найдено, что когнитивные нарушения влияют на выживаемость геронтологических пациентов в сторону ухудшения в пределах от 5 до 10 лет. Социализация улучшает качество жизни лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, геронтологические пациенты, выживаемость, качество жизни.

Введение. Методологической основой исследования явилось понимание того, что на одиночество в преклонном возрасте влияет не только психологическое состояние, но и социальные факторы, в том числе такие, как проживание в семье (оказывают родные люди) или доме престарелых, определяют качество здоровья и потенциал активного долголетия [1-9]. Были использованы анкеты общедоступные и часто используемые в мировой практике: гериатрическая шкала депрессии, шкала дружбы и стандартизированная мини-экспертиза психического состояния [1].

Цель - определить выживаемость геронтологических пациентов в зависимости от категории когнитивных нарушений и семейного статуса, проживающих в стационаре или семье.

Материалы и методы: за октябрь-ноябрь 2021 год опрошено 596 пациентов медицинских организаций («Уральский центр оказания социальных и специальных услуг», «Городская поликлиника №1») старше 60 лет обоого пола, проживающих в Уральске в ходе перекрестного одновыборочного кросс-секционного рандомизированного исследования, с использованием стандартизированной мини-экспертизы психического состояния (SMMSE) для исследования категории когнитивных нарушений. Исследование было не слепым, с добровольным информированным согласием. Исследование было утверждено ЛЭК.

Критерии включения: добровольное информированное согласие на участие в исследовании; жители пожилого возраста Уральска (оба пола старше 60 лет), обратившиеся за паллиативной и медико-социальной помощью.

Критерии исключения: несогласие на участие в исследовании; люди пожилого возраста или их родственники, не понимающие цели исследования; больные с тяжелой онкологической патологией.

Вопросы анкеты по шкале Стандартизированного мини-экспертизы психического состояния (SMMSE) были переведены на русский/казахский язык для применения в гериатрической практике при выполнении НТП «Одиночество в преклонном возрасте: контрольное исследование

детерминанты эмоционального и социального одиночества» в 2021–2022 году и использовались на базе Западно-Казахстанского Высшего Медицинского Колледжа (ЗКВМК).

Методы исследования: информационно-аналитические, социологические, статистические [2].

Статистический материал обработан IBM SPSS Statistics version 28,0 для Windows, при этом для всех типов данных, значения P-value меньше, чем 0.05, было обозначено как статистически значимое, для определения выживаемости использовался метод Каплан-Майера.

Результаты и обсуждение. Была дана характеристика психологического здоровья, уровня депрессии, социализации лиц старшего возраста, проживающих в домах престарелых (55,4%) или в семье (41%) путем социологического опроса с использованием статистических методов.

При оценке когнитивных нарушений у геронтологических пациентов были выявлены достоверные различия показателей по группам сравнения. Пациенты, проживающие в семьях, в большинстве своем, не имеют когнитивных нарушений 64,6%, имеют значительные когнитивные нарушения пациенты, проживающие в стационаре -77,8% от общего числа больных (рисунок 1).



Рисунок 1 - Диаграмма когнитивных нарушений у геронтологических пациентов в зависимости от места проживания: в стационаре или семье.

Таблица 1 - Исходные данные расчетов

Семейный статус	Когнитивные нарушения					
	Без нарушений		Средние		Значительные	
	n	%	n	%	n	%
разведенные	9	1,53	1	1,87	6	1,02
вдовы/вдовцы	30	5,11	1	1,87	16	2,73
одинокие	115	19,6	17	2,9	6	1,02
в браке	276	47,09	55	9,38	35	5,97

итого	430	73,37	94	16,04	63	19,75
с-Основано на нормальной аппроксимации по корреляции Спирмена						

При рассмотрении структуры выживаемости у пациентов, проживающих в семьях, было отмечено преобладание причин, связанных с когнитивными нарушениями и семейным статусом, различия носили достоверный характер.



Рисунок 2 - Столбчатая диаграмма по таблицам сопряженности когнитивных нарушений (пункт без нарушений) и семейного статуса геронтологических пациентов

В медицинской практике одним из наиболее достоверных показателей эффективности применения какой-либо из предложенных методик является оценка отдалённых результатов по показателям кумулятивной выживаемости.

Для этого использовался статистический метод Каплана-Мейера (данный статистический пакет входит в состав программы IBM SPSS Statistics 28,0). Результаты статистических расчётов отражены в таблице 1 и на рисунках 2, 3, 4.

Таблица 2 - Прогнозирование выживаемости лиц пожилого и старческого возраста по Каплан-Майеру в зависимости от проживания в стационаре или семье, а также семейного статуса

Семейный статус	Когнитивные нарушения	Оценка ± ст.ошибка	Среднее а	
			95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница

В браке	без нарушений	73,218±0,413	72,408	74,029
	средние нарушения	66,891±0,676	65,566	68,216
	значительные нарушения	66,057±0,971	64,154	67,960
	Все	71,578±0,372	70,849	72,307
Одинокие	без нарушений	76,139±0,804	74,562	77,716
	средние нарушения	71,588±2,369	66,946	76,231
	значительные нарушения	65,000±7,78	49,751	80,249
	Все	75,094±0,822	73,483	76,705
Разведенные	без нарушений	68,444±1,082	66,325	70,564
	средние нарушения	63,818±1,683	60,519	67,117
	значительные нарушения	66,833±2104	62,709	70,958
	Все	66,115±0,991	64,173	68,058
Вдовы/вдовцы	без нарушений	74,533±1,301	71,984	77,082
	средние нарушения	73,818±2,72	68,488	79,149
	значительные нарушения	68,625±1,633	65,425	71,825
	Все	72,737±1,018	70,742	74,731
Все	Все	72,276±0,33	71,629	72,924

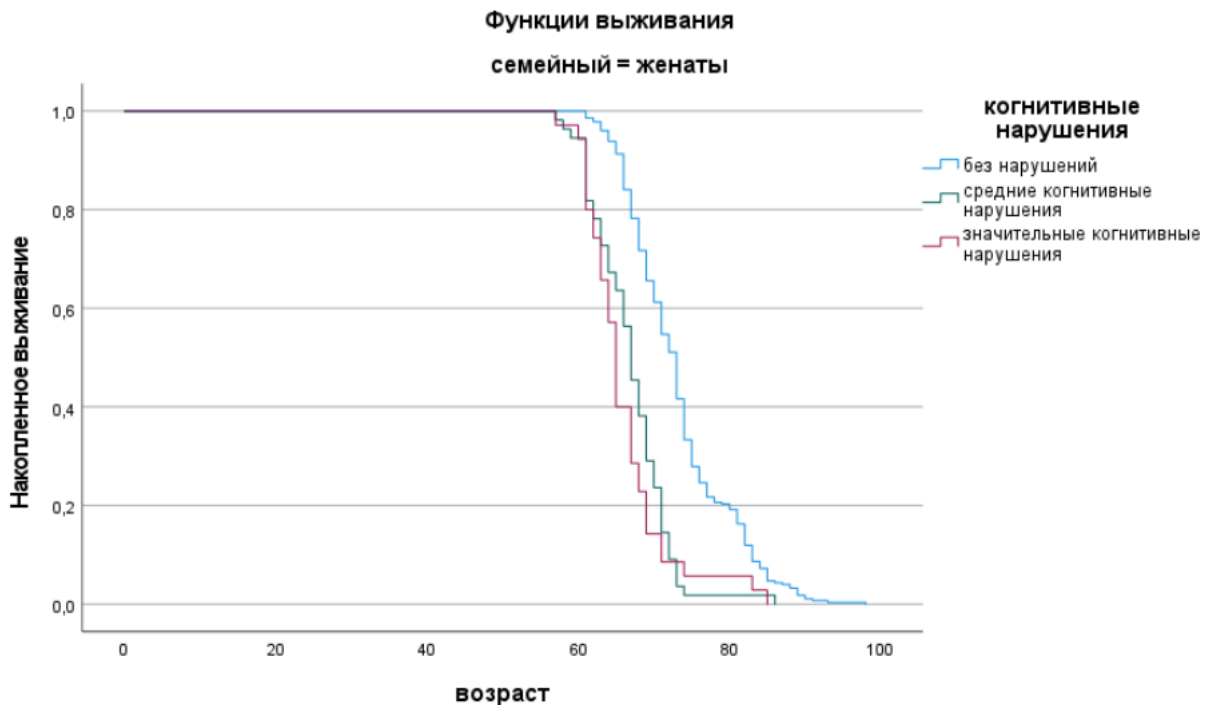


Рисунок 3 - Показатель кумулятивной выживаемости пациентов методом Каплан-Майера в зависимости от категории когнитивных нарушений, находящихся в браке

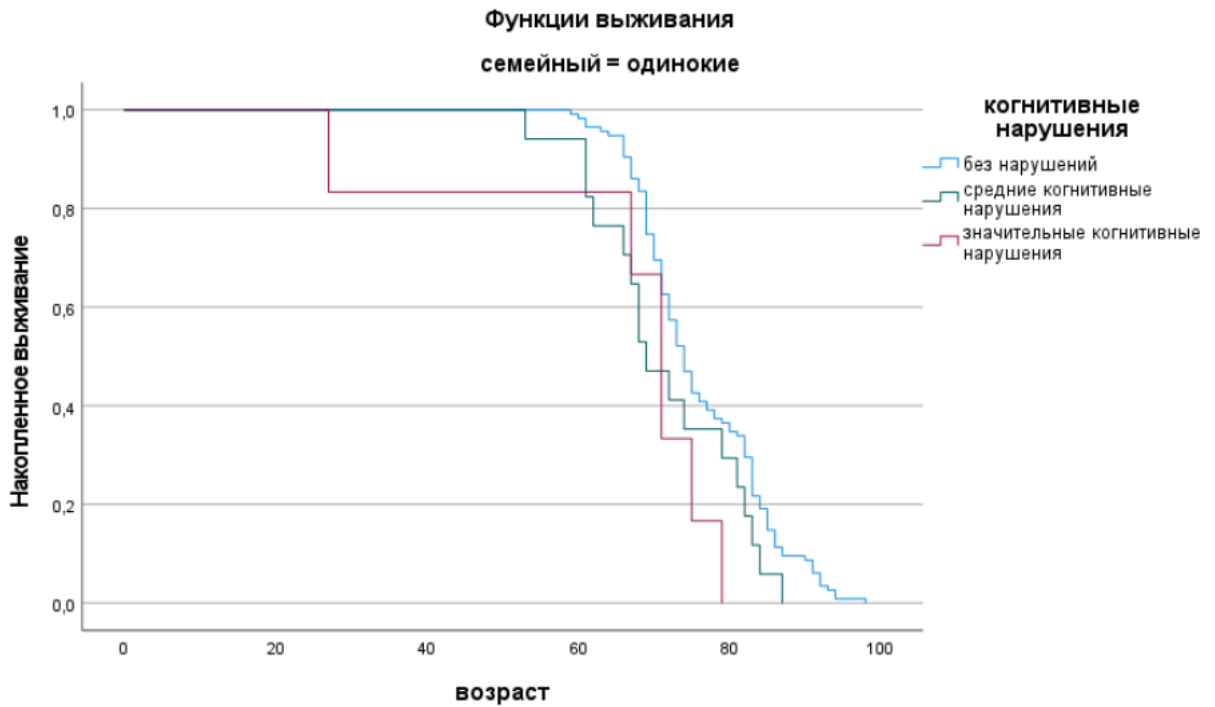


Рисунок 4 - Показатель кумулятивной выживаемости пациентов методом Каплан-Майера в зависимости от категории когнитивных нарушений для одиноких

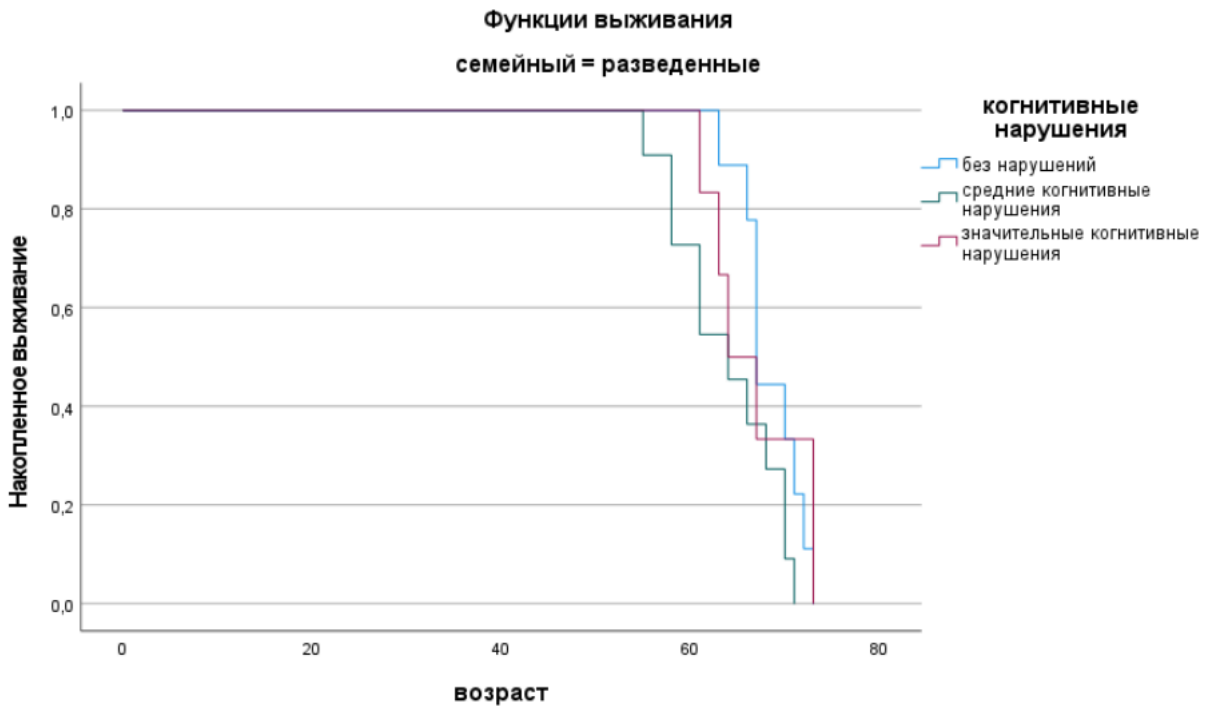


Рисунок 5 - Показатель кумулятивной выживаемости пациентов методом Каплан-Майера в зависимости от категории когнитивных нарушений для вдов/вдовцов

Анализ оценки результатов показал, что по критериям Log Rank Mantel-Cox, значения 1 больше критического показателя 68,349. В отдаленном периоде кумулятивная выживаемость лиц пожилого и старческого возраста в исследуемых группах достоверно различалась между собой.

На рисунках 3, 4, 5 отражены три кривые кумулятивной выживаемости пациентов пожилого и старческого возраста с различными категориями когнитивных нарушений, где вертикальными линиями обозначены при оценке выживаемости сроки – годы (80 лет.). Кумулятивная выживаемость лиц пожилого и старческого возраста без когнитивных нарушений, находящихся в браке, составила 73 года соответственно; что касается лиц со средними когнитивными нарушениями, то кумулятивная выживаемость пациентов составила соответственно 66,8 лет; со значительными когнитивными нарушениями – 66 лет.

Кроме этого, имеет значение и семейный статус: наиболее высокая кумулятивная выживаемость отмечена для одиноких - 76 лет, затем для вдов/вдовцов - 74 года, в браке - 73,2 и разведенные - 68,4. По-видимому, имеет значение свободный выбор семейного статуса у одиноких, и влияние депрессии/одиначества в группах разведенных лиц.

Кумулятивная выживаемость была тесно связана с местом проживания, семейным и социальным статусом, финансовым положением, состоянием здоровья (избыточным весом), когнитивными нарушениями (73,2% без нарушений, 16% со средними, 10,75% со значительными когнитивными нарушениями) и одиночеством/социальной изоляцией. Анализ надежности вопросов анкет составил 0.490 α -Кронбаха.

Таким образом, старение населения, груз накопленных социально значимых хронических заболеваний, с другой стороны социальные факторы: жизнь в семье или доме пенсионеров, медицинский уход, в частности медсестринский, влияют на качество жизни, психологическое благополучие лиц старшего возраста.

Выводы. Среди лиц преклонного возраста города Уральска с отсутствием когнитивных нарушений, живущих в семье среди родных, в браке, отмечается более высокая степень социальных контактов (социализация), но распространенность депрессии и одиночества/социальной изоляции имеет высокий уровень 95%. Депрессия и одиночество/социальная изоляция взаимосвязаны и влияют друг на друга, и эти проблемы необходимо решать для улучшения качества жизни лиц пожилого возраста. Когнитивные нарушения могут быть прогностическими критериями для диагностики депрессии под необходимым контролем. Когнитивные нарушения влияют на выживаемость геронтологических пациентов в сторону ухудшения в пределах от 5 до 10 лет. Социализация улучшает качество жизни лиц пожилого и старческого возраста.

Конфликт интересов. Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи. Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование Исследование было поддержано проектом, финансируемым Западно-Казахстанским Высшим Медицинским Колледжем, под эгидой Казахского Национального Медицинского Университета им С.Д.Асфендиярова.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Molloy DW, Alemayehu E, Roberts R. Reliability of a standardized Mini-Mental State Examination compared with the traditional Mini-Mental state Examination. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 14, 1991a, pp.102-105.
2. Шарашова Е. Е., Холматова К. К., Горбатова М. А. и др. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. // *Наука и здравоохранение*. - 2017. - №6. - С. 5–27
Sharashova E. E., Kholmatova K. K., Gorbatova M. A. i dr. Primenenie regressii Koksa v zdravookhraneni s ispol'zovaniem paketa statisticheskikh programm SPSS. // *Nauka i zdravookhranenie*. - 2017. - №6. - S. 5–27
3. Абдирова Т.М. Организация паллиативной помощи в гериатрической практике Республики Казахстан (обзор) // *Вестник АГИУВ*. - 2018. - №1. - С. 51–62
Abdirova T.M. Organizatsiya palliativnoi pomoshchi v geriatricheskoi praktike Respubliki Kazakhstan (obzor) // *Vestnik AGIUV*. - 2018. - №1. - S. 51–62
4. Бенберин В.В. Ахетов А.А., Танбаева Г. З., Искакова С.А. Формирование благоприятной социальной среды для активного долголетия лиц пожилого и старческого возраста. // *Вестник медицинского центра Управления делами Президента*. – 2014. - №4 (57). - С.80-12
Benberin V.V. Akhetov A.A., Tanbaeva G. Z., Iskakova S.A. Formirovanie blagopriyatnoi sotsial'noi sredy dlya aktivnogo dolgoletiya lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. // *Vestnik meditsinskogo tsentra Upravleniya delami Prezidenta*. – 2014. - №4 (57). - S.80-12
5. Abdirova, T.M., Yeshmanova, A.K., Iskakova, S.A., Tchaikovskaya, V.V. Actual problems of palliative care in geriatric practice in Almaty. // *Advances in gerontology = Uspekhi gerontologii*. – 2021. – V.34(1). - P.160–165, doi: 10.34922/AE.2021.34.1.022
6. Loom D.E., Jimenez E. and Rosenberg L. Social protection of older people. Harvard Program on the Global Demography of Aging // *Working Paper*. - 2014. - №1. - P. 83
7. Ward A, Arrighi HM, Michels S. Cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates // *Alzheimer's Dement*. - 2014. - №8. - P.14-21
8. World Population Ageing 2015: Highlights // United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. New York. - 2015. - P.32. - https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Highlights.pdf
9. Charlotte Eliopoulos, MPH, CDONA. *Gerontological Nursing*, 9th edition. - Wolters Kluwer, 2017. – 1376 p.

Поступил в редакцию: 22.11.2022.

Принято к публикации: 26.12.2022.

Сведения об авторах

Алибаева Гаухар Аушатовна - заведующая отделением прикладных бакалавров, gaukar_1953@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7429-4625>;

©Искакова Сауле Акельбековна - руководитель отдела науки и публикационной активности Департамента науки Казахского национального медицинского университета им. СД. Асфендиярова, saule-62@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7361-1836>, корреспондент;








Алмагамбетова Гульмира Ибрагимовна - заместитель директора по научно-учебной работе, магистр МВА, gul-mira7@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-8425-5075>;

Утеулиева Дана Забухановна - заведующая отделением сестринского дела, dana-uteulieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2303-0419>;

Кенжина Назым Касымгалиевна – преподаватель (терапии), <https://orcid.org/0000-0001-7635-7186>;

Мухамбетжанова Асылзада Сапаргалиевна - заведующая учебной частью, assyلزada@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4390-7476>;

Ирменов Камидолла Мутиголлаевич - директор ЗВКМК, h-irmenov@yandex.ru

Ғ.Ә.ӘЛІБАЕВА ¹, С.А.ЫСҚАҚОВА ^{2*},
Ғ.И.АЛМАҒАМБЕТОВА ¹, Д.З.ӨТЕУЛИЕВА ¹,
Н.Қ.КЕНЖИНА ¹, Ә.С.МҰХАМБЕТЖАНОВА ¹,
Қ.М.ІРМЕНОВ ¹

¹ Батыс Қазақстан жоғары медициналық колледжі, Орал

² С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті, Алматы








ОРАЛДАҒЫ ГЕРОНТОЛОГИЯЛЫҚ НАУҚАСТАРДЫҢ КАПЛАН-МАЙЕР БОЙЫНША ТАНЫМДЫҚ БҰЗЫЛУЛАРҒА БАЙЛАНЫСТЫ САҚТАЛУЫ

Реферат. Қартайған кездегі когнитивті бұзылулар өмір сүру ұзақтығына әсер етеді. Жұмыстың мақсаты – геронтологиялық науқастардың когнитивті бұзылулар санатына және отбасылық жағдайына байланысты, стационарда немесе отбасында өмір сүруін анықтау. Материал және әдістемелер: 2021 жылдың қазан-қараша айларында медициналық ұйымдардың (Орал әлеуметтік және арнаулы қызметтер көрсету орталығы, №1 қалалық емхана) Орал қаласында тұратын 60 жастан асқан екі жыныстағы 596 емделушімен айқаспалы сауалнама арқылы когнитивті бұзылулар санатын зерттеу үшін Стандартталған шағын психикалық мемлекеттік емтиханды (SMMSE) пайдалана отырып, секциялық, бір үлгілі, көлденең кималық, рандомизацияланған зерттеулер жүргізілді. Зерттеу ерікті түрде ақпараттандырылған келісіммен өткізілді. Зерттеу әдістері: ақпараттық-аналитикалық, әлеуметтік, статистикалық. Статистикалық материал Windows жүйесіне арналған IBM SPSS Statistics 28.0 нұсқасы Каплан-Майер әдісі арқылы өңделді. Нәтижелер: қарттар үйінде (55,4%) немесе отбасында (41%) тұратын егде жастағы адамдардың психологиялық денсаулығының, депрессия деңгейінің, әлеуметтенуінің сипаттамасы берілді. Когнитивті бұзылыстары бар егде жастағы және қарт адамдардың жиынтық

өмір сүру ұзақтығы когнитивті бұзылыстары жоқ адамдарға (СІ 74,08 - 74,029 жас) қарағанда кем дегенде бес жылға қысқа (СІ 65,566 - 68,216 жас). Орал қаласындағы танымдық бұзылыстары жоқ, отбасында туыстарының арасында тұратын, некеде тұратын егде жастағы адамдар арасында әлеуметтік байланыстар (әлеуметтену) жоғарырақ, бірақ депрессия мен жалғыздық/әлеуметтік оқшаулану деңгейі 95% жоғары. Депрессия мен жалғыздық/әлеуметтік оқшаулану өзара байланысты және бір-біріне әсер етеді және бұл мәселелерді егде жастағы адамдардың өмір сүру сапасын жақсарту үшін шешу қажет. Когнитивті бұзылулар қажетті бақылау кезінде депрессияны диагностикалаудың болжамдық критерийлері болуы мүмкін.

Когнитивті бұзылулар геронтологиялық науқастардың өмір сүруіне 5 жылдан 10 жылға дейінгі диапазондағы нашарлау бағытында әсер етеді. Әлеуметтену қарт адамдардың өмір сүру сапасын жақсартады.

Түйінді сөздер: когнитивті бұзылулар, геронтологиялық науқастар, өмір сүру, өмір сапасы.

G.A. ALIBAYEVA ¹, S.A. ISKAKOVA ^{2*},
G.I. ALMAGAMBETOVA ¹, D.Z. UTEULIEVA ¹,
N.K. KENZHINA ¹, A.S. MUKHAMBETZHANOVA ¹,
K.M. IRMENOV ¹

¹West Kazakhstan Higher Medical College, Uralsk

²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty

KAPLAN-MAYER SURVIVAL RATE OF GERONTOLOGICAL PATIENTS DEPENDING ON COGNITIVE IMPAIRMENT IN URALSK

Abstract. Cognitive impairment in old age affects life expectancy. Objective is to determine the survival rate of gerontological patients depending on the category of cognitive impairment and family status living in a hospital or family. 596 patients of the medical organizations ("Ural centre of social and special services", "City polyclinic № 1") over 60 years of both sexes, living in Uralsk were interviewed in cross-sectional single-sample randomized study, using Standardized Mini Mental State Examination (SMMSE) to study the category of cognitive impairment during October-November 2021. The study was a non-blinded, voluntary, informed consent study. Research methods: informational-analytical, sociological and statistical. Statistical material was processed by IBM SPSS Statistics version 28.0 for Windows using the Kaplan-Meier method. Psychological health, level of depression, and socialization of older people living in nursing homes (55.4%) or with family (41%) were characterized. The cumulative survival of older adults with cognitive impairment is at least five years


















shorter (CI 65.566 to 68.216 years) than that of those without cognitive impairment (CI 74.08 to 74.029 years). Among the elderly of Uralsk city with no cognitive impairment, living in a family among relatives, married, there is a higher degree of social contacts (socialization), but the prevalence of depression and loneliness/social isolation has a high level of 95%. Depression and loneliness/social isolation are interrelated and influence each other, and these issues must be addressed to improve the quality of life of older adults. Cognitive impairment may be prognostic criteria for the diagnosis of depression under necessary supervision.

Cognitive impairment affects the survival of gerontological patients in a deteriorating range of 5 to 10 years. Socialization improves quality of life in the elderly.

Key words: cognitive impairment, gerontological patients, survival rate, quality of life.

УДК 616.24-002-053.2-071+578.8(574)

DOI 10.53065/f8135-9486-6153-n

И.С. ДЖАКСЫБАЕВА^{1,3} , Р.З. БОРАНБАЕВА¹ ,
С.Т. АБДРАХМАНОВА² , Р.С. МАЙТБАСОВА¹ , П.К. ИШУОВА¹ ,
Д.А. БАЕШЕВА² , Н.А. МАЛТАБАРОВА² , А.К. КАТАРБАЕВ³ ,
К.А. УМЕШЕВА³ , Т.В. МАРШАЛКИНА¹ , Л.Н. МАНЖУОВА¹ ,
Г.К. АБДИЛОВА¹ , Г.Н. АЛИМХАНОВА¹ , С.Г. АНОХИНА¹ ,
Г.Е. ЕРЖАНОВА¹ , Г.Е. БУЛАБАЕВА¹ , Н.Т. ЖАНУЗАКОВА¹ 

¹АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы

²НАО «Медицинский университет Астана», Астана

³НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С SARS-COV-2 У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Аннотация. Мультисистемный воспалительный синдром (МВС), ассоциированный с COVID-19, представляет собой тяжелое гиперовоспалительное состояние у детей и подростков, связанное с предшествующей инфекцией SARS-CoV-2, характеризующееся лихорадкой, воспалением и мультисистемным поражением. Было проведено ретроспективное исследование у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, получавших стационарное лечение в многопрофильных детских медицинских организациях 17 регионов Казахстана с 1 августа 2020г. по 15 июня 2022г. Всего в исследование вошло 96 пациентов. У большинства пациентов наблюдались изменения в общем анализе крови, повышение маркеров воспаления. Половина детей нуждались в лечении отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Целью данного исследования является описание клинических проявлений и наиболее частых изменений в лабораторных показателях у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 в РК.

Ключевые слова: Дети, мультисистемный воспалительный синдром, SARS-CoV-2

Введение. Мультисистемный воспалительный синдром (МВС), ассоциированный с COVID-19, представляет собой тяжелое гиперовоспалительное состояние у детей и подростков, связанное с предшествующей инфекцией SARS-CoV-2, характеризующееся лихорадкой, воспалением и мультисистемным поражением [1]. Заболевание COVID-19

представляет собой тяжелое осложнение, хотя у большинства детей инфекция протекает в легкой или бессимптомной форме [2]. МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2 обычно возникает через 2–6 недель после перенесенного заболевания [3]. В США Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) [4] и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) [5] опубликовали критерии определения случая МВС, которые включали: детский возраст, лихорадку, поражение не менее двух органов, требующих госпитализацию, повышение воспалительных биомаркеров, отсутствие альтернативного диагноза и положительный результат на инфекцию SARS-CoV-2 по результатам ПЦР и/или серологического исследования.

В августе 2020г. в Республике Казахстан (РК) у детей начали регистрироваться первые случаи МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2. С учетом мирового опыта в Казахстане был разработан клинический протокол по диагностике и лечению COVID-19 и МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 у детей [6], а также на базе «Научного центра педиатрии и детской хирургии» была создана мультидисциплинарная рабочая группа с участием экспертов по различным педиатрическим профилям. Каждый случай МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, вносился в национальный реестр и обсуждался экспертной группой.

Материалы и методы: Было проведено ретроспективное исследование у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, получавших стационарное лечение в многопрофильных детских медицинских организациях 17 регионов Казахстана с 1 августа 2020г. по 1 июня 2022г. Всего в исследование вошло 96 пациентов. *Статистическая обработка:* Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.0 (разработчик - ООО "Статтех", (Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. *Этика.* Данное исследование было одобрено этическим комитетом Казахского Национального медицинского университета С.Д. Асфендиярова (№1147).

Результаты. У 96 детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, медиана возраста составила 6 лет (Min-10 дней; Max-17 лет; IQR 3-10 лет). Мальчиков (70%) было больше, чем девочек (30%). У 30% детей с МВС,

ассоциированным с SARS-CoV-2, имелась фоновая патология: системная красная волчанка 3,1% врожденные пороки сердца 10,4%, внутриутробная инфекция 2%, ожирение 6,2%, церебральный паралич 2%, эпилепсия 2%, белково-энергетическая недостаточность 1%, бронхоэктатическая болезнь 1%.

У пациентов данного исследования наблюдалось поражение многих органов. Самыми частыми проявлениями МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, у детей в РК были лихорадка (99%), поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (76,8%), сыпь (74%), изменение слизистых полости рта (66,6%), болевой и (69,8%) отечный (60,4%) синдромы, конъюнктивит (60,4%), поражение сердца (67,7%), органов дыхания (59,4%) и печени (57,4%). Менее чем у половины детей имелись следующие проявления: неврологические симптомы (45,8%), лимфаденопатия (25%), острая почечная недостаточность (21,9%), тромбозы глубоких вен (5,2%). В таблице 1 представлены основные клинические проявления и лабораторные изменения у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 в РК.

Таблица 1 - Частота клинических симптомов у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 в РК

Клинические проявления	Кол-во (n-96)	Процент
Лихорадка	95	99%
Сыпь	71	74%
Гиперемия ладоней и стоп	25	26%
Шелушение кончиков пальцев	10	10,4%
Неврологические симптомы	44	45,8%
-Головная боль	26	27,1%
-Положительные менингеальные симптомы	4	4,2%
-Сомнительные менингеальные симптомы	11	11,5%
-Асептический менингит	6	6,2%
-Гиперестезия	15	15,6%
-Судороги	5	5,2%
Поражение ЖКТ	73	76,8 %
-Рвота	49	51%
-Диарея	40	41,7%
-Боли в животе	51	53,1%
Поражение сердца	65	67,7%
-Миокардит	27	28,7%
-Изменение коронарных артерий	6	6,4%
-Перикардит	31%	33%
Поражение органов дыхания	57	59,4%
-Пневмония	57	59,4%
-Плеврит	41	42,7%
Болевой синдром	67	69,8%
-Миалгии	28	29,2%

-Артралгии	19	19,8%
-Боли в груди	5	5,2%
-Боли в горле	10	10,4%
Отечный синдром	58	60,4%
-Отеки лица	36	37,7
-Отеки кистей и стоп	28	29,2
-Отек мошонки	5	5,2
-Отечность суставов	7	7,3%
Конъюнктивит	58	60,4%
Изменения слизистых полости рта	64	66,6%
-Гиперемия слизистых полости рта	58	60,4%
-Гиперемия и трещины губ	27	28,1%
-Малиновый язык	7	7,3%
-Стоматит	5	5,2
Поражение печени	55	57,3%
Шейная лимфаденопатия	24	25%
Острая почечная недостаточность	21	21,9%
ДВС-синдром	20	20,8%
Шок	17	17,7%
Тромбозы глубоких вен	5	5,2%
Смерть	5	5,2%

* ДВС-синдром - синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Лихорадка длилась min=3 дня, max=27 дней, Me-7 дней, IQR 6-10 дней. Половина (50%) детей с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2, нуждались в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), из них на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) находились 12,5%, шок наблюдался у 17,7% детей, ДВС-синдром у 20,8%. Прибывания детей в ОРИТ составило Min-1 день, Max-40 дней, Me-7 дней, IQR 4-11 дней. Длительность нахождения детей в стационаре составила Min-6 дней, Max-60 дней, Me-15 дней, IQR 11-20 дней.

У всех пациентов при обследовании были выявлены антитела с SARS-CoV-2 IgG и суммарные антитела (IgM, IgG), положительный ПЦР был только у 4% детей. У большинства детей в нашем исследовании наблюдались изменения в общем анализе крови, такие, как лейкоцитоз (84,4%), нейтрофилез (94,8%), лимфопения (90,6%), ускорение СОЭ (92,7%), анемия (69,8%), тромбоцитопения (59,4%). Также у детей с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2, наблюдалось повышение маркеров воспаления таких, как СРБ (96,9%), ферритин (93,8%), прокальцитонин (87,4%) и Д-димера (83%) и гипопротейнемия (78,7%) и гипоальбуминемия (76,7%) в сыворотки крови (таблица 2).

Таблица 2 - Частота выявленных изменений лабораторных показателей

Частота лабораторных изменений	Количество	Процент
Положительный ПЦР-тест на Sars-Cov-2	4	4,2%
Антитела SARS-CoV-2 IgM (N-76)	12	12,4%
Антитела SARS-CoV-2 IgG (N-76)	76	79,1%
Суммарные антитела SARS-CoV-2 (IgM, IgG) (N-20)	20	28,6%
Анемия (N-96)	67	69,8%
Лейкоцитоз (N-96)	81	84,4%
Нейтрофилез (N-96)	91	94,8%
Лимфопения (N-96)	87	90,6%
Тромбоцитопения (N-96)	57	59,4%
Ускорение СОЭ (N-96)	89	92,7%
Повышение СРБ (N-96)	93	96,9%
Повышение прокальцитонина (N-87)	76	87,4%
Повышение ферритина (N-80)	75	93,8%
Повышение Д-димера (N-88)	73	83%
Гипопротеинемия (N-94)	74	78,7%
Гипоальбуминемия (N-90)	69	76,7%

СОЭ- скорость оседание эритроцитов, СРБ- С-реактивный белок

При анализе количественных лабораторных показателей дети с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, имели среднее значение лейкоцитов, нейтрофилов, СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), ферритина, прокальцитонина, аланинотрансферазы (АЛат), аспарагинотрансферазы (АСаТ) выше, а гемоглобина, тромбоцитов, лимфоцитов, общего белка и альбумина ниже референтных значений (таблица 3).

Таблица 3 - Количественные показатели лабораторных изменений у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2

Показатели	min	max	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃
Гемоглобин (M ± SD) [г/л]	62	156	99 ± 20	95-103
Лейкоциты (Me; IQR) [$\times 10^9$ /л]	1,5	52	17	11-21
Нейтрофилы % (Me; IQR)	7	97	80	72-87
Лимфоциты % (Me; IQR)	2	80	11	7-20
Тромбоциты (Me; IQR) [$\times 10^9$ /л]	18	898	149	92-232
СОЭ (Me; IQR) мм/час	3	71	33	22-50
СРБ (Me; IQR) [мг/л]	3	428	96	42-155
Прокальцитонин (Me; IQR) [нг/мл]	0,1	87	3	1-12
Ферритин (Me; IQR) [г/л]	30	3618	370	243-871
Креатинин (Me; IQR) [мкмоль/л]	15	829	50	37 – 80
Мочевина (Me; IQR) [ммоль/л]	2	57	5	4 – 10
АЛат (Me; IQR) [Ед/л]	10	1252	52	22 – 93
АСаТ (Me; IQR) [Ед/л]	13	2770	54	32 – 114
Билирубин [мкмоль/л]	2	460	8	5 – 18
Общий белок (Me; IQR) [г/л]	36	80	54	49 – 59
Альбумин (Me; IQR) [г/л]	11	46	29	25 – 35

На рисунке 1 представлена частота пораженных органов и систем у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2.

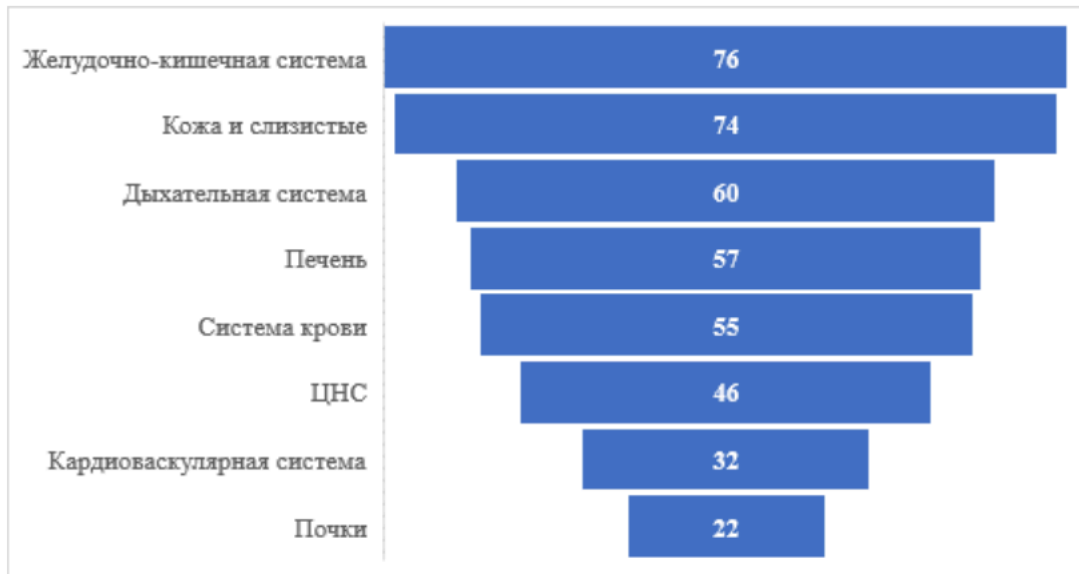


Рисунок 1 - Частота вовлеченных в патологический процесс органов и систем у детей с МВС, с ассоциированным с SARS-CoV-2 в РК (%)

Пациенты с этим заболеванием имели min-2, max-8 пораженных органов и систем. При этом 18% имели поражение двух органов и систем, 14% трех и 68% детей четырех и более (рисунок 2).

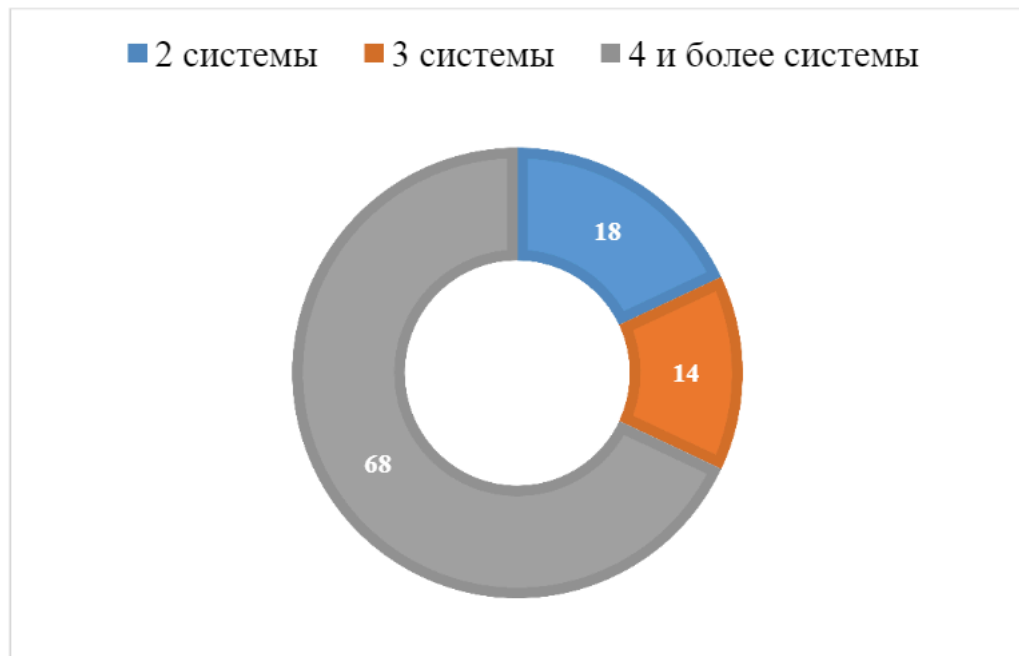


Рисунок 2 - Количество вовлеченных в патологический процесс органов и систем у детей с МВС, с ассоциированным с SARS-CoV-2 в РК, в процентах

Так как у пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, наблюдалась полиорганная недостаточность с выраженными изменениями лабораторных показателей, был проведен корреляционный анализ между такими данными, как количество пораженных органов с показателями общего анализа крови и маркерами воспаления. При анализе показателей общего анализа крови и количества пораженных органов были выявлены следующие статистически значимые обратные связи: заметная с уровнем тромбоцитов ($r=-0,527$; $p < 0,001$), умеренная лимфоцитов ($r=-0,220$; $p=0,031$), слабая с уровнем гемоглобина ($r=-0,408$; $p < 0,001$), а также слабая прямая связь с уровнем лейкоцитов ($r=0,229$; $p= 0,025$). Оценка корреляционной связи маркеров воспаления с количеством пораженных органов показала наличие следующих статистически значимых прямых связей: заметной с ферритином ($r=0,532$; $p < 0,001$) и умеренной с уровнем прокальцитонина ($r=0,359$; $p < 0,001$).

В связи с тем, что половина пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, была госпитализирована в ОРИТ, были рассчитаны отношение шансов (ОШ) для клинических проявлений и наиболее частых изменений в лабораторных показателях, которые могут быть связаны с более тяжелым течением заболевания. В ОРИТ статистически значимо чаще госпитализировались дети с пневмонией $p=0,023$ (ОШ 2,6; 95% ДИ: 0,9 – 7,1), миокардитом $p=0,012$ (ОШ 3,3; 95% ДИ: 1,3 – 8,6), острой почечной недостаточностью $p < 0,001$ (ОШ 8,2; 95% ДИ: 2,2 – 30), анемией $p=0,045$ (ОШ 2,5; 95% ДИ: 1,1 – 6), тромбоцитопенией $p=0,007$ (ОШ 3,2; 95% ДИ: 1,4 – 7,5), повышенным прокальцитонином $p=0,023$ (ОШ 5,8; 95% ДИ: 1,2 – 30), повышенными АЛат $p < 0,001$ (ОШ 5,6; 95% ДИ: 2,3 – 13,6) и АСаТ $p < 0,001$ (ОШ 5,1; 95% ДИ: 2 – 12,9).

Таблица 3 - Анализ полученной терапии у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2.

Терапия	Количество (n-96)	Процент
ВВИГ	79	82,3%
ГКС	86	90,5%
Биологические иммуномодулирующие препараты	2	2,1%
Антикоагулянты	68	70,8%
Ацетилсалициловая кислота	28	29,2%
Антибиотики	95	99%
Допутамин	21	21,9%
Диуретики	48	50%
Переливание эритроцитарной массы	17	17,7%
Переливание СЗП	18	18,8%
Альбумин	32	33,3%
Оксигенотерапия	20	20,5%
ИВЛ	12	12,5%

Почти всем детям (99%) назначалась антибактериальная терапия. Системные глюкокортикостероиды (ГКС) получили 90,5% детей, внутривенные иммуноглобулины (ВИИГ) - 82,3%, антикоагулянты - 70,8%. При МВС, ассоциированном с SARS-CoV-2, патологический процесс у некоторых детей затрагивает гемостаз с изменением в гематологических показателях, таких как анемия, тромбоцитопения, повышение Д-Димера и ДВС-синдром. В связи с чем, пациенты нуждались в переливании компонентов крови, таких как альбумин (33,3%), свежезамороженная плазма (СЗП) (18,8%) и эритроцитарная масса (17,7%). Так как у половины пациентов заболевание протекало в более тяжелой форме с госпитализацией в ОРИТ, 21,9% детей нуждались в инотропной поддержке, 20,5% в оксигенотерапии, 12,5% в искусственной вентиляции легких и 2,1% получили биоинженерную иммунную терапию (таблица-3). Выписались домой 91 (95%) и 5 детей (5%) умерли.

Обсуждение. В данном исследовании был представлен опыт диагностики и лечения детей с МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 в Республике Казахстан. В данном исследовании мальчиков было больше (70%), чем девочек (30%). В опубликованной недавно работе коллег из России мальчики также встречались чаще (62,5%), чем девочки [7]. Были описаны случаи мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, у новорожденных [8]. В данной работе также наблюдался один случай тяжелого гипервоспалительного синдрома у новорожденного (возраст 10 дней).

В исследовании Logena A. и его соавторов отмечается, что диагноз МВС был выставлен на основании положительного ПЦР теста на SARS-CoV-2 у 68% пациентов и положительных антител у 32% [9]. В отличие от опубликованных данных, у большинства пациентов (98%) имелись положительные антитела на SARS-CoV-2, а положительный результат на ПЦР тест имели только 4,2% детей.

По данным исследования, как и по результатам других авторов, после лихорадки наиболее частыми симптомами была сыпь и поражения желудочно-кишечного тракта [10-11]. Болевой и отечный синдромы, конъюнктивит, также были основными жалобами, что согласуется с сообщениями из Соединенного Королевства [12] и Франции [13]. Почти у одной четвертой пациентов в когорте (23%) наблюдалась острая почечная недостаточность, что соответствует результатам проведенного ранее систематического обзора [14].

В исследовании, проведенном в США по данным реестра CDC, включившим более 4000 пациентов поражение со стороны сердца, включали миокардит у 14,6% детей, перикардит у 22,1% и аневризму/дилатацию коронарных артерий у 16,7% [15]. В нашем исследовании миокардит (28,7%)

и перикардит (33%) встречались чаще, а изменения коронарных артерий (6,4%) были реже, чем в вышеупомянутом исследовании.

Частота госпитализации в ОРИТ по результатам систематического обзора, проведенного Ji-Gan Wang [16], включающий 2290 детей, составила 72,8%, частота шока составила 55,6%, в ИВЛ нуждались 22,8% пациентов. В нашей когорте 50% детей нуждались в лечении в ОРИТ из них шок был у 21,9%, в ИВЛ нуждались 12,5% детей. Значительная разница между полученными данными связана с тем, что с одной стороны возможно не у всех крайне тяжелых детей, нуждавшихся в ИВЛ и инотропной поддержки за время пандемии COVID-19, был выставлен диагноз МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2 и, возможно, некоторые пациенты не вошли в данную когорту. С другой стороны, Allison D [15] отмечает, что одним из ограничений исследования, включающем 4900 детей, очень широкие критерии диагностики данного заболевания, в связи с чем у серологических позитивных к SARS-CoV-2 детей истинной причиной шока и полиорганного поражения могут быть другие, не диагностированные тяжелые заболевания. В данном исследовании из 12 детей, нуждавшихся в ИВЛ, 50% были в возрасте до 2 лет и 75% до 5 лет, кардиогенный шок наблюдался у 62% детей до 5 лет, что отличается от данных Abrams J.Y. [17]. В данной работе пациенты 0-5 лет имели ниже риски развития этих осложнений, как и риски госпитализации в ОРИТ, в отличие от детей 6-12 лет. Также из 75% детей, находившихся на ИВЛ с кардиогенным шоком, 60% имели фоновую патологию.

Более 87% детей в исследовании имели повышенные воспалительные маркеры, такие как СРБ (96,9%), ферритин (93,8%), прокальцитонин (87,4%), а также изменения в общем анализе крови, такие как лейкоцитоз (84,4%), лимфопения (90,6%), нейтрофилез (94,8%), анемия (69,8%), тромбоцитопения (59,4%) и ускорение СОЭ (92,7%). Аналогичные результаты были описаны и в других исследованиях [18,19]. В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном Li Jiang и другими авторами отмечается, что наиболее распространенными методами лечения МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, были применение ВВИГ (54-79%), ГКС (58-89%), антикоагулянты (47-67%), инотропной поддержки (38-45%) и антибиотикотерапии (32-50%). По данным этого обзора [20], подавляющее большинство зарегистрированных пациентов (94–97%) были выписаны с выздоровлением. Применение ВВИГ, системных ГКС и антикоагулянтов в нашей работе соответствовало данным проведенного систематического обзора. Однако, у детей в данном исследовании более широко назначалась антибактериальная терапия (99%), что может быть связано, с одной стороны, полипрагмазией, в другом случае наличие у ребенка длительной лихорадки с лейкоцитозом и нейтрофилезом в общем анализе крови, а также высокими маркерами воспаления, может говорить о наличии бактериальной инфекции.

Выводы. Таким образом, были проанализированы клинические проявления и изменения лабораторных показателей у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 в РК:

1) МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, имеет широкий спектр клинических проявлений с полиорганной недостаточностью с выраженным повышением маркеров воспаления.

2) Дети с МВС, с ассоциированным с SARS-CoV-2, наиболее часто имели поражение желудочно-кишечной системы (75%), кожных покровов и слизистых (74%), дыхательной системы (60%), печени (57%) и системы крови (55%). Тогда как поражение ЦНС, сердце и почек встречались реже.

3) У большинства детей наблюдались изменения в общем анализе крови, такие, как лейкоцитоз (84,4%), нейтрофилез (94,8%), лимфопения (90,6%), ускорение СОЭ (92,7%), анемия (69,8%), тромбоцитопения (59,4%). Также наблюдалось повышение маркеров воспаления таких, как СРБ (96,9%), ферритин (93,8%), прокальцитонин (87,4%) и Д-димера (83%) и гипопротейнемия (78,7%) и гипоальбуминемия (76,7%) в сыворотки крови.

4) Половина пациентов нуждались в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии, 68% детей имели поражение четырех и более органов и систем.

5) Корреляционный анализ между количеством пораженных органов и лабораторными показателями показал наличие заметной связи с понижением уровня тромбоцитов ($r=-0,527$; $p<0,001$) и повышением ферритина ($r=0,532$; $p<0,001$), умеренной с повышением уровня прокальцитонина ($r=0,359$; $p<0,001$) и снижением лимфоцитов ($r=-0,220$; $p=0,031$), слабой с низким уровнем гемоглобина ($r=-0,408$; $p<0,001$) и лейкоцитозом ($r=0,229$; $p=0,025$). С другими маркерами воспаления с такими как, СОЭ и СРБ, статистически значимая корреляционная связь отсутствовала.

6) Вероятность госпитализации в ОРИТ была выше у детей с пневмонией, миокардитом, ОПП, анемией, тромбоцитопенией, повышенным прокальцитонином и трансаминазами.

7) Несмотря на тяжелое состояние пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, использование системных ГКС и ВВИГ было эффективным в 95%.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1) Godfred-Cato S. et al. COVID-19–associated multisystem inflammatory syndrome in children—United States, March–July 2020 //Morbidity and mortality weekly report. – 2020. – №. 32 (69). – P. 1074.
- 2) Castagnoli R. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review //JAMA pediatrics. – 2020. – №9 (174). – P. 882-889.
- 3) Belay E. D. et al. Trends in geographic and temporal distribution of US children with multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic //JAMA pediatrics. – 2021. –№. 8 (175). – P. 837-845.
- 4) Centers for Disease Control and Prevention [Электронный ресурс]/ Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
- 5) World Health Organization. [Электронный ресурс] / Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 (2020) <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- 6) Боранбаева Р.З., Умешева К.А., Салиева. С.С., Баетшева Д.А., Абдрахманова С.Т. и др.Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей./Клинический протокол диагностики и лечения - МЗ РК -2020 - С. 6-23.
- 7) Kostik M. M. et al. Distinguishing between multisystem inflammatory syndrome, associated with COVID-19 in children and the Kawasaki disease: development of preliminary criteria based on the data of the retrospective Multicenter Cohort Study //Frontiers in Pediatrics. – 2021. – Т. 9.
- 8) De Rose D. U. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Neonates Born to Mothers with SARS-CoV-2 Infection (MIS-N) and in Neonates and Infants Younger Than 6 Months with Acquired COVID-19 (MIS-C): A Systematic Review //Viruses. – 2022. – №. 4. (14) – P. 750.
- 9) Acevedo L. et al. Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study) //BMC pediatrics. – 2021. –№. 1 (21). – P. 1-12.
- 10) Mamishi S. et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in 45 children: a first report from Iran //Epidemiology & Infection. – 2020. – Т. 148.
- 11) Pouletty M. et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort //Annals of the rheumatic diseases. – 2020. – №. 8.(79) – P. 999-1006.
- 12) Whittaker E. et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 //Jama. – 2020. – Т. 324. – №. 3. – С. 259-269.
- 13) Toubiana J. et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study //bmj. – 2020. – Т. 369.
- 14) Yasuhara J. et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis //Pediatric pulmonology. – 2021. – Т. 56. – №. 5 (56). – P. 837-848.
- 15) Miller A. D. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children—United States, February 2020–July 2021 //Clinical Infectious Diseases. – 2022. –№. 1 (75). – P. e1165-e1175.

- 16) Wang JG, Zhong ZJ, Li M, Fu J, Su YH, Ping YM, Xu ZJ, Li H, Chen YH, Huang YL. Coronavirus Disease 2019-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biochem Res Int.* 2021 Jul 15;2021:5596727
- 17) Abrams J. Y. et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study // *The Lancet Child & Adolescent Health.* – 2021. – №. 5 (5). – P. 323-331.
- 18) Zhao Y. et al. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis // *Journal of medical virology.* – 2021.– №. 7 (93). – P. 4358-4369.
- 19) Zhang Q. Y., Xu B. W., Du J. B. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment // *World Journal of Pediatrics.* – 2021.– №. 4 (17). – P. 335-340.
- 20) Jiang L. et al. Epidemiology, Clinical Features, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Adolescents—a Live Systematic Review and Meta-analysis // *Current pediatrics reports.* – 2022. – P. 1-12.

Поступил в редакцию: 03.11.2022.

Принято к публикации: 29.11.2022.

Сведения об авторах:

@Джаксыбаева Индира Салиховна -PhD докторант НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д., врач педиатр АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» ind.88@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3505-3853>

Боранбаева Риза Зулкарнаевна – доктор медицинских наук, детский онколог/гематолог. riza_brz@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7456-6638>

Абдрахманова Сагира Токсанбаевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней №3 НАО «Медицинский университет Астана», педиатр. abdrahmanova.sag@gmail.com ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9863-6047>

Майтбасова Райхан Садыкбековна – доктор медицинских наук, детский кардиоревматолог АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии». rmaybasova@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6319-4998>

Ишуова Пакирканым Кабдукаевна – доктор медицинских наук, заведующая сектором биологической статистики и клинической эпидемиологии АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», детский ревматолог. p.ishuova@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2462-5588>

Баешева Динагуль Аяпбековна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Астана», baesheva_dina@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3955-4903>

Малтабарова Нурила Амангалиевна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой скорой помощи, анестезиологии и интенсивной терапии НАО «Медицинский университет Астана», детский анестезиолог-реаниматолог. nurila_m@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0754-2454>

Катарбаев Адыл Каирбекович- доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова». adil.02.10.62@mail.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8623-7441>

Умешева Кумискуль Абдуллаевна – кандидат медицинских наук, детский инфекционист, доцент кафедры детских инфекционных болезней НАО «Казахский

национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова». Kumiskul_umeshv@mail.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0947-7134>

Маршалкина Татьяна Васильевна—кандидат медицинских наук, детский пульмонолог АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии». matava_57@mail.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6320-3241>

Манжуова Лязат Нурбапаевна – кандидат медицинских наук, заместитель председателя Правления АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» по научно-клинической работе, врач детский онколог/гематолог. ljazat.manzhuova@mail.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8775-3985>

Абдилова Гульнара Калденовна – кандидат медицинских наук, заместитель председателя Правления АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» по клинической работе, врач детский онколог/гематолог. kaldenovna@mail.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4741-1785>


















Алимханова Гульшат Нурмуратовна- заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии и анестезиологии для детей старшего возраста АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», детский реаниматолог-анестезиолог. A.gulya83@mail.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7304-9102>

Анохина Светлана Геннаьевна - руководитель отдела организационно-методической работы и медицинской статистики АО «Научного центра педиатрии и детской хирургии». anockhina@mail.ru

Ержанова Гульмира Ергешбаевна - заведующий отделением сложной соматической патологии АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», детский ревматолог fortune_9@mail.ru

Булабаева Гульнар Ержановна– заведующая отделением гематологии/онкологии №3 АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» врач детский онколог/гематолог. gulnara.bulabaeva@bk.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8494-5690>

Жанузакова Назгуль Таупиховна – заведующая отделением пульмонологии АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», детский пульмонолог. Zh_nazgyl@mail.ru

И.С. ЖАҚСЫБАЕВА^{1,3} , Р. З. БОРАНБАЕВА¹ ,
С. Т. АБДРАХМАНОВА² , Р. С. МАЙТБАСОВА¹ ,
П.К. ИШУОВА ¹, Д. А. БАЕШЕВА² , Н. А. МАЛТАБАРОВА² ,
А. Қ. ҚАТАРБАЕВ ³, К. А. УМЕШЕВА ³,
Т. В. МАРШАЛКИНА ¹, Л.Н. МАНЖУОВА¹ ,
Г. К. АБДИЛОВА¹ ¹, Г.Н.АЛИМХАНОВА¹ ¹, С. Г. АНОХИНА ¹,
Г.Е. ЕРЖАНОВА ¹, Г.Е.БУЛАБАЕВА¹ ¹, Н.Т.ЖАНУЗАКОВА ¹

¹ "Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы" АҚ, Алматы

² "Астана медицина университеті" КЕАҚ, Астана

³ "С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ, Алматы

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ БАЛАЛАР МЕН
ЖАСӨСПІРІМДЕРДЕ SARS-COV-2-КЕ БАЙЛАНЫСТЫ ДАМЫҒАН
КӨПЖҮЙЕЛІ ҚАБЫНУ СИНДРОМЫ

Түйін. COVID-19-мен ассоциирленген көп жүйелі қабыну синдромы (КҚС) – балалар мен жасөспірімдердегі SARS-CoV-2 инфекциясымен байланысты, қызбамен, қабынумен және көпжүйелі зақымданумен сипатталатын ауыр гиперқабыну жағдайы. 2020 жылдың 1- тамызынан бастап 2022 жылдың 15-маусымына дейін Қазақстанның 17 облысында көп бейінді балалар медициналық ұйымдарында стационарлық ем қабылдаған SARS-CoV-2-мен байланысты КҚС бар балаларға ретроспективті зерттеу жүргізілді. Зерттеуге барлығы 96 науқас қатысты. Пациенттердің көпшілігінде жалпы қан анализінде өзгерістер, қабыну маркерлерінің жоғарылауы байқалды. Балалардың жартысы жансақтау бөлімінде емделуді қажет етті.

Түйін сөздер: балалар, SARS-CoV-2, көпжүйелі қабыну синдромы (КҚС)

I.S. JAXYBAYEVA^{1,3} , R.Z. BORANBAYEVA¹ ,
S.T. ABDRAKHMANOVA² , R.S. MAITBASSOVA¹ , P.K. ISHUOVA¹ ,
D.A. BAYESHEVA² , N.A. MALTABAROVA² , A.K. KATARBAYEV³ ,
K.A. UMESHEVA³ , T.V. MARSHALKINA¹ , L.N. MANZHUOVA¹ ,
G.K. ABDILOVA¹ , G.N. ALIMKHANOVA¹ , S.G. ANOKHINA¹ ,
G.K. YERZHANOVA¹ , G.E. BULABAEVA¹ , N.T. ZHANUZAKOVA¹ 

¹ Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty,

² Astana Medical University, Astana

³ Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Abstract. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) associated with COVID-19 is a severe hyperinflammatory condition in children and adolescents associated with a previous SARS-CoV-2 infection, characterized by fever, inflammation and multisystem lesion. A retrospective study was conducted in children with MIS associated with SARS-CoV-2 who received inpatient treatment in multidisciplinary children's medical organizations in 17 regions of Kazakhstan from August 1, 2020 to June 15, 2022. A total of 96 patients were included in the study. The majority of patients had changes in the general blood test, increased markers of inflammation. Half of the children needed treatment in the intensive care unit (ICU). The purpose of this study is to describe the clinical manifestations and the most frequent changes in laboratory data in children with MVS associated with SARS-CoV-2 in the Republic of Kazakhstan.

Keywords: children, multisystem inflammatory syndrome, SARS-CoV-2

УДК 616.12-089

DOI 10.53065/u4148-1335-2321-e

А.Ш. НАЛИБАЕВ ¹, М.Ж.КАЛИАКБАРОВА ²¹Научный центр педиатрии и детской хирургии²Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГИПЕРГЛИКЕМИИ НА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ТЕЧЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИИ В ПЕДИАТРИИ

Аннотация. В статье представлены результаты ретроспективного анализа 117 пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС), перенесших кардиохирургическое оперативное вмешательство. Исследование проводилось в отделении анестезиологии и реанимации кардиохирургии на базе Научного центра педиатрии и детской хирургии. В исследование были включены дети от 1 дня жизни до 2 лет с ВПС. Наличие сопутствующих заболеваний не рассматривалось. В ходе исследования было произведено измерение уровня глюкозы в операционный и послеоперационный периоды. Гипергликемия встречалась у 85,5% пациентов и разрешалась самостоятельно в течение 24 часов. Гипергликемия распространена среди детей после кардиохирургического вмешательства. Было оценено влияние гипергликемии на послеоперационное течение у пациентов, определялась связь между гипергликемией и неблагоприятными исходами после кардиохирургических операций. Не было отмечено статистической корреляции между гипергликемией и диагнозом или типом оперативного вмешательства.

Ключевые слова: гипергликемия, врожденные пороки сердца, детская кардиохирургия, искусственное кровообращение, педиатрия.

Введение. В настоящее время гипергликемия является частым и распространенным явлением у детей в послеоперационном периоде после коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения (ИК), развивается в 90% случаев и вызывается медиаторами воспаления и эндогенными гормонами стресса [1-3, 6]. Врожденные пороки сердца, требующие оперативную радикальную или паллиативную коррекцию, в большинстве случаев выполняется при помощи искусственного кровообращения. Дети, перенесшие открытые операции в условиях ИК, часто получают пери- и интраоперационно глюкокортикоиды для ослабления системной воспалительной реакции и, как следствие, развивается гипергликемия. Введение глюкокортикоидов также может провоцировать повышение уровня глюкозы, однако положительные аспекты перевешивают этот неблагоприятный эффект [4, 5]. Следует учитывать высокую

распространённость гипергликемии, особенно в группе с ИК [6]. Актуальность проблемы основывается на возможной взаимосвязи гипергликемии и развития осложнений в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов.

Цель исследования. Проведение анализа клинических показателей у пациентов с врожденными пороками сердца на базе отделения реанимации и интенсивной терапии кардиохирургии (ОРИТА КХ) Научного центра педиатрии и детской хирургии г. Алматы для определения зависимости развития послеоперационных осложнений на фоне гипергликемии, связи между гипергликемией и развитием послеоперационных осложнений.

Материалы и методы. На первом этапе исследовательской работы нами был проведен литературный обзор из базы данных Pubmed. При поиске статей использовались ключевые слова: hyperglycemia, cardiac surgery, children, intensive care. Были проанализированы статьи за последние 10 лет. На следующем этапе был проведен ретроспективный анализ. Было отобрано 117 историй болезни пациентов с врожденными пороками сердца, поступивших в реанимационное отделение кардиохирургии с января 2021 года по январь 2022 года. В исследование были включены все дети, перенесшие радикальное и паллиативное лечение ВПС. Наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний не рассматривалось. Были определены критерии включения: пациенты с верифицированными диагнозами «Врожденный порок сердца (ВПС). Транспозиция магистральных сосудов (ТМС)», «ВПС. Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)», «ВПС. Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)», «ВПС. Атрезия легочной артерии (АЛА)», «ВПС. Тетрада Фалло (ТФ)», «ВПС. Единственный желудочек сердца (ЕЖС)», «ВПС. Тотальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ)», «ВПС. Двойное отхождение магистрального сосуда (ДОС)», женского и мужского пола, от 1 дня жизни до 2-х лет. Полученные данные прошли статистическую обработку в Microsoft Excel.

Уровень глюкозы крови определялся в предоперационный период, в начале и в конце операции, через 12 и 24 часов после операции. За гипергликемию взято значение 10 ммоль/л, а тяжелая гипергликемия определялась при уровне глюкозы крови - 12 ммоль/л или выше.

Результаты и обсуждение. Состав пациентов: мужского пола n= 62 (53%), а женского пола n = 55 (47%). Пациенты были подразделены на 4 возрастные группы: 0-7 дней, 7-30 дней, 1 месяц - 1 год, старше 1 года. Распределение пациентов по возрасту выглядело таким образом: основную долю составила возрастная категория 1 мес.-1 год - 70 пациентов (рисунок 1).

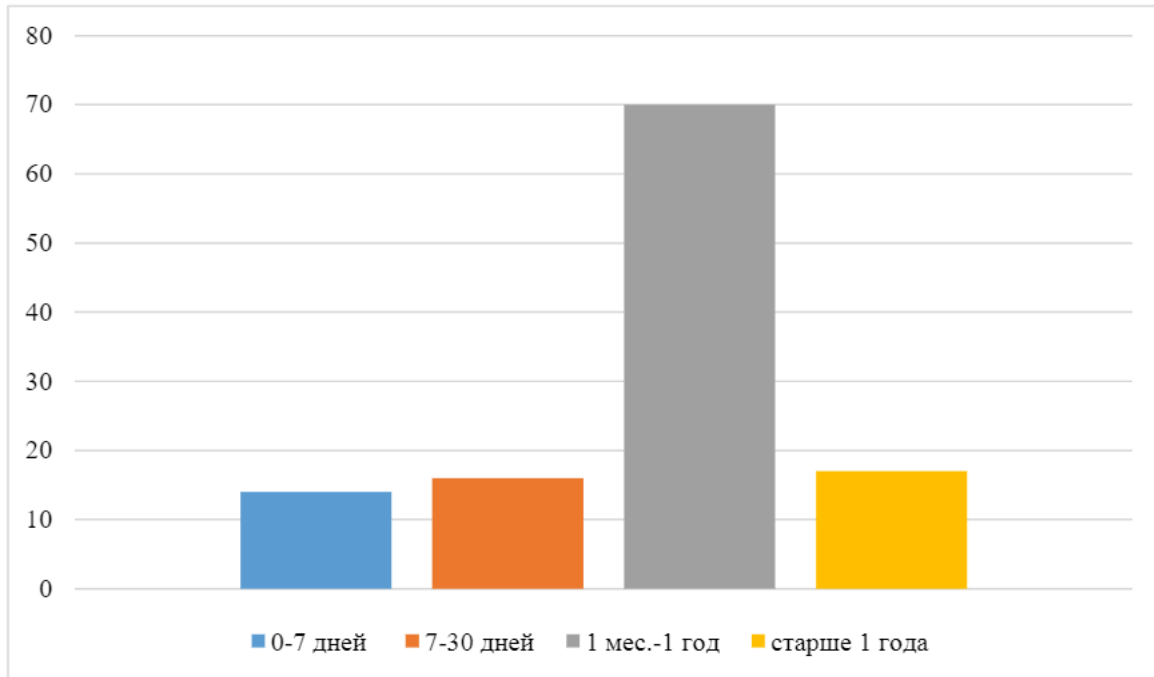


Рисунок 1 - Возрастные группы

Средний вес составил 6,68 кг ± 1 кг. Среди врожденных пороков сердца лидирующим диагнозом является дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) - 46 пациентов - 39,3% (рисунок 2).

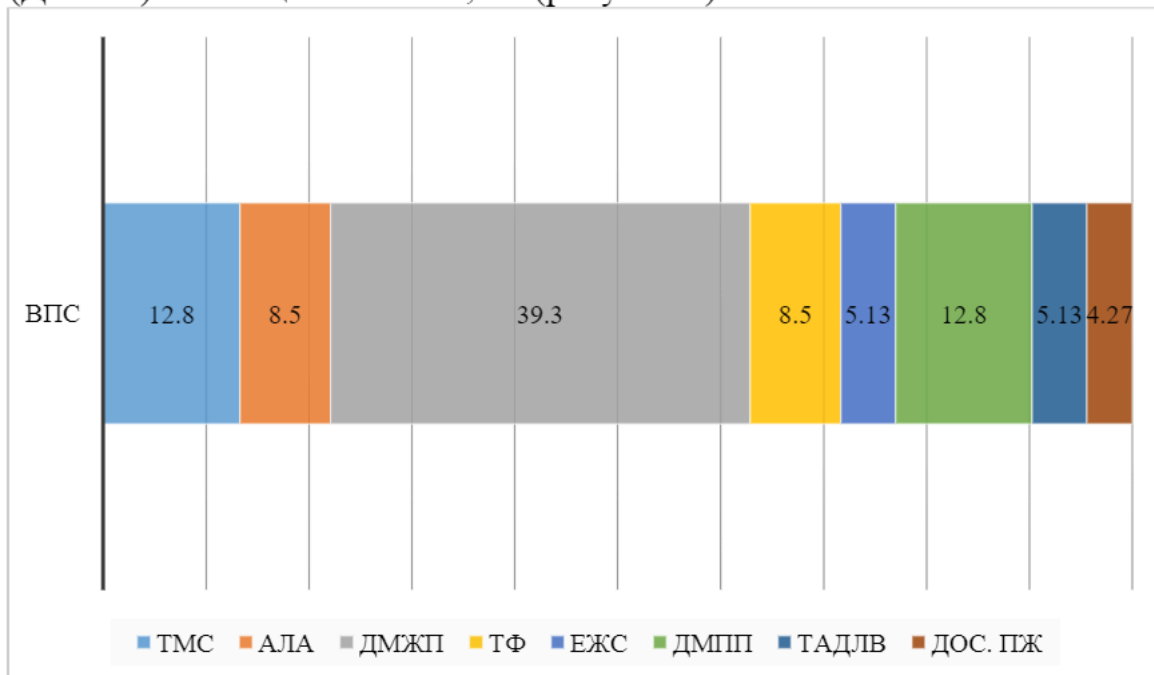


Рисунок 2 - Врожденные пороки сердца

Операции проводились в плановом порядке в условиях ИК и контролируемой гипотермии. У всех детей проводилась кардиоплегическая остановка кустодиолом из расчета 50 мл/кг, все выжили. Среднее время ИК составило 104 минуты ± 2 минуты. До ИК всем проводилась гепаринизация

под контролем активированного времени свертывания (ACT). Интраоперационно ИК проводилась в условиях гипотермии до 20°C. В послеоперационном периоде все дети получали инотропную поддержку из расчета: дофамин 4% - 5 мкг/кг/мин, адреналин 0,18% - 0,05 мкг/кг/мин, симдакс – 0,1 мкг/кг/мин. Дозировка инотропной поддержки изменялась в зависимости от показателей гемодинамики.

За средний уровень глюкозы крови для определения гипергликемии было взято значение 10 ммоль/л, на основании измерений по анализу кислотно-щелочного состояния. Результаты показали, что в предоперационном периоде гипергликемия отмечалась у 5 пациентов (4,3%), а в конце операции у 100 пациентов (85,5%), снижаясь до 12% через 12 часов и до 5% через 24 часа. Коррекция гипергликемии проводилась по показаниям путем болюсного введения инсулина. Гипогликемия терапия осуществлялась у 1% пациентов в первые 24 часа после операции. Коррекция инсулином интраоперационно не проводилась. Гипогликемия в предоперационном периоде отмечалась у 1% пациентов.

В протоколах лечения не предусмотрена предоперационная гормональная терапия, однако в зарубежных источниках младенцы в возрасте до 1 месяца получают метилпреднизолон 10 мг/кг внутривенно за 12 и 2 часа до операции [9]. В клинической практике, гормональная терапия была как в интраоперационном (после индукции, после окончания ИК), так и в послеоперационном периоде дексаметазоном в дозировке 0,5 мг/кг.

В ходе обработки данных, не было отмечено статистической корреляции между гипергликемией и диагнозом или типом оперативного вмешательства. Гипергликемия, которая нормализовалась через 24 часа после операции, не влияла ни на количество дней на ИВЛ, ни на продолжительность пребывания в ОРИТА. Лишь пациенты с предоперационной гипергликемией и тяжелой гипергликемией в послеоперационном периоде дольше находились в отделении реанимации и нуждались в длительной ИВЛ.

Исходя из полученных данных, гипергликемия встречается почти всегда после операции на сердце у детей, но в значительной степени является временным явлением даже без медикаментозной коррекции. В ходе исследования не выявлена прямая взаимосвязь гипергликемии с тяжелым послеоперационным течением. Подобное отмечается в других исследованиях, где не был обнаружен неблагоприятный долгосрочный исход в результате интраоперационной гипергликемии [18]. В одном из крупных ретроспективных исследований, послеоперационная гипергликемия была связана с повышенной смертностью, но интраоперационная гипогликемия (4 ммоль/л) была более сильным предиктором неблагоприятного исхода. В другом крупном одноцентровом исследовании [13], авторы пришли к заключению, что идеальный уровень глюкозы для детей после сложной операции на сердце составляет 6,1 – 7 ммоль/л.

Выводы. Проведенное исследование показало, что гормональная терапия была основным фактором развития гипергликемии у детей, перенесших кардиохирургическое вмешательство. Чаще гипергликемия фиксировалась в конце операции и самостоятельно нормализовалась в течение 12-24 часов у большинства детей без развития послеоперационных осложнений. У наблюдаемых пациентов раневой инфекции не было.

Средняя продолжительность ИВЛ составила 76 часов, в то время как время пребывания в ОРИТА в среднем составило 6 койко-дней. Учитывая отсутствие в клинических протоколах фиксированных дней пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, информативность данного показателя сомнительна. Все пациенты выжили, летального исхода не было.

Гипергликемия у детей в отделении интенсивной терапии имеет несколько механизмов развития, включая гормонально-опосредованное усиление глюконеогенеза и гликогенолиз, подавление транспортеров глюкозы со сниженным периферическим потреблением глюкозы скелетными мышцами и клетками печени [7]. Бета-клетки поджелудочной железы высокочувствительны к быстрым физиологическим изменениям, поэтому такие факторы как гипотермия, применение вазопрессоров и глюкокортикоидов могут привести к дальнейшей дисфункции этих клеток с развитием гипергликемии [8-10, 17]. Дети более уязвимы, чем взрослые к дисфункции бета-клеток поджелудочной железы.

В настоящее время обсуждается, перевешивает ли потенциальный положительный эффект глюкокортикоидов у кардиохирургических пациентов его побочный эффект в виде гипергликемии [4, 13, 14]. Помимо этого, причиной повышения уровня глюкозы возможно использование аппарата ИК [7, 15, 17].

Таким образом, исследование показало, что гипергликемия не приводит к тяжелому послеоперационному течению, так как почти во всех случаях (94%) уровень глюкозы нормализовался в течение 24 часов в большинстве случаев без гипогликемической коррекции инсулином. Несмотря на небольшую выборку пациентов (n=117), послеоперационные осложнения не отмечались и предполагаемые положительные эффекты глюкокортикоидов перевешивают неблагоприятный эффект – ятрогенную гипергликемию.

Конфликт интересов. Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Faustino E.V., Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. // The Journal of Pediatrics – 2005- Volume 146. Issue 1 – P.30-34.
- 2 Ulate K.P., Falcao G.C., Bielefeld M.R., Morales J.M., Rotta A.T. Strict glycemic targets need not to be so strict: a more permissive glycemic range for critically ill children. // Pediatrics – 2008 – Volume 122. Issue 4 - P.898-904.
- 3 Bouwmeester N.J., Anand K.J., Van Dijk M., Hop W.C., Boomsma F., Tibboel D. Hormonal and metabolic stress responses after major surgery in children aged 0–3 years: a double-blind, randomized trial comparing the effects of continuous versus intermittent morphine. // British Journal of Anaesthesia - 2001 Volume 87. Issue 3 – P.390-399.
- 4 Robinson L.E., Van Soeren M.H. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. // AACN Clinical Issues – 2004 – Volume 15. Number 1 – P.45-62.
- 5 Verhoeven J.J., Hokken-Koelega A.C., Den Brinker M., Hop W.C., Van Thiel R.J., Bogers A.J., Helbing W.A., Joosten K.F. // Disturbance of glucose homeostasis after pediatric cardiac surgery. - *Pediatr Cardiol* – 2011 – Volume 32. Issue 2 – P.131-138.
- 6 Azarfarin R., Alizadeh Asl A. Prevalence and intensity of hyperglycemia in nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with and without cardiopulmonary bypass. // Saudi Medical Journal – Volume 29. Issue 29 – P.1294 – 1298.
- 7 Puskas F., Grocott H.P., White W.D., Mathew J.P., Newman M.F., Bar-Yosef Sh. Intraoperative Hyperglycemia and Cognitive Decline After CABG. // The Annals of Thoracic Surgery – 2007 – Volume 84. Issue 5 – P. 1467 – 1473.
- 8 Preissig C.M., Rigby M.R. Hyperglycaemia results from beta-cell dysfunction in critically ill children with respiratory and cardiovascular failure: a prospective observational study. // Critical Care – 2009 – Volume 13. №1. – P.27-36.
- 9 Macrae D., Pappachan J., Grieve R., Parslow R., Nadel S., et al. Control of hyperglycaemia in paediatric intensive care (CHiP): study protocol. // BMC Pediatrics - 2010 – Volume 10. Issue 5. – P.604-618.
- 10 Moga M.A., Manlhiot C., Marwali E.M., McCrindle B.W., Van Arsdell G.S., Schwartz S.M. Hyperglycemia after pediatric cardiac surgery: impact of age and residual lesions. // Critical Care Medicine – 2011 – Volume 39. Issue 2 – P.266 – 272.
- 11 Yates A.R., Dyke P.C. 2nd, Taeed R., Hoffman T., Hayes J., Feltes F., Clifford C. Hyperglycemia is a marker for poor outcome in the postoperative pediatric cardiac patient. // Pediatric Critical Care Medicine – 2006 – Volume 7. Issue 4 – P.351 – 355.
- 12 Falcao G., Ulate K., Kouzekanani K., Bielefeld M.R., Morales J.M., Rotta A.T. Impact of postoperative hyperglycemia following surgical repair of congenital cardiac defects. // Pediatric Cardiology – 2008- Volume 29. Issue 2 – P.628 – 636.
- 13 Polito A., Thiagarajan R.R., Laussen P.C., Gauvreau K., Agus M., Scheurer M.A., Pigula F.A. Association between intraoperative and early postoperative glucose levels and adverse outcomes after complex congenital heart surgery. // Circulation – 2008 – Volume 118. Issue 22 – P. 2235-2242.
- 14 DeCampli W.M., Olsen M.C., Munro H.M., Felix D.E. Perioperative hyperglycemia: Effect on outcome after infant congenital heart surgery. // The Annals of Thoracic Surgery – 2010 – Volume 89. Issue 1 – P. 181 – 185.
- 15 Ballweg J.A., Wernovsky G., Ittenbach R.F., et al. Hyperglycemia after infant cardiac surgery does not adversely impact neurodevelopmental outcome. // The Annals of Thoracic Surgery – 2007 – Volume 84. Issue 6 – P. 2052 – 2058.
- 16 Vanhorebeek I., Langouche L., Van den Berghe G. Glycemic and nonglycemic effects of insulin: how do they contribute to a better outcome of critical illness? // Current Opinion in Critical Care – 2005 – Volume 11. Issue 4 – P. 304 – 311.

17 Estrada C.A., Young J.A., Nifong L.W., Chitwood W.R. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. // The Annals of Thoracic Surgery – 2003 – Volume 75. Issue 5 – P. 1392 – 1399.

18 De Ferranti S., Gauvreau K., Hickey P.R., et al. Intraoperative hyperglycemia during infant cardiac surgery is not associated with adverse neurodevelopmental outcomes at 1, 4, and 8 years.// Anesthesiology – 2004- Volume 100. Issue 6 – P.1345 – 1352.

Поступил в редакцию: 28.06.2022.

Принято к публикации: 02.11.2022.

Сведения об авторах:

Налибаев А.Ш., ORCID: 0000-0001-9417-3217, заведующий отделением реанимации, интенсивной терапии и анестезиологии кардиохирургии РКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Казахстан, email: atkham_88@mail.ru;

Калиакбарова М.Ж., ORCID:0000-0002-2421-7883, резидент 3 года обучения, НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова», Алматы, Казахстан, email: maral9595@mail.ru

А.Ш. НАЛИБАЕВ ¹, М.Ж.КАЛИАКБАРОВА ²

¹Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы

²С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті

БАЛАЛАР КАРДИОХИРУРГИЯЛЫҚ НАУҚАСТАРДАҒЫ ОПЕРАЦИЯДАН КЕЙІНГІ АҒЫМҒА ГИПЕРГЛИКЕМИЯНЫҢ ӘСЕРІН БАҒАЛАУ

Реферат. Мақалада хирургиялық емдеуден өткен туа біткен жүрек кемістігі бар 117 науқасты ретроспективті талдау нәтижелері келтірілген. Зерттеу Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығының анестезиология және жан сақтау бөлімінде жүргізілді. Зерттеуге өмірдің 1 күннен 2 жасқа дейінгі балалар кірді. Қосалқы аурулар ескерілмеді. Зерттеу барысында операция және операция кейінгі кезеңдегі глюкоза деңгейі өлшенді. Гипергликемия 85,5%-нда пайда болды және 24 сағат ішінде өздігінен қалпына келді. Зерттеуде гипергликемияның операциядан кейінгі кезеңге әсері бағаланды, гипергликемия мен кардиохирургиялық операциядан кейінгі қолайсыз нәтижелер арасындағы байланысты бағаланды. Гипергликемия және операция түрі арасында статистикалық байланыс болған жоқ.

Түйінді сөздер: гипергликемия, туа біткен жүрек кемістігі, балалар кардиохирургиясы, жасанды қанайналым, педиатрия.

A.SH.NALIBAEV ¹, M.ZH.KALIAKBAROVA ²

¹The scientific center of pediatric and children's surgery, Almaty

²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty

EVALUATION OF THE EFFECT OF HYPERGLYCEMIA ON THE POSTOPERATIVE COURSE IN PATIENTS WITH CARDIAC SURGERY IN PEDIATRICS

Abstract. The article presents the results of a retrospective analysis of 117 patients with congenital heart defects who underwent cardiac surgery. The study was conducted in the department of anesthesiology and intensive care of cardiac surgery at the Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery. The study included children from 1 day of life to 2 years. The presence of concomitant diseases was not considered. Glucose levels were measured during the surgical and postoperative periods. Hyperglycemia occurred in 85,5% of patients and was resolved independently within 24 hours. The effect of hyperglycemia on the postoperative course was evaluated, the relationship between hyperglycemia and adverse outcomes after cardiac surgery was determined. There was no statistical correlation between hyperglycemia and the diagnosis or type of surgery.

Keywords: hyperglycemia, congenital heart defects, pediatric cardiac surgery, artificial blood circulation, pediatrics.

УДК 616.34-008.314.4-039-079.4-08-053.2
DOI 10.53065/z7666-7152-7013-j

S.V. SAMARINA ¹, A.P. POMOGAEVA ¹, E.V. SAGAN ¹,
T.V. ZGERSKAYA ²

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

²Regional State Budgetary Healthcare Institution "Children's Infection hospital named G.E. Sibirtseva", Tomsk, Russian Federation

DIARRHEA SYNDROME AS AN INDICATOR OF BOWEL DYSFUNCTION: DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS

Abstract. Intestinal dysfunction of the diarrhea type is a common syndrome in children with various conditions. Comorbid conditions make a significant contribution to the dynamics of an infectious disease. The appearance of rare symptoms and syndromes expands the diagnostic search. Under the mask of intestinal infection in children, exudative idiopathic enteropathy (Waldmann disease) can occur because the leading syndrome in the clinic of this disease is diarrhea syndrome. The absence of pathognomonic laboratory signs determines the difficulty of verifying the disease. The differential diagnosis of diarrhea syndrome is particularly difficult in cases where this syndrome is presented as the initial or predominant manifestation of a genetic disease, which is mistakenly regarded as an acute intestinal infection. The article presents a case of exudative idiopathic enteropathy (Waldmann disease) demonstrating the complexity of the diagnostic search. A short review of the literature discusses the current view on the problem of diagnosing the disease in pediatric practice, pathogenesis, clinical presentation and treatment.

Keywords: children, diarrhea, exudative idiopathic enteropathy, Waldmann's Disease

Introduction. Diarrhea syndrome is one of the current problems of modern pediatrics and infectious diseases, occurring in children under various conditions. Despite improvements in diagnosis, treatment and prevention, intestinal dysfunction of the diarrhea type is a frequent syndrome. Etiological factors include not only infectious agents, but also eating disorders and gastrointestinal (GI) abnormalities [1, 2]. The syndrome may be one of the manifestations of a disease or a leading clinical syndrome, which is regarded as an intestinal infection of viral or bacterial nature. A differential diagnosis within a group of intestinal infections, according to the type of diarrhea is necessary. The overlap of rare symptoms and syndromes with the diarrhoeal syndrome widens the diagnostic search [3-6]. Dysbiosis, enzymopathies, and other conditions associated with diarrhea syndrome contribute to chronic gastroenterological disease in children, affecting their growth

and development. Comorbid conditions make a significant contribution to the dynamics of infectious bowel disease, which are established both by life, disease, and epidemiological history, and by analysis of primary medical records. The severity of the child's condition, the peculiarities of the results of paraclinical examination, and the insufficient effectiveness of therapy determine the diagnostic search and the need for consultation with other specialists. At the same time, the clinical diagnosis and comorbid conditions may be transformed [7-10].

Clinical case. As an example of a rare comorbid condition, we present the clinical case of child I. 5 months old, characterized by the early development of hypoproteinemia and anasarca. The clinical manifestation of the disease was facilitated by a *Klebsiella* intestinal infection and a vaccination process. Life history: a child of 1 pregnancy with threatened termination in the first trimester and eclampsia and acute respiratory infection in the third trimester, first term delivery at 41 weeks in the cephalic presentation. Amniotomy. Rh factor negative, blood without antibody titre. Water free period of 6 hours. 30 min. Water's clear. Weight at birth 3760, length 53 cm. Apgar score of 8-9. Breastfeeding on demand. Was discharged from the hospital on time. The boy was timely examined by local doctor and specialists, however he had significant weight gain every month (over 1000 grams every month). His neuro-psychological development was in line with his age. According to the mother's words the child had mushy stools from birth and "jelly-like" stools from 2 months of age. This complaint was reported to the local pediatrician. She was treated with sorbents, probiotics and enzymes. The mother considers the child ill since 11.02.2017 (age 3 months, 29 days). During the observation the district doctor observed inconstant vomiting, regurgitation, stool dilution up to 4 times, symptomatic therapy was administered. On 24.02.17 consultation with infectious disease specialist of G.E. Sibirtsev Children's Infectious Diseases Hospital was conducted, the diagnosis was - gastroenteritis. The child's mother refused hospitalization. The treatment included enterofuryl along with enzymes and probiotics. On 28.02.2017 (14th day of illness) in the complete blood count there were signs of blood clotting due to hemoglobin (165 g/l) and erythrocytes (6.04×10^{12} /l), as well as leukopenia (7.52×10^9 /l), relative neutrophilia with a shift of the formula to the left. The child was monitored by the pediatrician and on 07.03.2017 he received his second vaccination with DTP vaccine. On the fourth day of the vaccination process (10.03.2017) the child presented with respiratory syndrome, which increased by 13.03.2017. The child was hospitalized in Regional State Autonomous Healthcare Institution "Children's Hospital № 2", with a diagnosis of «acute respiratory infection», rhinopharyngitis, laryngitis, moderate severity. Atopic dermatitis. Immunomodulatory and symptomatic therapy was administered. In a complete blood count on the 5th day of the disease compared to the previous day, relative neutrophilia with left shift, increased hematocrit, thrombocytes, hemoglobin, and erythrocytes persisted. There were no changes in the biochemical profile. The patient was discharged on the 11th day of the disease without blood tests with a changed stool pattern. On the 3rd day

after discharge (22.03.17) his condition worsened with oedema of the face, limbs, trunk and decreased diuresis up to two times a day. With the diagnosis "Reconvalescent respiratory infection, oliguria, UTI?" the child was referred to Regional State Autonomous Healthcare Institution "Children's Hospital № 2", from where he was transferred to Regional State Budgetary Healthcare Institution. Due to deterioration of condition he was transferred to Children's Infectious Disease Hospital named G.E. Sibirtsev, Tomsk. On admission on urgent grounds at 16:58. He was admitted to the intensive therapy unit (ITU). Referral diagnosis: infectious gastroenteritis, of unspecified etiology. Acute renal failure (ARF), oliguria stage. Toxic shock syndrome(TSS).

On admission the patient complained of fever up to 37.5⁰ C, vomiting up to 6 times, liquid stools up to 5 times a day, weakness, lethargy, no urination for 24 hours. Condition is severe due to toxemia, hypovolemia, and oliguria. Consciousness is not impaired. Negative reaction to examination in the form of soft crying, restlessness, increased distressed facial expression. Sleep is restless, appetite preserved. The frontal fontanelle is 0.5x1.0 cm, flush with the skull bones. The child is elevated in nutrition. Temperature - 36.8⁰ C, heart rate - 140 bpm, breath rate 30 per min. Body weight 7400g, body length 64 cm, SO₂ 100%, BP 100/55 mmHg. Drinks little fluid - 60.0 ml per day. Vomiting after feeding has been observed for 1 month. The skin is pale, moderately dry, pronounced "marbling" on the lower extremities, pronounced fine lamellar peeling on the abdomen. Eyes, ears, nose clean. oedema of the face, torso, extremities, especially in the distal parts. Due to the oedema, the left eye socket is narrower than the right. Lymph nodes were not enlarged. Oral mucosa was pink and moist. Mild hyperemia of the tonsils. The voice was loud. Above the lungs the percussion sound is pulmonary, breathing is rigid. Heart tones were muffled, rhythmic, clear, and rapid. Tongue was dry, densely covered with white plaque. The abdomen is sharply enlarged, more in the meso- and hypogastrium. On palpation the child is disturbed by the bowel. The liver protrudes from the subcostal region by 3.0 cm, the edge is sharp and painless. The spleen is not palpable. There was no urination on admission. Preliminary diagnosis: Unspecified infectious gastroenteritis, severe, uneventful course. Complication: Acute kidney injury (AKI) functional, oligoanuric stage. Anasarca. Specific and non-specific methods of examination have been prescribed. Treatment: fractional feeding with breast milk after 2 hours #10, antimicrobial therapy, infusion therapy for detoxification (colloids, crystalloids, glucocorticoids) on the basis of physiological need and pathological losses through the peripheral venous catheter. Dynamically the monitor showed sinus tachycardia up to 200 bpm during restlessness. Puncture of the right subclavian vein followed by Seldinger catheterisation was performed. The stool since admission was liquid, green with mucus, volume reduced, no equivalent tenesmus. Diuresis was reduced. Procalcitonin (glycoprotein-protein-carbohydrate complex) level in blood increased to 0.924 ng/ml. In view of the dramatic decrease in protein and albumin levels, replacement therapy was administered. Hyperglycaemia of 45.4 mmol/l was noted, followed by normalization of glucose to 5.2 mmol/l. Creatine kinase content (4 day of illness.) was 1002 U/L, reference value <295; LDH was 1212 U/L, reference

value <451. On admission there was marked glucosuria, pyuria, moderate proteinuria and microhematuria in the general urine analysis. Diagnostic stool analysis showed minimal increase in leukocytes, single erythrocytes in the mucus and an average amount of neutral fat. Ultrasound of abdominal and renal organs at admission and in dynamics showed hepatomegaly, signs of changes in the liver and pancreas, bilateral hydrocalycosis. ECG showed tachycardia, reduced R waveform, transient zone in V1-2, impaired myocardial repolarization. Analyzing clinical and anamnestic and laboratory data, the following diagnosis was made: Principal diagnosis: gastroenterocolitis infectious unspecified, severe, uneventful course. Complication: Acute kidney injury prerenal, toxic-allergic genesis. Anemia of moderate severity. Secondary cardiomyopathy. Comorbid condition: Vaccination process - 2 DTP vaccinations. The child's condition worsened to extreme severity against the background of the therapy, and remained so from day 5 to day 10 of the disease. The child had a disorder of consciousness up to somnolence, probably due to hyperglycemia, which was difficult to correct with insulin. Oedema persisted. Respiratory failure and haemodynamic disturbances increased. Lungs had rigid breathing in all fields with the presence of dry rales.

Bacteriological examination of feces taken on the third day of illness isolated *Klebsiella oxytoca* 10^7 CFU/g. A chest radiograph (4 day of illness.) showed left segmental (S9) pneumonia. On examination of the stool (10 day of illness.) *Clostridium Difficile* A and B toxins were not detected. The ECG (11 day of illness) showed a negative T wave before V2 and no ST-segment elevation. A consilium of specialists was carried out: intensive care physician, nephrologist, endocrinologist, infectious disease specialist, cardiologist. Diagnosis: Mixed infection: *Klebsiella* gastroenterocolitis (*Kl. oxytoca*) + community-acquired left-sided segmental (S9) pneumonia, severe, uneventful course. Complication: Acute kidney injury prerenal, toxic-allergic genesis, recovery period. Anemia of moderate severity. Secondary cardiomyopathy of toxic-infectious and dysmetabolic genesis, Circulatory Collapse-0. Acute transient iatrogenic hyperglycemia. Comorbid condition: Vaccination process (DTP).

Clinical, laboratory and instrumental parameters were taken into account and treatment and examination were continually corrected. However, total protein increased to 38 g/l, albumin to 24 g/l only by the time of transfer to another hospital. Hemoglobin varied from 89 g/l to 92 g/l, erythrocytes from 3.31 to $3.15 \cdot 10^{12}$ /l, leucocyte count varied from 18 to $32.6 \cdot 10^9$ /l, decreasing to $9.9 \cdot 10^9$ /l after transfer from the infectious hospital, neutrophilia with left shift to young cells, aneosinophilia, monocyte count, platelets and ESR did not change much, marked lymphocytopenia persisted. On the 11th day of the disease, bilateral pleurisy was clinically and radiologically diagnosed. A pleural puncture was performed (the right side received 130ml and the left side 110ml of white aseptic fluid). Protein content was 12.3 g/l, leukocytes 5-10 per field of view, erythrocytes 10-15 per field of view. No growth of bacterial microflora was detected on the culture of pleural fluid. After the performed therapeutic and diagnostic procedure

the symptoms of respiratory insufficiency decreased. On the same day an ultrasound examination of the heart was performed: 10 ml of fluid in the pericardium, heart contractility is normal. The child's condition was stable and severe from the 12th day of the illness until he was transferred to the Children's City Hospital No. 1

Received therapeutic feeding of Alfare mixture, protein mixture Aminoven. Transfusion of fresh frozen plasma, albumin, Voluven, glucose with subsequent elimination, saline solutions, hepatoprotectors, Pseudomonas bacteriophage, enzymes, probiotics. The oedema syndrome persists with slight fluctuations.

After medical consultation and verification of comorbid condition - idiopathic exudative enteropathy (Waldmann's disease), the child was transferred to the somatic department of Children's City Hospital No. 1 (06.04.2017) for further examination and treatment.

A chemical examination of stool with acetic and trichloroacetic acid (Triboulet-Vishnyakov test), characterized by adsorption of stool particles by coagulated protein or mucin, has been performed. The test is positive. Esophagogastroduodenoscopy was performed. Conclusion: moderate exudative erythematous duodenitis, exudative jejunitis, intestinal lymphangiopathy. Biopsy material of the jejunum was characterized by moderate catarrhal jejunitis. No pathological changes were found in the biopsy material of the duodenal mucosa (05.05.2017). Stool examination for alpha-1-antitrypsin showed a value of 270.75mg/l, which is higher than the reference values. Immunogram dated 11.05.2017 showed normocytosis, imbalance of immunocompetent cells by increasing CD20 to 37%, decreasing CD4, CD8 to 12% and 8% respectively and hypoinmunoglobulinemia M, G (0.29 and 2.14 g/l), against the background of lower limit IgA level (0.82g/l). Thus, a comprehensive staging examination revealed the cause of the unusual course of acute intestinal infection - the presence of enteropathy.

Discussion. The first symptoms of enteropathy, from the literature [6, 9, 12, 16, 19, 23], appear in childhood, more often by the age of 10. Perhaps an earlier onset is primary lymphangiectasia. Secondary is found between the ages of 23 and 27 years. Of all the symptoms of enteropathy there are several main ones: diarrhea of the bowel (liquid stool up to 5-20 times per day), mild to massive oedema, vomiting, nausea, abdominal pain. Reduced total body weight, slow growth in children, and retinal oedema with retinal detachment are recorded.

Enteropathy is diagnosed on the basis of clinical symptoms and laboratory findings: lymphocytopenia, hypocalcaemia, hypoproteinemia. A biopsy of the small intestine is performed, with biopsies often showing enlarged lymphatic vessels. Radiological examination reveals the presence of oedema in the folds of the intestinal mucosa.

Exudative idiopathic enteropathy (Waldmann's disease) is a condition characterized by severe oedema, hypolymphocytosis due to increased excretion of blood protein through the intestinal wall into the intestinal lumen and its

significant loss in feces [7, 8]. It results from dilatation of the lymphatic vessels in the mucosa and submucosa of the small intestine. Exudative enteropathy can be caused by a congenital malformation of the intestinal lymph vessels (type 1, primary intestinal lymphangiectasia, Waldman disease) or by generalized lymphopathy, including thoracic lymphatic duct with intestinal lymphangiectasia (type 2). However, secondary exudative enteropathy is much more common: various tumors in the intestine, systemic lupus erythematosus, Whipple's disease, Crohn's disease, food allergy, autoimmune enteropathy, intestinal tuberculosis, acute and chronic pancreatitis [8, 9, 10]. Rarely, loss of protein through the gastrointestinal tract is seen in cardiovascular diseases with increased central venous pressure (constrictive pericarditis, pulmonary artery stenosis, tricuspid valve defects, inferior vena cava thrombosis).

Waldmann's disease is characterized by protein loss due to rupture of dilated lymphatic vessels and to accelerated rejection of the superficial epithelium and increased exudation of plasma from intact capillaries. This is associated with low colloid-osmotic and/or high venous pressure. The high molecular weight proteins of the plasma are broken down by the intestinal microflora into osmotically active particles that retain water and cause diarrhea. Lymph containing fat already adsorbed into the intestinal lumen exacerbates diarrhea and steatorrhea. Hypoproteinemia and peripheral oedema develop with significant protein loss. High-molecular-weight immunoglobulins are lost along with low-molecular-weight proteins (albumin). A secondary immunodeficiency occurs. A reduction in the major immunoglobulin classes makes the child susceptible to infection. Favorable conditions for microbial contamination, increased growth of microflora in the small intestine cavity leads to the implementation of extraintestinal translocation of bacteria with the development of intestinal sepsis. Thus, the literature suggests that Waldmann's disease manifests more frequently in childhood with the development of hypoproteinemia, peripheral edema, diarrhea and steatorrhea syndromes.

The presence of gastrointestinal mucosal ulceration accompanied by a small protein loss in infectious diseases of the gastrointestinal tract (dysentery, salmonellosis, amebiasis, tuberculosis) should be noted as a differential diagnosis.

Conclusion. An analysis of the literature, life history, disease history, clinical picture, and a comprehensive staged examination allowed us to establish the cause of the pathological condition and draw the following conclusions:

1. The present clinical case is characterized by the early development of hypoproteinemia with anasarca and the manifestation of Waldmann's disease against a background of concomitant Klebsiella infection and vaccination.
2. The concomitant pathology was characterized by a severe condition in which protein replacement therapy was ineffective. Further correction with protein mixtures parenterally, orally («Pepti-gastro», «Neocate LCP») and somatostatin (Octreotide) in combination with prednisolone, enzymes and hepatoprotectors contributed to the elimination of oedema and the transition to a moderate degree of severity by the end of the second month of illness.

3. The early onset of Waldmann's disease indicates a poor prognosis for the patient.
4. Severe, prolonged illness is associated with comorbid conditions in the child.
5. For the timely diagnosis of lymphangiectasia, it is recommended that patients with symptoms of diarrhea and hypoalbuminemia, steatorrhea and/or lymphocytopenia undergo a Triboulet-Wischniakov test, and if positive, esophagoduodenoscopy with biopsy of the jejunum

Conflict of interest

The authors of the article confirmed that there is no conflict of interest to be reported.

Authors' contribution

All authors contributed equally to the conception, execution, processing of the results, and writing of the article.

We declare that this material has not been previously published and is not under consideration by other publishers.

Funding. Not specified.

REFERENCE

1. Pediatric gastroenterology. Guidelines / Edited by Shabalov N.P. -M.: MEDpress-inform Publishing House, 2013.
2. Polyakova S.I., Potapov A.S., Shcherbakov P.L. et al. Primary lymphangiectasia of the small intestine // Clin. med. - 2005. - № 9. - P. 62-65.
3. Biopsy in upper gastrointestinal endoscopy/ Edited by Kuzin M.N. et al.-Published by Nizh GMA, 2016.
4. Bokeria O.A., Ulanova I.N., Ivashkin V.T. et al. Lymphangiectasia of the small intestine, complexities of diagnosis and treatment // RZH GGC. - 2007. - № 5. - P.71-73.
5. Boyarskaya L.N., Tumansky V.A., Dmitriyukova G.N., Ivanova E.A., Ischenko T.F. Case of diagnosis of primary lymphangiectasia// Private Gastroenterology. - 2012. - № 3 (65) - P.122-126.
6. Parfenov A.I. Enterology. - Moscow: Triad X, 2002. - 744 p.
7. Practical coloproctology / Edited by Svistunov A.A., Osadchuk A.M.- MIA Publishing, 2016.
8. A practical guide to childhood illnesses. Volume 2. Pediatric gastroenterology //Edited by Kokolina V.F., Rumyantsev A.T. Belmer S.V., Havkin A.I. Shcherbakov P.L. - M.: Medpraktika Publisher, 2010.
9. Smirnov A.V., Vinogradova T.V., Voronkova E.V. et al. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease) // Nephrology. - 2010. – V.14 (2). - P.78-84.
10. Difficult diagnosis and treatment in gastroenterology/ Edited by Zimmerman J.S.-M.: MIA Publishing, 2015.
11. Celiac disease in children. Monograph/ Edited by Belmer S.V. et al. - Moscow: Medpraktika Publishers, 2013.
12. Chamouard P, Nehme Schuster H, Simpler JM, Finck G, Baumann R. Videocapsule endoscopy is useful for the diagnosis of intestinal lymphangiectasia. // Digestive and Liver Disease. – 2006. – V 38 (9). – P.699-703
13. Chen CP, Chao Y, Li CP, Lo WC, Wu CW, Tsay SH, Lee RC. Surgical resection of duodenal lymphangiectasia. // World J Gastroenterol. – 2003. – V. 9. – P.2880-2882.
14. Chiu NT, Lee BF, Chang JM, Liu GC, Yu HS. Protein losing enteropathy: diagnosis with 99mTc-labeled human serum albumin scintigraphy.// Radiology. –2001. - V.219. – P.86-90.
15. Fang YH, Zhang BL, Wu JG, Chen CX. A primary intestinal lymphangiectasia patient diagnosed by videocapsule endoscopy and confirmed at surgery // World J Gastroenretol. – 2007. –V.13. – P.2263-2265

16. Freeman H.J., Nimmo M. Intestinal lymphangiectasia in adults // World J. Gastrointest. Oncol. - 2011. - N 3 (2). - P. 19 - 23
17. GastroMap. 2013 All Rights reserved.
18. Horaki R, Kitagawa N, Watanabe C, Komoto S, Kurihara C, Okada Y, Nagao S, Hibi T, Miura S. Changes in regulatory molecules for lymphangiogenesis in intestinal lymphangiectasia with enteric protein loss. // J Gastroenterol Hepatol. – 2008. – V.23(7). – P.e88-e95
19. Jie Wen, Qingya Tang, Jiang Wu et al. Primary intestinal lymphangiectasia: Four Case Reports and a Review of the literature // J. Dig. Dis. Sci. - 2010. - V.55 (12). - P. 3466-3472.
20. So Y, Chung JK, Ko JS, Kim JY, Lee DS, Lee MS. Different patterns of lymphoscintigraphic findings in patients with intestinal lymphangiectasia. // Nud Med Commun. – 2001. – V. 22. – P.1249-1254
21. Vignes S., Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease) // Orphanet J. Rare Dis. - 2008. - N3. - P. 22

Received 08.09.2022.

Accepted for publication 30.11.2022.





Authors' information:

@Samarina Svetlana Vladimirovna, ORCID #<http://orcid.org/0000-0001-5843-4950>, M.D., Associate Professor, Department of Childhood Illnesses, Siberian State Medical University, e-mail:samarina.sv71@mail.ru

Pomogaeva Albina Petrovna, ORCID# [http:// http://orcid.org/0000-0003-4883-2028](http://orcid.org/0000-0003-4883-2028), Honored Physician of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Childhood Illnesses, Siberian State Medical University of the Russian Federation, e-mail: pomogaevaap@mail.

Sagan Elena Viktorovna, ORCID# <http://orcid.org/0000-0002-5434-4429>, Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases with courses of polyclinic pediatrics and infectious diseases of childhood, SibSMU, e-mail: saghan1982@mail.ru

Tatyana Vladimirovna Zgerskaya, ORCID#<https://orcid.org/0000-0001-6624-0048>, Head and Infectious Disease Department, G.E. Sibirtsev Children's Infectious Disease Hospital, Address: 98 Ivana Chernykh St., Tomsk, 644063, e-mail: tatyana.zgerskaya@mail.ru

С.В. САМАРИНА ¹, А.П.ПОМОГАЕВА ¹, Е.В.САГАН ¹,
Т.В. ЗГЕРСКАЯ ²

¹ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ, г. Томск, Российская Федерация





² ОГБУЗ Детская инфекционная больница им. Г. Е. Сибирцева, Российская Федерация

СИНДРОМ ДИАРЕИ – КАК ИНДИКАТОР ДИСФУНКЦИИ КИШЕЧНИКА: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Аннотация. Дисфункция кишечника по типу диареи - часто встречающийся синдром у детей при различных состояниях. Весомый вклад в динамику инфекционной болезни вносят коморбидные состояния. Появление редко встречающихся симптомов и синдромов расширяют диагностический поиск. Под маской кишечной инфекции у детей может протекать экссудативная идиопатическая энтеропатия (болезнь Waldmann),

так как ведущим синдромом в клинике заболевания является синдром диареи. Отсутствие патогномоничных лабораторных признаков определяет трудность верификации заболевания. Дифференциальная диагностика синдрома диареи особенно сложна в случаях, когда данный синдром представлен в качестве начального или преобладающего проявления генетического заболевания, что нередко ошибочно расценивается как острая кишечная инфекция. В статье представлен случай эксудативной идиопатической энтеропатии (болезнь Waldmann) демонстрирующий сложность диагностического поиска. В коротком литературном обзоре обсуждается современный взгляд на проблему диагностики заболевания в педиатрической практике, патогенеза, клинической картины и лечения.

Ключевые слова: дети, диарея, эксудативная идиопатическая энтеропатия, болезнь Waldmann

С.В. САМАРИНА ¹, А.П. ПОМОГАЕВА ¹, Е.В. САГАН ¹,
Т.В. ЗГЕРСКАЯ ²

¹ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ, Томск к, Ресей Федерациясы

² ОГБУЗ Г. Е. Сибирцев атындағы балалар жұқпалы аурулар ауруханасы, Ресей Федерациясы







ДИАРЕЯ СИНДРОМЫ – ІШЕК ДИСФУНКЦИЯСЫНЫҢ КӨРСЕТКІШІ РЕТІНДЕ: ДИАГНОСТИКА ЖҮРГІЗУДЕГІ ҚИЫНДЫҚТАР

Реферат. Диарея түрі бойынша ішек дисфункциясы әртүрлі жағдайлары бар балаларда жиі кездесетін синдром болып табылады. Жұқпалы аурудың динамикасына ілеспелі аурулар елеулі үлес қосады. Сирек кездесетін белгілер мен синдромдардың пайда болуы диагностикалық іздеуді кеңейтеді. Балалардағы ішек инфекциясының астында эксудативті идиопатиялық энтеропатия пайда болуы мүмкін (Waldmann ауруы), өйткені аурудың клиникасында жетекші синдром диарея синдромы болып табылады. Патогномикалық зертханалық белгілердің болмауы ауруды тексерудің қиындығын анықтайды. Диарея синдромының дифференциалды диагностикасы қиын, әсіресе бұл синдром генетикалық аурудың бастапқы немесе басым көрінісі ретінде ұсынылған жағдайларда, ол жиі қате түрде жедел ішек инфекциясы ретінде қарастырылады. Мақалада диагностикалық іздеудің күрделілігін көрсететін эксудативті идиопатиялық энтеропатия жағдайы берілген (Waldmann ауруы). Қысқаша әдебиеттік шолуда педиатриялық тәжірибеде ауруды диагностикалау мәселесіне заманауи көзқарас, патогенез, клиникалық көрініс және емдеу қарастырылады.

Кілтті сөздер: балалар, диарея, эксудативті идиопатиялық энтеропатия, Waldmann ауруы

УДК 612.146.3

DOI 10.53065/s0928-7977-2897-j

Ш.Б. ТАНАБАЕВА ¹, Ы.А. АЛМАБАЕВ ², Н.С. АХМАД ¹,
Т.Р. ФАЗЫЛОВ ¹, Е.К. КУАНДЫКОВ ³, И.Р. ФАХРАДИЕВ ¹

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

² Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби, Алматы.

³ Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, Шымкентский Медицинский институт, Шымкент.

МЕТОД МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭКСТРАПЕЧЁНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Аннотация. На сегодняшний день существует необходимость в разработке метода контролируемого моделирования портальной гипертензии для оценки новых методов лечения данной патологии. Исследование было направлено на оценку результативности метода моделирования экстрапеченочной портальной гипертензии путем пережатия нижней полой вены. Животные были поделены на 4 группы (по n=12). 1 группа контрольная (торакотомия), во 2-й группе выполнялось сужение нижней полой вены на 25%, в 3-й группе сужение на 50%, 4 группа без интервенции. Были определены параметры давления в воротной вене, а также оценена выживаемость на 1,3,7,14,30 сутки. Давление в воротной вене на 30 сутки в 3 группе ($14,8 \pm 2,1$ мм.вод.ст.) было выше, чем в 1-й ($10,6 \pm 1,9$ мм.вод.ст.) и 4-й группах ($10,3 \pm 1,9$ мм.вод.ст.) ($p \leq 0,01$), однако, не было статистической значимости между второй группой ($13,6 \pm 1,8$ мм.вод.ст.) ($p \geq 0,05$). Оценка выживаемости показала достоверное ее снижение в 2 и 3 группах в сравнении с 1 и 4 группой ($p \leq 0,01$). Таким образом, данная методика моделирования позволяет добиться контролируемой модели портальной гипертензии в эксперименте.

Ключевые слова: портальная гипертензия, моделирование, нарушение гемодинамики.

Введение. На сегодняшний день сосудистые заболевания печени представляют собой серьезную проблему в области гепатологии. Несмотря на сравнительную малую распространенность данных сосудистых нарушений, тенденция к развитию портальной гипертензии ведет также к необратимым изменениям в печени с увеличением числа летальных исходов [1]. Портальная гипертензия - повышение давления в воротной вене, которая собирает венозную кровь от желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), селезенки и печени. Портальная гипертензия развивается вследствие увеличения внутрипеченочного сосудистого сопротивления в результате нарушения

печеночного синусоидального кровообращения, чаще всего при хронических заболеваниях печени (ХЗП) [2]. ХЗП вызывают структурные изменения печени за счет повышенного накопления и оборота внеклеточного матрикса и изменений клеточных фенотипов, связанных с дисфункцией синусоидальных эндотелиальных клеток (LSECs) и активированных звездчатых клеток печени (HSCs) [3]. Эти изменения вызывают повышение внутрипеченочного сопротивления, что повышает давление в воротной вене (портальная гипертензия) и является начальным шагом к осложнениям ХЗП [4].

В последние годы основные механизмы нарушения регуляции LSEC и HSC были тщательно изучены, и были предложены как потенциальные терапевтические мишени [5].

Однако, из-за сложности патогенеза портальной гипертензии и с трудностями в экстраполяции доклинических исследований в клинику, разработка эффективных терапевтических средств требует дальнейшего изучения [6]. Существуют примеры доклинических исследований, где авторы ставили цель разработать модель портальной гипертензии [7-9]. В большинстве работ основным методом является перевязка воротной вены, что не в полной мере позволяет моделировать состояние печени при нарушениях печеночного кровотока [10]. Поэтому целью данной работы является оценка результативности создания портальной гипертензии путем пережатия нижней полой вены

Материалы и методы. В стерильных условиях лаборатории экспериментальной медицины НИИ им. Б.Атчабарова выполнялось моделирование надпеченочной гипертензии на лабораторных животных (крысы). Проведение исследовательской работы было одобрено для выполнения в рамках диссертационного исследования на тему «Морфофункциональная перестройка печеночных вен при нарушениях гемодинамики и после ее коррекции» протоколом заседания Локально этической комиссии КазНМУ им.С.Д. Асфендиярова № 2(93) от 26.02.2020г (№883). Содержание животных и выполнение эксперимента выполнялось согласно международным правилам «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (National Research Council, 2011), а также с этическими принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 2006).

Каждая группа животных рандомизированно участвовала в отдельной серии опытов. В 1-й группе не выполнялось сужение печеночной вены, данная группа была контрольной, однако выполнялась правосторонняя торакотомия. Во 2-й группе выполнялось сужение нижней полой вены на 25%, после торакотомии. В 3-й группе выполнялось сужение на 50% после торакотомии. В 4-й не выполнялось никакого вмешательства. Срок наблюдения в сравнительных группах — до 1 мес. после операции.

Моделирование портальной гипертензии. После предоперационной подготовки и премедикации, наркотозированное животное под общей

анестезией фиксировалось горизонтально на левый бок на операционном столе. После обработки операционного поля, производили правостороннюю боковую торакоотомию, с предварительной инфльтрацией 0,25%-ным раствором новокаина каудальной полой вены, далее в наддиафрагмальном отделе каудальная полая вена отсепаровывалась от рядом лежащих тканей тупым путем и тем самым выделили ствол нижней полой вены проксимальнее места впадения в нее ветвей печеночных вен. Перед проведением моделирования надпеченочной гипертензии в эксперименте выполнили измерение диаметра стенки подготовленной нижней полой вены, проксимальнее места впадения в нее ветвей печеночных вен, при помощи винтового окулярмикрометра, далее изготовляли пластиковые полукруглые кольца с диаметром на 25% и 50% меньше диаметра измеряемой вены. Под выделенный участок нижней полой вены устанавливали подготовленную полукруглую пластиковую клемму для сужения ее просвета на 25 или 50%. В торакотомной ране оставляли дренаж для последующего создания отрицательного давления в плевральной полости с помощью лабораторного перистальтического насоса (FPP-LabV/Vseries) Операционную рану послойно ушивали. Таким образом, выполнялось моделирование надпеченочной гипертензии в условиях эксперимента путем сужения просвета печеночной вены на 25% и 50%.

Измерение давления в воротной вене. Измерение давления в воротной вене выполнялось путем проведения доплер-эхоКГ на ультразвуковом аппарате ACUSON CV-70 (Siemens, Германия) секторным датчиком P4-2 из апикального доступа в М-, В-, импульсно-волновом, непрерывно-волновом, цветовом и тканевом доплеровских режимах.

Статистические методы исследования. Для статического анализа использовалась программа IBM SPSS Statistics. Числовые данные были представлены в виде среднего значения \pm стандартного отклонения (SD). Выживаемость животных оценивали с использованием метода Каплана-Мейера.

Результаты. После выполнения моделирования надпеченочной гипертензии проводилось измерение давления в воротной вене у лабораторных животных (таблица 1.)

Таблица 1 – Измерение давления в воротной вене (мм.вод.ст.)

Группа	Время после операции				
	1 сутки	3 суток	7 суток	14 суток	30 суток
1 (Торакотомия)	10,1 \pm 1,6	11,6 \pm 2,6	10,2 \pm 1,6	11,5 \pm 2,3	10,6 \pm 1,9
2 (Сужение на 25 %)	13,3 \pm 1,8	12,9 \pm 1,9	13,9 \pm 2,1	12,3 \pm 1,3	13,6 \pm 1,8
3 (Сужение на 50%)	16,0 \pm 1,8	14,6 \pm 2,8	15,8 \pm 2,0	14,2 \pm 1,7	14,8 \pm 2,1
4 (Без интервенции)	10,1 \pm 1,5	10,8 \pm 2,6	10,6 \pm 1,6	11,3 \pm 2,3	10,3 \pm 1,9

Измерения давления в воротной вене на 1 сутки показали в группе контроля $10,1 \pm 1,6$ мм.вод.ст, в группе 2 (сужение нижней полой вены на 25%) $13,3 \pm 1,8$ мм.вод.ст, а в группе 3 (сужение нижней полой вены на 50%) $16,0 \pm 1,8$ мм.вод.ст., в четвертой группе показатели давления были $10,1 \pm 1,5$ мм.вод.ст. Показатели давления в воротной вене на 3 сутки в группе контроля были $11,6 \pm 2,6$ мм.вод.ст, в первой группе сравнения $12,9 \pm 1,9$ мм.вод.ст, и в третьей группе $14,6 \pm 2,8$ мм.вод.ст. В четвертой группе показатели давления были $10,8 \pm 2,6$ мм.вод.ст. На 7 сутки в группах показатели давления были следующими: в группе контроля $10,2 \pm 1,6$ мм.вод.ст, в группе, где выполнялось сужение нижней полой вены на 25% $13,9 \pm 2,1$ и в группе с сужением нижней полой вены на 50% $15,8 \pm 2,0$ мм.вод.ст. В четвертой группе давление сохранялось на прежнем уровне - $10,6 \pm 1,6$ мм.вод.ст. На 14 сутки определялись следующие показатели давления в воротной вене: в контрольной группе $11,5 \pm 2,3$ мм.вод.ст, в группе 2 (сужение нижней полой вены на 25%) $12,3 \pm 1,3$ мм.вод.ст, и в группе 3 (сужение нижней полой вены на 50%) $14,2 \pm 1,7$ мм.вод.ст. В четвертой группе показатели давления в воротной вене были $11,3 \pm 2,3$ мм.вод.ст. Относительно схожие результаты были определены на 30 сутки. В группе контроля показатели давления в воротной вене были $10,6 \pm 1,9$ мм.вод.ст, в группе №2 $13,6 \pm 1,8$ мм.вод.ст, и в группе №3 $14,8 \pm 2,1$ мм.вод.ст. А в четвертой группе давление было $10,3 \pm 1,9$ мм.вод.ст.

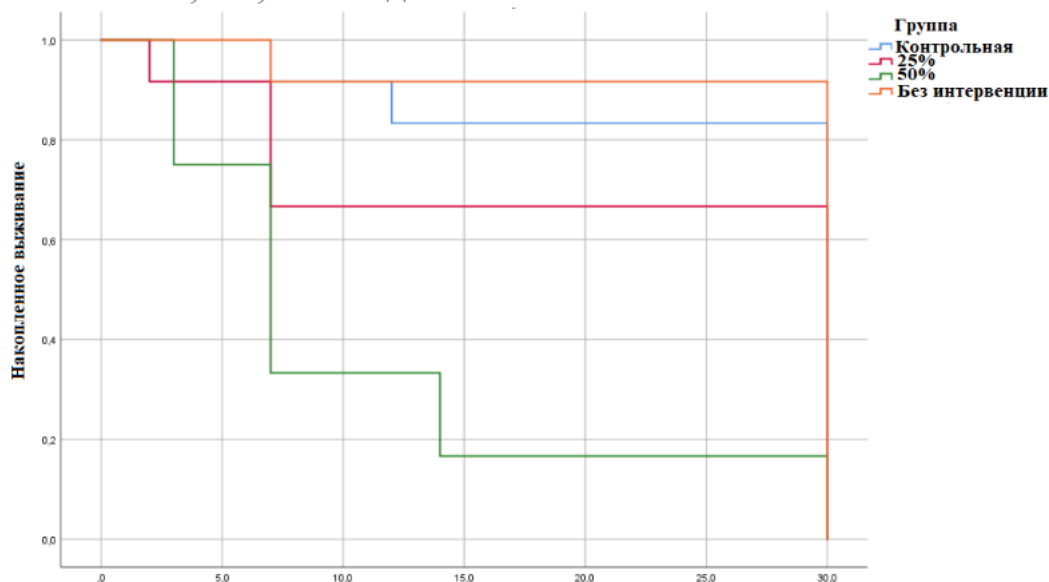


Рисунок 1 – Выживаемость животных по Каплану-Майеру, где синяя линия – контрольная группа, красная линия – сужение просвета нижней полой вены на 25%, зеленая линия - сужение просвета нижней полой вены на 50%, оранжевая линия – группа без интервенции

Определение летальности среди лабораторных животных (диаграмма 1) показало, что самая большая летальность была в 3 группе, где выполнялось

сужение просвета нижней полой вены на 50% (медиана дожития составила $11,0 \pm 2,7$ ДИ 95%).

В группе, где выполнялось сужение просвета нижней полой вены на 25% 2 животных погибло к 3 суткам, 3 животных погибли к 7 суткам, 2 к 14 суткам и одно до месяца. Медиана дожития составила $21,9 \pm 3,4$ ДИ 95%. В группе контроля летальность наблюдалась в одном случае (было связано с конфликтом, возникшим между лабораторными животными в группе контроля). В группе 4 группа был самый большой показатель дожития (медиана – $28,0 \pm 1,9$ ДИ 95%. Летальный случай по неясным причинам зафиксирован к 14 суткам.

Обсуждение. В настоящее время доступны многочисленные типы экспериментальных моделей портальной гипертензии, например лекарственные модели [11, 12], которые используются для индукции повреждения печени. Хотя в этих моделях присутствуют выраженный цирроз печени и портальная гипертензия, портально-системная коллатеральная циркуляция не очевидна, и могут потребоваться более длительные периоды индукции [13].

Модели при помощи перевязки общего желчного протока, в которых производится их перевязка или диссекция, цирроз печени, портальная гипертензия и портально-системная коллатеральная циркуляция могут быть установлены через 25–28 дней. Однако в этих моделях увеличение портального давления не является очевидным [14]. Применение легко воспроизводимой и недорогой в ценовом плане модели частичной перевязки воротной вены, которые использовались в исследованиях показало, что возле воротной вены наблюдалось сильное сращение, труднодоступное для вскрытия, в связи с чем усилилась кровоточивость. Изменения со стороны воротной вены были необратимыми, несмотря на вскрытую перевязку.

Известен другой способ моделирования картины синдрома Бадда-Киари, где выполняется перевязка шелковой лигатурой (3-0) нижней полой вены сразу выше впадения печёночных вен [15]. При перевязке применяют стеклянный стержень диаметром 1,3 мм, который подкладывают между лигатурой и поверхностью вены. После того, как его удаляют, диаметр вены сужается примерно на 50%. Однако ряд авторов отмечает, что данная методика не дает возможности в полной мере отразить характер нарушений гемодинамики, свойственных портальной гипертензии [11]. Результаты нашего исследования показали, что метод с применением пластиковых колец, которые размещаются на печеночной вене, дает возможность моделировать надпеченочную гипертензию. При этом, предлагаемый метод позволяет создать контролируемую модель, что и было показано в результате проведенного эксперимента. Результаты настоящего исследования демонстрируют, что в соответствии с классическими моделями парциальной перевязки воротной вены в течение первого хирургического периода был

значительно повышен, по сравнению с контролем, асцит, варикозное расширение эпигастральных и висцеральных вен. Эти изменения имеют большое сходство с клиническим состоянием портальной гипертензии [16].

В существующей модели есть ряд недостатков. Во-первых, для выполнения определенного количества этапов операции требуется достаточный уровень хирургического мастерства. Во-вторых, введение пластиковой клеммы может увеличить частоту послеоперационной инфекции. В дополнении также существует необходимость оценки течения портальной гипертензии в животной модели с использованием большего количества животных и методов исследования.

Выводы. Необходимо отметить, что в настоящем исследовании успешно создана модель портальной гипертензии, где путем пережатия нижней полой вены удалось создать контролируемую модель портальной гипертензии. Данная методика моделирования портальной гипертензии позволяет добиться контролируемой модели портальной гипертензии в условиях эксперимента.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование - Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Keshav N., Ohliger M.A. Imaging Vascular Disorders of the Liver // Radiologic Clinics of North America. – 2022. – № 60(5). – P. 857-871. doi: 10.1016/j.rcl.2022.05.008.
2. Bosch J., Groszmann R.J., Shah V.H. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments // Journal of Hepatology. – 2015. – №62(1 Suppl). – P. S121-30. doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.003.
3. Gracia-Sancho J., Caparrós E., Fernández-Iglesias A., Francés R.J.N.R.G. Role of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases // Hepatology. – 2021. – №18(6). – P. 411-31.
4. Gracia-Sancho J., Marrone G., Fernández-Iglesias A. Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2019. – №16(4). – P. 221-234. doi: 10.1038/s41575-018-0097-3.
5. Iwakiri Y., Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy // JHEP Reports. – 2021. – №3(4). – P.100316. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100316.
6. Simonetto D.A., Liu M., Kamath P.S. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management // Mayo Clinic Proceedings. – 2019. – №94(4). – P.714-726. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.12.020.
7. Rodrigues D.A., da Silva A.R., Serigiolle L.C., Fidalgo Rde S., Favero S.S., Leme P.L. Constriction rate variation produced by partial ligation of the portal vein at pre-hepatic portal hypertension induced in rats // Archive of "Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva. – 2014. – №27(4). – P.280-284. doi: 10.1590/s0102-67202014000400012.

8. Yokoyama Y., Baveja R., Sonin N., Clemens M.G., Zhang J.X. Hepatic neovascularization after partial portal vein ligation: novel mechanism of chronic regulation of blood flow // *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. – 2001. – №280(1). – P. 21-31. doi: 10.1152/ajpgi.2001.280.1.G21.
9. Wen Z., Zhang J.Z., Xia H.M., Yang C.X., Chen Y.J. Stability of a rat model of prehepatic portal hypertension caused by partial ligation of the portal vein // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – №15(32). – P.4049-4054. doi: 10.3748/wjg.15.4049.
10. Peng W., Li J.W., Zhang X.Y., Li C., Wen T.F., Yan L.N., et al. A novel model for predicting posthepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma // *PLoS One*. – 2019. – №14(7). – P.e0219219. doi: 10.1371/journal.pone.0219219.
11. Deng G., Huang X.J., Luo H.W., Huang F.Z., Liu X.Y., Wang Y.H. Amelioration of carbon tetrachloride-induced cirrhosis and portal hypertension in rat using adenoviral gene transfer of Akt // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – №19. – P.7778–7787. doi: 10.3748/wjg.v19.i43.7778.
12. Wang X.B., Liu P., Tang Z.P., Li F.H., Liu C.H., Hu Y.Y., Xu L.M. Cordyceps mycelia extract decreases portal hypertension in rats with dimethylnitrosamine-induced liver cirrhosis: A study on its histological basis // *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. – 2008. – №6. – P.1136–1144. doi: 10.3736/jcim20081107.
13. Zhao X., Dou J., Gao Q.J. Establishment of a reversible model of prehepatic portal hypertension in rats // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2016. – №12(2). – P.939-944. doi: 10.3892/etm.2016.3405.
14. Van de Casteele M., Sägger H., Zimmermann H., Reichen J. Characterisation of portal hypertension models by microspheres in anaesthetised rats: A comparison of liver flow // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2001. – №90. – P.35–43. doi: 10.1016/S0163-7258(01)00123-1.
15. Akiyoshi H., Terada T. Centrilobular and perisinusoidal fibrosis in experimental congestive liver in the rat. // *Journal of Hepatology*. – 1999. – №30. – P.433–9.
16. Ito T., Kiuchi T., Yamamoto H., Oike F., Ogura Y., Fujimoto Y., et al. Changes in portal venous pressure in the early phase after living donor liver transplantation: pathogenesis and clinical implications // *Transplantation*. – 2003. – №75. – P.1313–1317. doi: 10.1097/01.TP.0000063707.90525.10.

Поступил в редакцию: 26.09.2022.

Принято к публикации: 07.12.2022.

Сведения об авторах:







©Танабаева Шынар Баймахановна, PhD докторант, научный сотрудник ЛЭМ НИИ ФМ им. Б. Атчабарова КазНМУ им.С.Д. Асфендиярова, shynar.tanabaeva@mail.ru, ORCID #0000-0003-1826-0460; Алмабаев Ыдырыс Алмабаевич, д.м.н., профессор кафедры клинических дисциплин КазНУ им.Аль-Фараби, ydyrys.almabayev@gmail.com, ORCID #0000-0001-7686-9114;

Ахмад Нургулим Сагидуллоевна, к.м.н., доцент, заведующий кафедры анатомии КазНМУ им.С.Д. Асфендиярова, akhmad.n@kaznmu.kz, ORCID #0000-0002-7180-2006;

Фазылов Тимур Ринатович, PhD докторант, научный сотрудник ЛЭМ НИИ ФМ им. Б. Атчабарова КазНМУ им.С.Д. Асфендиярова, timson1193@mail.ru, ORCID # 0000-0001-9604-5155;

Куандыков Ерлан Кенесбаевич, к.м.н., доцент МКТУ им.Х.А. Ясави, erlan777@mail.ru, ORCID # 0000-0002-7966-1471;

Фахрадиев Ильдар Рафисович, PhD, заведующий ЛЭМ НИИ ФМ им. Б. Атчабарова КазНМУ им.С.Д. Асфендиярова, fakhradiyev.i@kaznmu.kz, ORCID # 0000-0003-0528-3874;

Ш.Б. ТАНАБАЕВА ¹, Ы.А. АЛМАБАЕВ ², Н.С. АХМАД ¹,
Т.Р. ФАЗЫЛОВ ¹, Е.К. КУАНДЫКОВ ³, И.Р. ФАХРАДИЕВ ¹

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







² Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан.

³ Қ. А. Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік Университеті, Шымкент медициналық институты, Шымкент, Қазақстан.

ЭКСТРАБАУЫРЛЫҚ ПОРТАЛДЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯНЫ МОДЕЛЬДЕУ ӘДІСІ (ЭКСПЕРИМЕНТТІК ЗЕРТТЕУ)

Түйін. Бүгінгі таңда порталдық гипертензияны емдеудің жаңа әдістерін бағалау үшін осы патологияны бақыланатын модельдеу әдісін жасау қажет. Зерттеу төменгі қуыс венаны қысу арқылы экстрабауырлық порталдық гипертензияны модельдеу әдісінің тиімділігін бағалауға бағытталған. Жануарлар 4 топқа бөлінді (N=12-ден). 1 топ бақылау (торакотомия), 2-ші топта төменгі қуыс венасының 25%-ға тарылуы, 3-ші топта тарылу 50%, 4-ші топта ешқандай араласу жүргізілілмеді. Қақпа венасындағы қысым параметрлері анықталып, сонымен қатар өмір сүру деңгейі 1,3,7,14,30 күнге бағаланды. 30-шы тәуліктен кейін қақпа венасындағы қысым 3 топта (14,8±2,1, мм су бағ.) 1-ші топқа (10,6±1,9, мм су бағ.) және 4-ші топқа (10,3±1,9, мм су бағ.) қарағанда жоғары болды (p≤0,01), алайда 2-ші топ (13,6±1,8 мм су бағ.) арасында статистикалық маңыздылық анықталмады (p≥0,05). Каплан-Майер бойынша өмір сүруді бағалау 1-ші және 4-ші топтармен салыстырғанда 3-ші және 2-ші топтарда өмір сүрудің статистикалық сенімді төмендегенін көрсетті (p≤0,01). Осылайша, модельдеудің бұл әдісі тәжірибеде порталдық гипертензияның бақыланатын моделіне қол жеткізуге мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: порталдық гипертензия, модельдеу, гемодинамиканың бұзылуы.

Sh.B. TANABAYEVA ¹, Y.A. ALMABAYEV ², N.S. AKHMAD ¹,
T.R. FAZYLOV ¹, E.K. KUANDYKOV ³, I.R. FAKHRADIYEV ¹

¹ Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty.

² Al-Farabi Kazakh National University, Almaty.

³ H.A. Yasavi International Kazakh-Turkish University, Shymkent Medical Institute, Shymkent.

METHOD OF MODELING EXTRAHEPATIC PORTAL HYPERTENSION (EXPERIMENTAL STUDY)

Abstract: To date, there is a need to develop a method of controlled modeling of portal hypertension to evaluate new methods of treatment of this

pathology. The study was aimed at evaluating the effectiveness of the method of modeling extrahepatic portal hypertension by clamping the inferior vena cava. The animals were divided into 4 groups (n=12 each). Group 1 was a control (thoracotomy), in group 2 a narrowing of the inferior vena cava by 25% was performed, in group 3 a narrowing by 50%, group 4 without intervention. The parameters of pressure in the portal vein were determined, and survival was estimated at 1,3,7,14,30 days. The pressure in the portal vein on day 30 in group 3 (14.8 ± 2.1 mmv.st.) was higher than in group 1 (10.6 ± 1.9 mmv.st.) and group 4 (10.3 ± 1.9 mmv.st.) ($p \leq 0.01$), however, not there was a statistical significance between the second group (13.6 ± 1.8 mmHg) ($p \geq 0.05$). The assessment of survival showed a significant decrease in it in groups 2 and 3 in comparison with groups 1 and 4 ($p \leq 0.01$). Thus, this technique of modeling makes it possible to achieve a controlled model of portal hypertension in an experiment.

Keywords: portal hypertension, modeling, hemodynamic disorders.

ӘОЖ: 615.32:582.86

DOI 10.53065/u5028-8463-8999-x

Ф. Б. УРАЗ , Қ. Қ. ҚОЖАНОВА , Г. М. ҚАДЫРБАЕВА ,
Ш. М. ҚҰРМАНАЛИЕВА 

С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

ҮШКІРЖЕМІСТІ ЖИДЕ (*ELAEAGNUS OXYCARPA L.*) ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫНЫҢ ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ПАРАМЕТРЛЕРІН ЗЕРТТЕУ

Түйін. Мақалада Алматы облысынан жиналған үшкіржемісті жиде (*Elaeagnus oxycarpa L.*) жемістерінің фармацевтика - технологиялық параметрлерін зерттеу нәтижелері көрсетілген. Экстракция процесін жоспарлау арқылы дәрілік өсімдік препараттарын алу технологиясының оңтайлы жолдарына қол жеткізу үшін келесі технологиялық параметрлер зерттелді: үлестік салмағы, көлемдік салмағы, үйінді салмағы, кеуектілігі, шикізат қабатының еркін көлемі, экстрагентті жұту коэффициенті мен экстрактивті заттардың шығу көрсеткіші. Фармакогностикалық зерттеулер жүргізіліп ылғалдылықтың, жалпы күлдің және тұз қышқылының 10% ерітіндісінде ерімейтін күлдің мөлшері анықталды. Алынған мәліметтер өсімдік шикізатын стандарттауда және экстракт алудың оңтайлы технологиясын таңдауда қолданылады.

Түйінді сөздер: Үшкіржемісті жиде, *Elaeagnus oxycarpa*, өсімдік шикізаты, фармацевтика - технологиялық параметрлері.

Кіріспе. Үшкіржемісті жиде (*Elaeagnus oxycarpa L.*) халық емшілігінде антимиқробтық, инсектицидтік, антиоксидантты, артритке қарсы, жараларды емдеу, кардиопротекторлық, гиполипидемиялық, антиноцицептивті, қабынуға қарсы, антимутагендік, ісікке қарсы және гастропротекторлық белсенділік сияқты бай фармакологиялық әсер көрсететін дәрілік заттардың номенклатурасын кеңейтуге арналған перспективті өсімдік нысандарының бірі болып табылады.

Статистика бойынша дүние жүзінде жиде тұқымдасының (*Elaeagnaceae*) шамамен 50 түрі кездеседі. Тұқымның бірнеше түрі Еуропаның оңтүстігінде, Батыс және Орта Азияда, сонымен қатар Солтүстік Америкада кездеседі. Бірақ көптеген түрлер Шығыс және әсіресе Оңтүстік -

Шығыс Азияда жиі тараған [1]. Қазақстан аумағында *Elaeagnus* тұқымының бірнеше түрі өседі. Олардың ішінде *Elaeagnus angustifolia* L. (Жіңішке жапырақты жиде); *E. orientalis* L. (Шығыс жидесі); *E. oxycarpa* Schlecht (үшкіржемісті жиде); сияқты түрлерін атап кетуге болады [2].

Elaeagnus тұқымдасының өсімдіктері - кішкентай, әдетте тікенді ағаштар мен бұталар. Жапырақтарының орналасуы кезекті немесе супротивті, жапырақтары карапайым, тұтас, жапырақшаларсыз. Жиденің барлық өкілдеріне тән төмендеген бөлігінің бірі қорған қабыршақтары және жұлдызша жақтардың аймағы бар. Гүлдері жалғыз немесе топтасқан, дұрыс орналасқан, қосжынысты болып келеді. Жемісі бірденді немесе біржемісті. Тұқымы біреу, эндоспермсыз немесе нашар дамыған эндоспермамен де кездеседі [3].

Алғаш рет үшкіржемісті жиденің (*Elaeagnus oxycarpa* L.) жемістерінің фармацевтико- технологиялық параметрлеріне зерттеу жүргізілді, зерттеу барысында алынған мәліметтер экстракт алу барысының оңтайлы технологиясын таңдауда және өсімдік шикізатын стандарттауда қолданылады.

Зерттеу мақсаты. Үшкіржемісті жиденің шикізатын стандарттау үшін оның технологиялық параметрлерін және жеке сапалық көрсеткіштерін зерттеу.

Материалдар мен әдістер. *Зерттеу объектісі* ретінде 2021 жылдың қыркүйек - қазан айларында Алматы облысынан жинап, дайындалған үшкіржемісті жиденің (*Elaeagnus oxycarpa* L.) жемістері қолданылды.

Зерттеу үшін сынамаларды дайындау. Өсімдік шикізаты табиғи жолмен кептіру арқылы кептірілді. Ұнтақтау дәрежесі шамамен 3 мм. Әр параметрлерді анықтау барысында шикізаттың 3 сериясы қолданылды.

Ылғалдылықты анықтау. Шикізатты тұрақты массаға дейін кептіру арқылы анықталады. Дәрілік шикізаттың сынамасын шамамен 100 мм болатындай ұсақтап, араластырып, салмағы 3-5 г ($\pm 0,01$ г қателікпен өлшенген) болатын екі өлшем алынды. Әр өлшемді алдын-ала дайындалған және қақпақпен бірге өлшенген бюкстарға салып кептіргіш шкафта 100-105 °С дейін кептіреді. Алғашқы өлшеу 3 сағаттан кейін жүргізілуі керек. Кептіру тұрақты массаға дейін жүргізілді. Егер кептіргіште 30 минут кептіруден және 30 минут салқындағаннан кейін келесі екі өлшем арасындағы айырмашылық 0,01 г-дан аспаса, тұрақты массаға қол жеткізілді деп саналады. Шикізаттың ылғалдылығы (W) пайызбен төмендегі формула бойынша есептелді:

$$W = \frac{(m - m_1) * 100}{m};$$

мұндағы, m – шикізаттың кептіруге дейінгі салмағы, граммен; m₁ – шикізаттың кептіргеннен кейінгі салмағы, граммен. Соңғы нәтиже ретінде екі өлшемнің арифметикалық ортасы алынды [4].

Жалпы күлді анықтау. Өсімдік шикізатының күлі деп шикізатты күйдіргеннен кейін және қалдықты тұрақты массаға дейін күйдіргеннен кейін

қалған бейорганикалық заттардың қалдығы. 3-5 г ұсақталған өсімдік материалдарын алдын-ала қыздырылған және дәл өлшенген фарфор ыдысқа салып, шикізатты біркелкі орналастыру. Содан кейін шикізаттың төмен температурада жануы үшін тигельді ақырындап қыздыру. Қалған көмір бөлшектерінде мүмкіндігінше төмен температурада жүргізу керек; көмір толығымен жанғаннан кейін ғана жалынды күшейте түсу керек. Күлдің тигель түбіне немесе бір біріне жабысып қалуының алдын алу мақсатында тұрақты массаға дейін әлсіз температурада (шамамен 500 °С) күйдіреді. Күйдіру аяқталғаннан кейін тигельді эксикаторда салқындатады, сосын өлшейді. Құрғақ шикізаттағы жалпы күлдің пайыздық мөлшері (X) төмендегі формула бойынша есептелді.

$$X = \frac{m_1 * 100 * 100}{m_2 * (100 - W)};$$

мұндағы, m_1 – күлдің салмағы, граммен; m_2 – шикізаттың салмағы, граммен; W- шикізатты кептіру кезіндегі массаның жоғалуы, пайызбен [4].

Тұз қышқылында ерімейтін күлді анықтау. Дәрілік өсімдік шикізатын күйдіргеннен кейін тигельде қалған күлдің қалдығына 15 мл тұз қышқылының 10% ерітіндісін құйып, тигельдің қақпағын жауып су моншасында 10 минут қыздырады. Тигельдегі қоспаға қақпақты шая отырып 5 мл ыстық су қосады. Сұйықтықты күлсіз сүзгімен сүзеді. Қалдықты сүзген сүзгіні тұз қышқылының бейтарап реакциясына дейін ыстық сумен шаяды, кептіреді, содан кейін қызарғанша күйдіреді, эксикаторда суытады және өлшейді. Тұз қышқылында ерімейтін күлдің мөлшерін төмендегі формула бойынша есептейді:

$$X = \frac{(m_1 - m) * 100 * 100}{m_2 * (100 - W)};$$

мұндағы, m -; m_1 – күлдің салмағы, граммен; m_2 – шикізаттың салмағы, граммен; W- шикізатты кептіру кезіндегі массаның жоғалуы, пайызбен [4].

Көлемдік салмағын анықтау әдістемесі. Көлемдік салмағын белгілі бір ылғалдылықтағы ұсақталған шикізаттың ауа толтырылған тесігі, жарықтар мен капиллярларды қамтитын толық көлеміне қатынасы ретінде анықталады.

Көлемдік салмағын есептеу төмендегі формула бойынша жүзеге асырылады, г/см³:

$$d_0 = \frac{P_0}{V_0}$$

мұндағы, d_0 - көлемдік салмағы; P_0 – шикізат салмағы, г; V_0 – шикізаттың алатын көлемі (көлемдер айырмашылығы), см³ [5].

Үйінді салмағын анықтау әдістемесі, г/см³. Ұсақталған шикізатты цилиндрге салып, шикізатты тегістеу үшін ақырындап шайқайды және толық көлемі анықталады. Содан кейін шикізаттың салмағы өлшенеді. Үйінді салмағын есептеу төмендегі формула бойынша жүзеге асырылады:

$$d_H = \frac{P_H}{V_H}$$

мұндағы, d_H - үйінді салмағы, г/см³; P_H – белгілі бір ылғалдылықтағы шикізаттың салмағы, г; V_H – шикізаттың алатын көлемі, см³ [5].

Үлестік салмағын анықтау әдістемесі. Үлестік салмақ – бұл құрғақ ұсақталған шикізат массасының өсімдік шикізатының көлеміне қатынасы. 5,0 г шикізатты (дәл өлшем) сыйымдылығы 100 мл болатын өлшегіш колбаға салып, көлемнің 2/3 су құйып 1,5 – 2 сағат бойы қайнаған су моншасында, араластыра отырып ұстайды. 20 °С-қа дейін салқындағаннан кейін, көлемін сумен колбаның белгісіне дейін жеткізеді.

Үлестік салмағын есептеу төмендегі формула бойынша жүзеге асырылады, г/см³:

$$d_y = \frac{Pd}{P + G - F}$$

мұндағы, d_y - үлестік салмағы; P – құрғақ шикізаттың салмағы, г; G – су құйылған колбаның салмағы, г; F – шикізат және су құйылған колбаның салмағы, г; d – судың тығыздығы, г/см³ [5].

Шикізаттың кеуектілігін анықтау әдістемесі (П_ш). Шикізаттың кеуектілігі өсімдік материалының бөлшектері арасындағы қуыстардың мөлшерімен сипатталады. Ол көлемдік және үйінді салмақтардың айырмашылықтарының көлемдік салмағына қатынасы бойынша анықталады. Кеуектілігін (П_ш) есептеу төмендегі формула бойынша жүзеге асырылады:

$$П_{ш} = \frac{d_0 - d_H}{d_0}$$

мұндағы, d_0 - шикізаттың көлемдік салмағы, г/см³; d_H – шикізаттың үйінді салмағы, г/см³ [5].

Шикізаттың кеуектілігін анықтау әдістемесі (П_с). Кеуектілік шикізат бөлшектеріндегі қуыстардың мөлшерін сипаттайды және үлестік салмағы (тығыздық) мен көлемдік салмақтарының айырмашылықтарының үлестік салмаққа қатынасы бойынша анықталады. Кеуектілігін (П_с) есептеу төмендегі формула бойынша жүзеге асырылады:

$$П_{с} = \frac{d_y - d_0}{d_y}$$

$П_{с}$ – кеуектілігі, г/см³; d_y – шикізаттың үлестік салмағы, г/см³; d_0 – шикізаттың көлемдік салмағы, г/см³ [5].

Шикізат қабатының еркін көлемін анықтау әдістемесі. Қабаттың еркін көлемі (V) шикізат қабатының бірлігіндегі қуыстардың салыстырмалы көлемін сипаттайды (бөлшектердің ішіндегі және олардың арасындағы қуыстар) және үлестік салмағы мен үйінді салмақтарының айырмашылығының үлестік салмаққа қатынасы арқылы анықталады. Шикізат қабатының еркін көлемін есептеу төмендегі формула бойынша жүзеге асырылады:

$$V = \frac{d_y - d_H}{d_y}$$

мұндағы, V – шикізатты көлемі; d_y – шикізаттың үлестік салмағы, г/см³; d_H – шикізаттың үйінді салмағы; г/см³ [5].

Экстрагенттің жұтылу коэффициентін анықтау. Ұсақталған шикізатты 5,0 г, ± 0,01 г дәлдікпен өлшеп, өлшеуіш цилиндрге салып экстрагент (тазартылған су және этил спирті 30%, 50%, 70%, 96%) шикізатты толығымен жабатындай етіп құйып бірнеше сағатқа қалдырады. Содан кейін шикізатты қағаз сүзгі арқылы сүзеді. Сүзгіні басқа өлшеуіш цилиндрге орналастырып, көлемін өлшейді. Экстрагенттің жұтылу коэффициентін есептеу төмендегі формула бойынша жүзеге асырылады:

$$X = \frac{V - V_1}{P}$$

мұндағы, V – шикізатты толық жабатындай құйылған экстрагенттің көлемі, мл; V_1 – шикізатқа сіңгеннен кейінгі экстрагенттің көлемі, мл; P – шикізаттың салмағы, г. [5].

Экстрактивті заттардың шығу көрсеткішін анықтау әдістемесі. Экстрактивті заттар шикізаттан тазартылған су және 30%, 50%, 70%, 96% этил спиртімен алынды. Диаметрі 1 мм тесіктері бар електен өткізілген шикізатты шамамен 1,0 г (дәл өлшеу) өлшеп, сыйымдылығы 200-250 мл конустық колбаға салып, үстіне 50 мл еріткіш құйып, колбаны тығынмен жауып, өлшейді (0,01 г дәлдікпен) және бір сағатқа қалдырады. Содан кейін колбаны кері тоназытқышқа жалғап, су моншасында 2 сағат бойы ақырындап қайнатады. Салқындатып, колбаны қайтадан алдыңғы тығынмен жауып, өлшейді, массадағы шығынды экстрагентпен толтырады. Колбаның ішіндегісін жақсылап араластырып, қағаз сүзгімен сыйымдылығы 150-200 мл колбаға сүзеді. Пипеткамен 25 мл сүзіндіні алып, 100-105 °С температурада тұрақты массаға дейін алдын ала кептірілген және дәл өлшенген диаметрі 7-9 см фарфор табақшасына құйып, су моншасында кептіреді. Құрғақ қалдығы бар фарфор табақшаны 100-105 °С температурада тұрақты массаға дейін кептіріп, содан кейін 30 минут салқындатып, өлшейді.

$$X = \frac{m * 200 * 100}{m_1 * (100 - W)}$$

мұндағы, m – құрғақ қалдықтың салмағы, г; m_1 – шикізаттың салмағы, г; W - шикізатты кептіру кезіндегі массаның жоғалуы, пайызбен [4].

Зерттеу нәтижелері. Үшкіржемісті жиденің жемістерінің технологиялық параметрлерінің және жеке сапа көрсеткіштерінің нәтижелері 1 және 4-кестелерде көрсетілген.

Кесте 1 – Үшкіржемісті жиденің жемістерінің технологиялық параметрлерінің көрсеткіштері

Көрсеткіштер	1 серия	2 серия	3 серия	Орташа мәні
--------------	---------	---------	---------	-------------

Үлестік салмағы (d_v), г/см ³	1,634	1,579	1,575	1,596±0,03
Үйінді салмағы (d_n), г/см ³	0,172	0,172	0,179	0,174±0,003
Көлемдік салмағы (d_0), г/см ³	0,556	0,667	0,667	0,63±0,05
Кеуектілігі (Π_c), г/см ³	0,660	0,578	0,577	0,605±0,04
Кеуектілігі ($\Pi_ж$), г/см ³	0,691	0,742	0,732	0,722±0,02
Шикізат қабатының еркін көлемі (V), г/см ³	0,895	0,891	0,886	0,891±0,004

Үшкіржемісті жиденің жемістерінің технологиялық параметрлерін зерттеу барысында үлестік салмағы, көлемдік салмағы, үйінді салмағы, кеуектілігі, шикізат қабатының еркін көлеміне 3 сериядан зерттеу жасалып, орташа мәндері анықталды.

Кесте 2 – Үшкіржемісті жиденің жемісінің жеке сапа көрсеткіштері

Көрсеткіштер	1 серия	2 серия	3 серия	Орташа мәні	Ұсынылған қалыпты көрсеткіш
Ылғалдылығы, %	9,4	9,5	9,4	9,4 ±0,05	10,0
Жалпы күл, %	17,1	16,8	17,1	17,0±0,14	18,0
Тұз қышқылында ерімейтін күл, %	16,4	16,1	16,4	16,3±0,14	17,0

Жоғарыдағы кестеде Үшкіржемісті жиденің жемісінің жеке сапа көрсеткіштері анықталды. Ылғалдылығы 9,4, жалпы күл 17,0 және тұз қышқылында ерімейтін күлдің мөлшері 16,3 екендігі анықталды.

Кесте 3 – Экстрагентті жұту коэффициенті

Экстрагент	Экстрагентті жұту коэффициенті, мл/г			
	1 серия	2 серия	3 серия	Орташа мәні
Тазартылған су	2,3	2,6	2,6	2,5±0,1
30% этил спирті	2,8	2,8	2,8	2,8±0,0
50% этил спирті	3,1	2,8	3,2	3,0±0,2
70% этил спирті	3,4	3,4	3,2	3,3±0,1
96% этил спирті	2,2	2,2	2,2	2,2±0,0

Кестеден экстрагентті жұту коэффициентін анықтау барысында 50% - және 70 % этил спиртінің жұтылуының жоғары болғандығын көруімізге болады.

Кесте 4 – экстрактивті заттардың көрсеткіші

Экстрагент	Экстрактивті заттардың көрсеткіші, %			
	1 серия	2 серия	3 серия	Орташа мәні
Тазартылған су	79,9	78,7	79,2	79,3±0,5
30% этил спирті	79,5	75,1	78,7	77,8±1,9
50% этил спирті	82,5	80,6	81,8	81,6±0,8
70% этил спирті	82,3	83,0	81,9	82,4±0,5
96% этил спирті	73,5	72,6	74,1	73,4±0,6

Экстрактивті заттардың көрсеткішін анықтау нәтижесі бойынша 50% және 70% этил спиртіндегі экстрактивті заттардың көрсеткіші жоғары болғандығы анықталды. 50% этил спиртіндегі экстрактивті заттардың

көрсеткіші 81,6%, ал 70% этил спиртіндегі экстрактивті заттардың көрсеткіші 82,4% болды.

Қорытынды. Үшкіржемісті жиденің жемісінің технологиялық параметрлері: үлестік салмағы - 1,596 г/см³, үйінді салмағы – 0,174 г/см³, көлемдік салмағы – 0,63 г/см³, кеуектілігі $P_{ж}$ – 0,722 г/см³, кеуектілігі $P_{с}$ – 0,605 г/см³, шикізат қабатының еркін көлемі – 0,891 г/см³ анықталды. Экстрагентті жұту коэффициенті мен экстрактивті заттардың шығу көрсеткіші бойынша 50% және 70% этил спиртіндегі мәндері жоғары мәндерді көрсетті. Ал жеке сапа көрсеткіштері бойынша ылғалдылық - 9,4%, жалпы күл – 17,0% және тұз қышқылында ерімейтін күл – 16,3% болды.. Алынған мәліметтер экстракт алу барысында оңтайлы технологияны таңдауда және шикізатты стандарттау кезінде қолданылады.

Мүдделер қактығысы.

Мәлімделген жоқ.

Авторлардың үлесі.

Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

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

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

Қаржыландыру жүргізілмеді.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Витковский В.Л. Плодовые растения мира. – Санкт-Петербург: «Лань», 2003. – Б.242-244.

Vitkovskii V.L. Plodovye rasteniya mira. – Sankt-Peterbúrg: «Lan», 2003. – B. 242-244.

2 Грудзинская Л.М. Гемеджиева Н. Г. Нелина Н. В. Каржаубекова Ж.Ж. Аннотированный список лекарственных растений Казахстана: справочное издание: – Алматы, 2014. – 200 б.

Grýdzinskaiа L.M. Gemedjjeva N. G. Nelina N. V. Karjaýbekova J.J. Annotirovannuy spískok lekarstvennyh rastenii Kazahstana: spravochnoe izdanie: – Almaty, 2014. – 200 b.

3 Сальникова Н. А., Цибилова А. А., Шур Ю. В. Перспективы применения растений рода *Elaeagnus* в фармацевтической и пищевой промышленности // Бюллетень науки и практики. – 2018. – Т. 4, №12. – Б. 134-147.

Salnikova N. A., Sibizova A. A., Shýr Iý. V. Perspektivy primeneniya rastenii roda *Elaeagnus* v farmasevticheskoi i pishevoi promyshlennosti // Búleten naýki i praktiki. – 2018. – T. 4, №12. – B. 134-147.

4 Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы. – Алматы: “Жібек Жолы” баспа үйі, 2008. – Т.1. – 592 б.

Qazaqstan Respýblikasynyń Memlekettik Farmakopeiasy. – Almaty: "Jibek Joly" baspa úi, 2008. – T.1. – 592 b.

5 Чуешов В. И. Чернов М. Ю. Хохлова Л. М. и др. Промышленная технология лекарств: Учебник: в 2 т. / под ред. Проф. В. И. Чуешова. – Харьков: МТК-Книга, 2002. –Т. 2. – 716 с.

5 Chuyeshov V. I. Chernov M. YU. Khokhlova L. M. i dr. Promyshlennaya tekhnologiya lekarstv: Uchebnik: v 2 t. / pod red. Prof. V. I. Chuyeshova. – Khar'kov: MTK-Kniga, 2002. –T. 2. – 716 s.

Поступил в редакцию: 19.08.2022.

Принято к публикации: 01.11.2022.

Сведения об авторах

@Ф. Б. Ураз - ORCID - 0000-0002-3899-5934, магистрант 2 курса специальности 7М07201 «Технология фармацевтического производства» кафедра инженерных дисциплин и надлежащих практик НАО «Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», Казахстан, г. Алматы

К. К. Кожанова - ORCID 0000-0003-1512-6442, к. фарм. н., асс. проф., Заведующий кафедрой инженерных дисциплин и надлежащих практик, НАО «Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», Казахстан, г. Алматы

Г. М. Кадырбаева - ORCID – 0000 – 0001 – 6929 - 7410 , магистр медицинских наук по специальности «Фармация», Лектор, НАО «Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», Казахстан, г. Алматы

Ш. М. Құрманалиева - ORCID – 0000-0002-9490-0071, лектор кафедры инженерных дисциплин и надлежащих практик, НАО «Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», Казахстан, г. Алматы

Ф. Б. УРАЗ , К. К. КОЖАНОВА , Г. М. КАДЫРБАЕВА ,
Ш. М. ҚҰРМАНАЛИЕВА 

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова

ИЗУЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ЛОХА ОСТРОПЛОДНОГО (*ELAEAGNUS OXYCARPA* L.)

Резюме. В статье приведены результаты изучения фармацевтико-технологических параметров плодов лоха остроплодного (*Elaeagnus oxycarpa* L.), собранные в Алматинской области. Для достижения оптимальных условий технологии получения лекарственных растительных препаратов путем планирования процесса экстракции были изучены следующие технологические параметры: насыпная, удельная, объемная масса, порозность, пористость, свободный объем слоя, содержание экстрактивных веществ и коэффициент поглощения экстрагента. Проведены фармакогностические испытания и определены содержание влаги, общей золы и золы нерастворимой в 10% растворе кислоте хлороводородной. Полученные данные будут использованы при стандартизации сырья.

Ключевые слова: Лох остроплодный, *Elaeagnus oxycarpa*, растительное сырье, фармацевтико-технологические параметры.

F.B.URAZ , K.K. KOZHANOVA , G.M. KADYRBAEVA ,
SH.M. KURMANALIEVA 

THE STUDY OF THE TECHNOLOGICAL PARAMETERS OF PLANT RAW MATERIALS OF THE *ELAEAGNUS OXYCARPA L.*

Summary. The article presents the results of studying the pharmaceutical and technological parameters of the fruits of the *Elaeagnus oxycarpa L.* collected in the Almaty region. In order to achieve optimal conditions for the technology of obtaining medicinal herbal preparations by planning the extraction process, the following technological parameters were studied: bulk, specific, bulk mass, porosity, porosity, free volume of the layer, the content of extractives and the extractant absorption coefficient. Pharmacognostic tests were carried out and the moisture content, total ash and ash insoluble in 10% hydrochloric acid solution were determined. The data obtained will be used in the standardization of raw materials.

Key words: *Elaeagnus oxycarpa L.*, plant material, pharmaceuticals-technological parameters.

УДК: 616.9-053.13:616-053.2-036.1

DOI 10.53065/o7649-0935-9440-p

К.К. УРСТЕМОВА ¹, Н.С. БОЖБАНБАЕВА ^{1,2}¹ НАО «Казахский национальный медицинский университет им.С.Д.Асфендиярова»² ГКП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии»

СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Аннотация. В данной статье представлен клинический случай врожденной пневмонии у доношенного новорожденного ребенка, родившегося в условиях родовспомогательного учреждения 3 уровня. С рождения у ребенка манифестировала острая дыхательная недостаточность, генез которой было сложно дифференцировать клиницистам. Молниеносное течение респираторной патологии способствовало летальному исходу в первые сутки жизни ребенка. Анамнестические и лабораторные данные у матери, результаты рентгенографии органов грудной клетки позволяют предполагать у ребенка врожденную пневмонию специфической (коронавирусной) этиологии.

Ключевые слова: коронавирус SARS-CoV-2, новорожденный, внутриутробная инфекция, врожденная пневмония.

Введение. Врожденная пневмония - это заболевание, которое встречается у новорожденных и может быть причиной ранней неонатальной смертности. Заболеваемость пневмонией составляет около 1% среди доношенных и около 10% среди недоношенных детей [1, 2]. Этиология пневмонии может быть разнообразная - вирусная инфекция, бактериальная инфекция, паразиты и другие. Среди вирусных инфекций чаще определяются цитомегаловирусная, герпетическая инфекции, краснуха. В связи с пандемией по коронавирусной инфекцией, в литературе опубликованы сообщения о влиянии SARS-CoV-2 на беременных женщин и детей грудного возраста [3-11]. В исследованиях авторов сообщается о том, что перинатальная ковид-инфекция может быть, как причина острого респираторного дистресс синдрома, пневмонии и смертности у новорожденных детей [12,13,14].

Клиника врожденной пневмонии проявляется в первые 72 часа жизни новорожденного. При этом у детей при внутриутробной (антенатальной) пневмонии с первых часов жизни могут отмечаться симптомы дыхательной

недостаточности. Неонатальная и педиатрическая практика показывает, что коронавирусной инфекцией могут болеть дети всех возрастов, а у новорожденных присутствует риск развития тяжелой формы заболевания. В настоящее время практические врачи в повседневной деятельности сталкиваются с новорожденными детьми, имеющих органную патологию с рождения (респираторную, кардиальную, церебральную патологию и др.), матери которых перенесли во время беременности инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

Приводим опыт ведения новорожденного ребенка с молниеносным течением пневмонии с неблагоприятным исходом, представившего сложности в генезе диагностики патологического процесса в органах дыхания. В данной статье мы еще раз напоминаем практическим врачам о ценности анамнестических данных, о необходимости комплексного обследования новорожденного с врожденной пневмонией (лабораторно-инструментальные исследования), среди которых следует акцентировать внимание на перенесенные матерью эпизоды острых вирусных инфекций, в том числе и коронавирусной инфекции с учетом эпидемиологической ситуации.

В медицинской организации ГКП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии» г. Алматы родился доношенный ребенок, у которого после рождения отмечалась дыхательная недостаточность с быстрым прогрессированием.

Из анамнеза. Ребенок рожден от 1 беременности, 1 родов. Матери 19 лет. На диспансерном учете в женской консультации мама с 12 недель беременности. Течение беременности: в сроке гестации 21 неделя + 2 дня по данным УЗИ выявлено, что при 4-х камерном срезе сердца нет четкой визуализации межжелудочковой перегородки в мембранозной части на расстоянии 1,5 мм. В сроке гестации 22 недели мама перенесла острую инфекцию в виде ринита беременных. Лечилась амбулаторно. В сроке гестации 33 недели появились жалобы на боли в эпигастральной области в течении 2-х дней, стул черного цвета, рвота до 3-х раз в день. Диагноз: «Беременность 33 недели. Желудочное кровотечение? Язвенная болезнь?» Рекомендовано консультация гастроэнтеролога, терапевта. Консультирована гастроэнтерологом. Заключение: «Хронический гастрит». Женщина также осмотрена урологом. Заключение: «Хронический пиелонефрит в фазе латентного воспаления». Назначены: дорамидин, лацидофилл, уростин, бактериальный посев и общий анализ мочи. Роды путем операции кесарева сечения в связи с угрожающим состоянием плода в 39 недель+4 дня. Оценка по шкале Апгар 5/7 баллов, вес при рождении 3064 гр., рост 52 см. Околоплодные воды светло-зеленые.

Эпидемиологический анамнез матери. За последние 6 месяцев за пределы РК не выезжала. Контакт с инфекционными заболеваниями отрицает. Материально-жилищные условия удовлетворительные.

Эпидемиологическое окружение чистое, контакты с инфекционными и лихорадящими больными, животными отрицает. Результат анализа на SARS-CoV-2 методом ПЦР отрицательный.

Общий анализ пребывания в стационаре. Состояние на момент рождения тяжелое за счет перенесенной умеренной асфиксии. Дыхание при рождении нерегулярное, тонус мышц снижен, ЧСС 110 ударов в минуту. В операционном блоке оказана первичная реанимационная помощь: проведена тактильная стимуляция, санация верхних дыхательных путей, вентиляция легких мешком Амбу. К концу первой минуты жизни показатель сатурации – 62%, ЧСС – 128 в мин, дыхание нерегулярное. Показатель сатурации на 5-й минуте – 65%, сердцебиение 135 в минуту, дыхание регулярное, переведен на диффузную подачу увлажненного теплого кислорода.

На 20-й минуте жизни состояние ребенка с отрицательной динамикой за счет нарастания респираторных нарушений с дыхательной недостаточностью 2 степени, цвет кожных покровов с нарастающим цианозом, акроцианоз, втяжение межреберий и нижней трети апертуры грудины, экспираторный стон. Продолжены меры реанимации: начаты пролонгированные вдохи при помощи Т-системы с параметрами: FiO₂ 0,5, MAP 6,0 см.вод.ст., Flow 8 л/ минуту, Ti 0,3 сек. На 20-й минуте жизни ЧСС 124 уд. в мин. ЧД 63 в мин. Sat – 62-70%. Под прямой ларингоскопией проведена санация верхних дыхательных путей, интубация трахеи эндотрахеальной трубкой №3,5, ИВЛ Т-системой.

На 25-й минуте жизни показатель сатурации – 42%, ЧСС – 155 в мин. Кожные покровы цианотичные. Поставлен желудочный зонд. Далее ребенок в условиях транспортного кувеза с фракцией кислорода 100% переведен в ОРИТ новорожденных. В отделении ребенок уложен на открытую реанимационную систему. Измерена температура тела – 34,5 °С. Начата аппаратная ИВЛ в режиме CMV/P: FiO₂ 1,0, PIP 21 см.вод.ст., PEEP 5 см.вод.ст., ЧД 50 в мин., Ti = 0,4 сек. Сознание – ступор. Объем спонтанных движений резко снижен. Выраженная мышечная гипо-атония, адинамия, гипо-аревлексия. Б. Р. 1,0 x1,0 см, не напряжен. Кости черепа плотные. Реакция зрачков на свет присутствует. Корнеальные рефлексы сохранены. Кожные покровы цианотичные, конечности прохладные, экхимозы в области лица, шеи, передней брюшной стенки. Подкожно-жировая клетчатка развита соответственно гестационному сроку, равномерно распределена. Видимые слизистые бледно-цианотичные, влажные, чистые. Грудная клетка эмфизематозно вздута, симметрично участвует в аппаратном дыхании. С аппаратом синхронизирует. Аускультативно дыхание аппаратное, ослабленное, по всем полям легких выслушиваются влажные разнокалиберные крепитирующие хрипы. Тоны сердца приглушенные, ритм правильный, патологические шумы не выслушиваются. ЧСС – 126 в мин. Гемодинамика нестабильная. АД – 49/33(36) мм.рт.ст. Живот мягкий, доступен поверхностной и глубокой пальпации. Печень + 1,0 см, из-под края

правой реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Пуповина в скобе. КОС в16:13 (при поступлении) – декомпенсированный выраженный смешанный лактат ацидоз, выраженная гиперкапния, гипоксемия (рН 6,896, рСО₂ 93,1, рО₂ 14,6 Ве -14,2, лактат 12,0, глюкоза 7,7, Нв 202г/ л). Параметры аппарата изменены: режим НФО по параметрам FiO₂- 100%, частота НФО – 13 Гц, РАW – 17 мбар, Дельта Р – 23 ммбар. Оксигенация не достаточная. Sat – 55-60%.

Выставлен предварительный диагноз: Основной: (P23.8) Врожденная пневмония, вызванная другими возбудителями Сопутствующий: (P24.1) Неонатальная аспирация амниотической жидкости и слизи? (Q33.9) Врожденная аномалия легкого неуточненная? (Q24.9) Врожденный порок сердца неуточненный?

В связи с высоким риском реализации ранней неонатальной инфекции, назначена стартовая антибактериальная терапия: ампициллин из расчета 50 мг/кг с интервалом 12 часов + гентамицин из расчета 4,0 мг/кг с интервалом 24 часа. Учитывая нестабильную гемодинамику, подключена инфузия 4% дофамина. Беря во внимание крайне тяжелое состояние ребенка, выраженные симптомы дыхательной недостаточности, кислородозависимость, в асептических условиях эндотрахеально введен экзогенный сурфактант «Куросурф». Однако несмотря на проводимую интенсивную терапию, состояние ребенка прогрессивно ухудшается за счет нарастающей острой сердечно-сосудистой и легочной недостаточности до III степени, выраженных гемодинамических и микроциркуляторных нарушений, комы и нарастающих симптомов интоксикации. АД – не определяется. Ребенок умер, прожив 00 суток 08 часов 43 минут.

Проведены лабораторно-инструментальные исследования: ОАК на анализаторе (через 6 часов после рождения) Гемоглобин - 159 г/л; Гематокрит - 48,5%; Эритроциты - $4,11 \cdot 10^{12}/л$; Лейкоциты - 33,3 Ery/uL; Тромбоциты - $215 \cdot 10^9/л$; Лимфоциты - 46,9%; Лимфоциты (абс.) - $15,6 \cdot 10^9/л$; Гранулоциты (абс.) - $12,6 \cdot 10^9/л$; Гранулоциты (%) - 37,900%; Палочкоядерные - 4%; Сегментоядерные -76%; Моноциты - 9%; Лимфоциты -11 %. Заключение: лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. КОС (в динамике через 4 часа после рождения в 19:57)– декомпенсированный выраженный смешанный лактат ацидоз, выраженная гиперкапния, гипоксемия (рН 6,793, рСО₂ 82,3, рО₂ 11,9 Ве - 20,2, лактат 17,0, глюкоза 11,3, Нв 178 г/л).

При обследовании сыворотки крови матери методом электрохемилюминисценции, выявлены суммарные антитела к коронавирусу SARS-CoV-2 – 7,94 COI при референсном интервале меньше 1 COI (**результат получен после смерти ребенка**). Также у матери были обнаружены антицитомегаловирусные IgG антитела в титре 500 МЕ/мл при референсном интервале 0-0,50 (**результат получен после смерти ребенка**). К сожалению, ребенка не удалось обследовать на SARS-CoV-2.

Рентгенография обзорная органов грудной клетки (1 проекция) (при переводе в ОРИТН в 16:20) Заключение: РДС 2 степени. ДН. ВУП (рисунок 1).

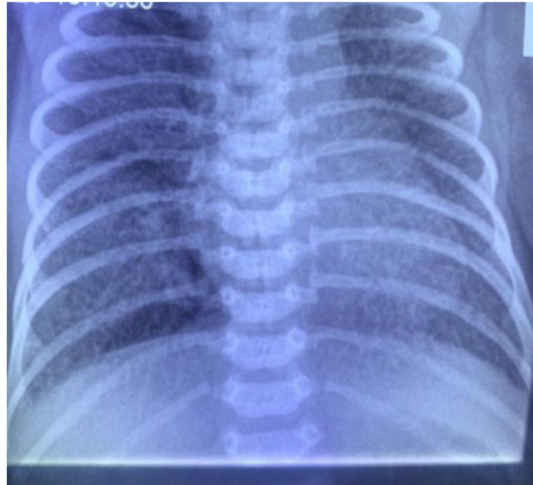


Рисунок 1 - Данные за РДС 2 степени, врожденную пневмонию

Рентгенография обзорная органов грудной клетки (1 проекция) (через 6 часов после рождения в 22:08) Заключение: Двухсторонняя бронхопневмония. Интерстициальный отек легких (рисунок 2).

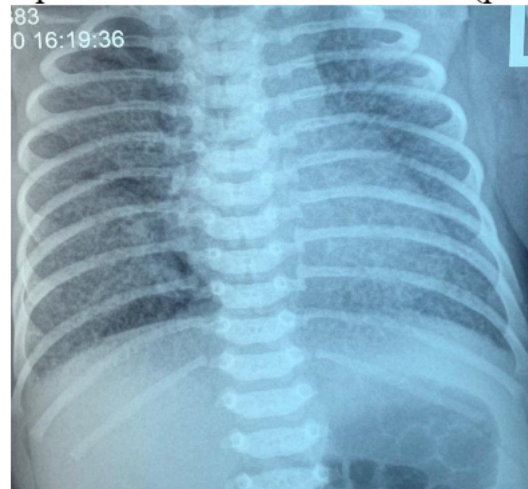


Рисунок 2 - Двухсторонняя бронхопневмония. Интерстициальный отек легких.

На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных выставлен в посмертном диагнозе основным заболеванием «Врожденная пневмония». В данном случае у ребенка, рожденного от матери с факторами высокого риска внутриутробного инфицирования, имела место тяжелая пневмония врожденного генеза, осложненная интерстициальным отеком легких.

На основании анализа течения беременности у матери (трёхкратно отмечались эпизоды острого инфекционного синдрома во втором и третьем триместрах беременности – острый ринит, острая желудочно-кишечная

дисфункция, острая инфекция мочевыводящих путей) можно думать об имевшем место врожденной инфекции. Учитывая детектированные специфические антитела к SARS-CoV-2 и высокий титр антицитомегаловирусных антител класса G, не исключается специфическое повреждение органов дыхания микствирусной инфекцией.

В данном случае манифестация клинических признаков инфекционного процесса имела место через двадцать минут жизни после рождения, когда начал функционировать малый круг кровообращения и газообмен в легких. Это проявилось острой дыхательной недостаточностью, которая прогрессивно нарастала на глазах у врачей.

Из анамнестических, клинико-лабораторно-инструментальных признаков острого осложненного течения врожденной пневмонии в данном случае присутствовали:

- наличие острой инфекции у матери;
- слабо-зеленые околоплодные воды;
- манифестация клинических признаков в первые часы жизни;
- симптомы дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности;
- КОС - выраженные метаболические нарушения;
- наличие интерстициального отека легких по данным рентгенограммы органов грудной клетки;
- прогрессивное ухудшение состояния в первые часы жизни, развитие полиорганной недостаточности;
- детекция суммарных антиковидных антител и специфических антицитомегаловирусных антител G у матери в высоком титре.

Сложно было дифференцировать врачам неонатологам патологический процесс в органах дыхания в связи с тем, что состояние ребенка прогрессивно ухудшалось и на первый план выступали клинические проявления острого респираторного дистресс синдрома. Для подтверждения диагноза пневмонии и уточнения этиологии необходимы бактериологические посевы крови с определением чувствительности к антибиотикам, содержимого дыхательных путей, исследование на TORCH-инфекции методами ИФА и ПЦР крови, но эти исследования, к сожалению, не удалось провести в связи с крайне тяжелым состоянием ребенка.

Нельзя забывать и гистологическое исследование плаценты, результаты которого могут подтвердить внутриутробный инфекционный процесс.

Заключение. В заключении следует отметить, что для выявления генеза респираторных нарушений необходимо обследовать новорожденных на наличие антиSARS-CoV-2, матери которых во время беременности перенесли коронавирусную инфекцию от бессимптомного носительства до коронавирусной пневмонии. Также необходимо исключить и другие врожденные вирусные и бактериальные инфекции.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

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

Финансирование – не проводилось.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Гребенников В.А., Ионов О.М., Мостовой А.В., Овсянников Д.Ю. и др. Дыхательные расстройства // Неонатология: национальное руководство под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2009. - С. 246–292.
Grebennikov V.A., Ionov O.M., Mostovoj A.V., Ovsyannikov D.YU. i dr. Dyhatel'nye rasstrojstva // Neonatologiya: nacional'noe rukovodstvo pod red. N.N. Volodina. M.: GEOTAR-Media. - 2009. - S. 246–292.
- 2 Зубков В.В., Байбарина Е.Н., Рюмина И.И., Дегтярев Д.Н. Диагностическая значимость признаков пневмонии у новорожденных детей // Акуш. и гин. - 2012. - № 7. - С. 68–73.
Zubkov V.V., Bajbarina E.N., Ryumina I.I., Degtyarev D.N. Diagnosticheskaya znachimost' priznakov pnevmonii u novorozhdennyh detej // Akush. i gin. - 2012. - № 7. - S. 68–73.
- 3 Enders K.O. Ng, David S. Hui, K.C. Allen Chan, Emily C.W. Hung, Rossa W.K. Chiu, Alan Wu Nelson Lee, et al. Quantitative analysis and prognostic implication of SARS coronavirus RNA in the plasma and serum of patients with severe acute respiratory syndrome // Clin. Chem. - 2003 - №49 (12) – P. 1976-80.
- 4 Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens // JAMA. – 2020. - №12. - P. 1843-1844.
- 5 Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. - 2020. - № 395 (10223). – P.497-506.
- 6 Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 // Nature. - 2020. - № 581(7809). - P. 465-469.
- 7 Chan JF, Yip CC, To KK, Tang TH, Wong SC, Leung KH, Fung AY, Ng AC, Zou Z, Tsoi HW, Choi GK, Tam AR, Cheng VC, Chan KH, Tsang OT, Yuen KY. Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens // J Clin Microbiol. - 2020. - №58(5). - e00310-20.
- 8 Chan JF, Yip CC, To KK, Tang TH, Wong SC, Leung KH, Fung AY, Ng AC, Zou Z, Tsoi HW, Choi GK, Tam AR, Cheng VC, Chan KH, Tsang OT, Yuen KY. Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens // J Clin Microbiol. - 2020. - №58(5). - e00310-20.
- 9 Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, Péré H, Charbit B, Bondet V, Chenevier-Gobeaux C, Breillat P, Carlier N, Gauzit R, Morbieu C, Pène F, Marin N, Roche N, Szwebel TA, Merklings SH, Treluyer JM, Veyer D, Mouthon L, Blanc C, Tharaux PL, Rozenberg F, Fischer A, Duffy D, Rieux-Laucat F, Kernéis S, Terrier B. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients // Science. - 2020. - №369 (6504). - P. 718-724.
- 10 Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, Guo D, Hu W, Yang J, Tang Z, Wu H, Lin Y, Zhang M, Zhang Q, Shi M, Liu Y, Zhou Y, Lan K, Chen Y. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients // Emerg Microbes Infect. - 2020. - №9 (1). – P.761-770.

11 Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, Xie Y, Zhang R, Jiang S, Lu L. RETRACTED ARTICLE: SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion // Cell Mol Immunol. - 2020. - № 7. – P. 1–3.

12 Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X. A Case of 2019 Novel Coronavirus in a Pregnant Woman With Preterm Delivery // Clin Infect Dis. - 2020. - №71 (15). – P. 844-846.

13 Щеголев А.И., Туманова У.Н., Фролова О.Г. Региональные особенности мертворождаемости в Российской Федерации // Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы и экспертной практики в региональных бюро судебно-медицинской экспертизы на современном этапе. Рязань. - 2013. - С. 163–169.

Shegolev A.I., Tumanova U.N., Frolova O.G. Regional'nye osobennosti mertvorozhdaemosti v Rossijskoj Federacii // Aktual'nye voprosy sudebno-medicinskoj ekspertizy i ekspertnoj praktiki v regional'nyh byuro sudebno-medicinskoj ekspertizy na sovremennom etape. Ryazan'. - 2013. - S. 163–169.

14 Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 // N Engl J Med. - 2020. - №382 (8). - P. 727-733.

Поступил в редакцию: 06.07.2022.

Принято к публикации: 10.11.2022.

Сведения об авторах

@Урстемова Камшат Кабылбековна - <https://orcid.org/0000-0002-8119-5967>. Ph.D докторант 3 года обучения, НАО «Казахский Национальный Медицинский университет им.С.Д. Асфендиярова», urstemova_k@mail.ru

Божбанбаева Нишангуль Сейтбековна – <https://orcid.org/0000-0002-7487-2472>, д.м.н., профессор, заведующая кафедр неонатологии НАО «Казахский Национальный Медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», nishan71.1@mail.ru.

К.К. УРСТЕМОВА ¹, Н. С. БОЖБАНБАЕВА ^{1,2}

¹ "Қазақ ұлттық медицина университеті С. Ж. Асфендиярова" ҒАҚ

² "Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы" ШЖҚ МҚК

ЖАҢА ТУҒАН НӘРЕСТЕДЕ ТУА БІТКЕН ЕРЕКШЕ ЭТИОЛОГИЯЛЫ ПНЕВМОНИЯ ЖАҒДАЙЫ (ПРАКТИКАДАН КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ)

Түйін. Бұл мақалада 3 денгейлі босандыру мекемесінде туылған толық туылған нәрестедегі туа біткен пневмонияның клиникалық жағдайы келтірілген. Бала туылғаннан бастап Жедел тыныс жетіспеушілігі пайда болды, оның генезисін клиниктерге ажырату қиын болды. Тыныс алу патологиясының найзағай жылдамдығы баланың өмірінің алғашқы күндерінде өлімге әкелді. Анадаяғы анамнестикалық және зертханалық мәліметтер, кеуде қуысының рентгенографиясының нәтижелері балада ерекше (коронавирустық) этиологияның туа біткен пневмониясын болжауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: SARS-CoV-2 коронавирусы, жаңа туған нәресте, құрсақішілік инфекция, туа біткен пневмония.

К.К. URSTEMOVA ¹, N.S. BOZHBANBAYEVA ^{1,2}

¹ Asfendiyarov Kazakh National Medical University

² State enterprise on the right of economic management "Center of Perinatology and pediatric cardiac Surgery"

A CASE OF CONGENITAL PNEUMONIA OF A SPECIFIC
ETIOLOGY IN A NEWBORN CHILD
(CLINICAL CASE FROM PRACTICE)

Abstract. This article presents a clinical case of congenital pneumonia in a full-term newborn baby born in a level 3 maternity hospital. From birth, the child manifested acute respiratory failure, the genesis of which was difficult for clinicians to differentiate. The lightning-fast course of respiratory pathology contributed to the fatal outcome in the first day of the child's life. Anamnestic and laboratory data from the mother, the results of chest X-rays suggest that the child has congenital pneumonia of a specific (coronavirus) etiology.

Key words: SARS-CoV-2 coronavirus, newborn, intrauterine infection, congenital pneumonia.

УДК: 615.4:581.13

DOI 10.53065/e3691-1339-6165-q

А.Е. ХАМИТОВА , Д.А. БЕРИЛЛО 

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы

IN SILICO ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И ТОКСИЧНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗИДОВ ПИПЕРИДИНА И МОРФОЛИНА

Аннотация. Несмотря на многообразие существующих на фармацевтическом рынке синтетических лекарственных препаратов, поиск новых источников биологически активных соединений (БАС) для производства более эффективных и безопасных лекарственных средств (ЛС) остается актуальной. Путь от создания молекулы до лекарственного препарата очень продолжительный, и может быть прерван на любом этапе из-за недостаточной эффективности или выявленных побочных эффектов. Предварительная оценка фармакокинетических и фармакодинамических показателей, биологической активности на начальном этапе разработки ЛС намного снижают риски. Прогноз токсичности *in silico* помогает дополнить существующие методы токсичности *in vitro* для определения токсических эффектов химических веществ, тем самым сводя к минимуму время, необходимость испытаний на животных и связанные с этим затраты. В этом исследовании использовались различные программы для предварительного анализа *in silico* биологической активности, фармакокинетических характеристик и токсичности 25 производных гидразидов N-пиперидил пропановой кислоты, N-морфолил пропановой кислоты, N¹-метил-N-пиперазил уксусной кислоты, N-пиперазил уксусной кислоты и др.. Изучение *in silico* с помощью программных пакетов позволило заранее узнать их биологическую активность, фармакокинетические характеристики и токсичность. Программа ProTox-II с небольшим значением точности прогноза (67,4%) показала, что соединения относятся к III, IV и V классу токсичности. Соединения 4-диметиламинобензилиденгидразид α-метил-N-пиперидил пропановой кислоты, бензилиден гидразид α-метил-N-пиперидил пропановой кислоты, бензилиден гидразид α-метил - N-морфолил пропановой кислоты, N¹-(бут-2-енилиден) гидразида α-метил-β-(N-пиперидил)-пропановой кислоты, N¹-(цикло-гексилиден)гидразид α-метил-β-(N-пиперидил)пропановой кислоты, N¹-(1,2,5-триметилпиперидил-4-иден)гидразид α-метил-β-(N-пиперидил)пропановой кислоты проникают через гематоэнцефалический барьер, не являются субстратом для

гликопротеина Р. Это приводит к медленной экскреции и накоплению данных веществ в организме, что требует рассмотрения химической структуры или использования другого ароматического бензальдегида для получения БАС.

Ключевые слова: ADME, PASS, всасывание, распределение, метаболизм, экскреция, токсичность

Введение. Разработка новой фармацевтической субстанции это очень сложный, дорогой и длительный процесс, который обычно стоит 2,6 миллиарда долларов США и занимает в среднем 12 лет [1]. Большинству разработанных лекарственных препаратов (ЛП) не удается получить одобрение на поздних фазах клинических испытаний из-за неожиданных побочных эффектов и проблем с токсичностью. Поэтому в последнее время отмечается снижение количества новых препаратов на рынке из-за неудач на разных фазах клинических испытаний [2]. С развитием технологии, стало возможным предварительно оценить с помощью различных компьютерных программ физико-химические, фармакокинетические свойства будущих соединений. Использование таких программ намного сокращает время и финансовые затраты на разработку нового лекарственного препарата.

На сегодняшний день используемые различные компьютерные программы, помогают заранее предсказать биологическую активность, токсичность, взаимодействие с белками крови, липофильность, всасываемость через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Открытие и оптимизация терапевтических агентов с желаемыми фармакодинамическими, фармакокинетическими и токсикологическими свойствами являются ключевым направлением при разработке лекарств. Для развития этих параметров разработаны и усовершенствованы вычислительные методы прогнозирования свойств всасывания, распределения, метаболизма и выделения соединений (ADME - absorption, distribution, metabolism and excretion) [3]. Алгоритмы машинного обучения можно использовать на всех этапах процесса открытия лекарств: для поиска нового применения лекарств, прогнозирования взаимодействия лекарств с белками, определения эффективности лекарств, обеспечения биомаркеров безопасности и оптимизации биологической активности молекул [4]. Определение токсичности БАС - это один из основных этапов разработки лекарств. Животные модели (мыши, крысы, кролики, рыбы и более крупные животные) уже давно используются для тестирования различных типов токсичности. Однако испытания на животных *in vivo* ограничены временем, этическими соображениями и финансовым бременем. Вычислительные методы призваны дополнить тесты на токсичность *in vitro* и *in vivo*, чтобы потенциально свести к минимуму потребность в тестировании на животных, сократить стоимость и время тестов на токсичность, а также улучшить

прогнозирование токсичности и оценку безопасности [5]. Вычислительная токсикология используется для минимизации рисков, связанных с химическими веществами, при разработке лекарственных средств, применяя междисциплинарные знания о достижениях в молекулярной биологии, химии [6]. Использование таких программ как Lazar, ADMETPredict, ProTox (Prediction of Rodent Oral Toxicity), admetSAR, KnowTox осуществляют смоделировать острую токсичность, гепатотоксичность, цитотоксичность, канцерогенность, мутагенность, иммунотоксичность, пути неблагоприятных исходов и мишени токсичности [7-9]. В качестве программ для исследовательской работы были выбраны PASS, SwissADME и ProTox-II, которые имеют высокую степень вероятности [10-13]. Результаты *in silico* оценки указывают на то, что гармалин и гармалол могут оказывать антимиотическое действие, экспериментальные результаты *in vitro* подтвердили, что действительно гармалин и гармалол представляют собой наиболее активные соединения с IC_{50} 134 мкг/мл и 239 мкг/мл ниже, чем у коммерческого препарата колхицина с IC_{50} 248 мкг/мл [14].

В работе А. Альгамди [15] приводятся результаты *in silico* ADME анализа в хорошей корреляции с *in vitro* антибактериальной оценки производных 1,3,4-оксадиазола на основе 2-гидроксибензотиазола. Согласно прогнозам ADME, вышеназванные соединения обладают лекарственноподобными свойствами (соответствуют правилу Липинского), хорошей биодоступностью и всасыванием в кишечнике (следуют правилу Вебера). По результатам *in silico* и *in vitro* исследований авторы заключили [15], что синтезированные соединения могут быть использованы при разработке новых антибактериальных средств с высокой эффективностью.

В исследовании [16] Ян с коллегами провели поиск потенциальных ингибиторов дипептидилпептидазы среди фитохимических веществ *Moringa oleifera* с помощью виртуального скрининга, прогнозирования на основе ADMET и анализов *in vitro*. По результатам виртуального анализа идентифицированы три компонента Моринги масличной, которые были кандидатами в ингибиторы дипептидилпептидазы. Проверка активности *in vitro* в хорошем согласии с данными *in silico*, что все три компонента обладают ингибирующей активностью в отношении дипептидилпептидазы, из которых о-этил-4-[(α -1-рамнозилокси)-бензил]карбамат обладает самой высокой активностью ($IC_{50} = 798$ нМ), что эквивалентно положительному контролю вилдаглиптин ($IC_{50} = 528$ нМ) [16].

В другом исследовании *in silico* охарактеризованы метаболиты рибоциклиба, проведенное определение токсичности используя программное обеспечение ProTox-II. Выявлено, что десять из двадцати двух вновь идентифицированных метаболитов обладают иммунотоксичностью [17]. Известна аналогичная работа К.А. Редди с коллегами [18] об ADME оценке и определении токсичности производных фенотиазина. Из 20 соединений 4 не соответствовали правилу пяти Липински и 3 проявляли токсические свойства

[18]. Для выявления механизмов токсичности фталатов была использована программа ProTox-II [19]. Результаты исследования показали, что некоторые фталатные соединения вредны для животных, также было прогнозировано о механизмах токсичности, возникающее при применении на людях [19].

М.М. Матин и др. [20] синтезировали октил- β -D-глюкопиранозиды, провели прогноз их биологической активности с помощью программного обеспечения PASS и исследовали антибактериальную активность *in vitro*. Результаты показали, что синтезированные вещества обладают лучшими противогрибковыми свойствами. Исследование SwissADME показало, что включение групп алканоила и ароматического сложного эфира в ядро октилглюкопиранозида увеличивает противомикробный потенциал в очень низкой концентрации (10 мкг/мл) [20]. Эти же исследователи получили 2,3,4-три-O-ацилаты. Прогноз PASS и антимикробные исследования *in vitro* показали, что эти соединения обладают большей противогрибковой активностью, чем антибактериальной. Оценка антимикробных свойств сложных эфиров метил α -D-маннопиранозидов была проведена с помощью ADMET исследования [21].

Таким образом, вычислительные компьютерные программы служат эффективной технологией для ускорения процесса скрининга при разработке новых лекарственных средств.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования *in silico* были выбрали производные гидразидов пиперидина и морфолина: 3-метокси-4-гидроксибензилиден гидразид α -метил-N-пиперидил пропановой кислоты (1), 3-метокси-4-гидроксибензилиден гидразид α -метил-N-морфолил пропановой кислоты (2), 4-диметиламино-бензилиденгидразид α -метил-N-пиперидил пропановой кислоты (3), 4-диметиламинобензилиден гидразид α -метил-N-морфолил пропановой кислоты (4), 3,4-дигидроксибензилиденгидразид α -метил-N-пиперидил пропановой кислоты (5), 3-метокси-4-гидроксибензилиден гидразид N-пиперидил уксусной кислоты (6), 3-метокси-4-гидроксибензилиден гидразид N-морфолил уксусной кислоты (7), 3-метокси-4-гидроксибензилиден гидразид N¹-метил-N-пиперазил уксусной кислоты (8), бензилиден гидразид α -метил-N-пиперидил пропановой кислоты (9), бензилиден гидразид α -метил-N-морфолил пропановой кислоты (10), гидразид 2-(4-гидроксилимино)-2,5-диметилпиперидин-1-ил)уксусной кислоты (11), бензилиден гидразид N¹-метил-N-пиперазил уксусной кислоты (12), N¹-(бут-2-енилиден)гидразида α -метил- β -(N-пиперидил)-пропановой кислоты (13), N¹-(циклогексилиден)гидразид α -метил- β -(N-пиперидил)-пропановой кислоты (14), N¹-(циклогексилиден) гидразид α -метил- β -(N-морфолил)-пропановой кислоты (15), N¹-(1,2,5-триметилпиперидил-4-иден)гидразид α -метил- β -(N-пиперидил)-пропановой кислоты (16), гидразид α -метил-N-пиперидил пропановой кислоты (17), гидразид α -метил-N-морфолил пропановой кислоты (18), пиперидин-1-карбогидразид (19), пиперидин-3-карбогидразид

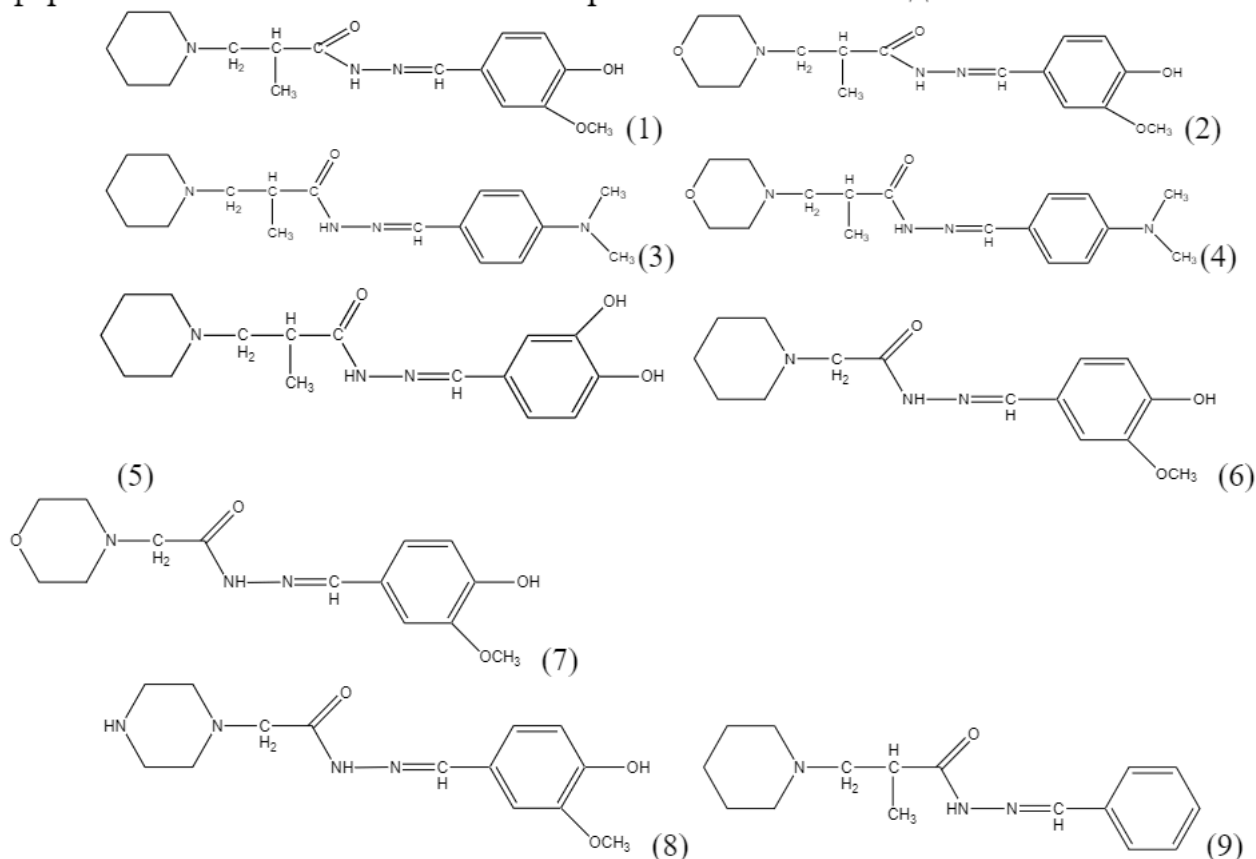
(20), пиперидин-4-карбогидразид (21), гидразид пиперидин-1-сульфокислоты (22), 1-бензилпиперидин-4-карбоновая кислота (23), гидразид 1-бензилпиперидин-4-карбоновой кислоты (24), гидразид 1-(толуол-4-сульфонил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (25) (рисунок 1).

Для определения выбранных объектов как потенциальных источников БАС, использовались компьютерные методы моделирования: использовали веб-инструменты PASS (доступно по ссылке <http://www.way2drug.com/passonline/>) - для прогнозирования биологической активности, SwissADME (веб-сайт без входа в систему <http://www.swissadme.ch>) - для прогнозирования свойств ADME, ProTox-II (доступно по ссылке http://tox.charite.de/protox_II) - для определения токсичности.

Цель данной работы состоит в прогнозировании фармакокинетики, физико-химических свойств, токсичности производных пиперидина и морфолина для последующего синтеза наиболее потенциальных биологически активных веществ.

Впервые проводится виртуальный скрининг производных гидразидов пиперидина и морфолина, оценка ADME, гепатотоксичности, цитотоксичности, канцерогенности, мутагенности и иммунотоксичности.

Результаты и обсуждение. Объекты исследования – соединения, получаемые из акрилатов и гетероциклических аминов [22, 23], фармакологическая активность которых не была исследована.



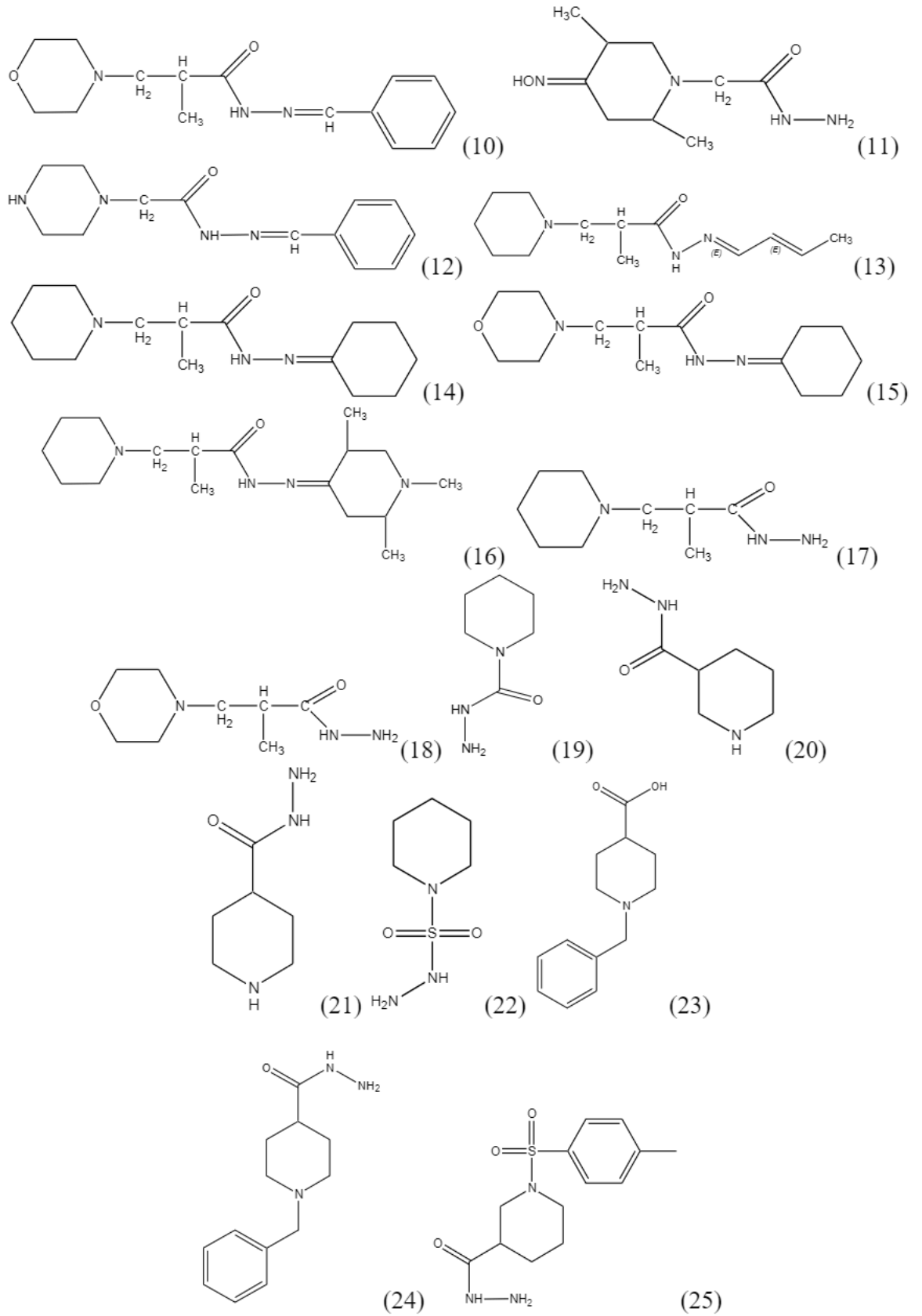


Рисунок 1 - Структурные формулы производных пиперидина и морфолина

По предварительному прогнозу соединения 1-10, 12-13, 17-21 и 24 обладали противотуберкулезной, анальгетической и противовирусной активностью с разными значениями вероятности (таблица 1).

Соединения 1, 2, 11 и 13 показали антибактериальную активность с вероятностью 0,304; 0,321; 0,373 и 0,397 соответственно. С небольшим значением вероятности (0,352) соединение 22 продемонстрировало только противовирусное действие. Производные пиперидина и пиперазина (1, 5, 8) с гидроксидной и метоксигруппой в боковой цепи бензильного радикала с наибольшей вероятностью (0,609; 0,609; 0,642) проявили анальгетическую активность. Гидразоны N¹-метил-N-пиперазил уксусной кислоты (8, 12) показали высокую противотуберкулезную активность по сравнению с гидразонами пиперидина и морфолина. Введение диметиламиногруппы в бензильном радикале (4) у производного морфолина, либо присутствие только бензильного радикала (9, 10) у производного морфолина и пиперидина продемонстрировали противовирусное действие.

Таблица 1 - Результаты PASS прогнозирования биологической активности

Соединение	Противотуберкулезное, Pa	Антибактериальное, Pa	Противовирусное, Pa	Анальгетическое, Pa
1	0,563	0,304	0,392	0,609
2	0,549	0,321	0,409	0,566
3	0,432	-	0,518	0,493
4	0,417	-	0,529	0,442
5	0,583	-	0,488	0,609
6	0,684	-	0,425	0,633
7	0,670	-	0,442	0,588
8	0,711	-	0,322	0,642
9	0,522	-	0,599	0,579
10	0,506	-	0,609	0,537
11	-	0,373	-	-
12	0,673	-	0,526	0,610
13	0,559	0,397	0,308	0,311
14	-	-	0,353	0,427
15	-	-	0,426	0,364
16	-	-	-	0,357
17	0,433	-	0,398	0,425
18	0,418	-	0,410	0,342
19	0,343	-	0,469	0,495
20	0,381	-	0,397	0,471
21	0,474	-	0,523	0,494
22	-	-	0,352	-
23	-	-	0,490	0,496
24	0,479	-	0,418	0,384
25	-	-	-	0,313

Имеются сведения о доклиническом исследовании соединений 17 и 18 на спазмолитическую и анальгетическую активности [24]. Согласно опубликованным ранее результатам соединение 17 обладает выраженным обезболивающим действием, сопоставимым с препаратом сравнения «Трамал» и проявляет спазмолитическую активность, сопоставимую с показателями эталонного препарата «Но-шпа». Соединение 18 продемонстрировало спазмолитическую активность при ацетилхолиновом спазме, однако по эффективности уступал препарату «Но-шпа» [24]. Данные *in vitro* исследования хорошо коррелируются с результатами *in silico*, по прогнозу соединение 17 обладает спазмолитическим действием с вероятностью 0,516 и проявляет анальгетическое действие (0,425). Соединение 18 продемонстрировало спазмолитическую и анальгетическую активности с вероятностью 0,511 и 0,342 соответственно.

Фатеме Тосан с коллегами [25] синтезировали ряд новых производных бензилиденпиперидин-3-карбогидразида, несущих различные заместители как на азоте пиперидинового кольца, так и на азоте гидразида. Соединения были оценены на антиагрегантную активность. Согласно результатам исследования, все соединения проявили высокую антитромботическую активность [25]. По *in silico* оценке прогноза биологической активности соединение пиперидин-3-карбогидразид (20) является ингибитором адгезии тромбоцитов с вероятностью 0,618.

Свойства ADME соединения характеризуют его абсорбцию, распределение, метаболизм, экскрецию в организме человека. Параметры ADME помогают предсказать и оценить фармакокинетический профиль молекулы как потенциального активного фармацевтического ингредиента.

Фармакокинетические свойства были изучены с использованием модели Voiled-Egg, которая позволяет оценить пассивную желудочно-кишечную абсорбцию и проникновение в головной мозг путем вычисления их липофильности и полярности, описываемых коэффициентом распределения n - октанол/вода ($\log P$) и площадью полярной поверхности (PSA). Белая область соответствует высокой вероятности пассивного всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), а желтая область - высокой вероятности проникновения в мозг [26]. Результаты ADME показывают, что соединения (1-25) имеют высокую скорость всасывания ЖКТ человека, и могут быть позиционированы для перорального введения. По видимому, введение диметиламиногруппы в бензильном радикале (3, 4), либо присутствие только бензильного радикала (9, 10) или включение не ароматического альдегида для синтеза гидразонов (13, 14, 15, 16), включение бензильной структуры в кольцо пиперидина (23) приводит к тому, что эти соединения проникают через ГЭБ (рисунок 2). Среди них соединения 4, 15 (производные гидразида морфолина) и 23, включая соединения 1, 2, 5, 6, 7, 8, 24 являются субстратом для гликопротеина P,

поэтому они будут легко выводиться из организма без накопления (на рисунке 2 отмечены синим цветом).

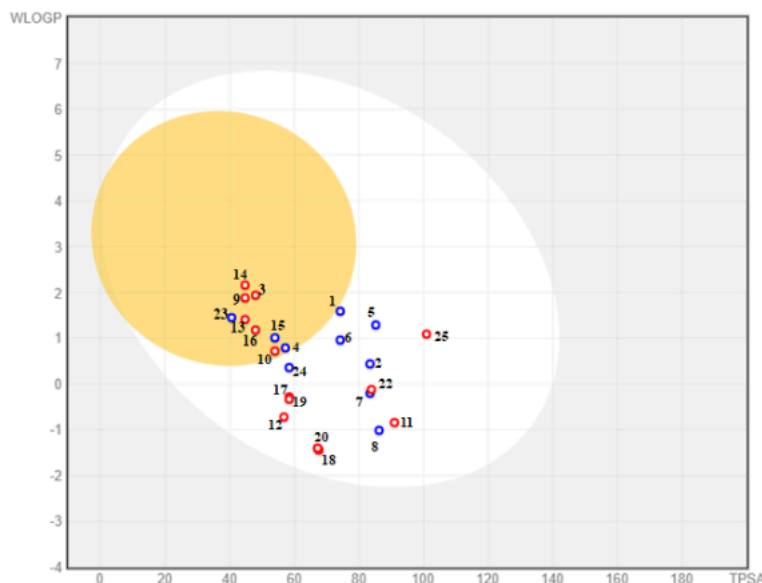


Рисунок 2 - BOILED-Egg для прогнозирования всасывания соединений в желудочно-кишечном тракте (белая область) и проникновения в мозг (желтая область)

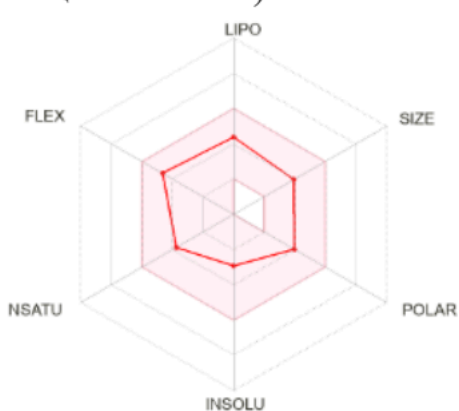
Более того, все выбранные соединения соответствуют оптимальным фармакокинетическим параметрам, и подчиняются правилу Липинского для молекул, подобных лекарственным средствам, используемых в качестве активных фармацевтических ингредиентов (таблица 2). Правило Липинского предполагает, что молекула, подобная лекарству, должна подпадать под следующие параметры ADME: $\log P$: от -0,7 до +5,0; молекулярная масса: от 150 до 500 г/моль; площадь полярной поверхности: TPSA от 20 до 130 Å²; растворимость: $\log S$ не более чем 6; не более 5 донорных водородных связей и не более 10 акцепторных водородных связей [27].

Таблица 2 - Физико-химические свойства, липофильность и растворимость в воде производных пиперидина и морфолина

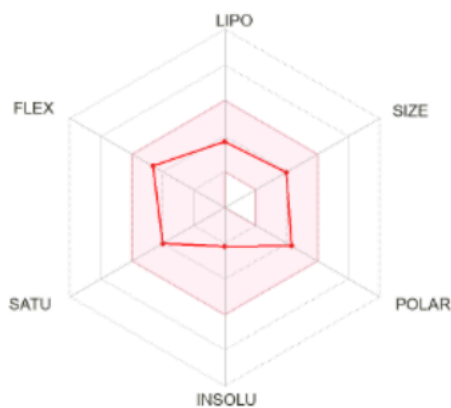
Соединение	Молекулярная масса (г/моль)	Количество доноров водородных связей	Количество акцепторов водородной связи	Количество вращающихся связей	Общая площадь полярной поверхности (Å ²)	Log P (iLOGP)	Log S (ESOL)
1	319,40	2	5	7	74,16	2,81	-2,92
2	321,37	2	6	7	83,39	2,77	-2,17
3	316,44	1	3	7	47,94	2,93	-3,22
4	318,41	1	4	7	57,17	2,80	-2,47

5	305,37	3	5	6	85,16	2,61	-2,70
6	291,35	2	5	6	74,16	2,65	-2,53
7	293,32	2	6	6	83,39	2,45	-1,78
8	292,33	3	6	6	86,19	2,30	-1,59
9	273,37	1	3	6	44,70	2,68	-2,97
10	275,35	1	4	6	53,93	2,34	-2,22
11	214,26	3	5	3	90,95	1,25	-0,71
12	246,31	2	4	5	56,73	2,34	-1,66
13	237,34	1	3	6	44,70	2,52	-2,01
14	265,39	1	3	5	44,70	3,21	-2,48
15	267,37	1	4	5	53,93	2,99	-1,73
16	308,46	1	4	5	47,94	3,38	-2,62
17	185,27	2	3	4	58,36	1,70	-0,84
18	187,24	2	4	4	67,59	1,63	-0,08
19	143,19	2	2	2	58,36	1,43	-0,38
20	143,19	3	3	2	67,15	1,01	0,42
21	143,19	3	3	2	67,15	1,10	0,15
22	179,24	2	5	2	83,81	0,70	-0,40
23	219,28	1	3	3	40,54	1,98	-0,96
24	233,31	2	3	4	58,36	1,86	-1,78
25	297,37	2	5	4	100,88	1,38	-1,93

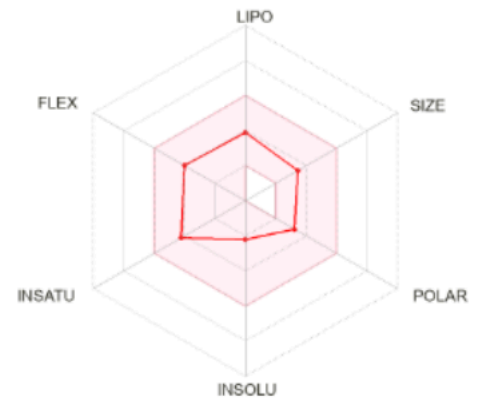
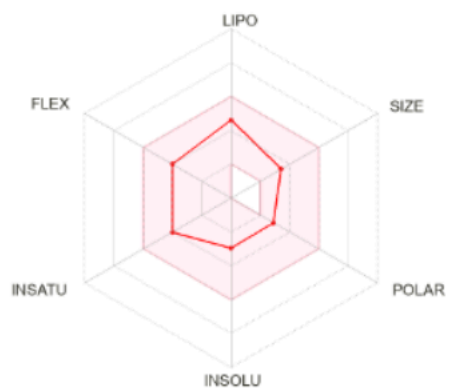
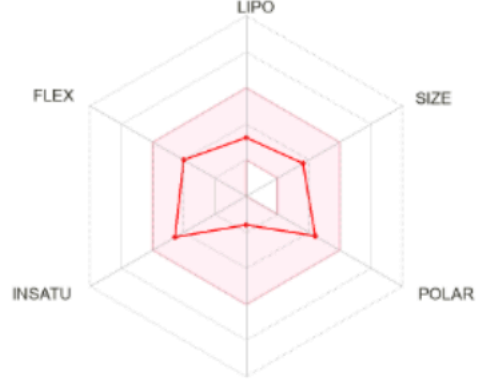
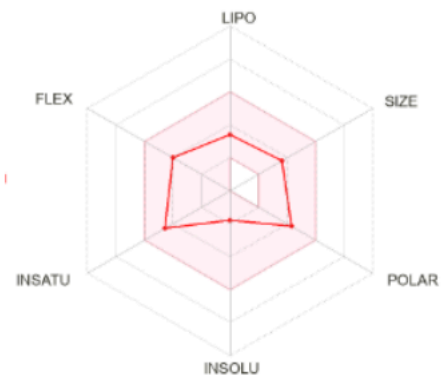
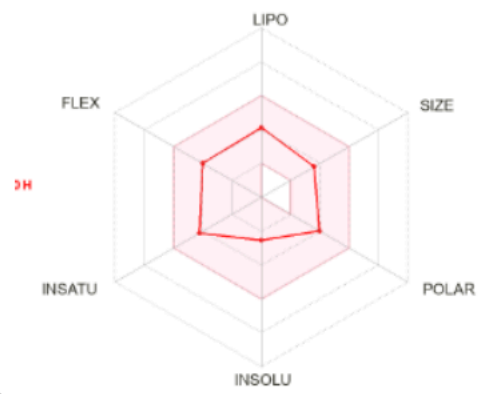
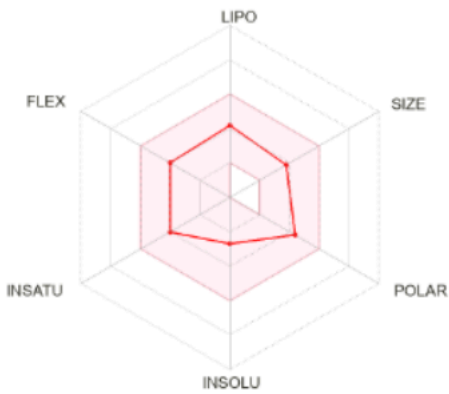
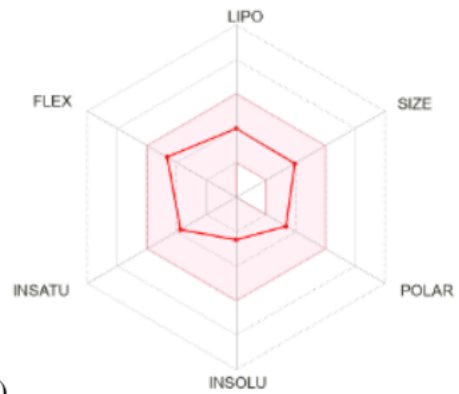
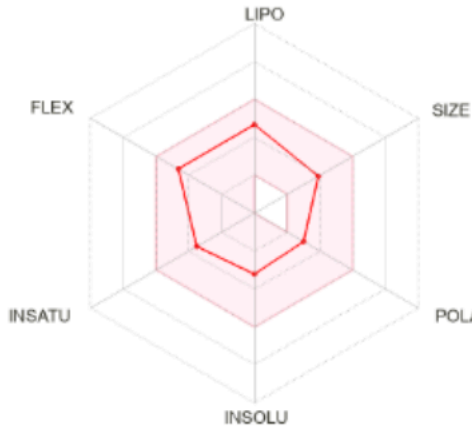
Учитывая шесть таких физико-химических свойств как: липофильность (LIPO), размер (SIZE), полярность (POLAR), растворимость (INSOLU), эластичность (FLEX) и насыщенность (SATU), молекулы всех соединений можно считать похожей на лекарство. Физико-химический диапазон по каждой оси определяется дескрипторами и изображается в виде розовой области, в которую полностью попадают радиолокационная диаграмма молекулы всех соединений (рисунок 3). Розовая область представляет собой оптимальный диапазон для каждого свойства (липофильность: XLOGP3 от -0,7 до +5,0, размер: молекулярная масса от 150 до 500 г/моль, полярность: TPSA от 20 до 130 Å², растворимость: log S не выше 6, насыщение: доля углеродов в sp³ гибридизации не менее 0,25 и гибкость: не более 9 вращающихся связей).

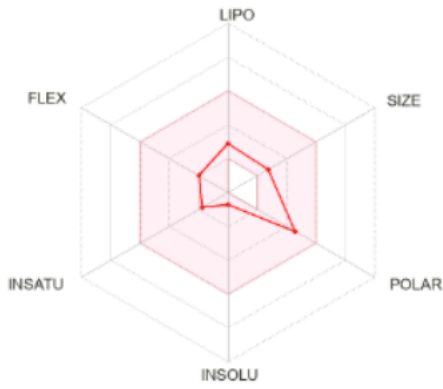


(1)

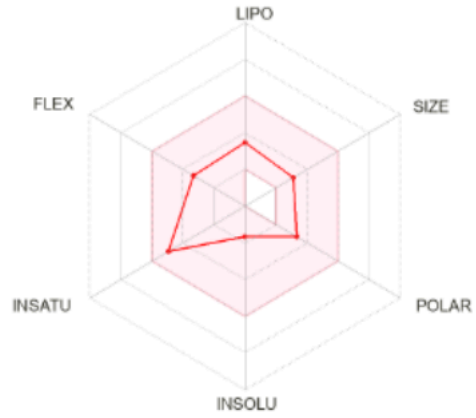


(2)

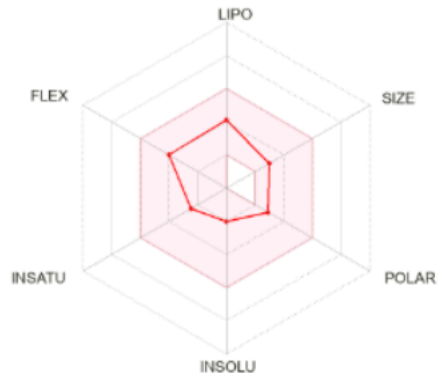




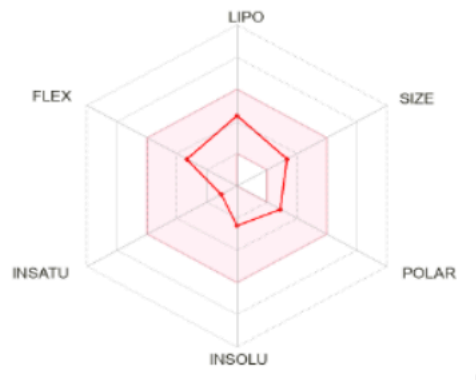
(11)



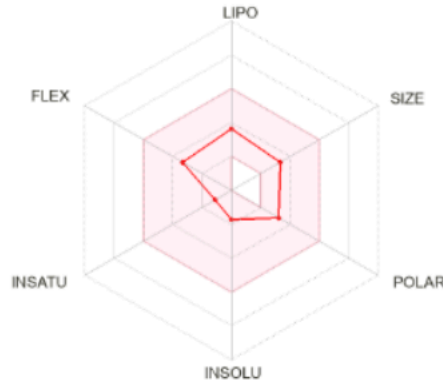
(12)



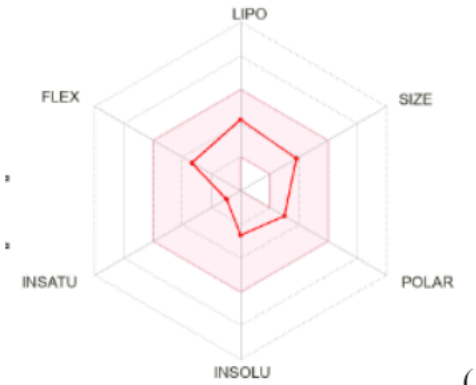
(13)



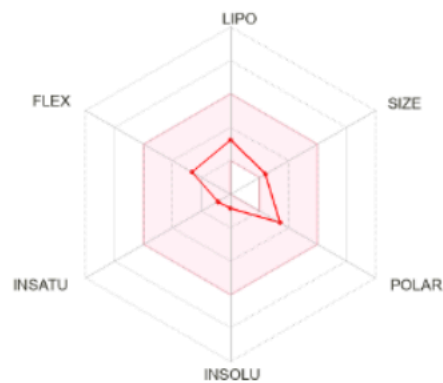
(14)



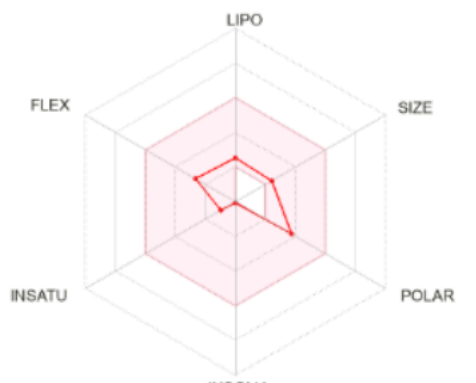
(15)



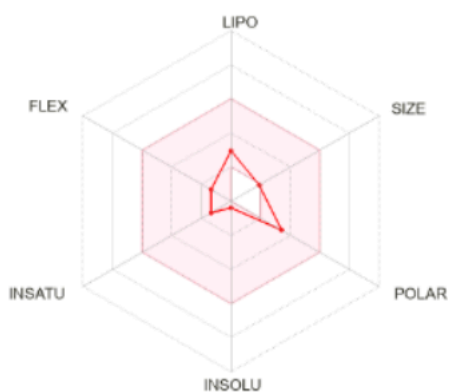
(16)



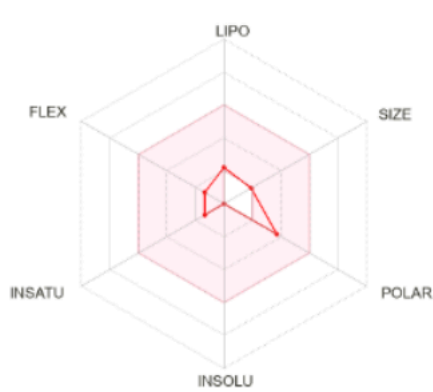
(17)



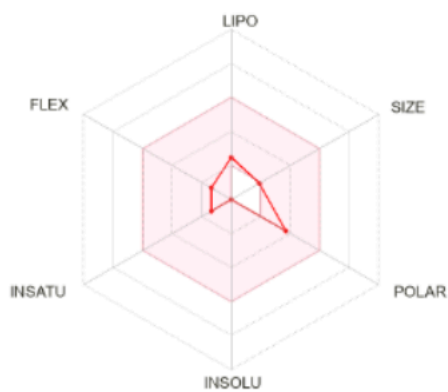
(18)



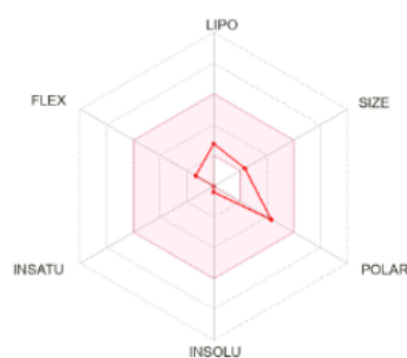
(19)



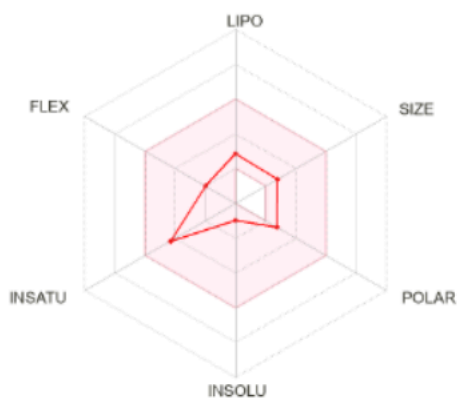
(20)



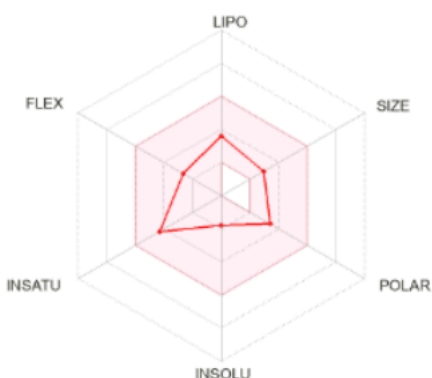
(21)



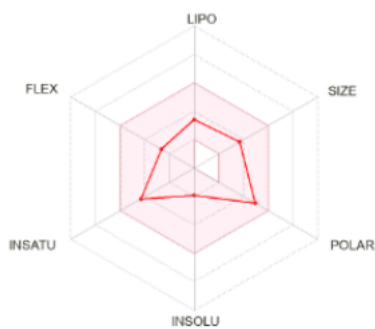
(22)



(23)



(24)



(25)

Рисунок 3 - Радар биодоступности соединений (1-25) с использованием веб-ресурса SwissADME

Соединение 4-диметиламинобензилиденгидразид α -метил - N-пиперидил пропановой кислоты (3) ингибирует изофермент CYP2D6, что означает возможность накопления или взаимодействия между лекарствами, приводящее к токсичности или другим нежелательным побочным эффектам.

Согласно расчетам SwissADME синтетическая доступность (возможность получения синтетическим путем) соединений 1-25 составляет 3,25; 3,29; 3,25; 3,27; 3,14; 2,59; 2,75; 2,71; 3,04; 3,08; 3,26; 2,60; 3,49; 3,72; 3,65; 4,65; 2,15; 2,29; 1,36; 1,95; 1,39; 2,27; 1,26; 1,55 и 3,04 соответственно. Это означает, что синтезировать молекулы будет не трудно (оценка 1 - легко синтезировать и 10 - трудно). У известных лекарственных препаратов, таких как «Фтивазид», «Салюзид» и «Ларусан», синтетическая доступность составляет 2,33; 3,01 и 3,35 соответственно.

Согласно итогам прогнозирования токсичности (таблица 3), соединения 6, 8, 12, 25 относятся к V классу токсичности с $LD_{50} = 2500$ мг/кг и 18 с $LD_{50} = 3000$ мг/кг. Присутствие сульфогруппы и бензильного радикала у пиперидинового кольца вероятно приводит к увеличению токсичности, так как соединения 22, 23 и 24 показали III класс токсичности со значением LD_{50} 100, 230 и 230 мг/кг соответственно. Остальные соединения относятся к IV классу токсичности, соединения 1, 2 и 4 имеют $LD_{50} = 1000$ мг/кг, а у соединений 3, 5, 7, 9, 10, 11, 17, 19, 20 и 21 значение LD_{50} 1880, 1962, 1549, 1962, 982, 1700, 650, 1200, 650 и 1610 мг/кг соответственно. Видно, что замена бензильного радикала на алифатический или насыщенный циклический радикал приводит к некоторому увеличению токсичности до 800 мг/кг (соединения 13-16). Известно, что исходные гидразиды: гидразид α -метил-N-пиперидил пропановой кислоты, гидразид α -метил-N-морфолил пропановой кислоты и N-пиперидил уксусной кислоты показали токсичность *in vivo* в диапазоне 520-800 мг/кг [28]. Гидразиды карбоновых кислот и сульфокислоты (20, 21 и 22) с вероятностью 0,59, 0,51 и 0,54 соответственно, в отличие от остальных соединений, показали мутагенность. Со средним значением вероятности (0,55-0,78) все соединения могут проявлять канцерогенное действие (таблица 3), что сопоставимо с широко используемыми препаратами фтивазид, салюзид и ларусан (0,82; 0,61 и 0,70).

Таблица 3 - Прогноз острой оральной токсичности соединений, класса токсичности, мутагенности и канцерогенности с помощью программы ProTox-II

Соединение	LD_{50} (мг/кг)	Предсказанный класс токсичности	Мутагенность	Канцерогенность
1	1000	4	Неактивен с вероятностью 0,54	Активен с вероятностью 0,56
2	1000	4	Неактивен с вероятностью	Активен с вероятностью

			0,57	0,55
3	1880	4	Неактивен с вероятностью 0,53	Активен с вероятностью 0,69
4	1000	4	Неактивен с вероятностью 0,53	Активен с вероятностью 0,67
5	1962	4	Неактивен с вероятностью 0,55	Активен с вероятностью 0,60
6	2500	5	Неактивен с вероятностью 0,59	Активен с вероятностью 0,57
7	1549	4	Неактивен с вероятностью 0,59	Активен с вероятностью 0,56
8	2500	5	Неактивен с вероятностью 0,59	Активен с вероятностью 0,56
9	1962	4	Неактивен с вероятностью 0,55	Активен с вероятностью 0,72
10	982	4	Неактивен с вероятностью 0,52	Активен с вероятностью 0,72
11	1700	4	Неактивен с вероятностью 0,57	Активен с вероятностью 0,71
12	2500	5	Неактивен с вероятностью 0,58	Активен с вероятностью 0,7
13	800	4	Неактивен с вероятностью 0,54	Активен с вероятностью 0,76
14	800	4	Неактивен с вероятностью 0,56	Активен с вероятностью 0,75
15	800	4	Неактивен с вероятностью 0,52	Активен с вероятностью 0,75
16	800	4	Неактивен с вероятностью 0,57	Активен с вероятностью 0,69
17	650	4	Неактивен с вероятностью 0,54	Активен с вероятностью 0,77
18	3000	5	Неактивен с вероятностью 0,51	Активен с вероятностью 0,73

19	1200	4	Неактивен с вероятностью 0,52	Активен с вероятностью 0,74
20	650	4	Активен с вероятностью 0,59	Активен с вероятностью 0,78
21	1610	4	Активен с вероятностью 0,51	Активен с вероятностью 0,79
22	100	3	Активен с вероятностью 0,54	Активен с вероятностью 0,58
23	230	3	Неактивен с вероятностью 0,79	Активен с вероятностью 0,51
24	230	3	Неактивен с вероятностью 0,60	Активен с вероятностью 0,76
25	2500	5	Неактивен с вероятностью 0,75	Активен с вероятностью 0,55
Фтивазид	4540	5	Неактивен с вероятностью 0,53	Активен с вероятностью 0,82
Салюзид	4920	5	Неактивен с вероятностью 0,51	Активен с вероятностью 0,61
Ларусан	1000	4	Неактивен с вероятностью 0,66	Активен с вероятностью 0,70

В таблице 4 представлены результаты гепатотоксичности, иммунотоксичности и цитотоксичности соединений (1-25). Согласно результатам, все соединения не оказывают токсического действия на печень, также не продемонстрировали цитотоксичность. Конечные точки иммунотоксичности исследованных 25 соединений наблюдались только у соединений, имеющие радикалы метокси и фенольные группы, т.е. соединения 1, 2, 6, 7 и 8 оказались иммунотоксически активны с оценкой вероятности 0,80; 0,72; 0,81; 0,74 и 0,80 соответственно. В то время как другие соединения 3, 4, 5, 13 (с вероятностью 0,91; 0,94; 0,66; 0,97), 9-12 и 14-25 (с вероятностью 0,99) имеющие диметиламино группу или же без радикалов в боковой цепи бензильной части были иммунотоксически неактивными (таблица 4).

Таблица 4 - Прогнозирование гепатотоксичности (Hep), иммунотоксичности (Imm) и цитотоксичности (Cyt) исследуемых соединений с помощью программы ProTox-II

Соединение	Hep	P	Imm	P	Cyt	P
1	H	0,60	A	0,80	H	0,62
2	H	0,55	A	0,72	H	0,63
3	H	0,69	H	0,91	H	0,61
4	H	0,66	H	0,94	H	0,58
5	H	0,58	H	0,66	H	0,61
6	H	0,64	A	0,81	H	0,59
7	H	0,59	A	0,74	H	0,61
8	H	0,66	A	0,80	H	0,62
9	H	0,63	H	0,99	H	0,64
10	H	0,60	H	0,99	H	0,58
11	H	0,62	H	0,99	H	0,59
12	H	0,65	H	0,99	H	0,60
13	H	0,65	H	0,97	H	0,68
14	H	0,68	H	0,99	H	0,66
15	H	0,65	H	0,99	H	0,61
16	H	0,70	H	0,99	H	0,66
17	H	0,60	H	0,99	H	0,64
18	H	0,60	H	0,99	H	0,62
19	H	0,64	H	0,99	H	0,70
20	H	0,52	H	0,99	H	0,72
21	H	0,51	H	0,99	H	0,69
22	H	0,65	H	0,99	H	0,52
23	H	0,96	H	0,99	H	0,82
24	H	0,59	H	0,99	H	0,67
25	H	0,64	H	0,99	H	0,63

Hep - гепатотоксичность; Imm - иммунотоксичность; Cyt – цитотоксичность; H - неактивный; A - активный и P – вероятность.

Таким образом, по прогнозу PASS соединения 3-метокси-4-гидроксибензилиден гидразид N-пиперидил уксусной кислоты (6), 3-метокси-4-гидроксибензилиден гидразид N¹-метил-N-пиперазил уксусной кислоты (8) и бензилиден гидразид N¹-метил-N-пиперазил уксусной кислоты (12) с наибольшей вероятностью (0,684; 0,711 и 0,673) обладают противотуберкулезной активностью. 4-диметиламинобензилиден гидразид α-метил - N-морфолил пропановой кислоты (4), бензилиден гидразид α-метил - N-пиперидил пропановой кислоты (9) и бензилиден гидразид α-метил - N-морфолил пропановой кислоты (10) противовирусной, а также соединения 3-метокси-4-гидроксибензилиден гидразид α-метил - N-пиперидил пропановой кислоты (1), 3,4-дигидроксибензилиденгидразид α-метил - N-пиперидил пропановой кислоты (5), 3-метокси-4-гидроксибензилиден гидразид N¹-

метил-N-пиперазил уксусной кислоты (8) и бензилиден гидразид N¹-метил-N-пиперазил уксусной кислоты (12) анальгетической активностью.

Все выбранные соединения, по результатам ADME исследований, показали оптимальную фармацевтическую активность. Была продемонстрирована *in silico* высокая биодоступность, что позволяет предположить, что молекулы могут абсорбироваться и доставляться по всему телу в случае использования в качестве лекарственного средства. ADME всех молекул было проверено и подтверждено, что объекты исследования являются подходящими структурами, подобными лекарственным средствам. Тем не менее, соединения 4-диметиламинобензилиденгидразид α -метил - N-пиперидил пропановой кислоты (3), бензилиден гидразид α -метил - N-пиперидил пропановой кислоты (9), бензилиден гидразид α -метил - N-морфолил пропановой кислоты (10), N¹-(бут-2-енилиден)гидразида α -метил- β -(N-пиперидил)-пропановой кислоты (13), N1-(циклогексилиден)гидразид α -метил- β -(N-пиперидил)пропановой кислоты (14), N¹-(1,2,5-триметил-пиперидил-4-иден)гидразид α -метил- β -(N-пиперидил)-пропановой кислоты (16) проникают через ГЭБ, не являются субстратом для гликопротеина P, это приводит к медленной экскреции и накоплению данных веществ в организме, что требует рассмотрения химической структуры или использования другого ароматического бензальдегида для получения БАС, или же эти соединения могут рассматриваться для производства препарата с пролонгированным действием.

Прогностические результаты токсичности, полученные веб-сервером ProTox-II, с небольшим значением точности прогноза (67,38%) показали, что соединения относятся к III, IV и V классу токсичности. Все изучаемые соединения по предварительному прогнозу не оказывают токсического влияния на печень, не являются цитотоксическими, но могут проявлять канцерогенное действие. Соединения пиперидин-3-карбогидразид (20), пиперидин-4-карбогидразид (21), гидразид пиперидин-1-сульфокислоты (22) со средним значением вероятности могут оказывать мутагенность, также соединения 3-метокси-4-гидроксибензилиден гидразид α -метил - N-пиперидил пропановой кислоты (1), 3-метокси-4-гидроксибензилиден гидразид α -метил - N-морфолил пропановой кислоты (2), 3-метокси-4-гидроксибензилиден гидразид N-пиперидил уксусной кислоты (6), 3-метокси-4-гидроксибензилиден гидразид N-морфолил уксусной кислоты (7) и 3-метокси-4-гидроксибензилиден гидразид N¹-метил-N-пиперазил уксусной кислоты (8) иммунотоксичность, что необходимо учитывать при разработке новых БАС.

Выводы. В результате исследования установлено, что изучаемые соединения по предварительному прогнозу обладают противотуберкулезной, противовирусной и анальгетической активностью и могут быть потенциальными кандидатами активных фармацевтических субстанции, которые в дальнейшем можно использовать для производства оригинальных

лекарственных препаратов. Результаты ADME исследований показали, что соединения обладают лекарственноподобными свойствами. По прогнозу токсичности соединения относятся к III, IV и V классу токсичности, не оказывают гепатотоксичности, цитотоксичности, но со средним значением вероятности могут проявлять канцерогенность, некоторые соединения мутагенность и иммунотоксичность. Полученные данные помогут выбрать оптимальные соединения для практического химического синтеза как потенциальных источников БАС.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Хамитова А.Е. – построение структуры химических соединений, работа с программами ChemDraw 12.0, веб-инструменты PASS, SwissADME, ProTox-II. Интерпретация результатов по данным вычислительных программ и оформление результатов в статье. Берилло Д.А. – концептуализация, подбор объектов исследования, интерпретация результатов *in silico* и оформление статьи.

Финансирование. Данное исследование выполнено в рамках исследования внутривузовского научно-исследовательского проекта «Химическая разработка и исследование активных фармацевтических субстанций на основе азотсодержащих гетероциклических соединений», 2022-2024 год.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Chan H.S., Shan H., Dahoun T., Vogel H., Yuan S. Advancing drug discovery via artificial intelligence // Trends in pharmacological sciences. – 2019. - № 40 (8). – P. 592-604.
- 2 Lavecchia A., Cerchia C. In silico methods to address polypharmacology: current status, applications and future perspectives // Drug Discovery Today. – 2016. - № 21(2). – P. 288-298.
- 3 Tao L., Zhang P., Qin C., Chen S.Y., Zhang C., Chen Z., Chen Y.Z. Recent progresses in the exploration of machine learning methods as in-silico ADME prediction tools // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2015. - № 86. – P. 83-100.
- 4 Patel L., Shukla T., Huang X., Ussery D.W., Wang S. Machine learning methods in drug discovery // Molecules. – 2020. - № 25 (22). – P. 5277.
- 5 Raies A.B., Bajic V.B. In silico toxicology: computational methods for the prediction of chemical toxicity // Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science. – 2016. - № 6 (2). – P. 147-172.
- 6 Merdekawati F. In silico study of pyrazolylaminoquinazoline toxicity by lazarus, protox, and admet predictor // Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2018. - № 8 (9). – P. 119-129.
- 7 Rim K.T. In silico prediction of toxicity and its applications for chemicals at work // Toxicology and Environmental Health Sciences. – 2020. - № 12 (3). – P. 191-202.
- 8 Benfenati E., Chaudhry Q., Gini G., Dorne J.L. Integrating in silico models and read-across methods for predicting toxicity of chemicals: a step-wise strategy // Environment international. – 2019. – T. 131. – P. 105060.
- 9 Banerjee P., Eckert A.O., Schrey A.K., Preissner R. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals // Nucleic acids research. – 2018. - № 46 (1). – P. 257-263.
- 10 Mishra S., Dahima R. In vitro ADME studies of TUG-891, a GPR-120 inhibitor using SWISS ADME predictor // Journal of drug delivery and therapeutics. – 2019.- № 9 (2-s).- P. 366-369.
- 11 Abdul-Hammed M., Adedotun I.O., Olajide M., Irabor C.O., Afolabi T.I., Gbadebo I.O., Ramasami P. Virtual screening, ADMET profiling, PASS prediction, and

bioactivity studies of potential inhibitory roles of alkaloids, phytosterols, and flavonoids against COVID-19 main protease (Mpro) // *Natural Product Research*. – 2022. - № 36 (12), 3110-3116.

12 Auniq R.B.J., Chy M.N.U., Adnan M., Roy A., Islam M.A., Khan T.N., Islam S. Assessment of anti-nociceptive and anthelmintic activities of *Vitex Peduncularis* Wall. leaves and in silico molecular docking, ADME/T, and PASS prediction studies of its isolated compounds // *Journal of Complementary Medicine Research*. – 2019. - № 10(4). – P. 170-170.

13 Ghosh S., Tripathi P., Talukdar P., Talapatra S.N. In silico study by using ProTox-II webserver for oral acute toxicity, organ toxicity, immunotoxicity, genetic toxicity endpoints, nuclear receptor signalling and stress response pathways of synthetic pyrethroids // *World Scientific News*. – 2019. – T. 132. – P. 35-51.

14 Akabli T., Lamchouri F., Senhaji S., Toufik H. Molecular docking, ADME/Tox prediction, and in vitro study of the cell growth inhibitory activity of five β -carboline alkaloids // *Structural Chemistry*. – 2019. - № 30 (4). – P. 1495-1504.

15 Alghamdi A.A., Alam M., Nazreen S. In silico ADME predictions and in vitro antibacterial evaluation of 2-hydroxy benzothiazole-based 1, 3, 4-oxadiazole derivatives // *Turkish journal of chemistry*, 2020. - № 44 (4). – P. 1068-1084.

16 Yang Y., Shi C.Y., Xie J., Dai J.H., He S.L., Tian Y. Identification of potential dipeptidyl peptidase (DPP)-IV inhibitors among *Moringa oleifera* phytochemicals by virtual screening, molecular docking analysis, ADME/T-based prediction, and in vitro analyses // *Molecules*. - 2020. - № 25 (1). – P. 189.

17 Sahu A.K., Sengupta P. Time of flight mass spectrometry based in vitro and in vivo metabolite profiling of ribociclib and their toxicity prediction // *Journal of Chromatography B*. – 2020. – T. 1147. – P. 122142.

18 Reddy K.A., Ashma M., Jyothi V., Jyostna T.S. Molecular Properties Prediction of Phenothiazine Derivatives by Using Swiss ADME, PkCSM, Lazar and Protox // *World Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – P. 65-71.

19 Goswami M.R. An easy screening through in silico study for predictive toxicity mechanisms of different phthalate compounds by using online tool (Protox-II webserver) // *Journal of Advanced Scientific Research*. – 2019. – T. 10. – № 04 Suppl 2. – P. 246-253.

20 Matin M.M., Bhattacharjee S.C., Chakraborty P., Alam M.S. Synthesis, PASS predication, in vitro antimicrobial evaluation and pharmacokinetic study of novel n-octyl glucopyranoside esters // *Carbohydrate research*. – 2019. – T. 485. – P. 107812.

21 Matin M.M., Bhuiyan M.M., Kabir E., Sanallah A.F., Rahman M.A., Hossain M.E., Uzzaman M. Synthesis, characterization, ADMET, PASS predication, and antimicrobial study of 6-O-lauroyl mannopyranosides // *Journal of Molecular Structure*. – 2019. – T. 1195. – P. 189-197.

22 Берилло Д.А., Ахмедова Ш.С. Синтез гидразида 2-метил-3-N пиперидилпропановой кислоты и его производных // *Вестник КазНУ, сер. хим.* – 2007. - № 1. – С. 95-99.

Berillo D.A., Ahmedova Sh.S. Sintez gidrazida 2-metil-3-N piperidilpropanovoj kisloty i ego proizvodnyh // *Vestnik KazNU, ser. him.* – 2007. - № 1. – S. 95-99

23 Берилло Д.А., Ахмедова Ш.С. Синтез производных гидразида 2-метил-3-(N морфолл)пропановой кислоты // *Труды VI Международного Беремжановского съезда по химии и химической технологии*. - Караганда: КарГУ, 2008. – С. 534-538

Berillo D.A., Ahmedova Sh.S. Sintez proizvodnyh gidrazida 2-metil-3-(N morfolil)propanovoj kisloty // *Trudy VI Mezhdunarodnogo Beremzhanovskogo s#ezda po himii i himicheskoy tehnologii*. - Karaganda: KarGU, 2008. – S. 534-538

24 Берилло Д.А. Синтез, строение и свойства гидразидов β -аминопропановой кислоты и их производных: автореферат PhD: 01.06.10. – Алматы. – 2010. – С. 25.

Berillo D.A. Sintez, stroenie i svoystva gidrazidov β -aminopropanovoj kisloty i ih proizvodnyh: avtoreferat PhD: 01.06.10. – Almaty. – 2010. – S. 25.

25 Tosan F., Hashemi M.M., Kobarfard F., Monajjemi M., Ayatollahi S.A. Synthesis and antithrombotic activity of 1-benzyl-N'-benzylidenepiperidine-3-carbohydrazide derivatives // Blood Coagulation & Fibrinolysis. activity T. 31. Co№ 3. . P. 179-185.

26 Daina A., Zoete V., A BOILED-Egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules // ChemMedChem. - 2016. - № 11 (11). – P. 1117–1121.

27 Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules // Sci Rep. - 2017. - № 7. – P. 42717.

28 Berillo D.A., Dyusebaeva M.A. Synthesis of hydrazides of heterocyclic amines and their antimicrobial and spasmolytic activity // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2022. - № 30 (7). – P. 1036-1043.

Поступил в редакцию: 08.10.2022.

Принято к публикации: 14.12.2022.

Сведения об авторах

А.Е. Хамитова ORCID 0000-0001-7978-1468, докторант 3 курса по спец. "Фармация", магистр, НАО "КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова" email: Khamitova.a@kaznmu.kz

@Д.А. Берилло ORCID 0000-0003-2534-9367, PhD, зам.руководителя НИИ ФПМ им. Б. Атчабарова НАО "КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова", berillo.d@kaznmu.kz

А.Е. ХАМИТОВА  , Д.А. БЕРИЛЛО 

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

ПИПЕРИДИН ЖӘНЕ МОРФОЛИН ГИДРАЗИДТЕРІНІҢ ЖАҢА ТУЫҢДЫЛАРЫНЫҢ ФАРМАКОКИНЕТИКАЛЫҚ ПАРАМЕТРЛЕРІ МЕН УЫТТЫЛЫҒЫН *IN SILICO* БАҒАЛАУ

Реферат. Фармацевтикалық нарықта бар синтетикалық дәрілік заттардың алуан түрлілігіне қарамастан, тиімдірек және қауіпсіз дәрілік заттарды (ДЗ) өндіру үшін биологиялық белсенді қосылыстардың (ББК) жаңа көздерін іздеу өзекті болып қала береді. Молекуланы құрудан препаратқа дейінгі жол өте ұзақ және тиімділіктің жеткіліксіздігіне немесе анықталған жанама әсерлерге байланысты кез келген кезеңде үзілуі мүмкін. Фармакокинетикалық және фармакодинамикалық көрсеткіштерді, ДЗ дамуының бастапқы кезеңіндегі биологиялық белсенділікті алдын ала бағалау тәуекелдерді әлдеқайда төмендетеді. *In silico* уыттылық болжамы химиялық заттардың уытты әсерін анықтау үшін қолданыстағы *in vitro* уыттылық әдістерін толықтыруға көмектеседі, осылайша уақытты, жануарларды сынау қажеттілігін және соған байланысты шығындарды азайтады. Бұл зерттеуде 25 N-пиперидил пропан қышқылы, N-морфолил пропан қышқылы, N¹-метил-N-пиперазил сірке қышқылы, N-пиперазил сірке

қышқылы гидразидтерінің биологиялық белсенділігін, фармакокинетикалық сипаттамаларын және уыттылығын *in silico* алдын ала талдау үшін әртүрлі бағдарламалар қолданылды. Бағдарламалық жасақтама пакеттерін қолдана отырып, *in silico* зерттеу қосылыстардың биологиялық белсенділігін, фармакокинетикалық сипаттамаларын және уыттылығын алдын-ала білуге мүмкіндік берді. Орташа болжамдық дәлдікпен (67,38%) Protox-II бағдарламасы қосылыстардың уыттылығын III, IV және V класына жататынын көрсетті. 4-диметиламинобензилиденгидразид α -метил - N-пиперидил пропан қышқылы, бензилиден гидразид α -метил - N-пиперидил пропан қышқылы, бензилиден гидразид α -метил - N-морфолил пропан қышқылы, N¹-(бут-2-ампиден)гидразид α -метил- β -(N-пиперидил)-пропан қышқылы, N¹-(циклогексиден) α -метил- β -(N-пиперидил)пропан қышқылы гидразиді, N¹-(1,2,5-триметил-пипери-дил-4-иден) α -метил- β -(N-пиперидил) - пропан қышқылы гидразиді қан-ми тосқауылынан өтеді, гликопротеин Р үшін субстрат емес. Бұл организмде осы заттардың баяу шығарылуына және жиналуына әкеледі, бұл химиялық құрылымды қарастыруды немесе ББҚ алу үшін басқа ароматты бензальдегидті қолдануды қажет етеді.

Түйінді сөздер: ADME, PASS, сору, бөлу, метаболизм, шығару, УЫТТЫЛЫҚ

A.E.KHAMITOVA , D.A. BERILLO 

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty

IN SILICO EVALUATION OF PHARMACOKINETIC AND TOXICITY PARAMETERS OF NEW PIPERIDINE AND MORPHOLINE HYDRAZIDE DERIVATIVES

Abstract. Despite the variety of synthetic drugs existing on the pharmaceutical market, the search for novel sources of biologically active compounds for the production of more effective and safe drugs remains relevant. The path from the creation of a molecule to a drug is very long and can be interrupted at any stage due to insufficient efficiency or identified side effects. Preliminary assessment of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, biological activity at the initial stage of drug development *in silico* greatly reduces the risks. *In silico* toxicity prediction helps complement existing *in vitro* toxicity methods to determine the toxic effects of chemicals, thereby minimizing the time, minimize the number or the need for animal testing, and associated costs. In this study, different software's were used for *in silico* analysis of the biological activity, pharmacokinetic characteristics and toxicity of 25 hydrazide derivatives of N-piperidyl propanoic acid, N-morpholyl propanoic acid, N¹-methyl-N-piperazyl acetic acid, N-piperazyl acetic acid, etc. The ProTox-II software with a predictive

accuracy of 67.4% showed that the compounds belong to III, IV and V classes of toxicity. Compounds 4-dimethylaminobenzylidene hydrazide α -methyl - N-piperidyl propanoic acid, benzylidene hydrazide α -methyl - N-piperidyl propanoic acid, benzylidene hydrazide α -methyl - N-morpholyl propanoic acid, N¹- (but-2-enylidene) hydrazide α -methyl- β -(N-piperidyl)-propanoic acid, N¹- (cyclohexylidene) α -methyl- β -(N-piperidyl)propanoic acid hydrazide, N¹-(1,2,5-trimethyl-piperidyl-4-iden) hydrazide of α -methyl- β -(N-piperidyl)-propanoic acid penetrate the blood-brain barrier, are not a substrate for glycoprotein P. This leads to slow excretion and accumulation of these substances in the body, which requires consideration of the chemical structure or the use of another aromatic benzaldehyde to obtain more potent biologically active compounds.

Keywords: ADME, PASS, absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity

ОБЗОРЫ

УДК: 616.314.13-089.23

DOI: 10.53065/t9532-2809-3883-1

А.А.БАЯХМЕТОВА , А.Н.ПРИМБАЕВА 

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

ОЧАГОВАЯ ДЕМИНЕРАЛИЗАЦИЯ ЭМАЛИ У ВЗРОСЛЫХ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ НЕСЪЕМНОМ ОРТОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

Аннотация. Множественная очаговая деминерализация эмали является одним из наиболее часто регистрируемых осложнений длительного несъемного ортодонтического лечения. Длительное несъемное ортодонтическое лечение, является экстремальным фактором, нарушающим гомеостаз полости рта и вызывающим осложнения со стороны твердых тканей зубов и мягких тканей полости рта. Проведен анализ литературных данных этиологии и патогенеза множественной очаговой деминерализации при длительном несъемном ортодонтическом лечении у взрослых.

Ключевые слова: Несъемное длительное ортодонтическое лечение, взрослые пациенты, множественная очаговая деминерализация эмали, микробная биопленка, местный иммунитет

1. Очаговая деминерализация эмали в клинике ортодонтической стоматологии

В последнее десятилетие в современной ортодонтии значительно возросла доля несъемных ортодонтических конструкций, которые успешно применяются не только у детей и подростков, но и у взрослых пациентов. Брекет-системы нашли широкое применение в ортодонтической практике, обладая рядом таких неоспоримых преимуществ, как возможность корпусного перемещения зубов, контроля за их положением, отсутствие боли и дискомфорта, возможность коррекции аномалий у взрослых пациентов с минимальным количеством посещений. Ортодонтическое несъемное лечение проводится в течение длительного периода, который может составлять год и более лет. Несъемные ортодонтические конструкции, и, в частности, брекет-системы, затрудняют самоочищение полости рта, осложняют процесс чистки зубов, создают ретенционные пункты для пищевых остатков, увеличивают микробную обсемененность с появлением патогенной микрофлоры. Известно, что процесс фиксации брекетов не является безвредным для эмали и дентина, вызывая в них процессы растяжения и сдавливания с последующей вероятной их деформацией. Сжатие тканей приводит к

уменьшению межпризменных пространств в эмали, нарушениям диффузии и осмоса и замедлению обменных процессов [1, 2, 3]. Место фиксации брекетов становится излюбленным местом ретенции пищевых остатков и кариесогенной микрофлоры за счет появившейся шероховатости поверхностей. Изучение структуры возникающих осложнений при длительном несъемном протезировании позволило выявить следующее. Осложнения были выявлены более чем у трети больных, около 50% из которых представлены очаговой деминерализацией эмали (ОДЭ), несколько меньше выявлялись вертикальная патологическая стираемость, эрозии и некрозы твердых тканей зубов, гингивиты [2]. По данным авторов [3] ОДЭ обнаруживали в области фиксации брекетов и выявленные белые пятна и полоски повторяли контуры оснований брекетов, участков между кольцом и десной в пришеечной области, которые в большей степени подвержены ретенции пищевых остатков, так как труднодоступны для очищения. По данным других авторов после снятия брекетов в 50,0% до 97,5% случаев выявлялась ОДЭ, которая существенно понижала эффективность проведенного длительного и дорогостоящего лечения. Следует отметить, что результаты исследования частоты ОДЭ у ортодонтических больных с несъемными ортодонтическими конструкциями довольно разнообразны и составляли от 0 до 97% [1-4]. В немалой мере это было связано с применением разных методов обследования и количеством больных. Диагностику проводили в большинстве случаев на основании результатов визуального осмотра и фотографий. Однако в исследовании, где применялся более объективный флуоресцентный метод, ОДЭ была диагностирована в 97% случаев наблюдения. По результатам других исследований распространенность ОДЭ при несъемном ортодонтическом лечении составляла от 12,6 до 50 % [1]. Отмечено, что наиболее частой локализацией ОДЭ являлась зона фиксации брекетов при длительности их использования от двух и более лет.

2. Этиопатогенез очаговой деминерализации эмали у взрослых

В этиопатогенезе ОДЭ выделены такие факторы, как увеличение микробной колонизации, несостоятельность колонизационной резистентности полости рта, структурные изменения в эмали под брекетом и возле него, связанные с формированием в эмали зон напряжения и деформации в процессе ортодонтического лечения и длительный срок лечения.

2.1 Микробная биопленка

Согласно современным представлениям кариес относят к многофакторному инфекционному заболеванию, первостепенная роль в инициации которого принадлежит микробной биопленке. Оптимальные

условия существования в полости рта при отсутствии должного гигиенического ухода способствуют значительному росту микробной массы и микробного разнообразия в биопленке. Установлено, что главная роль в микробиоценозе кариозного поражения принадлежит стрептококкам *Str. mutans*, *Str. mitis*, *Str. sanguis*, *Str. salivarius*, *Str. milleri*, а также актиномицетам и лактобациллам. Стрептококки образуют в полости рта 70% колоний, оставшиеся 15% приходятся на вейлонеллы и нейссерии и 15% на другие микроорганизмы [5-10].

Наличие в полости рта несъемной ортодонтической конструкции затрудняет ее самоочищение, осложняет гигиенический уход и создает условия, благоприятствующие отложению мягкого зубного налета и формированию микробной биопленки. Установлено высокое микробное обсеменение поверхностей зубов и ортодонтических аппаратов с покрытием их обширным мягким налетом [11], что, несомненно, ухудшает процессы реминерализации эмали и ведет к нарушению ее структуры [12]. Была отмечена высокая до 94% случаев частота обнаружения *Str. mutans* при множественном и быстро прогрессирующем кариесе. Автором отмечена взаимосвязь между составом микробных ассоциаций и активностью течения кариозного процесса [10]. По мнению некоторых авторов увеличение частоты встречаемости *S. Mutans* в слюне связано с инициацией кариозного процесса, а дальнейшее прогрессирование кариеса характеризуется большей распространенностью лактобацилл и увеличением их количества [13]. Характерным свойством кариесогенных микроорганизмов является утилизация углеводов, в том числе сахарозы, с образованием органических кислот, что приводит к существенному критическому понижению pH в микробной биопленке с возникновением очаговой деминерализации в эмали [14].

Однако не все авторы придерживаются мнения специфичности микробной биопленки и первостепенной роли указанных кариесогенных микроорганизмов. По их мнению специфичность микробной пленки не имеет значения, определяющим моментом развития кариозного процесса является характер взаимодействия микробной биопленки с организмом и ответных реакций систем общей и местной защиты [10, 15, 16].

Таким образом, как следует из приведенных данных возникновение ОДЭ у взрослых пациентов, получивших несъемное ортодонтическое лечение, может быть связано с множеством этиотропных факторов, среди которых можно выделить микробную биопленку, характер и режим питания, состав и свойства слюны, содержание фтора и влияние окружающей среды [17]. Играет значительную роль кариесвосприимчивость эмали, ее структурная полноценность, насыщенность эмали кислотоустойчивыми фторапатитами, уровень гигиены полости рта, состав и консистенция пищевого рациона, состав и свойства слюны [18].

2.1 Состояние местного иммунитета полости рта

Возникновение и развитие кариеса обоснованно связывают с дефектами местного иммунитета полости рта [19, 20]. Система защиты полости рта представляет собой сочетание разнообразных неспецифических и специфических защитных факторов, обеспечивающих эффективную защиту от кариесогенных факторов микробной биопленки [21, 22]. Слюна играет важную роль в поддержании равновесия и симбиотических отношений между организмом и микробиотой полости рта [23]. В слюне присутствуют лизоцим, лактоферрин, миелопероксидаза, секреторный иммуноглобулин А (sIgA), сывороточные иммуноглобулины А, G, M, D, E и антимикробные пептиды. К антимикробным пептидам относят α - и β -дефензины, гистатины, адреномедуллин и кателицидины. Они обеспечивают защиту тканей полости рта от бактерий, грибов и вирусов, уничтожают патологически измененные клетки и раковые клетки. Их называют антибиотиками природного происхождения, значимым фактором врожденного иммунного ответа, определяющего кариесвосприимчивость твердых тканей зуба [24-30]. Антимикробные пептиды нарушают целостность клеточных мембран микроорганизмов, что, в конечном итоге, приводит к их гибели. Наряду с этим антимикробные пептиды влияют на синтез цитокинов и хемотаксис иммунокомпетентных клеток [31]. Главная линия местной защиты от микробной атаки представлена секреторным иммуноглобулином А (sIgA), а также множеством других факторов неспецифической и специфической защиты тканей полости рта, что позволяет сохранить динамическое равновесие и целостность твердых тканей зуба. Исследование содержания sIgA в слюне 918 больных с кариесом и 627 здоровых людей обнаружили значительное уменьшение показателя при кариесе, что связано с прогрессированием кариеса [32]. Имеются сведения о существенном увеличении концентрации sIgA в слюне больных при активном течении кариеса и активации в связи с этим местного иммунного ответа [33, 34].

Выводы. Таким образом, ОДЭ - это быстро прогрессирующий активно протекающий множественный начальный кариес. ОДЭ эмали является следствием экстремальной ситуации, связанной с негативным воздействием длительного ортодонтического лечения. Анализ литературных данных позволил отметить тот факт, что большинство научных исследований по ОДЭ касаются детского, или подросткового возраста. Немногочисленны также литературные данные по иммунобиологическому состоянию организма и местного иммунитета у больных с ОДЭ при длительном несъемном ортодонтическом лечении.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гущина Н.В., Печенов В.С., Няшин Ю.И. Влияние напряжённых состояний твёрдых тканей зуба на деминерализацию эмали при ортодонтическом лечении с использованием брекет-систем // Новое в стоматологии. – 1997. - N 1. - С.75-79.
2. Серова А.А. Очаговая деминерализация эмали как осложнение при ортодонтическом лечении. Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). - 2017. - Том 7 (1). - С.409-411.
3. Гилева О.С., Левицкая А.Д., Сюткина Е.С., Коротин С.В., Гибадуллина Н.В., Свистков А.Л. Экспериментально-клиническая оценка эффективности применения различных методов лечения очаговой деминерализации эмали // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. - С.20
4. Хакимова Д.Ф. Клинико-лабораторное обоснование применения метода инфльтрации при лечении начального кариеса у пациентов с несъемной ортодонтической техникой. Дис. к.м.н., М. 2018.101с.
5. Лебедев, В. Н. Микробиология с основами вирусологии. Часть I. Основы общей вирусологии. Методическое пособие для студентов биологических специальностей. — СПб: РГПУ им. А. И. Герцена, 2014. - 62 с.
6. Луцкая, И. К. Профилактическая стоматология. -М.: Мед, лит., 2009. -554 с.
7. Панченко, А. В. Распространенность и биологические свойства стафилококков, колонизирующих полость рта при кариесе и пародонтите: диссертация... кандидата медицинских наук: 03.02.03 / Панченко Анна Владимировна; [Место защиты: ГОУВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»].- Волгоград, 2011.- 160 с.
8. Правосудова, Н.А., Мельников, В. Л. Микробиология полости рта. Учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов. — Пенза: УДК 579.61., -2013. 89с.
9. Степанова, Т.Ю. Микробиом ротовой полости человека / Т.Ю. Степанова, А.В. Тимофеева // Современные проблемы науки и образования. – 2016 - № 5 - С. 15
10. Izabela Strużycka. The Oral Microbiome in Dental Caries.// Polish Journal of Microbiology. – 2014 - Vol. 63, No 2 – С. 127–135.
11. Бриль Е.А. Динамика состояния зубов и пародонта у детей при ортодонтическом лечении съёмными и несъёмными аппаратами // Рос.стомал.Журнал – 2006.-№1.-С.36-38.
12. Егорова А.В., Казакова Л.Н., Гордеева Н.О, Степанова Е.А Опыт применения реминерализующих средств у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении Саратовский научно-медицинский журнал -2011.Т.7, №1.-С.289-290
13. Pakdemirli, Ahu; Kocal, Gizem Calibasi; Kilinc, Gulser; Daskin, Ezgi; Kemaloglu, Hande; Basbinar, Ya. Salivary Pro-Inflammatory Cytokines and Salivary Bacterial Challenge Effect on Dental Caries: A Clinico-Molecular Cross-Sectional Study. Journal of Basic and Clinical Health Sciences. Jan 1, 2020.
14. Heifets S.B.,Yaari A.,Proskin H.J.Anticaries effectivenss of a fluoride and nonfluoride sealant // Calef.Dent.Assos.-2007.-V.35,№8 –P.573-577
15. Лукиных Л.М. Лечение и профилактика кариеса зубов. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1998.

16. Лидман Г.Ю. Комплексная морфологическая оценка твердых тканей зуба при кариозном поражении / Г.Ю. Лидман, П.М. Ларионов, С.В. Савченко. // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). - 2009 - Т. 24, № 3-1 - С. 67-72.
17. Чагай А.А. Клинико-экспериментальное обоснование выбора методики реставрации зубов при лечении неосложненного кариеса -14.00.21 – 2007-95С.
18. Гиляева В.В. Иммунологические аспекты кариеса зубов.// Клиническая стоматология. – 2010. – № 4. – С. 76-79.
19. Гиляева В.В. Роль цитокинов в развитии кариеса зубов. //Вестник Биомедицина и социология. -2018. – том 3 [3] - С.8-11.
20. Петрушанко Т.А., Череда В.В., Лобань Г.А. Роль колонизационной резистентности полости рта в развитии кариеса. // Стоматология. – 2013 -№1 – С.43-45.
21. Лобейко В.В., Иорданишвили А.К., Малышев М.Е. Возрастная характеристика иммунологических показателей слюны у взрослых людей. // Кубанский научный медицинский вестник - 2015 - №1 –С.74-79.
22. Anne Marie Lynge Pedersen, Daniel Belstrøm—The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. J Dent. 2019 Jan;80 Suppl 1:S3-S12. doi: 10.1016/j.jdent.2018.08.010.
23. Шабашова Н.В., Данилова Е.Ю. Местный иммунитет и микробиота ротовой полости (обзор) // Проблемы медицинской микологии -2015 – Т.15 -№4 – С. 4-13.
24. Кулакова Е.В. Значение антимикробных пептидов в формировании патологии полости рта у детей с атопическим дерматитом. Автореф. канд. дис. М. 2014. С.17.
25. Блашкова С.Л., Мустафин И.Г., Халиуллина Г.Р. Роль эндогенных антимикробных пептидов в развитии воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении. // Фундаментальные исследования. – 2014. - № 4-3. – С. 461-465.
26. Проходная В.А., Гайворонская Т.В., Ломова А.С. Прогнозирование рецидивного течения кариеса зубов у беременных женщин лабораторным методом оценки активности антимикробного иммунитета ротовой жидкости. //Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. - №2. – С.131-136.
27. Beverly A. Dale, Renchuan Tao, Janet R.Kimball, Richard J.Jurevic. Oral antimicrobial peptides and biological control of caries. //BMC Oral Health. – 2006. -6 (Suppl 1):S13.
28. Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Шабашова Н.В., Мороз Б.Т. Иммунологические маркеры риска развития кариеса у детей // Клиническая стоматология. – 2010. - №4. – С.76-77.
29. Beverly A. Dale, Renchuan Tao, Janet R.Kimball, Richard J.Jurevic. Oral antimicrobial peptides and biological control of caries // BMC Oral Health. – 2006. -6 (Suppl 1):S13.
30. Вавилова Т.П., Деркачева Н.И., Островская И.Г. Антимикробные пептиды —многофункциональная защита тканей полости рта // Российская стоматология – 2015 - №3 –с.3-12.
31. Железникова, Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций / Г.Ф. Железникова // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 10-17.

Поступил в редакцию: 29.11.2022.

Принято к публикации: 28.12.2022.

Сведения об авторах:

Баяхметова Алия Алдашевна, <https://orcid.org/0000-0002-2423-1087>, д.м.н., профессор кафедры терапевтической стоматологии НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы.

Примбаева Алтынай Нурхановна, <https://orcid.org/0000-0001-9765-6425>, магистр медицины, ассистент кафедры терапевтической стоматологии НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы.

А. А. БАЯХМЕТОВА  , А. Н. ПРИМБАЕВА 

"С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ, Алматы қ.

ҰЗАҚ АЛЫНБАЙТЫН ОРТОДОНТИЯЛЫҚ ЕМДЕУ КЕЗІНДЕ ЕРЕСЕКТЕРДЕГІ КІРЕУКЕНІҢ ОШАҚТЫ ДЕМИНЕРАЛИЗАЦИЯСЫ (ШОЛУ МАҚАЛАСЫ)

Түйіндеме. Кіреукенің ошақты деминерализациясы ұзақ мерзімді, алынбайтын ортодонтиялық емдеудің жиі кездесетін асқынуларының бірі болып табылады. Ұзақ уақытқа созылатын ортодонтиялық емдеу-бұл ауыз қуысының гомеостазын бұзатын және тістердің қатты тіндері мен ауыз қуысының жұмсақ тіндерінің асқынуын тудыратын экстремалды фактор. Ересектерде ұзақ тұрақты ортодонтиялық емдеу кезінде көптеген ошақты деминерализацияның этиологиясы мен патогенезінің әдеби деректеріне талдау жасалды.

Түйін сөздер: алынбайтын ұзақ мерзімді ортодонтиялық емдеу, ересек пациенттер, кіреукенің ошақты деминерализациясы, микробтық биоқабық, жергілікті иммунитет

A.A.BAYAKHMETOVA  , A.N.PRIMBAEVA 

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty

FOCAL ENAMEL DEMINERALIZATION IN ADULTS WITH PROLONGED NON-REMOVABLE ORTHODONTIC TREATMENT (REVIEW ARTICLE)




Abstract. Multiple focal enamel demineralization is one of the most frequently reported complications of long-term non-removable orthodontic treatment. Long-term non-removable orthodontic treatment is an extreme factor that violates the homeostasis of the oral cavity and causes complications from the hard tissues of the teeth and soft tissues of the oral cavity. The analysis of the

literature data on the etiology and pathogenesis of multiple focal demineralization in long-term non-removable orthodontic treatment in adults was carried out.

Keywords: Permanent long-term orthodontic treatment, adult patients, multiple focal enamel demineralization, microbial biofilm, local immunity

УДК: 616.718.72-001.513

DOI: 10.53065/m5784-3616-0791-h

Т.М. ЖАНАСПАЕВ ¹, Х.М. МУХАМЕТЖАНОВ ²,
Г.А. ЖАНАСПАЕВА ²

¹НАО «Медицинский университет Астана»²РГП на ПХВ «ННЦТО им. академика Батпенова Н.Д.» МЗ РК

НЕ РЕШЕННЫЕ АСПЕКТЫ И ДОСТИЖЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ПЯТОЧНОЙ КОСТИ

Аннотация. Лечение внутрисуставного многофрагментарного перелома пяточной кости с импрессией, вдавлением суставной фасетки в тело пяточной кости, остается сложной задачей, а оптимальный подход до сих пор окончательно не выработан. Артроз подтаранного сустава является частым последствием внутрисуставного перелома пяточной кости, а его развитие связано с тяжестью разрушения задней суставной фасетки, качеством репозиции и стабильности фиксации. Основной целью данного исследования было выявление нерешенных аспектов лечения внутрисуставных компрессионных переломов пяточной кости. Произведен обзор литературы в доступных базах данных: PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library, опубликованных с 2000 по 2022 года. А также взяты для анализа источники ранее 2000 года, содержащие концептуальную информацию. Поиск публикаций и оценка качества производилась двумя независимыми исследователями. Оценивали результаты репозиции и последующего лечения консервативными и оперативными методами, баллы клинических исходов, рентгенографические данные, частоту осложнений. В случае возникновения разногласий окончательное решение принималось путем обсуждения. Из 262 рецензируемых статей в данный обзор включены 103 полнотекстовые статьи, в которых отражены сведения о лечении внутрисуставных переломов пяточной кости консервативными и оперативными методами с рентгенологической, артроскопической и 3D визуализационной оценкой результата репозиции, клиническом исходе лечения по шкалам ВАШ и AOFAS, осложнений. На настоящий период разработана обоснованная технология лечения внутрисуставных переломов пяточной кости в зависимости от тяжести перелома. При переломах II типа по Sanders благоприятные исходы лечения обеспечивает закрытая чрескожная репозиция под рентгеноскопическим и артроскопическим контролем и чрескожная фиксация винтами, блокируемым стержнем. При переломах III типа по Sanders благоприятные функциональные исходы достигнуты при репозиции задней суставной фасетки из минимально инвазивного доступа в Sinus tarsi (STA) под контролем рентгеноскопической

оценки и 3D визуализации O-arm дугой, фиксация перелома винтами, специальной пластиной. При самых тяжелых многооскольчатых переломах IV типа по Sanders вопрос о выборе метода лечения остается до сих пор окончательно нерешенным. Для подтверждения эффективности открытого остеосинтеза необходимы контролируемые проспективные исследования с долгосрочным наблюдением.

Ключевые слова: пяточная кость, внутрисуставные переломы II-IV Sanders типа, многооскольчатые внутрисуставные переломы, переломы типа IV по Sanders, ORIF из ELA, STA доступа, CRIF, репозиция по Westhues, репозиция внешним дистрактором.

Введение. Обращаемость населения по поводу перелома пяточной кости колеблется от 11,5 до 13,5 случаев на 100.000 населения в год и составляет от 2% до 5,1% среди всех переломов костей скелета [1-6]. В структуре переломов пяточной кости внутрисуставные переломы составляют 75% [7-11]. Внутрисуставные компрессионные переломы пяточной кости сопровождаются многомерным смещением отломков, а именно снижением высоты задней суставной фасетки с ее импрессией, вдавлением в тело кости. Одновременно происходит деформация всей пяточной кости со снижением высоты, увеличением ширины, укорочением, варусной либо вальгусной деформацией. Все это приводит к уменьшению угла Белера, увеличению угла Гиссана. Неустраненность этих компонентов смещения костных отломков пяточной кости становится причиной неудовлетворительного исхода лечения из-за продольного плоскостопия, варусной либо вальгусной деформацией заднего отдела стопы, таранно-большеберцового и малоберцово-пяточного болевого импиджмент синдрома, артроза подтаранного сустава, упорного болевого синдрома в стопе, снижения опороспособности стопы и нижней конечности в целом [12-18].

Методы. *Стратегия поиска:* Поиск проведен в соответствии с рекомендациями “Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов” (PRISMA) [19]. Сначала был проведен поиск публикаций в базах данных Pubmed, Medline, Embase, Cochrane Library, а также русскоязычной инфраструктуре знаний, опубликованных с 2000 по 2022 г., посвященных лечению внутрисуставных переломов пяточной кости. Основными ключевыми словами были «пяточная кость», «перелом», «типы переломов по Sanders», «лечение внутрисуставного перелома», «ORIF из ELA доступа», «STA», «CRIF», «результаты» или «исход», «осложнения» или «эффективность». Для дополнительного включения выполнялся ручной поиск библиографии из оригинальных статей и систематических обзоров.

Выбор исследования: Включенные полнотекстовые статьи соответствовали следующим критериям: клинические исследования с уровнем доказательности от I до IV, пациенты с внутрисуставными

переломами пяточной кости, получившие лечение консервативными методами, остеосинтез открытый (ORIF) из расширенного латерального доступа (ELA), мини - инвазивного через Sinus Tarsi (STA), чрескожный (CRIF), аппаратами внешней фиксации, имевшие сведения о рентгеноскопической, артроскопической, 3D визуализационный и КТ оценку результата репозиции, сообщения о клиническом исходе лечения по шкалам VAS и AOFAS и об осложнениях.

Извлечение данных: Два исследователя (Ж.Т.М. и Ж.Г.А.) независимо друг от друга оценили заголовки и аннотации выбранных статей. В данный обзор включены полнотекстовые статьи без языковых ограничений. Включали статьи, которые содержали демографическую информацию, тип перелома по классификации Sanders, сведения о репозиции и фиксации перелома, рентгенологическую оценку и другие методы визуализации результата репозиции, исходы лечения согласно шкалам VAS и AOFAS, осложнения [20]. Критерии исключения: рефераты, тезисы, материалы конференций, возраст до 18 лет, открытые переломы, внесуставные переломы пяточной кости.

Оценка качества публикации: Качество каждого исследования оценивалось с помощью шкалы MYNORS, методологического индекса для оценки наблюдательных и нерандомизированных исследований [21]. Наблюдательные исследования с оценкой MYNORS выше 12 баллов из 8 пунктов, сравнительные и рандомизированные исследования выше 18 баллов из 12 пунктов рассматривались как имеющие низкий риск систематической ошибки.

Результаты. До внедрения оперативного лечения внутрисуставных переломов пяточной кости основными методами лечения были консервативные методы: закрытая ручная одномоментная репозиция, аксиальная рычаговая репозиция металлическим стержнем по Н. Westhues [22], скелетное вытяжение в течение 4-х недель и иммобилизация гипсовой повязкой, проводимая до сращения перелома. Анализ результатов консервативного лечения внутрисуставных переломов пяточной кости показал, что у 80%-86% пострадавших происходило сращение перелома в неправильном положении [23-28], которое сопровождается болевым синдромом в пределах 6-7 баллов по ВАШ, изменением биомеханики ходьбы из-за нарушения оси движения всей нижней конечности, походки, что приводило к стойкой утрате трудоспособности у 26% пациентов [3, 25, 29-33].

Причиной плохих исходов лечения являлась деформация задней суставной фасетки в подтаранном суставе, ее неконгруэнтность, что значительно ускоряло развитие деформирующего артроза у 38,8%-50% пострадавших [33-35]. Снижение высоты пяточной кости, проксимальная девиация пяточного бугра уменьшает плечо трехглавой мышцы голени, что становится причиной уменьшения силы толчка при ходьбе. При тыльном

разгибании стопы шейка таранной кости перемещается больше, чем в норме, и вызывает болезненный таранно-большеберцовый импинджмент синдром [34,36]. Чрезмерное расширение пяточной кости становится причиной болезненного латерального малоберцово-пяточного импинджмент синдрома. Снижение высоты пяточной кости, увеличение ширины приводят к снижению продольного свода стопы, которое при консервативном лечении отмечается в 31% случаях.

Высокая частота осложнений и неудовлетворительных исходов лечения внутрисуставных переломов пяточной кости при консервативном лечении послужило решающим фактором перехода на оперативное лечение. Толчком для распространения оперативного лечения явилось исследование I. Palmer [37], который в 1948 году представил работу об оперативном лечении внутрисуставных переломов путем открытой репозиции и фиксации перелома костным трансплантатом.

Вначале при оперативном лечении внутрисуставного перелома пяточной кости все исследователи производили открытую репозицию из расширенного латерального доступа (ELA). Для фиксации перелома использовали винты, спицы, прямые пластины, ленты, костные трансплантаты, аллоштиты [38-43]. Все исследователи отмечали недостаточные стабилизирующие возможности выше приведенных фиксаторов. Активные поиски привели в 1990 году к созданию пяточных пластин АО сложной конфигурации, имеющей выступы в разных направлениях [44,45]. Решением проблемы стабильной фиксации перелома пяточной кости явилась разработка АО пластины с угловой стабильностью [46-49], которая обеспечивает более прочную фиксацию, чем обычная пяточная пластина АО. Достаточная стабильность фиксации перелома пяточной пластиной обеспечила открытой репозиции и внутренней фиксации (ORIF) повсеместное широкое распространение, которая до сих пор считается золотым стандартом лечения внутрисуставных переломов пяточной кости.

Широкомасштабное использование ORIF из ELA доступа выявило его существенные недостатки, среди которых ведущее место занимают раневые осложнения, частота которых по опубликованным материалам разных авторов колеблется от 15% до 37% [50-54]. Инфекционные осложнения различают: 1) поверхностные, которые отмечаются в 11-20% случаях в виде краевого некроза, расхождения краев раны, поддающиеся консервативному лечению; 2) глубокие в виде инфицирования импланта, обширного некроза тканей, с формированием остеомиелита, свищей, которые требуют вторичной хирургической обработки, удаления импланта, параэнтерального введения антибиотиков, наложения вторичных швов, аутодермопластики отмечаются от 6% до 8%.

Следующим серьезным недостатком ORIF из ELA доступа, выявленным после внедрения КТ сканирования, явилась неполная репозиция

перелома при оперативном лечении. Подтаранный сустав имеет сложную геометрию конфигурации. Задняя суставная фасетка пяточной кости, вогнутая в горизонтальной плоскости и выпуклая в сагиттальной плоскости. Она наклонена медиально и в подошвенную сторону. Во время операции визуально видна только наружная боковая стенка подтаранного сустава на ограниченном пространстве. Из-за ограниченности обзора очень трудно визуально оценить результаты репозиции задней суставной фасетки даже при ELA доступе и тем более при мини инвазивном доступе через sinus tarsi [55-58]. При сопоставлении результата репозиции под контролем рентгеноскопии и 3D реконструкции при помощи O-arm дуги было установлено, что неполное восстановление анатомии суставной фасетки имело место у 40% пациентов [59-61]. Для преодоления этой проблемы были внедрены интраоперационная артроскопия подтаранного сустава, трехмерная рентгеноскопия и трехмерная навигация.

Высокая частота раневых осложнений ORIF из ELA доступа послужила основанием перехода с 2000 года к репозиции суставной фасетки из минимально инвазивного доступа через Sinus tarsi (STA) и чрескожного метода репозиции и фиксации.

Сопоставительная оценка результатов лечения внутрисуставных переломов пяточной кости методами ORIF из ELA, мини инвазивного STA и чрескожного позволила выявить показания к использованию каждого из этих методов в зависимости от тяжести перелома. Повсеместное признание получила КТ классификация Sanders, наиболее точно определяющая тяжесть внутрисуставного перелома пяточной кости, [62].

При II типе перелома по Sanders с одной линией излома задней суставной фасетки пяточной кости в настоящее время получил признание чрескожный метод репозиции и фиксации. Если вдавленность суставной фасетки остается, ее депрессируют введенным с пяточного бугра штифтом Штеймана или винта Шанца субхондрально под суставную фасетку, либо производят 1-1,5 см разрез мягких тканей в области суставной фасетки и приподнимают ее элеватором или импактором. Достигнутое положение суставной фасетки и пяточной кости временно фиксируют спицами. Затем производят чаще всего закрытый чрескожный остеосинтез винтами, реже блокируемым стержнем, штифтами Штеймана (CRIF) [63-67].

При сопоставлении исходов лечения переломов пяточной кости типа Sanders II после ORIF из ELA с таковыми при CRIF благоприятные результаты отмечены более чем у 80% пациентов в обеих группах пациентов. При сопоставлении ORIF с CRIF Wang YM et al. [68] раневые осложнения после ORIF составило 15% и не было при CRIF. Функциональные исходы по шкалам AOFAS после ORIF составил 81 балл, CRIF – 83,8 балла, болевой синдром по шкалам ВАШ составил 2 балла после ORIF и 2,25 балла при CRIF. Сокращены дооперационный период и длительность стационарного лечения в 2 раза.

Jianchuan Wang et al. [67] при сравнении исхода лечения 34 пациентов после мини-инвазивного остеосинтеза из STA доступа с 30 пациентами после CRIF отметили сокращение дооперационного периода в 2 раза, длительность стационарного лечения – на 4 дня. Частота раневых осложнений после остеосинтеза из STA доступа составила 17,6%, после CRIF 6,6%. Болевой синдром по ВАШ после минимально инвазивного остеосинтеза из STA доступа составил $1,85 \pm 1,3$ балла, после CRIF – $0,84 \pm 1,2$ балла. Функциональный исход лечения по шкалам AOFAS соответственно $83,32 \pm 7,69$ и $85,28 \pm 8,21$ баллов.

Однако у метода имеются недостатки. Так неполная репозиция суставной фасетки по данным разных авторов в среднем отмечается у 26,1% пациентов. Проникновение винтов в сустав Dewall M. et al. [69] наблюдали у 12% пациентов. Для преодоления данных недостатков CRIF в 2002 году S. Rammelt et al. [55] предложил оценивать результат репозиции не только под рентгеноскопическим контролем, но и под артроскопическим. Метод PACO (percutaneous arthroscopy calcaneus osteosynthesis) нашел немало последователей [70-73]. Артроскопия обеспечила снижение частоты неправильного введения винтов до 5%. Функциональные исходы лечения по шкалам AOFAS возросло до $90,3 \pm 12,2$ балла. В настоящее время метод PACO признан лучшим методом лечения внутрисуставных переломов пяточной кости Sanders II.

В 2000 году Ebraheim N.A. et al. [74] предложил репозицию задней суставной фасетки при вдавленных внутрисуставных переломах производить мини-инвазивным доступом через sinus tarsi (STA), который в последующие годы получил повсеместное распространение [75-77]. Сопоставительная оценка результатов лечения внутрисуставных переломов пяточной кости типа Sanders III после ORIF из ELA и мини-инвазивного метода через STA показала значительное снижение раневых осложнений. Их частота при STA доступе по данным разных исследователей колеблется от 4,8% до 11% [75, 78-80]. Причем раневые осложнения после мини-инвазивного доступа, в основном, поверхностные, в то время как после ORIF из ELA доступа третья часть осложнений глубокая. Сравнение функциональных исходов лечения при ORIF из ELA доступа и при мини-инвазивном через STA доступ при переломах типа Sanders III показало их сопоставимость [75, 81-85]. Так, интенсивность боли в стопе по шкалам ВАШ после ORIF из ELA доступа составила 2,4 балла, после мини-инвазивного STA доступа – 2,1 балла. Клинические исходы лечения по шкалам AOFAS после ORIF из ELA доступа 82,3 балла, после мини-инвазивного – 84,6 балла.

Мини-инвазивный метод лечения также не лишен определенных недостатков. Малый размер STA доступа ограничивает визуализацию задней суставной фасетки пяточной кости. В связи с этим, во время операции, трудно оценить адекватность репозиции из-за сложной конфигурации суставной фасетки. Park C.H. et al. [58] при использовании мини-инвазивного

метода не достиг анатомической репозиции суставной фasetки в 26,1% случаях, проникновение винтов в сустав не было установлено во время операции у 13% пациентов. Репозиция удается, когда она производится в течение первых 7-8 дней после травмы. Через две недели и в более поздние сроки репозиция становится трудной, иногда неадекватной.

Looijen R.C. et al. [86], произведя КТ сканирование после минимально инвазивного остеосинтеза через STA доступ переломов III типа у 38 пациентов, установил, что смещение отломков более 3 мм имело место в 31% случаев, до 3 мм – в 69%. Данный недостаток в настоящее время можно избежать внедрением интраоперационной 3D визуализации при помощи O-arm дуги с последующим доведением перелома [56, 59-61, 86, 87].

Обсуждение. На настоящий момент в травматологии нет единой установки и мнения по выбору метода лечения самых тяжелых многооскольчатых, компрессионных переломов пяточной кости типа Sanders IV, которые являются результатом высокоэнергетической травмы и, как правило, является компонентом политравмы, часто его лечение проводится в отсроченном порядке после стабилизации более жизнеопасных повреждений [88,89]. Исследований, посвященных анализу метода лечения переломов типа Sanders IV, немного и основаны они на малом числе пациентов в диапазоне от 6 до 14, иногда 17. Рекомендуются разные методы лечения, в том числе, первичный подтаранный артродез [90-92, 88, 93, 94], ORIF [95-98].

Концепция первичного подтаранного артродеза при многооскольчатых переломах пяточной кости была выдвинута в середине XX века, в период, когда не было метода определения тяжести внутрисуставного перелома [37, 90, 97, 98]. По мере появления более совершенных имплантов, менее инвазивных хирургических доступов, когда результаты лечения оценивались в общей популяции пациентов, метод первичного подтаранного артродеза подвергся временному забвению. С накоплением опыта оперативного лечения внутрисуставных переломов пяточной кости было установлено, что несмотря на анатомическую редукцию задней суставной фasetки, восстановления угла Белера, высоты, ширины и длины пяточной кости, может развиваться артроз подтаранного сустава [88,90, 99].

Частота артроза подтаранного сустава после ORIF зависит от тяжести внутрисуставного перелома пяточной кости, так при переломе типа Sanders II артроз отмечается от 3,4% до 10%, III типе – 23-27%, IV типе – 70% [15,92, 99]. Только пострадавшие с артрозом III и IV стадии, который возникает при грубом нарушении конфигурации сустава и пяточной кости в целом, нуждаются в артродезе подтаранного сустава.

Нередки также осложнения после подтаранного артродеза. Patenza V. et al. [93] произвели первичный артродез 6 пациентам из STA доступа без восстановления высоты, ширины пяточной кости. В отдаленном периоде 4 пациента отмечали боли и нарушение походки. Holm V. et al. [94] 17 пациентам произвели первичный подтаранный артродез при

внутрикостном переломе типа Sanders IV из STA доступа после репозиции перелома рычаговым способом. В послеоперационном периоде у всех пациентов ширина пяточной кости была больше, чем на неповрежденной стороне. Миграция винтов, боли в области головок винтов отмечена у 29,4% больных, которым потребовалось их удаление.

Раневые осложнения после первичного подтаранного артродеза из ELA доступа в среднем, по данным разных авторов, составляют 19,4% [90,100-102]. Функциональные исходы лечения по шкалам AOFAS, по данным Buch V.D. et al. [91], после первичного подтаранного артродеза перелома типа Sanders IV через 26 мес. составил 72,4 балла, Holm V et.al. [94] – 78,4 балла, диапазон от 56 до 92 балла.

В публикациях за 2017-2020 годы, посвященных лечению переломов типа Sanders IV методом ORIF [95-98], подтверждается, что анатомическая редукция задней суставной фасетки при хорошей экспозиции сустава и стабильном остеосинтезе блокируемой пластиной обеспечивают функциональные исходы лечения, превышающие первичный подтаранный артродез. Так, по данным Akalin V. et al. (2020) [96], после ORIF у 14 пациентов с переломами типа Sanders IV функциональный исход лечения составил по шкалам AOFAS $82,4 \pm 12,5$ балла.

Hui Yao et al. [98] произвели ORIF и остеосинтез блокируемой пяточной пластиной 58 пациентам на 62 стопах из них 16 пациентов имели перелом типа Sanders IV. Операции произвели из ELA доступа. При репозиции использовали стержневой аппарат внешней фиксации, которым производили distraction пяточной кости. Суставная фасетка репонировалась непосредственно после обнажения сустава. Средние параметры восстановления угла Белера произошло из $9^\circ \pm 6,1^\circ$ до $28,3^\circ \pm 13^\circ$, угла Гиссана с $111,9^\circ \pm 13,7^\circ$ до $116,3^\circ \pm 9^\circ$. Причем, существенных различий в показателях восстановления этих углов между пациентами с переломами II-III-IV типов не установлено, P был равен 0,30.

Сопоставление функциональных исходов лечения после ORIF и первичного подтаранного артродеза при внутрикостных переломах пяточной кости типа Sanders IV осуществлено только в одном исследовании Buckley R. et al. [90] в 2014 году. Функциональные исходы лечения по шкалам AOFAS после первичного подтаранного артродеза составил 65,8 балла, после ORIF – 62,5 балла, различие не существенное.

В единичных публикациях, посвященных чрескожному остеосинтезу внутрикостных переломов пяточной кости, приводятся результаты лечения небольшого числа переломов IV типа по Sanders в общей популяции внутрикостных фрактур пяточной кости [103-106]. Tomesen T. et al. [104] произвели закрытую репозицию стержневым аппаратом и чрескожную фиксацию винтами 37 пациентам, из них 13 с переломами IV типа по Sanders. Восстановить ширину пяточной кости не удалось у всех пациентов, угол Белера в среднем составил $20,1^\circ$, высота и длина пяточной кости

восстановлены до нормы. Поверхностная инфекция в области введения винтов отмечена у 2 пациентов, глубокая у 3, что в совокупности составило 13%. Из-за боли в месте введения винтов пришлось их удалить у 46%. Выраженный болевой синдром развился у 3 (7,7%) пациентов с переломом Sanders IV типа, из них двоим произведен подтаранный артродез.

Таким образом, в вопросе выбора оптимального метода лечения внутрисуставного перелома IV типа по Sanders нет единого мнения. Функциональные исходы первичного артродеза колеблются по шкалам AOFAS от 65,8 балла до 72,4. В тоже время функциональные исходы ORIF по данным публикаций 2017-2020 годов составляет 82,4 балла, то есть имеются незначительные превышения.

Функциональные исходы лечения после первичного артродеза подтаранного сустава значительно улучшить затруднительно из-за анкилоза подтаранного сустава. В тоже время, остаются возможности улучшить функциональные исходы лечения после ORIF внутрисуставных переломов пяточной кости типа Sanders IV. Реконструкция анатомии задней суставной фасетки достигается открытым путем. Анатомическое восстановление конфигурации пяточной кости в целом достигается наилучшим образом используя интраоперационно дистракционные аппараты внешней фиксации. Публикации об интраоперационной репозиции аппаратами внешней фиксации единичны. Используются стержневые и спицевые аппараты, осуществляющие дистракцию только вдоль оси голени либо оси пяточной кости. На настоящий момент нет публикаций об использовании аппарата внешней фиксации, обеспечивающего дистракцию как вдоль оси голени, так и вдоль оси пяточной кости. Только при такой дистракции пяточной кости за счет процесса лигаментотаксиса по всему периметру пяточной кости произойдет восстановление анатомической конфигурации пяточной кости.

Заключение. 1. На настоящем этапе развития травматологии нет четко обоснованной установки по выбору метода лечения внутрисуставного перелома пяточной кости типа Sanders IV.

2. Оценка комбинированного метода репозиции перелома типа Sanders IV путем открытой редукции вдавленной суставной фасетки с интраоперационной репозицией трехмерной структуры кости дистракционным аппаратом внешней фиксации и остеосинтезом пяточной пластиной позволит определить преимущество ORIF перед первичным подтаранным артродезом.

Проведенный обзор показал, что лечение внутрисуставного компрессионного перелома пяточной кости типа Sanders IV остается актуальной и не до конца решенной проблемой. Анатомическая репозиция задней суставной фасетки под контролем 3D визуализации, восстановление трехмерной структуры пяточной кости интраоперационными дистракционными репозирующими аппаратами внешней фиксации, профилактика раневых осложнений после ELA доступа путем разработки

алгоритма послеоперационного лечения, позволят улучшить качество и функциональные исходы лечения внутрисуставных переломов пяточной кости типа Sanders IV. Все эти аспекты лечения внутрисуставного перелома пяточной кости типа Sanders IV не полностью реализованы и требуют дальнейшей разработки и внедрения.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Mitchell M. J., McKinley J. C., Robinson C. M. The epidemiology of calcaneal fractures //The Foot. – 2009. – Vol. 19, №. 4. – P. 197-200. doi: 10.1016/j.foot.2009.05.001.
- 2 Zhang YZ. Calcaneal fractures (segment 82). In: Zhang YZ (ed.) // Clinical Epidemiology of Orthopedic Trauma, 1st edn. Stuttgart and New York: Thieme. – 2012. – P. 472–490.
- 3 Тихилов Р.М., Фомин Н.Ф., Корышков Н.А., Емельянов В.Г., Привалов А.М. Современные аспекты лечения последствий переломов костей заднего отдела стопы // Травматология и ортопедия России. – 2009. – № 2. - С.144-149.
Tihilov R. M., Fomin N.F., Koryshkov N.A., Emel'janov V.G., Privalov A.M.. Sovremennye aspekty lechenija posledstvij perelomov kostej zadnego otdela stopy //Travmatologija i ortopedija Rossii. – 2009. – № 2. - S.144-149.
- 4 Naapasalo H., Laine H.J., Mäenpää H., Wretenberg P., Kannus P., Mattila V.M. Epidemiology of calcaneal fractures in Finland //Foot and ankle surgery. – 2017. – Vol. 23, №. 4. – P. 321-324. – doi: 10.1016/j.fas.2016.10.004.
- 5 Симаков А.Ю. Хирургическое лечение внутрисуставных переломов пяточной кости: дисс... канд. мед. наук / А.Ю. Симаков. – Москва. – 2018. - 24 с.
Simakov A.Ju. Hirurgicheskoe lechenie vnutrisustavnyh perelomov pjatochnoj kosti: diss... kand. med. nauk./ A.Ju. Simakov. – Moskva. – 2018. - 24 s.
- 6 Zhu Y, Liu S, Chen W, Wang L, Zhang X, Zhang Y. Socioeconomic factors and individual lifestyles influencing the incidence of patella fractures: a national population-based survey in China //International orthopaedics. – 2019. – Vol. 43, №. 3. – P. 687-695.
- 7 Zwipp H, Rammelt S, Barthel S. Fracture of the calcaneus //Der Unfallchirurg. – 2005. – Vol. 108, №. 9. – P. 737-747
- 8 Potter M. Q., Nunley J. A. Long-term functional outcomes after operative treatment for intra-articular fractures of the calcaneus //JBJS. – 2009. – Vol. 91, №. 8. – P. 1854-1860.
- 9 Brunner A., Müller J., Regazzoni P., Babst R. Open reduction and internal fixation of OTA type C2–C4 fractures of the calcaneus with a triple-plate technique //The Journal of foot and ankle surgery. – 2012. – Vol. 51, №. 3. – P. 299-307.
- 10 Zhang G, Ding S, Ruan Z. Minimally invasive treatment of calcaneal fracture //Journal of International Medical Research. – 2019. – Vol. 47, №. 8. – P. 3946-3954.
- 11 Vosoughi AR, Borazjani R, Ghasemi N, Fathi S, Mashhadiagha A, Hoveidaei AH. Different types and epidemiological patterns of calcaneal fractures based on reviewing CT images of 957 fractures //Foot and Ankle Surgery. – 2022. – Vol. 28, №. 1. – P. 88-92.

12 Привалов И.А. Подтаранный артродез в лечении заболеваний и травм костей заднего отдела стопы: дисс... канд. мед. наук / И.А. Привалов. - Санкт-Петербург. - 2009. – 22 с.

Privalov I.A. Podtarannyj artrodez v lechenii zabolevanij i travm kostej zadnego otdela stopy: diss... kand. med. nauk./ I.A. Privalov. - Sankt-Peterburg. - 2009. – 22 s.

13 Мирошникова Е.А. Лечение больных с отдаленными последствиями переломов пяточной кости: дисс... канд. мед. наук / Е.А. Мирошникова. – Москва. - 2009. – 16 с. Miroshnikova E.A. Lechenie bol'nyh s otdalennymi posledstvijami perelomov pjatochnoj kosti: diss... kand. med. nauk./ E.A. Miroshnikova. – Moskva. - 2009. – 16 s.

14 Пахомов И.А. Хирургическая тактика и организация специализированной помощи пациентам с ортопедической патологией стопы с голеностопного сустава: дисс... докт. мед. наук / И.А. Пахомов. - Новосибирск. - 2012. – 55 с.

Pahomov I.A. Hirurgicheskaja taktika i organizacija specializirovannoj pomoshhi pacientam s ortopedicheskoj patologiej stopy s golenostopnogo sustava: diss... dokt. med. nauk./ I.A. Pahomov. - Novosibirsk. - 2012. – 55 s.

15 Su Y, Chen W., Zhang T., Wu X., Wu Z., Zhang Y., Su Y., Chen W., Zhang T., Wu X., Wu Z., Zhang Y. Bohler's angle's role in assessing the injury severity and functional outcome of internal fixation for displaced intra-articular calcaneal fractures: a retrospective study //BMC Surgery. – 2013. – Vol. 13, №. 1. – P. 1-8.

16 Gonzalez T.A., Lucas R.C., Miller T.J., Gitajn I.L., Zurakowski D., Kwon J.Y. Posterior facet settling and changes in Bohler's angle in operatively and nonoperatively treated calcaneus fractures //Foot & Ankle International. – 2015. – Vol. 36, №. 11. – P. 1297-1309.

17 Tantavisut S., Phisitkul P., Westerlind B.O., Gao Y., Karam M.D., Marsh J.L. Percutaneous reduction and screw fixation of displaced intra-articular fractures of the calcaneus //Foot & ankle international. – 2017. – Vol. 38, №. 4. – P. 367-374.

18 Day M.A., Ho M., Dibbern K., Rao K., An Q., Anderson D.D., Marsh J.L. Correlation of 3D joint space width from weightbearing CT with outcomes after intra-articular calcaneal fracture //Foot & ankle international. – 2020. – Vol. 41, №. 9. – P. 1106-1116.

19 Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T. C., Mulrow C. D., Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews //Systematic reviews. – 2021. – Vol. 10, №. 1. – P. 1-11.

20 Kitaoka H.B., Alexander I.J., Adelaar R.S., Nunley J.A., Myerson M.S., Sanders M. Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux, and lesser toes //Foot & ankle international. – 1994. – Vol. 15, №. 7. – P. 349-353.

21 Slim K., Nini E., Forestier D., Kwiatkowski F., Panis Y., Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument //ANZ journal of surgery. – 2003. – Vol. 73, №. 9. – P. 712-716.

22 Westhues H. Eine neue Behandlungsmethode der Calcaneusfrakturen //Arch Orthop. Unfallchir. – 1934. – Vol.35. – P.121.

23 Clare MP., Lee WE, Sanders RW. Intermediate to long-term results of a treatment protocol for calcaneal fracture malunions //JBJS. – 2005. – Vol. 87, №. 5. – P. 963-973.

24 Bajammal S, Tornetta III P, Sanders D, Bhandari M. Displaced intra-articular calcaneal fractures // J. Orthop. Trauma. – 2005. – Vol. 19, №. 5. – P. 360-364.

25 Ibrahim T. Rowsell M., Rennie W., Brown A.R., Taylor G.J.S., Gregg P.J. Displaced intra-articular calcaneal fractures: 15-year follow-up of a randomised controlled trial of conservative versus operative treatment //Injury. – 2007. – Vol. 38, №. 7. – P. 848-855.

26 Stapleton J.J., Belczyk R., Zgonis T. Surgical treatment of calcaneal fracture malunions and posttraumatic deformities //Clinics in podiatric medicine and surgery. – 2009. – Vol. 26, №. 1. – P. 79-90.

27 Banerjee R, Saltzman C, Anderson RB, Nickisch F. Management of calcaneal malunion //JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. – 2011. – Vol. 19, №. 1. – P. 27-36.

28 Gougoulias N, Khanna A, McBride DJ, Maffulli N. Management of calcaneal fractures: systematic review of randomized trials //British medical bulletin. – 2009. – Vol. 92, №. 1. – P. 153-167.

29 Lance E.M., Carey E.J., Wade P.A. Fractures of the os calcis: a follow-up study //Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 1964. – Vol. 4, №. 1. – P. 15-56.

30 Фишкин В.И. Восстановительное лечение закрытых переломов пяточной кости с применением устройства внешней фиксации: дисс... канд. мед. наук / В.И. Фишкин. – Иваново. - 1986. – 24 с.

Fishkin V.I. Vosstanovitel'noe lechenie zakrytyh perelomov pjatochnoj kosti s primeneniem ustrojstva vneshnej fiksacii: diss... kand. med. nauk./ V.I. Fishkin. – Ivanovo. - 1986. – 24 s.

31 Jardé O., Trinquier J.L., Renaux P., Mauger S., Vives P. Arthzodese sous astzagaliene pour sequelles de fracture du calcaneum. A propos de 57 cas . Service d'orthopedie traumatologie, Hopital Nozd Amieas Rev // Chizozthop Repazafzice Appaza. – 1994. –Vol. 90, №. 8. –P. 729-733.

32 Juliano PJ, James RY, Schneider DJ, Jacobs CR. Evaluation of fracture predilection in the calcaneus after external fixator pin removal //Journal of orthopaedic trauma. – 1997. – Vol. 11, №. 6. – P. 430-434.

33 Дрягин В.Г. и соавт. Хирургическое лечение переломов пяточной кости // Актуальные проблемы травматологии и ортопедии: Материалы научно-практической конференции. – Н. Новгород, 2001. – С. 36.

Dryagin V.G. i soavt. Hirurgicheskoe lechenie perelomov pjatochnoj kosti // Aktual'nye problemy travmatologii i ortopedii: Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii.- N. Novgorod, 2001. – S. 36.

34 Коряшков Н. А., Платонов С. П. Лечение повреждений пяточной кости //Вестник травматологии и ортопедии им. НН Приорова. – 2005. – №. 1. – С. 90-92.

Koryshkov N. A., Platonov S. P. Lechenie povrezhdenij pjatochnoj kosti //Vestnik travmatologii i ortopedii im. NN Priorova. – 2005. – №. 1. – S.90-92.

35 Ярапов – Яраланов В.А. Переломы и вывихи стопы // “Здоров'я”. – Киев. – 1969. Jarapov – Jaralanov V.A. Perelomy i vyvihy stopy // “Zdorov'ja”. – Kiev. – 1969.

36 Carson M.C., Harrington M.E., Thompson N., O'connor J.J., Theologis T.N. Kinematic analysis of a multi-segment foot model for research and clinical applications: a repeatability analysis //Journal of biomechanics. – 2001. – Vol. 34, №. 10. – P. 1299-1307.

37 Palmer I. The mechanism and treatment of fractures of the calcaneus: open reduction with the use of cancellous grafts //JBJS. – 1948. – Vol. 30, №. 1. – P. 2-8.

38 Babin SR. Reconstruction- osteosynthese des thalamigues deplacees du calcaneum par plaque vissee: Aspects techniques // Rev Chiz. Orthop. Repair Appaz. moteur.- 1989. – Vol.75, №1. – P. 85-88.

39 Simon P., Babin SR. Deuxine Partic: Methodes therapeutiques, aspects techniques et results globaux sur de plan anatomique, phisque, et functional // Rev Chiz. Orthop. Repar. Appar. monte. – 1989. – Vol. 75, №. 1. – P. 76-78.

40 Kundel K., Funk E., Brutcher M., Bickel R.. Calcaneal fractures: operative versus nonoperative treatment //Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 1996. – Vol. 41, №. 5. – P. 839-845.

41 Krol R. Early results of treatment for a comminuted articular fracture of the calcaneus using a" DERO" fixator //Chirurgia Narzadow Ruchu i Ortopedia Polska. – 1996. – Vol. 61, №. 5. – P. 479-485.

42 Kurozumi T., Jinno Y., Sato T., Inoue H., Aitani T., Okuda K. Open reduction for intra-articular calcaneal fractures: evaluation using computed tomography // *Foot & ankle international*. – 2003. – Vol. 24, №. 12. – P. 942-948.

43 Телицын П.Н. Хирургическое лечение внутрисуставных компрессионных оскольчатых переломов пяточной кости: дисс... канд. мед. наук / П.Н. Телицын. – Хабаровск. – 2005. - 23 с.

Telicyn P.N. Hirurgicheskoe lechenie vnutrisustavnyh kompressionnyh oskol'chatyh perelomov pjatochnoj kosti: diss... kand. med. Nauk / P.N.Telicyn. – Habarovsk. – 2005. - 23 s.

44 Gildone A, Bernasconi S, Manfredini M, Ferrante R, Massari L. The surgical treatment of intra-articular fractures of the calcaneus using a new multiple-hole Tra.Ma plate. The long-term results in relation to gait analysis // *Chiz. Organi Mov.* – 2002. –Vol. 87, №. 3. –P. 179- 188.

45 Thordarson D.B., Latteier M. Open reduction and internal fixation of calcaneal fractures with a low profile titanium calcaneal perimeter plate // *Foot & ankle international*. – 2003. – Vol. 24, №. 3. – P. 217-221.

46 Egol K.A., Kubiak E.N., Fulkerson E., Kummer F.J., Koval K.J. Biomechanics of locked plates and screws // *Journal of orthopaedic trauma*. – 2004. – T. 18, №. 8. – P. 488-493.

47 Kubiak E.N., Fulkerson E., Strauss E., Egol K.A. The evolution of locked plates // *JBJS.* – 2006. – Vol. 88, №.4. – P. 189-200.

48 Stoffel K., Booth G., Rohrl S.M., Kuster M. A comparison of conventional versus locking plates in intraarticular calcaneus fractures: a biomechanical study in human cadavers // *Clinical Biomechanics*. – 2007. – Vol. 22, №. 1. – P. 100-105.

49 Zhang W, Lin F, Chen E, Xue D, Pan Z. Operative versus non-operative treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J Orthop Trauma*. – 2015. – Vol. 30. – P. 75–81.

50 Folk J.W., Starr A.J., Early J.S. Early wound complications of operative treatment of calcaneal fractures: analysis of 190 fractures // *J. Orthop .Trauma*. – 1999. – Vol. 13. – P. 369–372.

51 Swanson SA, Clare MP, Sanders RW. Management of intra-articular fractures of the calcaneus // *Foot Ankle Clin*. – 2008. – Vol. 13, №. 4. – P. 659-678.

52 Makki D., Alnajjar H.M., Walkay S., Ramkumar U., Watson A.J., Allen P.W. Osteosynthesis of displaced intra-articular fractures of the calcaneum: a long-term review of 47 cases // *J Bone Joint Surg Br*. – 2010. – Vol. 92, №. 5. – P. 693–700.

53 Epstein N, Chandran S, Chou L. Current concepts review: intra-articular fractures of the calcaneus // *Foot Ankle Int*. - 2012. – Vol. 33, №. 1. – P. 79-86.

54 Agren P-H., Wretenberg P., Sayed-Noor A.S. Operative versus nonoperative treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures: a prospective, randomized, controlled multicenter trial // *J Bone Joint Surg Am*. – 2013. – Vol. 95. - №. 15. – P. 1351-1357.

55 Rammelt S., Gavlik J.M., Barthel S., Zwipp H. The value of subtalar arthroscopy in the management of intra-articular calcaneus fractures // *Foot Ankle Int*. – 2002. – Vol. 23, №. 10. – P. 906-916.

56 Rubberdt A., Hofbauer V.R., Herbort M., Lohrer L., Ochman S., Raschke M.J. 3D navigated osteosynthesis of calcaneal fractures. Open and minimally invasive techniques [in German] // *Unfallchirurg*. – 2009. – Vol. 112, №. 1. – P. 15-22.

57 Nosewicz T.L., Knupp M., Bolliger L., Hintermann B. The reliability and validity of radiographic measurements for determining the three-dimensional position of the talus in varus and valgus osteoarthritic ankles // *Skeletal Radiol*. – 2012. – Vol. 41, №. 12. – P. 1567-1573.

58 Park C.H., Yoon D.H. Role of subtalar arthroscopy in operative treatment of sanders type 2 calcaneal fractures using a sinus tarsi approach // *Foot Ankle Int*. – 2018. – Vol. 39, №. 4. – P. 443–449.

59 Kienast B., Gille J., Queitsch C., Kaiser M.M., Thietje R., Juergens C., Schulz A.P. Early weight bearing of calcaneal fractures treated by intraoperative 3D-fluoroscopy and locked-screw plate fixation // *Open Orthop J.* – 2009. – Vol. 3. – P. 69-74.

60 Franke J., Wendl K., Suda A.J., Giese T., Grützner P.A., von Recum J. Intraoperative three-dimensional imaging in the treatment of calcaneal fractures // *J Bone Joint Surg Am.* – 2014. – Vol. 96, №. 9. - e72.

61 Eckardt H., Lind M. Effect of intraoperative three-dimensional imaging during the reduction and fixation of displaced calcaneal fractures on articular congruence and implant fixation // *Foot Ankle Int.* – 2015. – Vol. 36, №. 7. – P. 764-773.

62 Sanders R., Vaupel Z.M., Erdogan M., Downes K. Operative treatment of displaced intraarticular calcaneal fractures // *J Orthop Trauma.* – 2014. – Vol. 28, №. 10. – P. 551-563.

63 Rammelt S., Amlang M., Barthel S., Zwipp H. Minimally-invasive treatment of calcaneal fractures // *Injury.* – 2004. – Vol. 35, №. 2. – P. 55-63.

64 Goldzak M., Mittlmeier T., Simon P. Locked nailing for the treatment of displaced articular fractures of the calcaneus: description of a new procedure with calcanail // *Eur J Orthop Surg Traumatol.* – 2012. – Vol. 22. - P. 345-349.

65 Wallin K.J., Cozzetto D., Russell L., Hallare D.A., Lee D.K. Evidence-based rationale for percutaneous fixation technique of displaced intra-articular calcaneal fractures: a systematic review of clinical outcomes // *J Foot Ankle Surg.* – 2014. – Vol. 53. – P. 740-743.

66 Каленский В.О. Применение внутрикостного остеосинтеза штифтами при лечении переломов пяточных костей: дисс... канд. мед. наук / О.В. Каленский. – Москва. – 2019. - 141 с.

Kalenskij V.O. Primenenie vnutrikostnogo osteosinteza shtiftami pri lechenii perelomov pjatochnyh kostej: diss... kand. med. nauk/ O.V.Kalenskij. – Moskva. – 2019. - 141 s.

67 Wang J., Qin S., Wang T., Liu J., Wang Z. Comparison of the Curative Effect of Percutaneous Reduction with Plastic Calcaneal Forceps Combined with Medial External Fixation in the Treatment of Intra-Articular Calcaneal Fractures // *Orthopedic Surgery.* – 2021. – Vol. 13, №. 8. – P. 2344-2354.

68 Wang Y.M., Wei W.F. Sanders II type calcaneal fractures: a retrospective trial of percutaneous versus operative treatment // *Orthopedic Surgery.* – 2015. – Vol. 7, №. 1. – P. 31-36.

69 DeWall M., Henderson C.E., McKinley T.O., Phelps T., Dolan L., Marsh J.L. Percutaneous reduction and fixation of displaced intra-articular calcaneus fractures // *J Orthop Trauma.* – 2010. – Vol. 24, №. 8. – P. 466-476.

70 Корышков Н.А. «Травма стопы». - Ярославль –Рыбинск: 2006. - С. 37-68.
Koryshkov N.A. «Travma stopy». - Jaroslavl' –Rybinsk: 2006. - S. 37-68.

71 Law G.W., Yeo N.E.M., Yeo W., Koo K., Chong K.W. Subtalar arthroscopy and fluoroscopy in percutaneous fixation of intra-articular calcaneal fractures // *J Orthop Surg (Hong Kong).* – 2017. – Vol. 25:2309499016684995.

72 Grün W., Molund M., Nilsen F., Stødle A.H. Results After Percutaneous and Arthroscopically Assisted Osteosynthesis of Calcaneal Fractures // *Foot and Ankle International.* - 2020. – Vol.41, №. 6. –P. 689-697.

73 Marouby S., Cellier N., Mares O., Kouyoumdjian P., Coulomb R. Percutaneous arthroscopic calcaneal osteosynthesis for displaced intraarticular calcaneal fractures: Systematic review and surgical technique // *Foot and Ankle Surgery.* – 2020. – Vol. 26, №. 5. –P. 503-508.

74 Ebraheim N.A., Elgafy H., Sabry F.F., Freih M., Abou-Chakra I.S. Sinus tarsi approach with trans-articular fixation for displaced intra-articular fractures of the calcaneus // *Swiss Foot Ankle Soc.* – 2000. – Vol. 21. – P. 105-113.

75 Zhang T., Su Y., Chen W., Zhang Q., Wu Z., Zhang Y. Displaced intra-articular calcaneal fractures treated in a minimally invasive fashion: longitudinal approach versus sinus tarsi approach // *J Bone Joint Surg Am.* – 2014. – Vol. 96, №. 4. – P. 302-309.

76 Nosewicz T.L., Dingemans S.A., Backes M., Luitse J.S.K., Goslings J.C., Schepers T. A systematic review and metaanalysis of the sinus tarsi and extended lateral approach in the operative treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures // *Foot Ankle Surg.* – 2019. – Vol. 25, № 5. – P. 580-588.

77 Daws S.B., Neary K., Lundeen G. Short-Term Radiographic Outcomes of Calcaneus Fractures Treated With 2-Incision, Minimally Invasive Approach // *Foot and Ankle International.* - 2019. – Vol. 40, №. 9. P. 1060-1067.

78 Pitts C.C., Almaguer A., Wilson J.T., Quade J.H., Johnson M.D. Radiographic and Postoperative Outcomes of Plate Versus Screw Constructs in Open Reduction and Internal Fixation of Calcaneus Fractures Via the Sinus Tarsi // *Foot and Ankle International.* -2019. – Vol. 40, №. 8. – P. 929- 935.

79 Kwon J.Y., Guss D., Lin D.E., Abousayed M., Jeng C., Kang S., Ellington J.K. Effect of delay to definitive surgical fixation on wound complications in the treatment of closed, intra-articular calcaneus fractures // *Foot Ankle International.* – 2015. – Vol. 36, №. 5. – P. 508–517.

80 Scott A.T., Pacholke D.A., Hamid K.S. Radiographic and CT assessment of reduction of calcaneus fractures using a limited sinus tarsi incision // *Foot Ankle Int.* – 2016. – Vol. 37, №. 9. – P. 950-957.

81 Li S. Wound and sural nerve complications of the Sinus Tarsi Approach for Calcaneus Fractures // *Foot Ankle International.* - 2018. – Vol. 39, №. 9. – P. 1106-1112.

82 Li L., Guo Y., Wang H., Sang Q., Zhang J., Liu Z., Sun T.S. Less wound complications of a sinus tarsi approach compared to an extended lateral approach for the treatment of displaced intra-articular calcaneal fracture // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. – 95, №. 36:e4628.

83 Schepers T., Backes M., Dingemans S.A., de Jong V.M., Luitse J.S. Similar anatomical reduction and lower complication rates with the sinus tarsi approach compared with the extended lateral approach in displaced intra-articular calcaneal fractures // *Journal of Orthopaedic Trauma.* – 2017. – Vol. 31, №. 6. – P. 293-298.

84 Takasaka M., Bittar C.K., Mennucci F.S., de Mattos C.A., Zabeu J.L.A. Comparative study on three surgical techniques for intra-articular calcaneal fractures: open reduction with internal fixation using a plate, external fixation and minimally invasive surgery // *Rev Bras Ortop (English Ed).* – 2016. – Vol. 51. – P. 254–260.

85 Song J.H., Kang C., Hwang D.S., Kang D.H., Park J.W. Extended Sinus Tarsi Approach for Treatment of Displaced Intraarticular Calcaneal Fractures Compared to Extended Lateral Approach // *Foot Ankle International.* – 2019. – Vol. 40, №. 2. – P. 167-177.

86 Looijen R.C., Misselyn D., Backes M., Dingemans S.A., Halm J.A., Schepers T. Identification of Postoperative Step-Offs and Gaps With Brodén's View Following Open Reduction and Internal Fixation of Calcaneal Fractures // *Foot Ankle International.* - 2019. – Vol. 40, №. 7. – P. 797-802.

87 Zwipp H., Rammelt S., Barthel S. Calcaneal fractures—open reduction and internal fixation (ORIF) // *Injury.* – 2004. – Vol. 35, №. 2. - SB46-SB54.

88 Franke J., von Recum J., Wendl K., Grutzner P.A. [Intraoperative 3-dimensional imaging—beneficial or necessary?] // *Unfallchirurg.* – 2013. – Vol. 116. – P. 185-190.

89 Schepers T. The primary arthrodesis for severely comminuted intra-articular fractures of the calcaneus: A systematic review // *Foot and Ankle Surgery.* – 2012. – Vol. 18, №. 2. – P. 84-88.

90 Buckley R., Leighton R., Sanders D., Poon J., Coles C.P., Stephen D., Paolucci E.O. Open reduction and internal fixation compared with ORIF and primary subtalararthrodesis for

the treatment of sanders type IV calcaneal fractures: a randomized, multicenter trial // *J Orthop Trauma*. – 2014. – Vol. 28, №. 10. – P. 577–83.

91 Buch B.D., Myerson M.S., Miller S.D. Primary subtalar arthrodesis for the treatment of comminuted calcaneal fractures // *Foot Ankle Int*. – 1996. – Vol. 17, №. 2. – P. 61–70.

92 Hübner T., Geerling J., Gerich T., Zeichen J., Richter M., Krettek C. Offene Reposition und Osteosynthese mit primärer subtalarer Arthrodesese bei intraartikulärer Kalkaneusfraktur // *Operative Orthopädie und Traumatologie*. – 2007. – Vol. 19, №. 2. – P. 155-169.

93 Potenza V., Caterini R., Farsetti P., Bisicchia S., Ippolito E. Primary subtalar arthrodesis for the treatment of comminuted intra-articular calcaneal fractures // *Injury*. – 2010. – Vol. 41, №. 7. – P. 702–706.

94 Holm J.L., Laxson S.E., Schuberth J.M. Primary subtalar Joint arthrodesis for comminuted fractures of the calcaneus // *Foot and Ankle Surg*. – 2015. – Vol. 54, №. 1. – P. 61-65.

95 Lin J., Xie C., Chen K., Sun S., Zhou K., Zhou C., Kong J. Comparison of Sinus Tarsi approach versus extensive lateral approach for displaced intra-articular calcaneal fractures Sanders type IV // *Int. Orthop*. – 2019. – Vol. 43, №. 9. – P. 2141-2149.

96 Akalin Y., Cansabuncu G., Çevik N., Avci Ö., Akinci O., Öztürk A. An evaluation of the results of locked plate osteosynthesis applied without the use of bone graft in Sanders type III and IV intra-articular calcaneus fractures // *International Orthopaedics*. – 2020. – Vol. 44, №. 12. – P. 2753-2760.

97 Wang Shouli et al.. Lateral bone slap approach for displaced calcaneus fractures // *ANZ Journal Surgery*. – 2014. – Vol. 89, №. 4. – P. 329-333.

98 Hui Y., Huading L., Huiqing Z., Lulu L., Gang H. Open Reduction with External Fixation and Internal Fixation with Calcaneal Locking Plate For Intra-articular Calcaneal Fractures // *Foot and Ankle International*. – 2017. – Vol. 38, №. 10. – P. 1107-1114.

99 Sanders R. Results using a prognostic computed tomography scan classification // *Clin. Orthop*. – 1993. – Vol. 290. – P. 87-95.

100 Hall M.C., Pennal G.F. Primary subtalar arthrodesis in the treatment of severe fractures of the calcaneum // *J Bone Joint Surg Br*. – 1960. – Vol. 42- P. 336–343.

101 Flemister Jr A.S., Infante A.F., Sanders R.W., Walling A.K. Subtalar arthrodesis for complications of intra-articular calcaneal fractures // *Foot Ankle Int*. – 2000. – Vol. 21, №. 5. – P. 392–399.

102 Infante A., Heier K., Lewis B., Sanders R. Open reduction internal fixation and immediate subtalar fusion for comminuted intra-articular calcaneal fractures: a review of 33 cases // *J Orthop Trauma*. – 2000. – Vol. 14, №. 2. – P. 142–143.

103 Lopez-Oliva F., Forriol F., Sanchez-Lorente T., Sanz Y.A. Treatment of severe fractures of the calcaneus by reconstruction arthrodesis using the Vira System: prospective study of the first 37 cases with over 1 year follow-up // *Injury*. – 2010. – Vol. 41, №. 8. – P. 804–809.

104 Tomesen T., Biert J., Frolke J.P. Treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures with closed reduction and percutaneous screw fixation // *J Bone Joint Surg Am*. – 2011. – Vol. 93, №. 10. – P. 920-928.

105 Arora C., Jain A.K., Dhammi I.K.. Outcome of percutaneous fixation of calcaneal fractures: a prospective analysis in an indian population // *J Foot Ankle Surg*. – 2019. – Vol. 58. – №. 3. – P. 502-507.

106 Driessen M., Edwards M., Biert J., Hermans E. Long-term results of displaced intra-articular calcaneal fractures treated with minimal invasive surgery using percutaneous screw fixation // *Injury*. – 2021. – Vol. 52, №. 4. – P. 1054-1059.

Поступил в редакцию 26.09.2022

Поступил на редактирование 13.12.2022

Сведения об авторах:

@Жанаспаев Тимур Маратович – ORCID 0000-0001-5752-6044, PhD докторант 2 года НАО «МУА», моб.тел.: +77750980608, timurzhanaspayev@gmail.com.

Мухаметжанов Ханат Мухаметжанович – ORCID 0000-0001-6799-4837, проф., д.м.н., внс РГП на ПХВ «ННЦТО им. академика Батпенова Н.Д.» МЗ РК

Жанаспаева Галия Амангазыевна – ORCID 0000-0002-4947-451X, к.м.н., зав.отд. реабилитации РГП на ПХВ «ННЦТО им. академика Батпенова Н.Д.» МЗ РК

Т.М. ЖАНАСПАЕВ ¹, Х.М. МУХАМЕТЖАНОВ ²,

Г.А. ЖАНАСПАЕВА ²

¹ «Астана медицина университеті» КЕАҚ




² Академик Н.Ж. Батпенов атындағы ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы»

ІШКІ СЫНЫҚТАРДЫ ЕМДЕУДЕГІ ШЕШІЛМЕГЕН АСПЕКТІЛЕР МЕН ЖЕТІСТІКТЕР

Түйіндеме. Буын фасеткасының батық импрессиясымен өкшесүйектің көпфрагментті буынішілік сынуын және өкшесүйек денесін емдеу қиын міндет болып қала береді, ал оңтайлы әдіс әлі түпкілікті әзірленбеген және толық шешілмеген. Бұл сынықтарды емдеу дамып келеді. Топайасты буынның артрозы - өкшесүйектің буынішілік сынуының жиі салдары және оның дамуы буынның артқы фасеткасы бұзылысының ауырлығымен, репозиция сапасымен және бекітудің тұрақтылығымен байланысты. Бұл зерттеудің негізгі мақсаты өкшесүйектің буынішілік компрессиялық сынуларын емдеудің шешілмеген, даулы аспектілерін анықтау болды. Екінші мақсаттар Sanders жіктемесіне сәйкес артқы буындық фасеткасының зақымдану ауырлығына байланысты емдеудің функционалдық нәтижелерін, сынулардың жиілігін, асқынуларын бағалау болды. PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library қолжетімді деректер қорындағы әдебиеттерге, сондай-ақ 2000 жылдан бастап 2022 жылдың наурызына дейін жарияланған орыс тілді білім инфрақұрылымына шолу жасалды. Жарияланымдарды іздеу мен сапасын бағалауды екі тәуелсіз зерттеуші жүргізді. Репозиция және консервативті және хирургиялық әдістермен кейінгі емдеу нәтижелері, клиникалық нәтижелердің балдары, рентгенографиялық деректер, асқынулардың жиілігі бағаланды. Келіспеушілік туындаған жағдайда соңғы шешім талқылау арқылы қабылданды. Рецензияланған 262 мақаланың ішінен бұл шолуға 103 толық мәтінді мақала енгізілді, оларда репозиция нәтижесін рентгендік, артроскопиялық және 3D визуализациясы арқылы консервативті және хирургиялық әдістермен буынішілік сүйек сынықтарын емдеу, клиникалық ВАШ және AOFAS шкалалары бойынша емдеу нәтижелері мен асқынулар туралы мәліметтер көрсетілген. Травматологияның қазіргі дамуы кезеңінде өкшесүйектің буынішілік сынықтарын емдеудің негізді

технологиясы сынықтың ауырлығына байланысты әзірленді. Sanders бойынша II типті сынықтарда емдеудің қолайлы нәтижелері рентгеноскопиялық және артроскопиялық бақылауда жүргізілетін жабық тері арқылы репозиция және бұрандалар мен бұғытталатын стерженьдермен тері арқылы бекітумен қамтамасыз етіледі. Sanders бойынша III типті сынықтарында рентгеноскопиялық бағалау және O- atm доғасымен 3D визуализациясымен, сынықтарды бұрандалар, арнайы пластиналармен бекітілуін бақылауымен Sinus tarsi (STA) кіші инвазиялық жетумен буынның артқы фасеткасының репозициясы кезінде қолайлы функционалдық нәтижелерге қол жеткізілді. Sanders бойынша IV типті ең ауыр көп бөлікті сынықтарда емдеу әдісін таңдау мәселесі әлі де үзілді-кесілді шешілмеген. Ашық остеосинтездің тиімділігін растау үшін ұзақ мерзімді бақылаумен бақыланатын перспективалық зерттеулер қажет.

Түйінді сөздер: кальцанеус немесе ос кальцисі, Сандерс II-IV типті буын ішілік сынықтар, көп бөлікті буын ішілік сынықтар немесе Сандерс IV типті сынықтар, ELA, STA қатынасынан ORIF, CRIF, Westhues репозициясы, сыртқы дистрактормен репозиция.

T.M. ZHANASPAYEV ¹, H.M. MUHAMETZHANOV ²,
G.A. ZHANASPAYEVA ²

¹ NJSC "Astana Medical University"

² National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after academician Batpenov N.D.

UNRESOLVED ASPECTS AND ACHIEVEMENTS IN THE TREATMENT OF INTRA-ARTICULAR CALCANEUS FRACTURES






Abstract. Treatment of an intraarticular multifragmentary fracture of the calcaneus with depression of the articular facet and body remains a challenge, and the optimal approach has not yet been fully developed. The treatment of these fractures has evolved. Arthrosis of the subtalar joint is a common consequence of intra-articular fracture of the calcaneus, and its development is associated with the severity of the destruction of the posterior articular facet, the quality of reposition and the stability of fixation. The main purpose of this study was to identify unresolved, debatable aspects of the treatment of intra-articular compression fractures of the calcaneus. Secondary goals were to assess the functional outcomes of treatment, the frequency, complications of fractures depending on the severity of damage to the posterior articular facet according to the Sanders classification. A review of the literature in the accessible database PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library, as well as the Russian-language infrastructure of knowledge, published from 2000 to March 2022. The publication search and quality assessment was carried out by two independent researchers. The results of reposition and subsequent treatment with conservative and surgical methods,

scores of clinical outcomes, radiographic data, and the frequency of complications were evaluated. In case of disagreement, the final decision was made by discussion. Of the 262 peer-reviewed articles, this review includes 103 full-text articles, which include information on the treatment of intra-articular fractures of the calcaneus conservative and operative methods with X-ray, Arthroscopic and 3Dvisualizing evaluation of the reposition result, clinical outcome of the VAS and AOFAS treatments, complications. For the present period of development of traumatology, a reasonable technology for the treatment of intra-articular fractures of the calcaneus has been developed, depending on the severity of the fracture. In Sanders type II fractures, favorable treatment outcomes are provided by closed percutaneous reposition under fluoroscopic and arthroscopic control and percutaneous fixation with screws and interlocking nail. In Sanders type III fractures, favorable functional outcomes were achieved with reposition of the posterior articular facet from the minimally invasive approach to Sinustarsi (STA) under fluoroscopic control and 3D visualization with an O-arm, fixation of the fracture with screws, a special plate. In the most severe multi-comminuted fractures of type IV according to Sanders, the question of choosing a method of treatment still remains unresolved. Controlled prospective studies with long-term follow-up are needed to confirm the open osteosynthesis effectiveness.

Key words: calcaneus or os calcis, intra-articular fractures of Sanders type II-IV, multi-comminuted intra-articular fractures or Sanders type IV fractures, ORIF from ELA, STA access, CRIF, Westhues reposition, reposition with an external distractor.

УДК 576.6

DOI 10.53065/z2110-5422-5917-y

М.Ж. ИНКАРБЕКОВ ^{1,6}, Н.Е. ГЛУШКОВА ¹,
М. КУЛМАГАНБЕТОВ ^{3,4}, А.О. БАЙЫРХАНОВА ^{2,6},
Г.С. БАЗАРБЕКОВА ^{5,7}

¹ Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан

² Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, Туркестан, Казахстан

³ Казахский научно-исследовательский институт глазных болезней, Алматы, Казахстан

⁴ Centre for Eye and Vision Research (CEVR), Гонконг

⁵ Казахстанско-Российский медицинский университет, Алматы, Казахстан

⁶ ТОО «Burg medical» Almaty Sema Hospital, Алматы, Казахстан

⁷ Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

ОПТИМИЗАЦИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С КАТАРАКТОЙ: ОБЗОР

Аннотация. Целью данной статьи является обзор литературы по оптимизации администрирования диагностики, лечения и профилактики пациентов с катарактой. Для подробного и полноценного обзора с разнообразными типами исследований и их методологиями была использована технология эволюционирующих стандартов синтеза реалистических и метанарративных доказательств, или иначе RAMSES. Были проанализированы более 2 000 публикации, из которых 52 манускриптов были добавлены для окончательного анализа в данной работе. Из-за растущей популяцией больных с катарактой в мире, растет и количественный, и качественный состав публикации по оптимизации организации оказания офтальмологической помощи пациентам с помутнением хрусталика. Практическое применение современных и эффективных методов оптимизации способствует усовершенствованию всех этапов медицинской помощи больным с катарактой.

Ключевые слова: оптимизация, катаракта, диагностика, лечение, офтальмологическая помощь, профилактика.

Введение. Одной из самых распространенных причин обратимой слепоты в мире является катаракта [1-3]. Помимо многочисленных дегенеративных процессов глаза, связанных с возрастными изменениями, помутнение транспарентного структурно однородного белкового материала хрусталика часто сопровождается нарушениями проводимости визуальных стимулов на глазное дно [4, 5]. Впоследствии это приводит к нарушению зрения, снижению его остроты и полной утрате при дальнейшей прогрессии патологии [5-8].

За 2020 год у более 78 миллиона человек во всем мире зрение снизилось из-за катаракты [1] и 15,2 миллиона больных в возрасте 50+ лет стали слепыми. За последние две декады наблюдалось увеличение на 29,7% случаев слепоты из-за катаракты; причем у мужчин снизилась в большей степени, чем у женщин (-31,8% против -24,8%). По распространенности слепоты из-за катаракты лидируют страны Юго-Восточной Азии, Океании, Северной Африки и Ближнего Востока [1].

Ситуация с катарактой в Казахстане незначительно отличается от распространенности заболевания в других странах. Так, в общей статистике глазных болезней в стране 48,4% пациентов теряют зрение из-за этой патологии и среднее ежегодное количество хирургического лечения по удалению катаракты варьируется в пределах 19 тысяч [9, 10]. Согласно данным статистического сборника «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2020 году», 12196 и 11225 операции «Фактоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы» были проведены взрослым и детям, соответственно [11]. Проблемы в оптимизации оказания хирургической помощи наблюдаются повсеместно, в особенности в регионах, далеких от городов республиканского значения.

Помимо всего прочего, катаракта часто сопровождается с осложнениями и сопутствующими глазными патологиями. Так, например, согласно многочисленным клиническим исследованиям и описаниям случаев и их серий, набухающая масса катаракты может привести к синехиям передней капсулы хрусталика со зрачковым краем радужки, что может блокировать отток внутриглазной жидкости с задней камеры глаза в переднюю [12-14]. Из-за подобного нарушения дренажной системы глаза, сдвинутая вперед радужная оболочка с сопутствующими пролиферативными процессами может привести к передним синехиям, в итоге закрывая доступ к трабекулярной формации, откуда происходит основной дренаж жидкости глаза [14, 15]. К ряду осложнений можно так же отнести сублюксацию и дислокацию хрусталикового материала, увеиты, кератиты и другие воспалительные патологии [12, 16-20].

Учитывая широкую распространенность катаракты, а также его осложнений при отсутствии должного лечения, остается открытым вопрос оптимизации организации оказания офтальмологической помощи пациентам с катарактой. В связи с этим, целью данной статьи является обзор зарубежной рецензированной литературы в решении данного вопроса, а также обсуждение применения в отечественной практике более успешных методов оптимизации охраны зрения больных с катарактой.

Материалы и методы. Для более рационального, реалистичного и системного подхода к литературному обзору мы использовали методiku эволюционирующих стандартов синтеза реалистических и метанарративных доказательств или иначе RAMSES (Realist And MEta-narrative Evidence

Syntheses: Evolving Standards) [21]. Суть данного метода – сформулировать основные теории обсуждаемого вопроса и анализировать существующие доказательства (публикации), чтобы выяснить, являются ли эти теории уместными и верными. Данная методика подходит для областей, где имеется разнообразная литература с описаниями множества методов, компонентов и результатов. RAMSES связан с более полным объяснением процессов вмешательств в рамках сложности их контекста, а не сосредоточением внимания на простых причинно-следственных детерминистских теориях.

Схема обзора была адаптирована с Pawson & Tilley (2006) [22] и состоит из следующих этапов, показанных на рисунке 1. Для анализа мы использовали статьи из научных баз данных Science Direct, Springer Nature, Wiley Online Library, Taylor & Francis, PubMed. Критериями включения манускриптов для обзора и анализа были статьи по оптимизации администрирования офтальмологической помощи пациентам с катарактой; ключевые слова поиска: катаракта, оптимизация, офтальмологическая помощь, организация, администрация, диагностика и лечение.

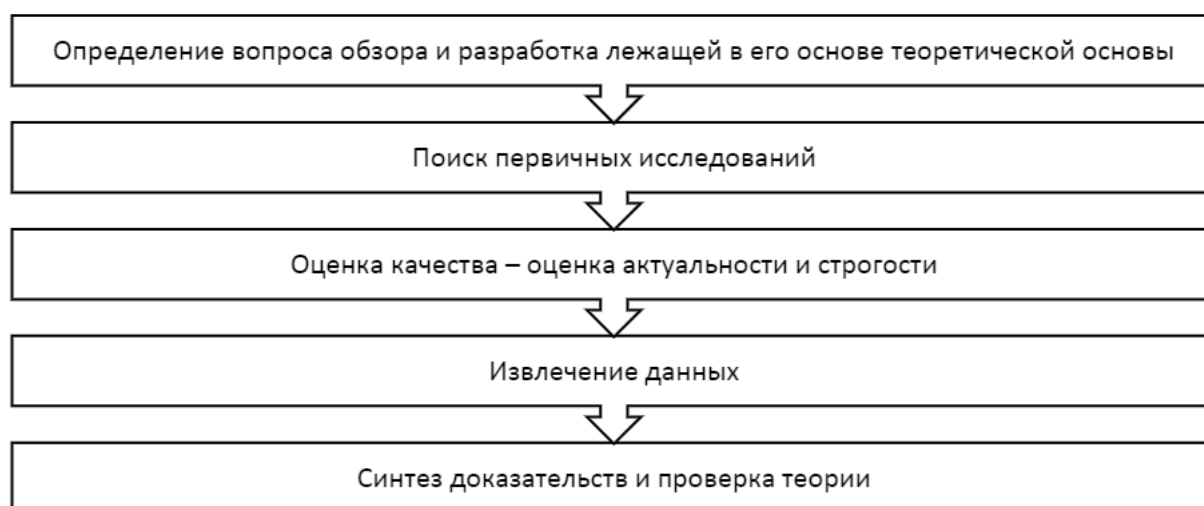


Рисунок 1 - Этапы процесса обзора литературы

Поиск литературы осуществлялся двумя независимыми исследователями (МК, МЖИ) с персональным и институциональным доступом на вышеуказанные базы научной литературы. Для коллекции материалов была использована программа EndNote (Clarivate Analytics, Великобритания). Далее результаты поиска и анализа литератур были рассмотрены тремя опытными специалистами (НЕГ, АОБ, ГСБ) и допущены на окончательное рассмотрение для публикации.

Результаты. На рисунке 2 указана схема (flow diagram) по отбору манускриптов касательно организации диагностики и лечения катаракты. Из числа потенциальных статей (n=2 287), согласно вышеуказанным ключевым словам и опубликованных за период 2002–2021, 892 были исключены из-за повторных публикации и/или нахождении одной и той же статьи в

нескольких платформах. Также 59 статей были изъяты из анализа из-за низкого стандарта публикации – серая литература.

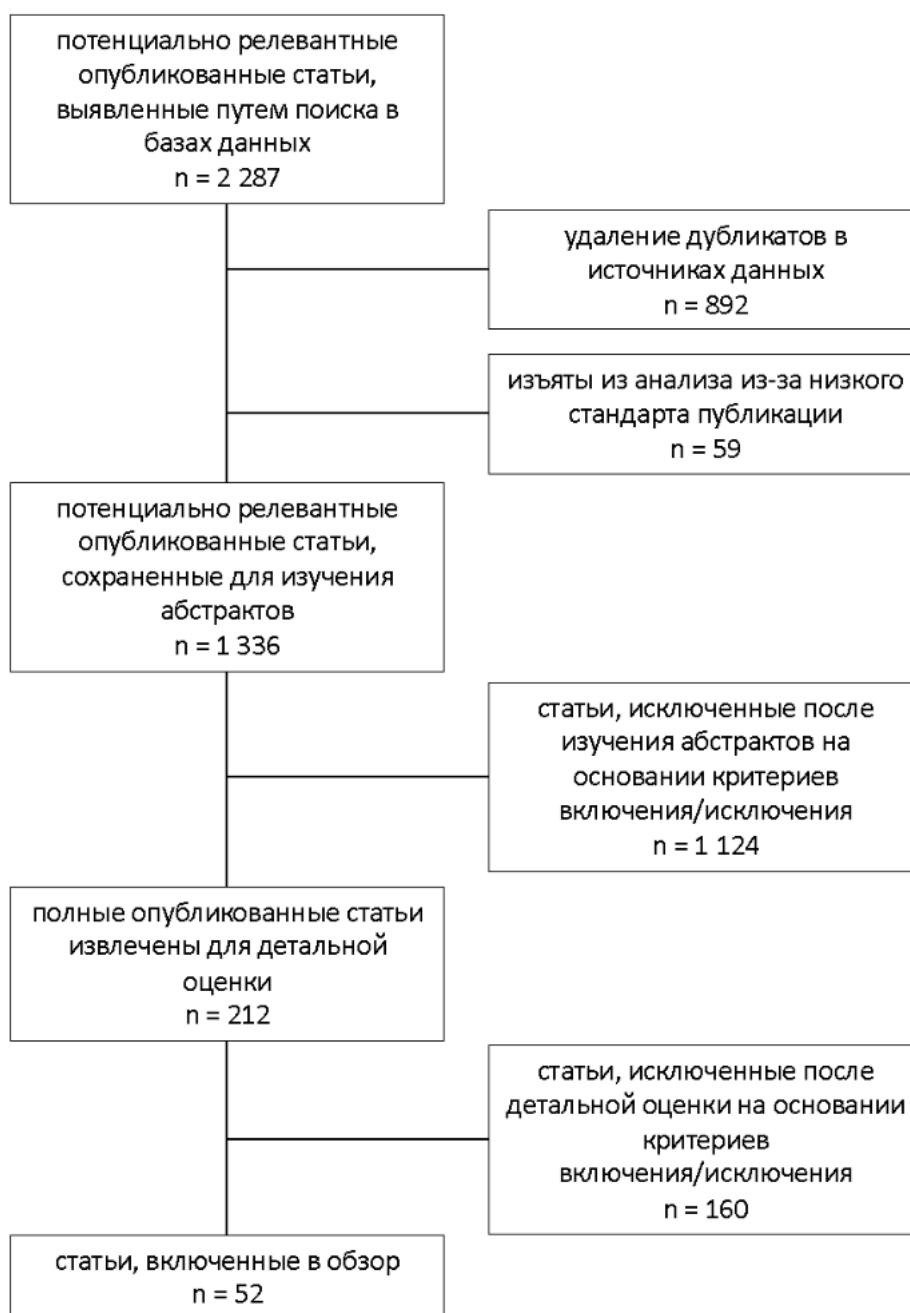


Рисунок 2 - Схема по отбору материалов для литературного обзора

После обзора абстрактов оставшихся 1 336 статей, были отобраны 212 для более подробного изучения материала, а остальные публикации были изъяты на основе критериев включения и исключения, согласно содержанию абстрактов. После детального ознакомления оставшихся статьями, только 52 из них соответствовали целям и задачам данной работы. Из окончательно отобранных материалов 2 были рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ), значительная часть исследований были не

экспериментальными и, как правило, использовали ретроспективные методологии.

Оптимизация диагностики катаракты. Несмотря на стремительный прогресс в сфере лечения катаракты, стоит помнить, что именно своевременные и хорошо организованные диагностические процедуры в предоперационном периоде дают огромное преимущество в оптимизации всего менеджмента катаракты. Добавив новые методы диагностики в стандартный протокол, можно значительно улучшить процесс, как это было показано в исследовании Alió (2011), которые интегрировали фемтосекундную лазерную систему в операционной, и данный процесс оказал немедленный положительный эффект на пациентов [23].

Существенного улучшения в оптимизации диагностики катаракты добились при использовании предоперационной оптической когерентной томографии (ОКТ) макулы и сканирования комплекса ганглиозных клеток у каждого пациента, а не только в случаях с имплантациями более передовых и комплексных интраокулярных линз, а также у пациентов с заранее известными патологиями сетчатки [24-26]. Включив оптический скрининг сетчатки в протокол, можно выявлять пациентов с малозаметной макулярной патологией (такие как витреомакулярная тракция, эпилетинальные мембраны, ламеллярные отверстия) и более эффективно выявлять пациентов с ранней глаукомой. ОКТ-сканирование может выявить аномалии комплекса ганглиозных клеток до того, как станут очевидными окончательные дефекты слоя нервных волокон сетчатки [27, 28].

Роль ОКТ растет также и в визуализации переднего отрезка глаза, замещая классические ультразвуковые, биомикроскопические и гонископические технологии [29-33]. Данный метод помогает не только в оценке угла передней камеры, но и толщину роговицы, состояние стромы и эпителия, что имеет большое значение в подготовке и проведении хирургии [34-37]. При выявлении ранних симптомов глаукомы (не связанных с офтальмогипертензией) при помощи ОКТ и ОКТ-ангиографии как сетчатки, так и угла передней камеры, можно на этапе планирования лечения включить проведение малоинвазивных операции, которые можно провести одновременно с фактоэмульсификацией катаракты [38, 39]. Последнее в дальнейшем послужит и для профилактики дальнейшей прогрессии глаукомы, значительно улучшив качество жизни пациента и экономические траты на повторные диагностические и лечебные процедуры.

Оптимизация лечения катаракты и ее осложнений. В литературе часто вопрос оптимизации лечения катаракты сводится к пред- и послеоперационным этапам, а не самому лечению. Это объясняется тем, что научно-техническое улучшение самого метода фактоэмульсификации (ФЭ) и фемтосекундной ФЭ катаракты добились значительного прогресса. Однако из-за большого потока пациентов и ограниченности материальных и человеческих ресурсов (особенно в дистантных регионах страны),

оптимизации требует именно подготовка до хирургии, а также ведение пациента после получения лечения.

Биометрические измерения оптической характеристики стали одним из самых важных шагов в современной хирургии катаракты, которые могут обеспечить достижение отличных результатов. С современной оптической биометрией для большинства пациентов достижимы осознанный выбор формулы и постоянная оптимизация интраокулярной линзы (ИОЛ) более чем на 90% в пределах ± 1 диоптрия и более чем на 60% в пределах $\pm 0,5$ диоптрия от целевого значения [40]. Существует ряд стратегий, доступных хирургам, желающим превзойти эти результаты, наиболее многообещающими из которых являются использование интраокулярной линзы (ИОЛ) строгой переносимости и уточнение предсказания второго глаза.

Помимо точного (до микронных значений) определения аксиального размера глаза при помощи ультразвуковых и оптических методов, очень важно использовать наиболее оптимальные формулы расчета силы ИОЛ. Для достижения последнего, в наиболее распространенных формулах используются такие биометрические измерения, как осевая длина и кератометрия, а также одна из констант ИОЛ: Hoffer Q, Holladay 1 и SRK/T. Если в формуле Хейгиса используются три измерения (осевая длина, кератометрия и дооперационная глубина передней камеры) и три константы ИОЛ, то в формуле Олсена пять используются измерения (те, которые использовались для Хейгиса, плюс предоперационная рефракция и толщина линзы) и одна константа ИОЛ [41-44]. Обновленная формула Холладея 2 использует семь измерений (те, которые использовались Олсеном, плюс возраст пациента и горизонтальное измерение белого к белому) и одну постоянную ИОЛ [45].

Отдельное внимание заслуживают пациенты с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) и катарактой; зачастую из-за развития у лиц старшего поколения эти заболевания могут сочетаться [20, 46-48]. Основными барьерами в данном вопросе являются с оптимальным временем, рисками и преимуществами операции по удалению катаракты у пациентов с ВМД [49]. Несмотря на то, что хирургия катаракты обычно проводится и имеет хороший профиль безопасности, хирургам необходимо принимать во внимание дополнительные соображения, когда известно, что у пациентов также имеется ВМД.

Оптимальное лечение требует своевременного и тщательного реагирования на клиническую сложность конкретных параметров хрусталика и сетчатки у пациентов. Максимальное улучшение качества жизни, связанного со зрением, неизбежно потребует индивидуального плана, включающего элементы специализированной оптической, медицинской, хирургической и реабилитационной помощи при слабом зрении. Предварительное обследование и обсуждение играют ключевую роль в процессе получения информированного согласия, планировании операции и

руководстве послеоперационным мониторингом за состоянием сетчатки [49].

Основные вопросы, влияющие на принятие предоперационных хирургических решений, включают морфологию и классификацию как катаракты, так и макулы, зрительный потенциал обоих глаз и, где возможно, отнесение ключевых симптомов к конкретным подтипам катаракты и классификацию макулы [50]. Спектр симптомов у пациентов со смешанными сопутствующими заболеваниями широк и может возникать из-за разной степени рефракции глаза, снижения контрастной чувствительности, длительной адаптации к тусклому окружающему освещению или трудностей со слабовидящими средствами, которые представляют собой клиническая задача, как в установлении ожиданий пациента, так и в прогнозировании результатов после операции по удалению катаракты [49]. Перспективное лечение катаракты в свете новых ИОЛ — например, внутриглазных телескопических устройств или ИОЛ с улучшенным зрением — заслуживает рассмотрения, поскольку это, вероятно, повлияет на результаты, лечение ВМД макулы и качество жизни.

Профилактика катаракты и ее осложнений. Процесс оптимизации требуется так же на этапе после полученного лечения в стационарных и/или амбулаторных условиях. Множество исследований показали значительное снижение как расходов в вопросах менеджмента катаракты, так и развитие послеоперационных осложнений, при улучшенных условиях администрации [51-58]. Так, например, Vorkar et al выявили, что послеоперационные обследования на 1-й неделе потенциально могут проводиться по мере необходимости в соответствующей подгруппе пациентов после операции по удалению катаракты [59].

Вопросы оптимизации после факоэмульсификации катаракты были и далее рассмотрены вышеуказанными авторами, но уже в рамках внедрения стандартного набора вопросов для пациентов, получивших хирургическое лечение [60]. Оптимизация послеоперационного наблюдения за катарактой повысит эффективность офтальмологической помощи и снизит ненужные затраты ресурсов пациентов и врачей [54-57, 58]. Внедрение стандартного набора вопросов, описанного выше, дает офтальмологам возможность отказаться от повторных посещений пациентов, при которых маловероятно изменение протокола по ведению послеоперационной обсервации. А также, к преимуществам относятся создание дополнительных возможностей для приема большего числа пациентов, а также сокращение времени и затрат на транспортировку пациентов.

Обсуждения. Демография населения как мира, так и Казахстана меняется [61-63]. Люди живут дольше и остаются активными в более позднем возрасте по сравнению с предыдущими десятилетиями. Это приводит к увеличению потребности в медицинской и офтальмологической помощи, поскольку населению требуется функциональное зрение в течение большего количества лет, чем в прошлом [64, 65]. По мере старения

нынешнего поколения в ближайшие пару декад подавляющему числу людей потребуются хирургическое вмешательство, а пожилым пациентам - уход на высоком уровне [66].

Достижения в технологии лечения катаракты могут принести пациентам большее удовлетворение, чем когда-либо прежде. Однако для того, чтобы максимально использовать эту технологию, необходимы изменения в диагностике, лечении и дальнейшем уходе за пациентами. Глазная поверхность должна быть оптимизирована, чтобы выбрать правильную силу линзы и обеспечить пациенту наилучшие послеоперационные результаты. Когда выбор предстоит сделать, необходимо время, чтобы информировать пациентов об их возможностях. Наконец, более глубокое понимание образа жизни и личности пациента может иметь большое значение при выборе рекомендуемого варианта.

В данной статье не были рассмотрены уже имеющиеся процедуры по диагностике и лечению катаракты, так как этот пункт не входил в список целей и задач; работа больше была направлена на исключительные примеры оптимизации, которые могли быть реализованы в практике офтальмолога Казахстана.

Одним из частых упущений являются медленная интеграция уже имеющихся успешных примеров по организации работы врача. Издержки организации, ограниченные финансовые средства, а также загруженность специалистов с проведением текущих задач часто препятствуют постоянному обновлению клинических протоколов и их реализации. Однако изменив незначительные (как например, включение опросников после проведения операции) или существенные (внедрение новых зачастую дорогих технологии) элементы системы, можно добиться больших улучшений в оптимизации организации помощи пациентам с катарактой.

Выводы и рекомендации. Спектр исследований и, соответственно, литературный фонд по оптимизации организации оказания офтальмологической помощи больным с катарактой растет как в количестве, так и в качестве, что свидетельствует насущность данного вопроса по всему миру. В связи с последними событиями очень часто поднимается вопрос с переформатированием оказания стационарной и амбулаторной помощи по всем направлениям медицины. Значительный прогресс в технологическом и научном развитии произошли в диагностике и лечении катаракты из-за большего распространения, однако вопросы оптимизации и стандартизации менеджмента данного заболевания требуют дальнейшего изучения, а также практической реализации уже имеющихся результатов исследований.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pesudovs K., Lansingh V.C., Kempen J.H., Steinmetz J.D., Briant P.S., Varma R., Wang N., Jonas J., Resnikoff S., Taylor H.R., Braithwaite T., Cicinelli M.V., Vos T., Bourne R.R.A. Cataract-related blindness and vision impairment in 2020 and trends over time in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2021. – № 62(8). – P. 3523.
2. Sheeladevi S., Lawrenson J., Fielder A., et al. Global prevalence of childhood cataract: a systematic review // *Eye.* – 2016. – № 30. – P. 1160–1169.
3. Wu X., Long E., Lin H., Liu Y. Global prevalence and epidemiological characteristics of congenital cataract: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet.* – 2016. – № 388(1). – P. S55.
4. Samrat C., Deepshikha A., Deepanshu A., Swapnil P., Anupam S. Cataract surgery in retinitis pigmentosa // *Indian Journal of Ophthalmology.* – 2021. – № 69(7). – P. 1753-1757.
5. Lam D., Rao S., Ratra V., et al. Cataract // *Nat Rev Dis Primers.* – 2015. – № 1. – P. 15014.
6. Nash E. Cataracts // *InnovAiT.* – 2013. – № 6(9). – P. 555-562.
7. Hildreth C.J., Burke A.E., Glass R.M. Cataracts // *JAMA.* – 2009. – № 301(19). – P.2060.
8. Ang M.J., Afshari N.A. Cataract and systemic disease: A review // *Clin Experiment Ophthalmol.* – 2021. – № 49. – P. 118– 127.
9. Корабаева Г.Т., Игисинов Н.С., Асанова С.А., Мауенова Д.К. Эпидемиологические особенности заболеваемости катарактой в Казахстане // *Молодой ученый.* — 2011. – № 5(28). – С.191-194.
Korabayeva G.T., Iginov N.S., Asanova S.A., Mauyenoova D.K. Epidemiologicheskiye osobennosti zaboilevayemosti kataraktoy v Kazakhstane // *Molodoy uchenyy.* — 2011. – № 5(28). – S.191-194.
10. Редакция *Zakon.kz.* В Казахстане ежегодно оперируют 19 тысяч пациентов с катарактой. «*Zakon.kz*» <https://www.zakon.kz/4946068-v-kazahstane-ezhegodno-operiruyut-16.html>.
Redaktsiya *Zakon.kz.* V Kazakhstane yezhegodno operiruyut 19 tisyach patsiyentov s kataraktoy. «*Zakon.kz*» <https://www.zakon.kz/4946068-v-kazahstane-ezhegodno-operiruyut-16.html>.
11. Статистический сборник Министерство Здравоохранения Республики Казахстан “Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2020 г”. утв. 03 сентября 2021 года.
Statisticheskiy sbornik Ministerstvo Zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan “Zdorov'ye naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsiy zdravookhraneniya v 2020 g”. utv. 03 sentyabrya 2021 goda.
12. Chan N.S.W., Seng-Ei T., Chee S.P. Decision-making and management of uveitic cataract // *Indian Journal of Ophthalmology.* – 2017. – № 65(12). – P. 1329–1339.
13. Kempen J.H., Papaliadis G.N., Rosner B., Dreger K., Ying G.S., Foster C.S., Jabs D.A., Rosenbaum J., Levy-Clarke G.A., Sen H.N., Suhler E.B., Thorne J.E., Bhatt N. Incidence of Cataract in Eyes with Anterior Uveitis // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2020. – № 61(7). – P. 2069.
14. Raj P., Kumar K., Chandnani N., Agarwal A., Agarwal A. Secondary Angle-Closure Glaucoma Due to Posterior Synechiae of Iris Following Combined Phacoemulsification and 23-

- Gauge Transconjunctival Vitrectomy // *Semin Ophthalmol.* – 2017. – № 32(5). – P. 537-542.
15. Lee T.E., Yoo C., Kim Y.Y. The effects of peripheral anterior synechiae on refractive outcomes after cataract surgery in eyes with primary angle-closure disease // *Medicine.* – 2021. – № 100(14). – P. e24673.
 16. Rodriguez-Garcia A., Foster C.S. Cataract Surgery in Patients with Uveitis: Preoperative and Surgical Considerations / In ed. Rodriguez-Garcia A. – IntechOpen, 2017. – 327 p.
 17. Zhang Y., Zhu X., He W., Jiang Y., Lu Y. Efficacy of cataract surgery in patients with uveitis: A STROBE-compliant article // *Medicine.* – 2017. – № 96(30). – P. e7353.
 18. Lotti R., Dart J.K. Cataract as a complication of severe microbial keratitis // *Eye.* – 1992. – № 6(4). – P. 400-403.
 19. Ding T., Chou Y., Jiang X., Qiu W., Shi D., Wu F., Li X. A case of blurred vision and viral keratitis postcataract surgery // *Future Virology.* – 2018. – № 13(12). – P. 829-833
 20. Chew E.Y., Sperduto R.D., Milton R.C., Clemons T.E., Gensler G.R., Bressler S.B., Klein R., Klein B.E., Ferris F.L. Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report 25 // *Ophthalmology.* – 2009. – № 116(2). – P. 297-303.
 21. Wong G., Greenhalgh T., Westhorp G., Buckingham J., Pawson R. RAMESES publication standards: realist syntheses // *J Adv Nurs.* – 2013. – № 69. – P. 1005–1022.
 22. Pawson R., Tilley N. Evidence-Based Policy: A Realist Perspective. – London: Sage, 2006. – 412 p.
 23. Alió J.L. Cataract surgery with femtosecond lasers // *Saudi J Ophthalmol.* – 2011. – № 25(3). – P. 219-23.
 24. Goldhardt R., Rosen B.S. Optical Coherence Tomography: Critical Tool to Manage Expectations after Cataract Extraction // *Curr Ophthalmol Rep.* – 2020. – № 8(3). – P. 129-135.
 25. Kok P.H.B., van den Berg T.J.T.P., van Dijk H.W., Stehouwer M., van der Meulen I.J.E., Mourits M.P., Verbraak F.D. The relationship between the optical density of cataract and its influence on retinal nerve fibre layer thickness measured with spectral domain optical coherence tomography // *Acta Ophthalmologica.* – 2013. – № 91. – P. 418-424.
 26. Tognetto D., Giglio R., Vinciguerra A.L., Milan S., Rejdak R., Rejdak M., Zaluska-Ogryzek K., Zweifel S., Toro M.D. Artificial intelligence applications and cataract management: A systematic review // *Survey of Ophthalmology.* – 2022. – № 67(3). – P. 817-829.
 27. Lee T., Ji Y., Park S., et al. Retinal ganglion cell and axonal loss in optic neuritis: risk factors and visual functions // *Eye.* – 2017. – № 31. – P. 467–474.
 28. La Morgia C., Di Vito L., Carelli V., Carbonelli M. Patterns of Retinal Ganglion Cell Damage in Neurodegenerative Disorders: Parvocellular vs Magnocellular Degeneration in Optical Coherence Tomography Studies // *Front Neurol.* – 2017. – № 8. – P. 710.
 29. Pujari A., Sharma N. The Emerging Role of Anterior Segment Optical Coherence Tomography in Cataract Surgery: Current Role and Future Perspectives // *Clin Ophthalmol.* – 2021. – № 15. – P. 389-401.
 30. Pakuliene G., Zimarinas K., Nedzelskiene I., et al. Anterior segment optical coherence tomography imaging and ocular biometry in cataract patients with open angle glaucoma comorbidity // *BMC Ophthalmol.* – 2021. – № 21. – P. 127.
 31. Zhang X., Xiao Z., Higashita R., Chen W., Yuan J., Fang J., Hu Y., Liu J. A Novel Deep Learning Method for Nuclear Cataract Classification Based on Anterior Segment Optical Coherence Tomography Images // 2020 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC). – 2020. – P. 662-668.
 32. Eugui P., Merkle C.W., Gesperger J., Lichtenegger A., Baumann B. Investigation of the scattering and attenuation properties of cataracts formed in mouse eyes with 1060-nm and 1310-nm swept-source optical coherence tomography // *Biomed Opt Express.* – 2021. – № 12. – P. 6391-6406.

33. Wang X., Dong J., Zhang S., Sun B. OCT Application Before and After Cataract Surgery. In ed. Wang X. IntechOpen, 2018. – 255 p.
34. Mittanamalli S.S., Raul M. Anterior segment optical coherence tomography for evaluation of cornea and ocular surface // *Indian Journal of Ophthalmology*. – 2018. – № 66(3). – P. 367-372.
35. Lim S.H. Clinical Applications of Anterior Segment Optical Coherence Tomography // *Journal of Ophthalmology*. – 2015. – № 605729. – P. 12.
36. Venkateswaran N., Galor A., Wang J., et al. Optical coherence tomography for ocular surface and corneal diseases: a review // *Eye and Vis*. – 2018. – № 5. – P. 13.
37. Gupta N., Varshney A., Ramappa M., Basu S., Romano V., Acharya M., Gaur A., Kapur N., Singh A., Shah G., Chaudhary I., Patel N., Tiwari A., Kate A., Sangwan V., Mathur U. Role of AS-OCT in Managing Corneal Disorders // *Diagnostics*. – 2022. – № 12(4). – P. 918.
38. Kan J.T., Betzler B.K., Lim S.Y., Ang B.C.H. Anterior segment imaging in minimally invasive glaucoma surgery - A systematic review // *Acta Ophthalmol*. – 2022. – № 100(3). – P. e617-e634.
39. Okamoto Y., Akagi T., Kameda T., et al. Prediction of trabecular meshwork-targeted micro-invasive glaucoma surgery outcomes using anterior segment OCT angiography // *Sci Rep*. – 2021. – № 11. – P. 17850.
40. Sheard R. Optimising biometry for best outcomes in cataract surgery // *Eye*. – 2014. – № 28. – P. 118–125.
41. Haigis W. Matrix-optical representation of currently used intraocular lens power formulas // *J Refract Surg*. – 2009. – № 25. – P. 229–234.
42. Hoffer K.J. The Hoffer Q formula: a comparison of theoretic and regression formulas // *J Cataract Refract Surg*. – 1993. – № 19. – P. 700–712.
43. Holladay J.T., Prager T.C., Chandler T.Y., Musgrove K.H., Lewis J.W., Ruiz R.S. A three-part system for refining intraocular lens power calculations // *J Cataract Refract Surg*. – 1988. – № 14. – P. 17–24.
44. Retzlaff J.A., Sanders D.R., Kraff M.C. Development of the SRK/T intraocular lens implant power calculation formula // *J Cataract Refract Surg*. – 1990. – № 16. – P.333–340.
45. Lee A.C., Qazi M.A., Pepose J.S. Biometry and intraocular lens power calculation // *Curr Opin Ophthalmol*. – 2008. – № 19. – P. 13–17.
46. Armbrecht A.M., Findlay C., Kaushal S., et al. Is cataract surgery justified in patients with age related macular degeneration? A visual function and quality of life assessment // *British Journal of Ophthalmology*. – 2000. – № 84. – P. 1343-1348.
47. Fletcher A.E. Free Radicals, Antioxidants and Eye Diseases: Evidence from Epidemiological Studies on Cataract and Age-Related Macular Degeneration // *Ophthalmic Res*. – 2010. – № 44. – P. 191-198.
48. Bhandari S., Agron E., Vitale S., Peprah D., Farrell M., Clemons T.E., Keenan T.D.L., Domalpally A., Chew E.Y. Cataract Surgery and the Risk of Progression to Late Age-Related Macular Degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2021. – № 62(8). – P. 2944.
49. The B.L., Megaw R., Borooah S., Dhillon B. Optimizing cataract surgery in patients with age-related macular degeneration // *Survey of Ophthalmology*. – 2017. – № 62(3). – P. 346-356.
50. Sushank B.A., Saisree M., Ashik M., Sowjanya V., Pratik G.Y., Prashant G. Changing trend in the morphology of cataracts at a tertiary eye care centre in South India due to COVID-19-pandemic related national lockdown // *Indian Journal of Ophthalmology*. – 2021. – № 69(12). – P. 3643-3647.
51. Agarwal A., Kumar D.A. Cost-effectiveness of cataract surgery // *Curr Opin Ophthalmol*. – 2011. – № 22(1). – P. 15-18.
52. Frampton G., Harris P., Cooper K., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness

- of second-eye cataract surgery: a systematic review and economic evaluation // Southampton (UK): NIHR Journals Library, 2014. – 263p.
53. Spekrijse L.S., Simons R.W.P., Winkens B., et al. Cost-effectiveness of immediate versus delayed sequential bilateral cataract surgery in the Netherlands (the BICAT-NL study): study design of a prospective multicenter randomised controlled trial // *BMC Ophthalmol.* – 2020. – № 20. – P. 257.
54. Cooper K., Shepherd J., Frampton G., Harris P., Lotery A. The cost-effectiveness of second-eye cataract surgery in the UK // *Age and Ageing.* – 2015. – № 44(6). – P. 1026–1031.
55. Amit M., Navjot K., Vishal B.C. Safety, efficacy and cost-effectiveness of consecutive bilateral cataract surgery on two successive days in tribes at base hospital through community outreach program: A prospective study of Aravali Mountain, North West India // *Indian Journal of Ophthalmology.* – 2017. – № 65(12). – P.1477-1482.
56. Wang W., Yan W., Fotis K., Prasad N.M., Lansingh V.C., Taylor H.R., Finger R.P., Facciolo D., He M. Cataract Surgical Rate and Socioeconomics: A Global Study // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2017. – № 57(14). – P. 5872-5881.
57. Venkatesh R., Van Landingham S.W., Khodifad A.M., Haripriya A., Thiel C.L., Ramulu P., Robin A.L. Carbon footprint and cost-effectiveness of cataract surgery // *Current Opinion in Ophthalmology.* – 2016. – № 27(1). – P. 82-88.
58. Naoum P., Palioura S., Naoum V., Nomikos N., Bachtalia K., Zisis K., Athanasakis K., Kyriopoulos J. Cost–Benefit Analysis of Single versus Repeated Use of Single-Use Devices in Cataract Surgery // *Clin Ophthalmol.* – 2021. – № 15. – P. 1491-1501.
59. Borkar D.S., Lains I., Eton E.A., Koullisis N., Moustafa G.A., van Zyl T., et al. Incidence of Management Changes at the Postoperative Week One Visit after Cataract Surgery: Results from the PCIOL Study // *Am J Ophthalmol.* – 2019. – № 199. – P. 94-100.
60. Moustafa G.A., Borkar D.S., Borboli-Gerogiannis S., Greenstein S.H., Lorch A.C., Vasani R.A., Kloek C.E. Optimization of cataract surgery follow-up: A standard set of questions can predict unexpected management changes at postoperative week one // *PLoS One.* – 2019. – № 14(9). – P. e0221243.
61. Sudharsanan N., Bloom D.E. The Demography of Aging in Low- and Middle-Income Countries: Chronological versus Functional Perspectives. In: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Division of Behavioral and Social Sciences and Education; Committee on Population; Majmundar MK, Hayward MD, editors. *Future Directions for the Demography of Aging: Proceedings of a Workshop.* Washington (DC): National Academies Press (US), 2018. – 513 p.
62. Сидоренко А.В., Ешманова А.К., Абикулова А.К. Старение населения в Республике Казахстан. Меры государственной политики // *Успехи геронтологии.* – 2017. – № 30(5). – С. 644-651.
- Sidorenko A.V., Yeshmanova A.K., Abikulova A.K. Stareniye naseleniya v Respublike Kazakhstan. Mery gosudarstvennoy politiki // *Uspekhi gerontologii.* – 2017. – № 30(5). – S. 644-651.
63. Izenkova A.K., Kumar A.B., Abikulova A.K., Izenkova A.K. Trends in ageing of the population and the life expectancy after retirement: A comparative country-based analysis // *J Res Med Sci.* – 2015. – № 20(3). – P. 250-252.
64. Chader G.J., Taylor A. Preface: The Aging Eye: Normal Changes, Age-Related Diseases, and Sight-Saving Approaches // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2013. – № 54(14). – P. ORSF1-ORSF4.
65. Swenor B.K., Ehrlich J.R. Ageing and vision loss: looking to the future // *Lancet Glob Health.* – 2021. – № 9(4). – P. e385-e386.
66. Ansah J.P., Koh V., Korne D.D., Jayabaskar T., Matchar D.B., Quek D. Modeling manpower requirement for a changing population health needs: The case of ophthalmic nurses

and allied health ophthalmic professionals // Health Policy and Technology. – 2019. – № 8(3). – P. 282-295.

Поступил в редакцию: 23.10.2022.
Принято к публикации: 28.12.2022.


Сведения об авторах:

Инкарбеков Мансур Жумабекович – докторант Казахского Национального университета им. Аль-Фараби, врач-офтальмолог клиники «Sema hospital», Алматы, Казахстан. E-mail: mans_89@mail.ru. ORCID#: 0000-0001-7591-9706

Мухит Кулмаганбетов – менеджер по научным исследованиям КазНИИ глазных болезней и постдокторант Центра по изучению зрения и глаз в Гонконге. В настоящее время является визитинг исследователем в Институте квантовой компьютеризации в Канаде. Emails: mukhit91@gmail.com, mukhit.kulmaganbetov@uwaterloo.ca. ORCID #: 0000-0003-2112-4208

Байырханова Алмагуль Ораловна – ассистент кафедры офтальмологии Казахского Национального Университета им. Аль-Фараби, врач-офтальмолог клиники «Sema hospital», Алматы, Казахстан. E-mail: mans_89@mail.ru. ORCID#: 0000-0003-4033-5027

Галия Базарбекова Серикбаевна – докторант Казахского Национального медицинского университета С.Д. Асфендиярова, старший преподаватель кафедры онкологии с курсом визуальной диагностики Казахстанско – Российского медицинского университета, Алматы, Казахстан. E-mail: galiya.bazarbekova2020@mail.ru. ORCID#: 0000-0001-7390-0286

М.Ж. ІҢҚӘРБЕКОВ ^{1,6}, Н.Е. ГЛУШКОВА ¹,
М. ҚҰЛМАҒАНБЕТОВ ^{3,4}, А.О. БАЙЫРХАНОВА ^{2,6},
Г.С. БАЗАРБЕКОВА ^{5,7}

¹ Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

² Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық казак-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

³ Қазақ көз аурулары ғылыми-зерттеу институты, Алматы, Қазақстан

⁴ Centre for Eye and Vision Research (CEVR), Гонконг

⁵ Қазақстан-Ресей медициналық университеті, Алматы, Қазақстан

⁶ ЖШС «Birc medical» Almaty Sema Hospital, Алматы, Қазақстан






⁷ С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

КАТАРАКТАСЫ БАР НАУҚАСТАРҒА ОФТАЛЬМОЛОГИЯЛЫҚ КӨМЕК КӨРСЕТУДІ ҰЙЫМДАСТЫРУДЫ ОҢТАЙЛАНДЫРУ

Түйін. Бұл мақаланың мақсаты катаракта бар науқастарды диагностикалауды, емдеуді және алдын-алуды оңтайландыру мәселелері бойынша рецензияланған мәліметтер базасынан әдебиеттерді шолу болып табылады. Зерттеудің бірнеше түрлерімен және олардың әдіснамасымен толығырақ шолу мақсатында RAMSES, немесе нақты және метанаративті дәлелдерді синтездеу технологиясы қолданылды. 2000-нан астам мақалалар талданылып, олардың 52 қолжазбасы осы жұмыста түпкілікті талдау үшін

қосылды. Әлемде катаракта бар науқастардың санының өсуіне байланысты линзаның бұлдырауы бар науқастарға офтальмологиялық көмек көрсетуді ұйымдастыруды оңтайландыру туралы жарияланымның сандық және сапалық құрамы өсуде. Оңтайландырудың заманауи және тиімді әдістерін практикалық қолдану катаракта бар науқастарға медициналық көмектің барлық кезеңдерін жетілдіруге көмектеседі.

Түйінді сөздер: оңтайландыру, катаракта, офтальмологиялық көмек, диагностика, емдеу, алдын-алу

M.ZH. INKARBEKOV ^{1,6}, N.E. GLUSHKOVA ¹,
M. KULMAGANBETOV ^{3,4}, A.O. BAIYRKHANOVA ^{2,6},
G.S. BAZARBEKOVA ^{5,7}

¹ Al-Farabi Kazakh National university, Almaty, Kazakhstan

² International Kazakh-Turkish University named after K.A. Yassawi, Turkestan, Kazakhstan

³ Kazakh Eye Research Institute, Almaty, Kazakhstan

⁴ Centre for Eye and Vision Research (CEVR), Hong Kong

⁵ Kazakh-Russian medical university, Almaty, Kazakhstan

⁶ JLC «Birc medical» Almaty Sema Hospital, Almaty, Kazakhstan

⁷ Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

OPTIMIZATION OF THE ORGANIZATION OF OPHTHALMOLOGICAL CARE FOR PATIENTS WITH CATARACTS: REVIEW

Abstract. The purpose of this paper is to review the literature from peer-reviewed databases on optimizing the administration of diagnosis, treatment and prevention of patients with cataracts. For a detailed and complete review with a variety of types of studies and their methodologies, the technology of Realist And MEta-narrative Evidence Syntheses: Evolving Standards (RAMSES) was used. More than 2,000 publications were analyzed, of which 52 manuscripts were added for final analysis in this work. Due to the growing population of patients with cataracts in the world, both the quantitative and qualitative composition of the publication on optimizing the organization of the provision of ophthalmic care to patients with lens opacity is growing. The practical application of modern and effective optimization methods contributes to the improvement of all stages of medical care for patients with cataracts.

Key words: optimization, cataract, ophthalmic care, diagnostics, treatment, prevention

УДК: 616.712-007.24-098.844
DOI 10.53065/c5605-7978-1048-y

А.Б. КАЗБЕКОВ ¹, К.Б. ТАЖИН ², М.Т. АБИЛЬМАЖИНОВ ¹,
О.С. БЕКАРИСОВ ², А.Н. БАТПЕН ²

¹ НАО «Медицинский университет Астана», Астана

² Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Н.Д. Батпенова, Астана

ВОРОНКООБРАЗНАЯ ДЕФОРМАЦИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ. ЭТИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ОСЛОЖНЕНИЯ

Аннотация. В статье анализируются причины развития воронкообразной деформации грудной клетки, современные подходы оперативного лечения и их осложнения. Работа нацелена на рассмотрение имеющихся в настоящий момент данных об этиологии, диагностике воронкообразной деформации грудной клетки, современные методы хирургической коррекции, а также интра- и послеоперационные осложнения. Произведен информационный поиск научных статей по базам данных Scopus, Web of Science, PubMed, Cyberleninka с использованием ключевых слов: «pectus excavatum», «funnel chest», «thoracoplasty», «pectus excavatum surgery». Было проанализировано 54 статьи, включающие вопросы причинны развития, диагностики, существующих методов оперативного и неоперативного лечения воронкообразной деформации грудной клетки. На сегодняшний день нет единой теории возникновения воронкообразной деформации грудной клетки. Тем не менее, большинство авторов связывают появление деформации с дизэмбриогенезом соединительной ткани. Различные методы оперативного лечения деформации грудной клетки обуславливают и возникновение интра- и послеоперационных осложнений. Отсутствие единого метода лечения деформации грудной клетки обусловлено большим количеством хирургических методик коррекции деформации грудной клетки. Необходим дифференцированный подход к каждому случаю воронкообразной деформации грудной клетки. Вопрос хирургического лечения остается актуальным и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: воронкообразная деформация, грудная клетка, торакопластика, хирургическая коррекция деформации грудной клетки.

Введение. Врожденные деформации грудной клетки, по данным разных авторов, встречаются у 2%-4% населения [1]. Среди этих пороков развития грудной клетки примерно 75% составляет воронкообразная деформация [2]. Данная деформация представляет собой порок развития, проявляющийся различным по глубине и форме западением грудины и передних отделов ребер, нарушением анатомических взаимоотношений в

грудинно-реберном комплексе. При воронкообразной деформации грудной клетки помимо нарушений в костно-хрящевом отделе скелета, возникают изменения со стороны внутренних органов. В первую очередь в патологический процесс вовлекаются сердечно-сосудистая и дыхательная системы, вследствие снижения объема грудной клетки, сдавления и смещения органов средостения. Также наличие воронкообразной деформации грудной клетки формирует и косметический дефект, и связанная с ним психологическая неполноценность [3].

Этиология: Единого мнения о причинах возникновения воронкообразной деформации грудной клетки в настоящий момент нет. По нашему мнению, возникновение данной патологии в первую очередь связано с дефектом хрящевой ткани, приводящее к формированию деформации, которая с возрастом пациента (особенно в период бурного роста) имеет тенденцию к прогрессированию. По данным авторов [2, 4] развитие воронкообразной деформации грудной клетки связано с нарушением эмбриогенеза. Однако сам патогенез развития данной патологии различен. В частности, происходит некорректное сращение реберных хрящей с грудиной, которое начинается приблизительно с 35-ой недели и завершается окончательным окостенением в подростковом возрасте.

В начале прошлого столетия выдвигалась теория внутриматочного давления на грудину вследствие неправильного положения эмбриона [4]. Также причиной возникновения воронкообразной деформации грудной клетки считались такие заболевания как сифилис и рахит. Выдвигалась теория о дисбалансе переднего и заднего отделов мускулатуры диафрагмы, из-за чего происходит движением мечевидного отростка и грудины кзади. В настоящее время *locus morbi* считается дефекты в метаболизме грудинно-реберного хряща, что приводит к его избыточному росту и биомеханической слабости [5]. В пользу этой теории можно отнести тот факт, что воронкообразная деформация грудной клетки является сопутствующей патологией при таких заболеваниях как синдром Марфана [6], Эллерса-Данлоса [7], MASS-синдроме [8], этиология которых связана непосредственно с дизэмбриогенезом соединительной ткани [9]. Также рассматривается и влияние фактора наследственности. По данным зарубежных авторов, количество пациентов с воронкообразной деформацией грудной клетки, имеющих родственников с деформацией грудной клетки, приближается к 65% [10].

Диагностика: Воронкообразную деформацию грудной клетки можно визуально определить еще при рождении, однако ее симптомы чаще проявляются ближе к подростковому возрасту [11]. У пациентов с данной деформацией могут наблюдаться следующие симптомы: одышка во время физических нагрузок, снижение толерантности к физическим нагрузкам, боль в груди, тахикардия, инфекции верхних дыхательных путей, тревожность, недовольство собственным телом [3]. Вышеуказанные

симптомы прогрессируют с возрастом [12]. Влияние глубины деформации грудной клетки не всегда коррелируется с симптомами нарушения в сердечно-сосудистой и дыхательной системах [13]. Несмотря на малую глубину, широкая, плоская воронкообразная деформация грудной клетки может вызывать компрессию органов средостения [14]. Одним из основных лучевых методов диагностики воронкообразной деформации грудной клетки является компьютерная и магнитно-резонансная томография [15]. Данные методы позволяют визуализировать порок развития грудинно-реберной панели, а также выявить нарушения со стороны органов средостения (сдавление или смещения сердца, ателектаз, трахеобронхальную компрессию) [16]. Томографические снимки необходимо проводить как на вдохе, так и на выдохе. Это связано с тем, что при выдохе глубина дефекта может увеличиваться [17], тем самым можно судить об истинном значении деформации. При томографических исследованиях высчитывается так называемый индекс Галлера, представляющий собой отношение ширины грудной клетки к расстоянию между задней поверхностью грудины и передней поверхностью позвоночника [18]. В норме данный индекс колеблется в пределах от 2,5 до 2,7 [19]. При воронкообразной деформации индекс Галлера больше нормы. Также степень воронкообразной деформации грудной клетки можно вычислить с помощью индекса Гижицкой (грудино-позвоночный индекс, представляющий собой отношение наименьшего расстояния между грудиной и передней поверхностью тел позвонков к наибольшему). Данный индекс рассчитывается по обзорным рентгенограммам грудной клетки в боковой проекции. Норма составляет 0,8 – 1,0 [20].

Методы лечения деформации грудной клетки: в настоящий момент консервативное лечение деформаций грудной клетки (ЛФК, кинезиотерапия, мануальная терапия) считается неэффективным, т.к. не приводят к ее коррекции [10]. Однако есть данные о неинвазивных методиках лечения воронкообразной деформации грудной клетки. Одним из которых является метод лечения «вакуумным колоколом», разработанный Klobe в 2006 году. Суть метода заключается в установке и ношении специального аппарата на грудной клетке, под которым создается отрицательное давление от 1 до 3 атмосфер. Устройство находится на грудной клетке в течение суток и снимается лишь перед принятием водных процедур. Длительность лечения данным методом составляет от нескольких месяцев до 2-3 лет. Данный метод неинвазивного лечения не является основным ввиду ограниченных показаний [21, 22].

Хирургическим лечением воронкообразной деформации грудной клетки начали заниматься лишь с начала XX века. В 1911 году Meyer L. предложил выполнять резекцию деформированных ребер [23]. В дальнейшем было предложено множество различных методик и модификация оперативных пособий лечения данного вида деформации грудной клетки. В

1949 году Ravitch M.M. предложил свой метод коррекции деформации, который заключался в выполнении мобилизации париетальной плевры, резекции реберных хрящей и кортикотомией грудины путем открытого доступа. Долгое время именно эта операция являлась «золотым стандартом» хирургического лечения воронкообразной деформации грудной клетки [24]. Однако, данное оперативное пособие не было лишено недостатков, в связи с чем операция подвергалась различным модификациям. Haller J. модифицировал метод Ravitch M.M., выполняя дополнительную килевидную остеотомию грудины на уровне второго и третьего межреберья. [25]

После применения технологии Ravitch M.M. некоторые авторы отмечали возникновение рецидива деформации грудной клетки, в связи с чем было предложено сочетать данный метод с использованием погружных фиксаторов [26]. Для этой цели используют различные фиксаторы: пластины АО, Zimmer'a, сетки Marlex, стержень Богданова [27].

Известен метод оперативного лечения воронкообразной деформации грудной клетки при котором выполняют поворот грудины и ребер на 180 градусов. Однако, осложнения, возникающие после операции, такие как некроз мышечных и костных лоскутов убедили хирургов отказаться от данной методики. Тем не менее, ряд авторов использовали данную методику, комбинируя поворот грудинно-реберного комплекса с анастомозами сосудов, применяя микрохирургическую технику [28, 29].

На рубеже XX и XXI веков происходит переворот в области хирургии, в частности большое внимание уделяется малоинвазивным методам. В 1998 году D. Nuss с соавторами опубликовал 10-летний опыт малоинвазивного метода хирургического лечения воронкообразной деформации грудной клетки, заключающийся в субстернальном проведении корригирующей С-образной пластины с опорой на ребра на границе воронкообразной деформации через 2 мини-доступа, что позволяет в свою очередь достичь максимальных косметических результатов [30]. К 2003 году данный метод стал операцией выбора в ведущих клинических центрах, занимающихся хирургической коррекцией воронкообразной деформации грудной клетки. С момента публикации по настоящее время операция Насса является операцией выбора в лечении воронкообразной деформации грудной клетки [31]. Изначально операция Насса предлагала проведение корригирующей пластины под грудиной вслепую, что являлось потенциально опасным этапом операции. Были зафиксированы случаи таких интраоперационных осложнений, как ятрогенной повреждение органов средостения (перикарда, сердца, внутригрудных сосудов, а также легкого). В связи с чем было предложено дополнить операцию по Нассу интраоперационной торакоскопией, что позволяло улучшить визуализацию органов средостения и минимизировать интраоперационные осложнения [32].

Стальмахович В.Н. предложил авторскую методику при которой он выполнял в 2 этапа. 1 этап оперативного вмешательства включал в себя

классическую операцию по D. Nuss, используя видеоторакоскопическую ассистенцию: торакокопия с обеих сторон, частичное надсечение хрящей деформированных ребер и частичная продольная кортикотомия грудины под контролем оптики путем создания подкожной эмфиземы с целью облегчения устранения деформации передней стенки грудной клетки. 2 этап заключался в удалении металлоконструкцию грудной клетки через 1-2 года с момента операции [33]. Учитывая тот факт, что торакопластика по Нассу является наиболее часто используемой методикой при хирургической коррекции воронкообразной деформации грудной клетки в настоящее время существует большое количество её модификаций. Так, например, в США G.Holcomb проводил операцию Насса без видеоторакоскопической ассистенции, формирование субстернального тоннеля проводилось под контролем пальца [34].

В Дании предлагалось использовать более короткую по длине пластину, что позволило изменить точку введения пластины, а также сократить размер послеоперационных ран. В качестве материала для корригирующей конструкции предлагалось использовать не металл, а сорбирующий материал. Использование стабилизатора из данного сорбирующего материала уменьшает частоту хронических послеоперационных болей у пациентов [35, 36].

В Германии изменения, которые использовались для модификации оригинальной методики Насса заключались в следующем: стерно-костальная пластина проводилась в подмышечном тоннеле и вне плевры, операция выполняется под билатеральным торакокопическим контролем, фиксация пластины осуществляется посредством перикостальных швов, отсутствие стабилизаторов пластины [37].

В Южной Корее предлагалось использование так называемого «пектоскопа», представляющего собой фиброоптическое устройство, под контролем которого проводилось формирование субстернального тоннеля. Использование данного устройства обеспечивает максимальную безопасность при проведении пластины под грудиной. Также отличие от оригинальной методики заключалось в использовании «когтистого» фиксатора и стабилизации посредством крепления пластины пластины ребрам винтами, что обеспечивало более лучшую фиксацию пластины к грудинно-реберного комплексу [38].

В странах Латинской Америки при торакопластике по методике Насса акцент ставился на фиксацию пластины, а также на удалении металлоконструкции по истечении срока, необходимого для коррекции деформации грудной клетки. В настоящее время для стабилизации стерно-костальной пластины используют один фиксатор, располагающийся слева. В случае если возраст пациента до 10 лет, либо коррекция деформации грудной клетки осуществляется более чем двумя пластинами стабилизаторы пластины не используются. В связи с тем, что в основном стабилизация

пластины осуществляется с левой стороны грудной клетки, остается проблема фиксации с правой стороны грудной клетки. Была предложена методика, при которой правый край пластины фиксируется при помощи чрезкостальных эндошвов под контролем торакоскопии [39].

Данные об использовании методики Насса в Российской Федерации встречаются с 2000 года. Основными изменениями операции Насса являются использование титановой Т-образной пластины с фиксированным стабилизатором; отказ от торакоскопического контроля; за исключением случаев сложных патологий, проведение стерно-костальной пластины слева направо; преимущественное использование лишь одной пластины [34].

В Республике Казахстан операция Насса проводится с 2010-ых годов. Операция проводится под видеоассистенцией, результаты демонстрируют хорошие и удовлетворительные результаты в послеоперационном периоде в 85,7% случаев [40]. В 2016 году была опубликована статья, в которой был предложен новый метод хирургической коррекции воронкообразной деформации грудной клетки – «таулинопластика». Суть методики заключалась в подкожном введении корригирующей широкой пластины с опорами по краям ребер через поперечный разрез кожи в проекции пика деформации. Пластина притягивает к себе пик деформации при помощи вкрученного тракционного шурупа в грудине и фиксируется её в 5 точках блокирующими винтами. По данным авторов, хороший результат был достигнут у всех 23 прооперированных пациентов в возрасте от 5 до 24 лет [41]. Преимуществом данного метода является возможность его применения у пациентов; ранее перенесших кардиохирургические вмешательства и с рецидивами после открытых коррекций воронкообразной деформации грудной клетки. Однако недостаточный опыт применения и ограниченное проведение коррекции не позволяют ему конкурировать с ведущими видами коррекции деформации грудной клетки [41].

Лечение рецидивов воронкообразной деформации представляет сложную задачу. Нами представляется лишь хирургический метод лечения данного осложнения. Сложностью лечения рецидивов является большая кровопотеря, высокий риск интраоперационных осложнений, таких как кровотечения, в также развитие пневмоторакса, связанных чаще всего с рубцеванием мягких тканей, возникших после первичной хирургической коррекции. В настоящий момент предлагается маловинвазивный метод оперативного лечения путем проведения двух и более стернокостальных пластин под грудиной для более жесткой фиксации и снижения риска рецидива деформации [42, 43]. Также имеются данные о гибридном хирургическом подходе, при котором комбинируется субстернальное проведение стерно-костальной пластины под видеоторакоскопическим контролем с элевацией грудины и выполнением множественных костотомий ребер [44].

Осложнения. Несмотря на большое количество оперативных пособий для лечения воронкообразной деформации грудной клетки проблема интра- и послеоперационных осложнений остается открытой. Чаще всего возникающие осложнения зависят непосредственно от метода хирургической коррекции. Такие послеоперационные осложнения как гемоторакс, пневмоторакс и кровотечения являются неспецифическими.

Пневмоторакс является одним из самых часто возникающих интра- и послеоперационных осложнений. Возникает пневмоторакс вследствие повреждения париетальной плевры при мобилизации грудинно-реберного комплекса. Обычно данное осложнение купируется путем наложения дренажа по Бюлау [45]. При некоторых оперативных методиках создание искусственного пневмоторакса является одним из этапов операции. Плевральный выпот представляет собой скопление жидкости в плевральной полости. Данное состояние встречается практически при любых оперативных вмешательствах на грудной клетке и обычно не требует каких активных действий. Однако в случае большого выпота осуществляется дренирование плевральной полости. Накапливающийся серозный выпот в грудную полость может свидетельствовать об аллергической реакции на металлоконструкцию [46,47]. Повреждения органов сердца, чаще всего перикарда наиболее часто встречается при операции Насса. Риск развития осложнения выше у пациентов, имеющих в анамнезе оперативное вмешательство на сердце, в связи с образованием плотных спаек между грудиной и сердцем [47].

Смещение металлоконструкции (стерно-костальной пластины) также является одним из частых осложнений в позднем послеоперационном периоде [48]. Данное осложнение чаще возникает у пациентов с ассиметрической деформацией грудной клетки, а также у детей с генетической патологией [49].

К редким осложнениям можно отнести перелом грудины, скопление крови в полость перимплантной фиброзной капсулы, сдавление части широчайшей мышцы краем металлоконструкции. В.Н. Стальмахович [49] описал перелом грудины на месте соединения её рукоятки с телом спустя 1,5 месяца после торакопластики (была выполнена операция по Нассу с использованием стерно-костальной пластины). Кровоизлияние в полость фиброзной капсулы вокруг металлоконструкции возникло через 2 года после оперативного вмешательства. Во время удаления металлоконструкции после рассечения перимплантной капсулы выделилось около 300,0 мл свернувшейся крови, данное осложнение автор связал с давлением металлоконструкции на сосуды с последующим его разрывом и кровотечением. Ущемление части широчайшей мышцы возникло в связи с некорректным выбором длины металлоконструкции, в частности была использована чрезмерно длинная стерно-костальная пластина.

Рецидив деформации как осложнение после первичного оперативного лечения по данным авторов составляет от 5 до 10 %. Причем риск рецидива

зависит от оперативного пособия. В частности, частота рецидивов при операции Равича меньше, чем при операции Насса [30, 50, 51].

Инфицирование послеоперационных ран в настоящее время является редким осложнением, в связи с предоперационной антибиотикопрофилактикой. Строгое соблюдение правил антисептики и асептики, рациональная антибиотикотерапия, малоинвазивность оперативных методик, ежедневные перевязки послеоперационной раны сводят к минимуму развитие нагноения послеоперационных ран [52]. Гиперкоррекция по данным авторов [53] встречается в 3,1 случаев. Наиболее часто встречается данной осложнением у пациентов с резко выраженной и ассиметрической деформацией грудной клетки. Риск развития гиперкоррекции в послеоперационном периоде выше у пациентов с синдромом Марфана [54].

Также встречается аллергическая реакция на металл. Частота данного осложнения варьируется от 0,5% до 6,4% случаев [55]. Аллергическая реакция на металлоконструкцию может проявляться в виде сыпи, эритемы, гранулем, также и атипично: синдром хронической усталости, постоянная боль в груди и перикардит – данные симптомы могут являться единственными начальными признаками аллергии. Обычно аллергические реакции проявляются к металлоконструкциям, изготовленным из никеля и хрома [56].

Заключение. На сегодняшний день нет единой теории возникновения воронкообразной деформации грудной клетки. Выдвигались теории внутриматочного давления на грудину в эмбриональном периоде; дисбаланса переднего и заднего отделов мускулатуры диафрагмы, влияние наследственного фактора. Также причинами развития данной деформации могут быть сифилис, рахит. Тем не менее, большинство авторов связывают появление деформации с дизэмбриогенезом соединительной ткани. В диагностике воронкообразной деформации грудной клетки основное значение имеют лучевые методы, в частности, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. Путем использования данных лучевых методов рассчитывается индекс Галлера, определяющий степень деформации. Огромное количество хирургических методик коррекции деформации грудной клетки обусловлены тем, что по-прежнему нет единого метода лечения деформации грудной клетки. Необходим дифференцированный подход к каждому случаю воронкообразной деформации грудной клетки. Вопрос хирургического лечения остается актуальным и требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов: мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование: отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ибрагимов Я. Х., Ибрагимова М. Я., Гизатулина Л. Я., Хатуев У. Х. Хирургическое лечение деформации грудной клетки // Практическая медицина. — 2013. — №1-2 (69). — С. 56-58.
Ibragimov Ia. Kh., Ibragimova M. Ia., Gizatulina L. Ia., Khatuev U. Kh. Khirurgicheskoe lechenie deformatsii grudnoi kletki // Prakticheskaja meditsina. — 2013. — №1-2 (69). — S. 56-58.
2. Abdullah, F., & Harris, J. Pectus Excavatum: More Than a Matter of Aesthetics // *Pediatric Annals*. — 2016. — № 45(11), — P. 403–406.
3. Abid, I., Ewais, M. M., Marranca, J., & Jaroszewski, D. E. Pectus Excavatum: A Review of Diagnosis and Current Treatment Options. // *The Journal of the American Osteopathic Association*. — 2017. — № 117(2), — P 106-113.
4. Van der Merwe, A. E., Weston, D. A., Oostra, R. J., & Maat, G. J. R. A review of the embryological development and associated developmental abnormalities of the sternum in the light of a rare palaeopathological case of sternal clefting. // *HOMO - Journal of Comparative Human Biology*. — 2013. — № 64(2), —P. 129–141.
5. Brochhausen, C., Tural, S., Muller, F. K. P., Schmitt, V. H., Coerd, W., Wihlm, J.-M., Kirkpatrick, C. J. Pectus excavatum: history, hypotheses and treatment options. // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. — 2013. —№14(6), — P. 801–806.
6. Shamberger RC. Congenital chest wall deformities // *Current Problems in Surgery*. — 1996. — №33(6). —P. 469-542.
7. Kelly RE Jr, Shamberger RC, Mellins RB, et al. Prospective multicenter study of surgical correction of pectus excavatum: design, perioperative complications, pain, and baseline pulmonary function facilitated by internet-based data collection // *Journal of the American College of Surgeons*. 2007. — №205 (2) — P. 205-216.
8. Kotzot D, Schwabegger AH. Etiology of chest wall deformities— a genetic review for the treating physician // *Journal of Pediatric Surgery*. — 2009. — №44 (10). — P.2004-2011.
9. Tocchioni, F., Ghionzoli, M., Messineo, A., & Romagnoli, P. Pectus excavatum and heritable disorders of the connective tissue // *Pediatric Reports*. — 2013. —№5(3). — P 15-19.
10. Гацуцын В.В., Наливкин А.Е., Кузьмичёв В.А., Машков А.Е., Пыхтеев Д.А. обоснование дифференцированного подхода в диагностике и хирургической коррекции воронкообразной деформации грудной клетки у детей // *Детская хирургия*. — 2018. — № 22(4). — С. 199-204.
Gatsutsyn V.V., Nalivkin A.E., Kuzmichev V.A., Mashkov A.E., Pykhteev D.A. obosnovanie differentsirovannogo podkhoda v diagnostike i khirurgicheskoi korreksii voronkoobraznoi deformatsii grudnoi kletki u detei // *Detskaia khirurgiia*. — 2018. — № 22(4). — S. 199-204.
11. Colombani PM. Preoperative assessment of chest wall deformities // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*.— 2009. — №21(1). — P. 58-63.
12. Jaroszewski DE, Fonkalsrud EW. Repair of pectus chest deformities in 320 adult patients: 21 year experience // *The Annals of Thoracic Surgery*. — 2007. — №84 (2). — P. 429-433.
13. Guller B, Hable K. Cardiac findings in pectus excavatum in children: review and differential diagnosis // *Chest*.— 1974. — №66 (2). — P.165-171

14. Mocchegiani R, Badano L, Lestuzzi C, Nicolosi GL, Zanuttini D. Relation of right ventricular morphology and function in pectus excavatum to the severity of the chest wall deformity // *American Journal of Cardiology*. —1995. — №76 (12). — P. 941-946.
15. Kelly RE Jr. Pectus excavatum: historical background, clinical picture, preoperative evaluation and criteria for operation // *Seminars in Pediatric Surgery*.—2008. — №17(3). — P. 181-193.
16. Jaroszewski D, Notrica D, McMahon L, Steidley DE, Deschamps C. Current management of pectus excavatum: a review and update of therapy and treatment recommendations // *Journal of American Board of Family Medicine*. — 2010. - №23(2). — P. 230-239.
17. Raichura N, Entwisle J, Leverment J, Beardsmore CS. Breath-hold MRI in evaluating patients with pectus excavatum // *The British Journal of Radiology*. — 2001. — №74 (884). —P. 701-708.
18. Haller JA Jr, Kramer SS, Lietman SA. Use of CT scans in selection of patients for pectus excavatum surgery: a preliminary report // *Journal of Pediatric Surgery*. —1987. — № 22(10). — P. 904-906.
19. Daunt SW, Cohen JH, Miller SF. Age-related normal ranges for the Haller index in children // *Pediatric Radiology*. — 2004. — №34(4). —P. 326-330.
20. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Разин М.П., и др. Сравнительная характеристика эффективности различных способов оперативного лечения воронкообразной деформации грудной клетки у детей: мультицентровое исследование // *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. – 2018. – Т. 6. – Вып. 1. – С. 5–13.
- Razumovskii A.Iu., Alkhasov A.B., Razin M.P., i dr. Sravnitelnaia kharakteristika effektivnosti razlichnykh sposobov operativnogo lecheniia voronkoobraznoi deformatsii grudnoi kletki u detei: multitsentrovoe issledovanie // *Ortopediia, travmatologiia i vosstanovitelnaia khirurgiia detskogo vozrasta*. – 2018. – Т. 6. – Вып. 1. – С. 5–13.
21. Haecker FM, Sesia SB. Intraoperative use of the vacuum bell for elevating the sternum during the Nuss procedure // *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. — 2012.— №22(9). — P.934–936.
22. Haecker FM., Sesia SB. Vacuum bell therapy // *Annals of Cardiothoracic. Surgedry*. — 2016. — №5(5). —P.440–449.
23. Гафаров Х.З. Лечение врожденных деформаций грудной клетки / Х.З. Гафаров, Ю.А. Плаксейчук, А.Ю. Плаксейчук. — Казань: ФЭН, 1996. — 142 с.
- Gafarov Kh.Z. Lechenie vrozhdennykh deformatsii grudnoi kletki / Kh.Z. Gafarov, Iu.A. Plakseichuk, A.Iu. Plakseichuk. — Kazan: Fen, 1996. — 142 s
24. Ravich M.M. Congenital Deformities of the Chest Wall and Their // *Operative correction*. — Philadelphia, 1977. — P. 127-205.
25. Haller J.A. Operative Management of Chest Wall Deformities in Children: Unique Contributions of Southern Thoracic Surgeons // *Annals of Thoracic Surgery*. — 1988. — Vol. 46, № 1. — P. 4-12.
26. Scherer L.R. Surgical management of children and young adults with Marfan syndrome and pectus excavatum // *Journal of Pediatric Surgery*. — 1988. — Vol. 23, № 12. — P. 1169
27. Haller J.J. Use of scans in selection of patients for pectus excavatum surgery: a preliminary report // *Journal of Pediatric Surgery* — 1987. — Vol. 22, № 10. — P. 904-906
28. Hirayama T. A new surgical method for repair of funnel chest // *Annals of Plastic Surgery*. — 1985. — Vol. 14, № 3. — P. 213-223

29. Ishikawa S. A simple sternal turnover procedure using a vascular pedicle for a funnel chest // *Annals of Plastic Surgery* — 1988. — Vol. 20, № 5. — P. 485-491
30. Nuss D., Kelly R., Croitoru D.P., Katz M.E. A 10-year review of a minimally invasive technique for the correction of pectus excavatum // *Journal of Pediatric Surgery*. — 1998. — Vol. 33, №4. — P.545-452.
31. Joppich I, Lehner M, Dietz HG. Minimally invasive pectus excavatum correction: initial experiences and critical evaluation of this fascinating technique // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. — 2003. — Vol.153 №12. — P.34-6.
32. Park H.J., Lee S.Y., Lee C.S., Youm W., Lee K.R. The Nuss Procedure for Pectus Excavatum: Evolution of Techniques and Early Results on 322 Patients // *The Annals of Thoracic Surgery*. — 2004. — Vol.77. P. 289–95
33. Стальмахович В.Н., Дуденков В.В., Дюков А.А. Лечение воронкообразной деформации грудной клетки у детей // *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. — 2017. — № 5 (3). — С. 17–24.
- Stalmakhovich V.N., Dudenkov V.V., Diukov A.A. Lechenie voronkoobraznoi deformatsii grudnoi kletki u detei // *Ortopediia, travmatologiya i vosstanovitelnaia khirurgiya detskogo vozrasta*. — 2017. — № 5 (3). — S. 17–24.
34. Савельева, М. С., & Разумовский, А. Ю. Торакопластика по D. Nuss и ее модификации в разных странах // *Детская хирургия*. — 2014. — №18 (1), 34-38.
- Saveleva, M. S., & Razumovskii, A. Yu. Torakoplastika po D. Nuss i ee modifikatsii v raznykh stranakh // *Detskaia khirurgiya*. — 2014. — №18 (1), 34-38.
35. Pilegaard H.K., Licht P.B. Can absorbable stabilizers be used routinely in the Nuss procedure? // *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. — 2009. — № 35(4). — P.561—564.
36. Jacobsen E.B., Thastum M., Jeppesen J.H. Health-related quality of life in children and adolescents undergoing surgery for pectus excavatum // *European Journal of Pediatric Surgery*. — 2010. — № 20(2). — P. 85—91.
37. Schaarschmidt K. Modified Nuss «Berlin Technique» // *Journal of Pediatrics*. — 2011, № 40(9). — P. 1407—1410.
38. Park H.J. Korean Experience. Pediatric Chest Wall Deformities Concepts and Conformities; Adobe connect, 2010.
39. Varela P. Bar stabilization Tips and Tricks. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. — 2011. — №139(2), — P. 379—86
40. Сатжанов А. Б., Рабандияров М. Р., Нагыманов Б. А. Хирургическое лечение деформаций грудной клетки // *Клиническая медицина Казахстана*. — 2017. — №3 (45).— 22-24.
- Satzhanov A. B., Rabandiarov M. R., Nagymanov B. A. Khirurgicheskoe lechenie deformatsii grudnoi kletki // *Klinicheskaya meditsina Kazakhstana*. — 2017. — №3 (45).—22-24.
41. Bardají, C., & Cassou, L. Taulinoplasty: the traction technique—a new extrathoracic repair for pectus excavatum // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. — 2016. — № 5(5). —P.519–522.
42. Wang, L., Zhong, H., Zhang, F.-X., Mei, J., Li, G.-Q., & Xiao, H.-B. Minimally invasive nuss technique allows for repair of recurrent pectus excavatum following the ravitch procedure: Report of 12 cases // *Surgery Today*. — 2011. — №41(8). — P. 1156–1160.
43. Miller DL. Reoperative Pectus Repair Using Biomaterials. // *Annals of Thoracic Surgery*. — 2020. — №110(2). —P. 383-389.
44. Johnson KN, Jaroszewski DE, Ewais M, Lackey JJ, McMahan L, Notrica DM. Hybrid Technique for Repair of Recurrent Pectus Excavatum After Failed Open Repair // *Annals of Thoracic Surgery*. — 2015. — №99(6)ю —1936-1943.

45. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Митупов З.Б., Далакян Д.Н., Савельева М.С. Анализ периоперационных осложнений при коррекции воронкообразной деформации грудной клетки по модифицированной методике Насса // *Детская хирургия*. — 2017. — №21 (5). — С.251-257.

Razumovskii A.U., Alkhasov A.B., Mitupov Z.B., Dalakyan D.N., Saveleva M.S. Analiz perioperatsionnykh oslozhnenii pri korrektsii voronkoobraznoi deformatsii grudnoi kletki po modifitsirovannoi metodike Nassa // *Detskaya khirurgiya*. — 2017. — №21 (5). — S.251-257.

46. Frantz F, Goretsky, MJ. Complications of minimally access pectus excavatum repair. *Chest Wall Deformities*. — 2017. — 373-81.

47. Goretsky, M. J., & McGuire, M. M. Complications associated with the minimally invasive repair of pectus excavatum // *Seminars in Pediatric Surgery*. — 2018. — №27(3). — P. 151–155.

48. Kelly RE, Goretsky MJ, Obermeyer RJ, et al. Twenty-one years of experience with minimally invasive repair of pectus excavatum by the Nuss procedure in 1215 patients. *Annals of Surgery*. — 2010. — №252(6). — P.1072–1081.

49. Стальмахович В.Н., Дюков А.А., Дмитриенко А.П., Дуденков В.В. Редкие осложнения после торакопластики у детей с врожденной воронкообразной деформацией грудной клетки // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2015. — №3(103). — С.18-20.

Stalmakhovich V.N., Dyukov A.A., Dmitrienko A.P., Dudenkov V.V. Redkie oslozhneniya posle torakoplastiki u detei s vrozhdennoi voronkoobraznoi deformatsiei grudnoi kletki // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2015. — №3(103). — S.18-20.

50. Molik K. A., Engum S. A., Rescorla F. J. et al. Pectus excavatum repair: Experience with standard and minimal invasive techniques // *Journal of Pediatric Surgery*. — 2001, №36 (2). — P. 324—328.

51. Fonkalsrud E. W., Salman T., Guo W. et al. Repair of pectus deformities with sternal support // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. — 1994. — №107 (1). — P.37—42.

52. Obermeyer RJ, Godbout E, Goretsky MJ, et al. Risk Factors and management of Nuss bar infections in 1717 patients over 25 years // *Journal of Pediatric Surgery*. — 2016. — № 51(1). — P. 154–158.

53. Nuss D, Obert RJ, Kelly Jr RE. Nuss bar procedure: past, present and future // *Annals of Cardiothorac Surgery*. — 2016. — №5(5). — P. 422–433.

54. Goretsky, M. J., & McGuire, M. M. Complications associated with the minimally invasive repair of pectus excavatum // *Seminars in Pediatric Surgery*. — 2018. — №27(3). — P.151–155.

55. Shah B, Cohee A, Deyerle A, et al. High rates of metal allergy amongst Nuss procedure patients dictate broader pre-operative testing // *Journal of Pediatric Surgery*. — 2014. — №49. — №451–454.

56. Przemysław Gałązka, Kamil Leis, Kacper Kroczyk, Aleksandra Baska, Jakub Kazik, Rafał Czajkowski. Metal allergy after the Nuss procedure for pectus excavatum: a review // *Postepy Dermatol Alergol*. — 2020. — № 37(6). — P. 848 – 852.

Поступил в редакцию 07.07.2022

Принято к публикации 28.12.2022

Сведения об авторах:

@Казбеков Аблайхан Болатулы, врач-травматолог-ортопед, PhD докторант, младший научный сотрудник Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Н.Д. Батпеннова МЗ РК, e-mail: ablaikhankazbekov@gmail.com, г. Астана, <https://orcid.org/0000-0001-8443-8306>.

Тажин Кайрат Болатович; врач травматологом-ортопед, кандидат медицинских наук, заведующий отделения ортопедии №2 Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Н.Д. Батпенова МЗ РК, e-mail: zamada@mail.ru, г. Астана, <https://orcid.org/0000-0002-6510-8333>.

Абильмажинов Мухтар Толегенович, врач травматолог-ортопед, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии НАО «Медицинский университет Астана», e-mail: salta_sso@mail.ru, г. Астана, <https://orcid.org/0000-0002-8688-6329>.

Бекарисов Олжас Сапарғалиевич, кандидат медицинских наук, директор Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Н.Д. Батпенова МЗ РК, e-mail: bekarisov_o@nscto.kz, г. Астана, <https://orcid.org/0000-0002-7318-3739>.

Батпен Арман Нурланович.¹, PhD, заместитель директора по научной работе и стратегии, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Н.Д. Батпенова МЗ РК, e-mail: batpen_a@nscto.kz, г.Астана, <https://orcid.org/0000-0002-6661-8132>.

А.Б. ҚАЗБЕКОВ ¹, Қ.Б. ТАЖИН ², М.Т. ӘБІЛМӘЖІНОВ ¹,
О.С. БЕКАРИСОВ ², А.Н. БӨТПЕН ²

¹КЕАҚ «Астана медицина университеті», Астана қ.

²Академик Н.Ж. Батпен атындағы ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана қ.

КЕУДЕ ҚУЫСЫНЫҢ ШҰҢҚЫР ТӘРІЗДІ ДЕФОРМАЦИЯСЫ. ЭТИОЛОГИЯСЫ, ДИАГНОСТИКАСЫ, ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМІ, АСҚЫНУЛАРЫ

Реферат. Мақалада кеуде қуысының шұңқыр тәрізді деформациясының даму себептері, хирургиялық емдеудің заманауи тәсілдері және олардың асқынулары талданады. Жұмыстың мақсаты - қазіргі уақытта кеуде қуысының этиологиясы, шұңқыр тәрізді деформациясының диагностикасы, хирургиялық түзетудің заманауи әдістері, сондай - ақ интра және отадан кейінгі асқынулар туралы мәліметтерді қарастыру. "Pectus excavatum", "funnel chest", "thoracoplasty", "pectus excavatum surgery" кілт сөздерін қолдана отырып, Scopus, Web of Science, PubMed, Cyberleninka деректер базасы бойынша ғылыми мақалаларды ақпараттық іздеу жүргізілді.

Кеуде қуысының шұңқыр тәрізді деформациясын ота жасау арқылы және отасыз емдеудің қолданыстағы әдістері, даму себептері, диагностикасы туралы мәселелер қарастырылған 54 мақала талданды. Бүгінгі күні кеуде қуысының шұңқыр тәрізді деформациясының пайда болуының бірыңғай теориясы жоқ. Дегенмен, авторлардың көпшілігі деформацияның пайда болуын дәнекер тінінің дизэмриогенезімен байланыстырады. Кеуде деформациясын хирургиялық емдеудің әртүрлі әдістері интра және отадан кейінгі асқынулардың пайда болуына әкеледі. Кеуде қуысының деформациясын түзетудің көптеген хирургиялық әдістері әлі де кеуде деформациясын емдеудің бірыңғай әдісі жоқ екендігіне байланысты. Кеуде қуысының шұңқыр тәрізді деформациясының әр жағдайына сараланған көзқарас

қажет. Хирургиялық емдеу мәселесі өзекті болып қала береді және одан әрі зерттеуді қажет етеді.

Түйінді сөздер: шұңқыр тәрізді деформация, кеуде, торакопластика, кеуде деформациясын хирургиялық түзету.

A.B. KAZBEKOV ¹, K.B. TAZHIN ², M.T. ABILMAZHINOV ¹,
O.S. BEKARISOV ², A.N. BATPEN ²

¹Astana Medical University, Astana

²National Scientific Center of Traumatology and Orthopaedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana













FUNNEL-SHAPED DEFORMATION OF THE CHEST. ETIOLOGY, DIAGNOSIS, SURGICAL TREATMENT, COMPLICATIONS

Abstract. The article analyzes the causes of the development of funnel-shaped chest deformity, modern approaches to surgical treatment and their complications. Aim of this work is to review the currently available data on the etiology, diagnosis of funnel-shaped chest deformity, modern methods of surgical correction, as well as intra- and postoperative complications. An informational search of scientific articles was performed on the databases Scopus, Web of Science, PubMed, Cyberleninka using the keywords: "pectus excavatum", "funnel chest", "thoracoplasty", "pectus excavatum surgery". 54 articles were analyzed, including the issues of the cause of development, diagnosis, existing methods of surgical and non-surgical treatment of funnel-shaped chest deformity. Conclusion: To date, there is no unified theory of the occurrence of funnel-shaped deformation of the chest. Nevertheless, most authors associate the appearance of deformation with dysemriogenesis of connective tissue. Various methods of surgical treatment of chest deformity cause the occurrence of intra- and postoperative complications. A huge number of surgical techniques for correcting chest deformity are due to the fact that there is still no single method of treating chest deformity. A differentiated approach to each case of funnel-shaped chest deformity is necessary. The issue of surgical treatment remains relevant and requires further study.

Keywords: funnel-shaped deformity, thorax, thoracoplasty, surgical correction of chest deformity.

УДК 616.895.8

DOI 10.53065/v7011-2480-4228-s

Р.Т. КЕНЖЕБЕКОВА ¹, З.С. КАЧИЕВА ¹, А.А. АБЕТОВА ²,
Н. И. РАСПОПОВА ³, Ж.Н. АХМЕТОВА ¹, А. ТОЛЕГЕНКЫЗЫ ¹,
Г.С. БИСМИЛДИНА ¹, С.К. САЛИМБЕКОВА ¹, Ж.Б. ТИЛЕУЛЕС ¹,
Д.Б. ТУРАРОВА ¹, Н.А. РАХИТОВА ¹, Т.М. САЛИЕВ ¹

¹ Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, Алматы

² РГП на ПХВ "Республиканский научно-практический центр психического здоровья", Алматы

³ НУО "Казахстанско-Российский медицинский университет", Алматы

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТРИГГЕРЫ ШИЗОФРЕНИИ

Аннотация: Шизофрения – тяжелое психическое расстройство, характеризующееся эмоциональными, поведенческими и когнитивными расстройствами. Лечение заболевания часто осложнено некомплаентностью и фармакорезистентностью. В этой связи, поиск патофизиологических механизмов, лежащих в основе шизофрении, являются актуальной задачей медицины и фармацевтики. В этой статье обсуждаются новейшие взгляды на патофизиологию генетических факторов риска шизофрении, которые могут быть использованы в ранней диагностике и понимании внутриклеточных триггеров заболевания. Отражены ключевые генетические особенности, включая SNP маркеры, мутации и эпигенетические изменения. Современная фармакотерапия шизофрении основана в основном на дофаминергических и серотонинергических антагонистах/частичных агонистах, однако новые открытия в патофизиологии шизофрении позволят в дальнейшем значительно расширить диапазон новых подходов в фармакотерапии и выявить более надежные биомаркеры заболевания. Цель этого обзора - предоставить новейшие сведения о патофизиологии и генетических маркерах риска заболевания, что, несомненно, можно будет использовать при разработке новых подходов в лечении.

Ключевые слова: патофизиология шизофрении, SNP, генетические факторы, фармакотерапия шизофрении

Введение. Шизофрения, как тяжелое хроническое психическое расстройство, относится к социально значимым заболеваниям. Оно имеет прогредиентный характер с нарастанием признаков эмоционально-волевого снижения личности, вплоть до глубокого апатоабулического дефекта. У 75%

больных отмечаются частые обострения заболевания, что ведет к потере трудоспособности. Среди лиц, утративших трудоспособность по психическому заболеванию, доля больных шизофренией достигает 50%. Кроме того, шизофрения приводит больных как к частичной, так и полной утрате социальной активности, значительно снижая показатели качества жизни, а для 40-46% пациентов – болезнь становится причиной инвалидизации. Своевременная диагностика и лечение этого заболевания на ранних стадиях является залогом успешного восстановления пациентов, поэтому понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе патофизиологических процессов, является крайне важной задачей современной психиатрии. Целью данного обзора явилось раскрытие известных основных триггеров заболевания, которые могут быть использованы для разработки новых диагностических приемов и подходов в лечении шизофрении.

Заболевание остается актуальным для всех стран мира, не исключая Казахстан. Показатель первичной заболеваемости шизофренией в РК в 2020г. составил – 2,4 на 100 тыс. населения [1]. По официальным статистическим данным на динамическом наблюдении у психиатра в РК в настоящее время состоит 38417 больных или 203,5 на 100 тыс. населения [1].

Шизофрения отличается большим разнообразием психопатологий, среди которых выделяют положительные и негативные симптомы. К основным чертам положительных симптомов относятся бред и галлюцинации, при которых происходит потеря контакта человека с реальностью. Среди негативных симптомов можно выделить нарушение мотивации, снижение спонтанной речи и социальную изоляцию. Нарушение когнитивных функций имеет значительную индивидуальную вариабельность. Как правило, положительные симптомы заболевания имеют тенденцию к рецидиву и регрессии, хотя у некоторых пациентов наблюдаются остаточные долгосрочные психотические симптомы. В свою очередь, негативные и когнитивные симптомы чаще всего становятся хроническими, что непосредственно ведет к нежелательным долгосрочным последствиям для социальной функции человека [2].

Основным методом диагностики заболевания до настоящего время является клинико-патофизиологический, а используемые лабораторные и инструментальные исследования не выявляют характерных для шизофрении изменений [3]. Патофизиологический механизм возникновения и прогрессирования шизофрении, нейропатологическая диагностика и ассоциированные с заболеванием биомаркеры до настоящего времени идентифицированы не в полной мере [4].

Было предложено несколько различных гипотез, объясняющих невропатологию шизофрении (рисунок 1). Все они сфокусированы на эффектах влияния окружающей среды, генетики, развитии нервной системы и нейрохимических воздействиях. Исследования и разработки в области

методов визуализации и доклинических исследованиях привели к совершенствованию этих теорий. Позитрон эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография позволяют *in vivo* количественно оценить дофаминергические функции головного мозга и синтеза дофамина, его высвобождение и наличие в постсинаптических дофаминергических нейронах и транспортерах.



Рисунок 1 – Основные гипотезы возникновения и развития шизофрении

Существует широкий спектр возможностей лечения заболевания. Тем не менее, нейролептики, используемые при лечении шизофрении, демонстрируют разный фармакологический профиль за счет различий в эффективности и проявлении побочных эффектов. Эффективное лечение шизофрении осложняется также и фармакорезистентностью. Распространенность фармакорезистентных форм шизофрении оценивается в диапазоне от 12,9% до 48% [5]. Подсчитано, что для примерно 20% больных шизофренией показаны комбинированное лечение и полипрагмазия антипсихотическими препаратами [6]. Стратегии увеличения, используемые в клинической практике, включают: добавление другого нейролептика, одновременное введение бензодиазепинов или стабилизаторов настроения, а также повторяющиеся курсы транскраниальной магнитной стимуляции или электросудорожной терапии.

Направленность психофармакотерапии основана, прежде всего, на дофаминовых и глутаматных гипотезах шизофрении. Принято считать, что основные эффекты антипсихотиков различных генераций реализуются за счёт влияния на систему дофаминергической нейротрансмиссии (DRD1,

DRD2, DRD31, DRD4, DRD5), а также системы серотонина: 5-HTR1A, 5-HTR2A, 5-HTR2C, 5-HTT— транспортёр серотонина, кодируется геном SCL6A4. К факторам, задействованным в фармакокинетике антипсихотиков, относятся: система ферментов цитохрома (CYP) P450, гликопротеин P кодируется геном MDR1 (синоним— ABCB1) [7].

Все современные нейролептики модулируют функцию дофаминовых D2 рецепторов. Уже доказана нелинейная связь между функционированием D2 рецепторов и проявлениями клинических ответов и побочных эффектов на прием современных нейролептиков. С увеличением вовлеченности D2 рецепторов в ответ на действие антипсихотического лечения увеличивается и риск экстрапирамидальных побочных эффектов [8]. Процесс синтеза дофамина вовлечен в проявление клинических симптомов во время острой фазы шизофрении. Одним из триггерных факторов процесса служит стресс, который изменяет уровень дофамина, что, в конечном счете, приводит к дисрегуляции нервной системы, и, как следствие, к развитию психотических расстройств [9,10].

Действие глутамата в качестве нейротрансмиттера осуществляется с участием ионотропных и метаботропных глутаматных рецепторов. Глутаматная гипотеза шизофрении основана на дисфункции N-метил-D-аспарататного рецептора (NMDA). В настоящее время изучаются последствия влияния кетамина на функцию мозга у здоровых добровольцев; исследования сосредоточены на концентрации глутамата в мозге пациентов с продромальным симптомом во время первого и последующих эпизодов шизофрении. Дисфункция как NMDA-рецепторов, так и пресинаптический синтез дофамина выражаются в клинических проявлениях шизофрении. Доказана связь между пресинаптической дисфункцией дофамина и положительными симптомами болезни, а также между дисфункцией глутамата и проявлением негативных когнитивных симптомов [10].

С целью усовершенствования диагностики шизофрении, предсказание терапевтического ответа на действие антипсихотиков, разработку новых лекарственных средств и, в конечном итоге, персонализировать лечение, необходимо, прежде всего, определить новые специфические и чувствительные биомаркеры заболевания [11]. Исследование биомаркеров крови рассматривается как возможный вариант диагностики, профилактики и лечения. Это связано с тем, что нарушение регуляции генов и их экспрессия, эпигенетические паттерны, количество белков, метаболические и воспалительные процессы, происходящие в организме заболевших напрямую связаны с проявлениями шизофрении [11].

Шизофрения тесно связана с генетическими факторами, включая наличие однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), изменения числа копий генов и генную экспрессию. Кроме того, комбинации различных механизмов патогенеза, включая аберрантное метилирование ДНК, измененный гистоновый код, нарушение присоединения эпигенетических комплексов к

ДНК, аберрантное полиаденилирование пре-мРНК и неправильный сплайсинг играют основополагающую роль в развитии шизофрении [12]. Наследственное бремя шизофрении оценивается приблизительно в 80%. Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) выявили более 100 локусов, содержащих гены, ассоциированные с шизофренией. Оценка полигенных баллов позволяет определить риск шизофрении на основе анализа количества аллелей риска и их вклада в развитие заболевания.

Метилирование ДНК — эпигенетический процесс, в результате которого образуется 5-метилцитозин; он играет ключевую роль в таких процессах, как импринтинг, инактивация X-хромосомы, сайленсинг транспозонов, регуляция стабильности генома и структуры хроматина. Шизофрения связана с патофизиологическим метилированием ДНК нескольких генов, в том числе кодирующих рилин, катехол-О-метилтрансферазу (КОМТ), моноаминоксидазу А, рецептор серотонина 2А, фактор транскрипции SOX-10 и другие. К сожалению, еще не определена специфическая для шизофрении «панель метилирования», и остается нерешенным вопрос – являются ли эти изменения причинами или, все же, последствиями развития шизофрении [12].

Большинство вариантов генетически ассоциированных рисков, связанных с шизофренией, были обнаружены в некодирующих областях, которые составляют 70%-80% генома. Длинные некодирующие РНК (lncRNAs, long noncoding RNA) могут взаимодействовать с ДНК, РНК и белками, влияя на транскрипционные и посттранскрипционные процессы, такие как сплайсинг, полиаденилирование и регуляцию стабильности транскриптов. МикроРНК (miRNA, miРНК) представляют собой небольшие некодирующие РНК, которые регулируют более 50% генов, кодирующих белки, действуя как промоторы или энхансерные элементы; микроРНК могут участвовать в метилировании и модификации ДНК, гистонов и хроматина. Как и lncRNA, так и miRNA могут влиять на появление различий в генетических вариантах генов, особенно на их SNP, которые, в свою очередь, могут увеличить риск возникновения шизофрении [12,13].

Микроделеции в области хромосомы 22q11.2 являются одним из хорошо известных генетических факторов риска шизофрении, ведущих к повышению риска развития заболевания до 30%-40% [14]. Ген КОМТ (катехол-О-метилтрансфераза), основного катаболического фермента дофамина, расположен в этой микроделеционной области. Помимо этого, функциональный полиморфизм гена КОМТ, а именно замена валина на метионин (VAL/MET) в кодоне 108, является главной причиной различия в катаболической активности белка, что впоследствии влияет на уровень дофамина в клетках [15]. MET-версия аллеля не так стабильна, как VAL-версия, вызывающая снижение активности КОМТ и повышение уровня дофамина, особенно в префронтальной зоне коры [16].

Локус главного комплекса гистосовместимости (МНС) расположен на хромосоме 6; он содержит гены, кодирующие белки, необходимые для адаптивного иммунитета, и, к тому же, имеет значимое влияние на развитие синдрома шизофрении за счет увеличения экспрессии компонента комплемента 4А (С4А). Половые различия в гене С4 могут объяснить феномен повышенной предрасположенности к заболеванию именно мужчин. Пациенты с повышенным уровнем синтеза С4 характеризуются сниженным, либо полностью отсутствующим ответом на антипсихотические препараты. Экспрессия кодирующих генов CSMD1 и CSMD2 регулирует функцию С4 компонента и связана со снижением синтеза этого белка при шизофрении, а также со снижением познавательной и исполнительной функции в целом [17, 18]. Кроме того, в качестве генов, ответственных за предрасположенность к шизофрении, согласно GWAS исследованиям, признаны гены толл-подобных рецепторов (TLR), которые принимают участие в молекулярной передаче сигналов, раннее развитие мозга, синаптическую пластичность и нейрогенез [17].

Еще одними генами - кандидатами, оказывающими влияние на проявление признаков шизофрении, являются гены, кодирующие нейрегулин-1 и нейрегулин-3. Гены кодируют несколько возможных белков, влияющих на дифференцировку нейронов и миграцию. Роль нейрегулина-1 при шизофрении недостаточно известна, но повышенная передача сигналов нейрегулина-1 приводит к гипофункции рецептора NMDA (в соответствии с глутаматной гипотезой шизофрении). Нет никаких доказательств о гиперэкспрессии самого нейрегулина-1; однако возможность мутаций, вызывающих производство белков с усиленной функцией, все еще рассматривается [14]. Нейрегулин-3 является лигандом для рецептора тирозин-протеинкиназы erbB-4 (ErbB4) и различные генетические варианты гена нейрегулина-3, особенно связанные с полиморфизмом аллеля rs10748842, ассоциированы с более высоким риском шизофрении и когнитивных нарушений [19]. Многочисленные исследования на мышах показали связь функциональных изменений в этих генах и усиления двигательной активности, социальных и эмоциональных нарушений поведения и когнитивных дисфункций, которые являются общими симптомами шизофрении [20, 21]. Ген, кодирующий дистробревин - связывающий белок 1 (также известный как дисбиндин или DTNBP1) также был идентифицирован как локус, связанный с проявлением заболевания; однако специфических мутаций, связанных с этим участком ДНК и повышающих риск болезни, не обнаружено. Пониженная экспрессия DTNBP1 была обнаружена в мозге больных шизофренией, а гаплотипы риска этого гена были связаны с проявлением повышенной негативной симптоматики [16].

Ген Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) связан с проявлением шизофрении, в основном, из-за мутации, вызывающей транслокацию между

экзонами 8 и 9 [16]. Молекулярный механизм этой мутации неизвестен, но укороченный мутантный белок DISC1 не способен к димеризации и может взаимодействовать с другими белками. Экспрессия DISC1 особенно высока во время развития нервной системы в поздней внутриутробной и ранней постнатальной фазах, во время которых он участвует в развитии гиппокампа; однако влияние экспрессии DISC1 продолжается и во взрослом возрасте. В патофизиологии шизофрении участвует не только сам DISC1, но также и его комплексы с другими белками, такими как ассоциированный с микротрубочками белок 1A, киназа гликогенсинтазы 3 β , фосфодиэстераза 4 и белок фасцикуляции и элонгации zeta-1 [16, 22-24].

Ассоциированный с синапсом белок SNAP25 участвует в докинге и прикреплении синаптических везикул к пресинаптической мембране во время высвобождения нейротрансмиттера. Вариант промотора rs6039769 с аллелем риска С вызывает увеличение экспрессии SNAP25, что, вероятно, приводит к увеличению миндалевидного тела и усилению функциональной связи между миндалевидным телом и вентромедиальной префронтальной корой у мужчин, страдающих шизофренией. Соответственно, эта модуляция в пластичности связи префронтальной коры и лимбической системы, как раз, и вызывает повышение риска шизофрении [25].

Ген, кодирующий фактор транскрипции 4 (TCF4), является еще одним геном, ассоциированным с шизофренией и подтвержденным GWAS исследованиями. Он кодирует транскрипционные факторы класса I, имеющие основной мотив спираль-петля-спираль, и, тем самым, играет решающую роль в регуляции развития нервной системы. Измененная экспрессия TCF4 в передний мозг трансгенных мышей вызывает изменение когнитивных функций и длительную депрессию [26]. Многие другие гены, связанные с диагнозом шизофрения, о которых сообщалось в литературе [27-29], а также описание всех этих генов, выходит далеко за рамки данного обзора.

Выводы. Таким образом, проведенный обзор приводит новейшие сведения о молекулярно-генетических триггерах такого тяжелого психического расстройства как шизофрения и свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения особенностей патофизиологии, на основе которых будет возможна разработка практических рекомендаций по повышению эффективности диагностико-лечебно-реабилитационных мероприятий в отношении больных параноидной шизофренией, что подтверждает актуальность настоящего исследования.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Негай Н.А., Бейпеисов Д.М. Служба охраны психического здоровья. Статистический сборник. – Алматы, 2021. – 92с.
Negaj N.A., Bejpeisov D.M. Sluzhba ohrany psihicheskogo zdorov'ya. Statisticheskij sbornik. – Almaty, 2021. – 92 pp.
- 2 Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B. Schizophrenia // *Lancet*. – 2016. – V.2. – № 388(10039). – P. 86-97. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6.
- 3 Deep-Soboslay A., Akil M., Martin C.E., Bigelow L.B., Herman M.M., Hyde T.M., Kleinman J.E.. Reliability of psychiatric diagnosis in postmortem research // *Biol Psychiatry*. – 2005. – V.1. – №57(1). – P. 96-101. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.10.016. PMID: 15607306.
- 4 Kleinman J.E., Law A.J., Lipska B.K., Hyde T.M., Ellis J.K., Harrison P.J., Weinberger D.R. Genetic neuropathology of schizophrenia: new approaches to an old question and new uses for postmortem human brains // *Biol Psychiatry*. – 2011. – V.15. – №69(2). – P.140-145. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.10.032.
- 5 Bebawy M., Chetty M. Differential pharmacological regulation of drug efflux and pharmacoresistant schizophrenia // *Bioessays*. – 2008. – V.30. – P. 183-188 doi: 10.1002/bies.20706.
- 6 Gallego J.A., Bonetti J., Zhang J., Kane J.M., Correll C.U. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 // *Schizophr Res*. – 2012. – V.138. – P. 18-28 doi: 10.1016/j.schres.2012.03.018.
- 7 Grayson D.R., Guidotti A. The dynamics of DNA methylation in schizophrenia and related psychiatric disorders // *Neuropsychopharmacology*. – 2013. – V.38(1). – P. 138-66. doi: 10.1038/npp.2012.125.
- 8 Nordström A.L., Farde L., Wiesel F.A., Forslund K., Pauli S., Halldin C., Uppfeldt G. Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients // *Biol Psychiatry*. – 1993. – V.33. – P. 227-235 doi: 10.1016/0006-3223(93)90288-o.
- 9 Kapur S., Zipursky R., Jones C., Remington G., Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2000. – V. 157. – P. 514-520 doi:10.1176/appi.ajp.157.4.514.
- 10 Howes O., McCutcheon R., Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century // *J Psychopharmacol*. – 2015. – V. 29. – P. 97-115 doi: 10.1177/0269881114563634.
- 11 Lai C.Y., Scarr E., Udawela M., Everall I., Chen W.J., Dean B. Biomarkers in schizophrenia: A focus on blood based diagnostics and theranostics // *World J Psychiatry*. – 2016. –V.6. – P. 102-117 doi: 10.5498/wjp.v6.i1.102.
- 12 Blokhin I.O., Khorkova O., Saveanu R.V., Wahlestedt C. Molecular mechanisms of psychiatric diseases // *Neurobiol Dis*. – 2020. – V.146. – P.105-136 doi: 10.1016/j.nbd.2020.105136.
- 13 Brum C.B., Paixão-Côrtés V.R., Carvalho A.M., Martins-Silva T., Carpena M.X., Ulguim K.F., Luquez K.Y.S., Salatino-Oliveira A., Tovo-Rodrigues L. Genetic variants in miRNAs differentially expressed during brain development and their relevance to psychiatric

disorders susceptibility // *World J Biol Psychiatry*. – 2020. – P. 1-12 doi: 10.1080/15622975.2020.1834618.

14 McCutcheon R.A., Reis Marques T., Howes O.D. Schizophrenia-An Overview // *JAMA Psychiatry*. – 2020. – V.77. – P. 201-210 doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3360.

15 Howes O.D., McCutcheon R., Owen M.J., Murray R.M. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia // *Biol Psychiatry*. – 2017. – V.81. – P.9-20 doi: 10.1016/j.biopsych.2016.07.014.

16 Ross C.A., Margolis R.L., Reading S.A., Pletnikov M., Coyle J.T. Neurobiology of schizophrenia // *Neuron*. – 2006. – V. 52. – P. 139-153 doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.015.

17 Comer A.L., Carrier M., Tremblay M.È., Cruz-Martín A. The Inflamed Brain in Schizophrenia: The Convergence of Genetic and Environmental Risk Factors That Lead to Uncontrolled Neuroinflammation // *Front Cell Neurosci*. – 2020. – V. 14. – P. 274 doi:10.3389/fncel.2020.00274.

18 Shi J., Levinson D.F., Duan J., Sanders A.R., Zheng Y., Pe'er I., Dudbridge F., Holmans P.A., Whittemore A.S., Mowry B.J., Olincy A., Amin F., Cloninger C.R., Silverman J.M., Buccola N.G., Byerley W.F., Black D.W., Crowe R.R., Oksenberg J.R., Mirel D.B., Kendler K.S., Freedman R., Gejman P.V. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia // *Nature*. – 2009. – V. 460. – P. 753-757 doi: 10.1038/nature08192.

19 Tost H., Callicott J.H., Rasetti R., Vakkalanka R., Mattay V.S., Weinberger D.R., Law A.J. Effects of neuregulin 3 genotype on human prefrontal cortex physiology // *J Neurosci*. – 2014. – V. 34. – 1051-1056 doi: 10.1523/JNEUROSCI.3496-13.2014.

20 Del Pino I., García-Frigola C., Dehorter N., Brotons-Mas J.R., Alvarez-Salvado E., Martínez de Lagrán M., Ciceri G., Gabaldón M.V., Moratal D., Dierssen M., Canals S., Marín O., Rico B. Erbb4 deletion from fast-spiking interneurons causes schizophrenia-like phenotypes // *Neuron*. – 2013. – V. 79. – P. 1152-1168 doi: 10.1016/j.neuron.2013.07.010.

21 Fazzari P., Paternain A.V., Valiente M., Pla R., Luján R., Lloyd K., Lerma J., Marín O., Rico B. Control of cortical GABA circuitry development by Nrg1 and ErbB4 signalling // *Nature*. – 2010. – V. 464. – P. 1376-1380 doi: 10.1038/nature08928.

22 Callicott J.H., Feighery E.L., Mattay V.S., White M.G., Chen Q., Baranger D.A., Berman K.F., Lu B., Song H., Ming G.L., Weinberger D.R. DISC1 and SLC12A2 interaction affects human hippocampal function and connectivity // *J Clin Invest*. – 2013. – V. 123. – P. 2961-2964 doi: 10.1172/JCI67510.

23 Wexler E.M., Geschwind D.H. DISC1: a schizophrenia gene with multiple personalities // *Neuron*. – 2011. – V. 72. – P. 501-503 doi: 10.1016/j.neuron.2011.10.023.

24 Kang E., Burdick K.E., Kim J.Y., Duan X., Guo J.U., Sailor K.A., Jung D.E., Ganesan S., Choi S., Pradhan D., Lu B., Avramopoulos D., Christian K., Malhotra A.K., Song H., Ming G.L. Interaction between FEZ1 and DISC1 in regulation of neuronal development and risk for schizophrenia // *Neuron*. – 2011. – V. 72. – P. 559-571 doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.032.

25 Houenou J., Boisgontier J., Henrion A., d'Albis M.A., Dumaine A., Linke J., Wessa M., Daban C., Hamdani N., Delavest M., Llorca P.M., Lançon C., Schürhoff F., Szöke A., Le Corvoisier P., Barau C., Poupon C., Etain B., Leboyer M., Jamain S. A Multilevel Functional Study of a SNAP25 At-Risk Variant for Bipolar Disorder and Schizophrenia // *J Neurosci*. – 2017. – V. 37. – P. 10389-10397 doi: 10.1523/JNEUROSCI.1040-17.2017.

26 Badowska D.M., Brzózka M.M., Kannaiyan N., Thomas C., Dibaj P., Chowdhury A., Steffens H., Turck C.W., Falkai P., Schmitt A., Papiol S., Scheuss V., Willig K.I., Martins-de-Souza D., Rhee J.S., Malzahn D., Rossner M.J. Modulation of cognition and neuronal plasticity in gain- and loss-of-function mouse models of the schizophrenia risk gene Tcf4 // *Transl Psychiatry*. – 2020. – V. 10. – P. 343 doi: 10.1038/s41398-020-01026-7.

27 Greenwood T.A., Lazzeroni L.C., Maihofer A.X., Swerdlow N.R., Calkins M.E., Freedman R., Green M.F., Light G.A., Nievergelt C.M., Nuechterlein K.H., Radant A.D., Siever L.J., Silverman J.M., Stone W.S., Sugar C.A., Tsuang D.W., Tsuang M.T., Turetsky B.I., Gur R.C., Gur R.E., Braff D.L. Genome-wide Association of Endophenotypes for Schizophrenia From the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) Study // JAMA Psychiatry. – 2019. – V. 76. – P. 1274-1284 doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.2850.

28 Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis // Lancet. – 2013. – V. 381. – P. 1371-1379 doi: 10.1016/S0140-6736(12)62129-1.

29 Fromer M., Roussos P., Sieberts S.K., Johnson J.S., Kavanagh D.H., Perumal T.M., Ruderfer D.M., Oh E.C., Topol A., Shah H.R., Klei L.L., Kramer R., Pinto D., Gümüş Z.H., Cicek A.E., Dang K.K., Browne A., Lu C., Xie L., Readhead B., Stahl E.A., Xiao J., Parvizi M., Hamamsy T., Fullard J.F., Wang Y.C., Mahajan M.C., Derry J.M., Dudley J.T., Hemby S.E., Logsdon B.A., Talbot K., Raj T., Bennett D.A., De Jager P.L., Zhu J., Zhang B., Sullivan P.F., Chess A., Purcell S.M., Shinobu L.A., Mangravite L.M., Toyoshima H., Gur R.E., Hahn C.G., Lewis D.A., Haroutunian V., Peters M.A., Lipska B.K., Buxbaum J.D., Schadt E.E., Hirai K., Roeder K., Brennand K.J., Katsanis N., Domenici E., Devlin B., Sklar P. Gene expression elucidates functional impact of polygenic risk for schizophrenia // Nat Neurosci. – 2016. – V. 19. – P. 1442-1453 doi: 10.1038/nn.4399.

Поступил в редакцию: 08.05.2022.

Принято к публикации 31.10.2022.

Сведения об авторах:

@Кенжебекова Р.Т. – ORCID ID 000-0003-4343-5402, научный сотрудник НЛ ЦКП имени Б. Атчабарова при Казахском национальном медицинском университете имени С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан. e-mail: rozakenzhebekova344@gmail.com

Качиева З.С. – ORCID ID 000-0002-3732-3546, заведующий НЛ ЦКП имени Б. Атчабарова при Казахском национальном медицинском университете имени С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан.

Абетова А.А. – ORCID ID 000-0002-4757-3477, рук. ОНМиО РГП на ПХВ "Республиканский научно-практический центр психического здоровья" МЗ РК, Алматы, Казахстан.

Распопова Н.И. – ORCID ID 000-0002-1509-2169, д.м.н., преподаватель кафедры психиатрии и наркологии в НУО "Казахстанско-Российский медицинский университет", Алматы, Казахстан.

Ахметова Ж.Н. – ORCID ID 000-0003-3686-986X, научный сотрудник НЛ ЦКП имени Б. Атчабарова при Казахском национальном медицинском университете имени С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан.

Толегенкызы А. – ORCID ID 000-0002-3854-2513, научный сотрудник НЛ ЦКП имени Б. Атчабарова при Казахском национальном медицинском университете имени С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан.

Бисмилдина Г.С. – ORCID ID 000-0003-3080-3130 научный сотрудник НЛ ЦКП имени Б. Атчабарова при Казахском национальном медицинском университете имени С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан.













Салимбекова С.К. – ORCID ID 000-0003-4467-1503 научный сотрудник НЛ ЦКП имени Б. Атчабарова при Казахском национальном медицинском университете имени С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан.

Тлеулес Ж.Б. – ORCID ID 000-0001-8099-6503, младший научный сотрудник НЛ ЦКП имени Б. Атчабарова при Казахском национальном медицинском университете имени С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан.

Турарова Д.Б. – ORCID ID 000-0001-8202-0512, младший научный сотрудник НЛ ЦКП имени Б. Атчабарова при Казахском национальном медицинском университете имени С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан.

Рахитова Н.А. – ORCID ID 000-0002-2876-6003, старший лаборант НЛ ЦКП имени Б. Атчабарова при Казахском национальном медицинском университете имени С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан.

Салиев Т.М. – ORCID ID 000-0001-5696-6363, PhD, директор НИИ ФМ имени Б.Атчабарова при Казахском национальном медицинском университете имени С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан.

Р. Т. КЕНЖЕБЕКОВА ¹, З.С. КАЧИЕВА ¹, А.А. АБЕТОВА ²,
Н. И. РАСПОПОВА ³, Ж.Н. АХМЕТОВА ¹, А. ТӨЛЕГЕНҚЫЗЫ ¹,
Г.С. БІСМІЛДИНА ¹, С.К. САЛИМБЕКОВА ¹, Ж.Б. ТЛЕУЛЕС ¹,
Д.Б. ТУРАРОВА ¹, Н.А. РАХИТОВА ¹, Т.М. САЛИЕВ ¹

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













² «Республикалық психикалық денсаулық ғылыми-практикалық орталығы» ШЖҚ РМК, Алматы

³ «Қазақстан-Ресей медицина университеті» ұлттық білім беру мекемесі, Алматы

ШИЗОФРЕНИЯНЫҢ ПАТОФИЗИОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ МОЛЕКУЛАЛЫҚ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ТРИГЕРЛЕРІ

Түйін: Шизофрения – эмоционалдық, мінез-құлық және когнитивті бұзылулармен сипатталатын ауыр психикалық бұзылыс, ал шизофренияны емдеу көбінесе сәйкес келмеумен және дәріге төзімділікпен қиындайды. Осыған байланысты шизофренияның негізінде жатқан патофизиологиялық механизмдерді іздеу медицина мен фармацевтиканың өзекті міндеті болып табылады. Бұл шолуда шизофренияның генетикалық қауіп факторларының патофизиологиясы туралы соңғы түсініктер қарастырылады, оларды ерте диагностикалау және аурудың жасушаішілік триггерлерін түсіну үшін қолдануға болады. Негізгі генетикалық ерекшеліктер, соның ішінде SNP маркерлері, көшірме санының вариациялары, микроделециялар, мутациялар және эпигенетикалық өзгерістер көрсетіледі. Шизофренияның заманауи фармакотерапиясы негізінен дофаминергиялық және серотонергиялық антагонистерге/жартылай агонистерге негізделген, алайда шизофрения патофизиологиясындағы жаңа ашылулар фармакотерапиядағы жаңа тәсілдер ауқымын одан әрі кеңейтуге және аурудың неғұрлым сенімді биомаркерлерін анықтауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: шизофрения патофизиологиясы, SNP, генетикалық факторлар, шизофренияның фармакотерапиясы

R.T. KENZHEBEKOVA ¹, Z.S. KACHIYEVA ¹, A.A. ABETOVA ²,
N.I. RASPOPOVA ³, ZH.N. AKHMETOVA ¹, A. TOLEGENKYZY ¹,
G.S. BISMILDINA ¹, S.K. SALIMBEKOVA ¹, ZH.B. TILEULES ¹,
D.B. TURAROVA ¹, N.A. RAKHITOVA ¹, T.M. SALIEV ¹

¹ Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty

² RSE on REU "Republican Scientific and Practical Center for Mental Health", Almaty

³ National Educational Institution "Kazakhstan-Russian Medical University", Almaty

PATHOPHYSIOLOGY AND MOLECULAR GENETIC TRIGGERS OF SCHIZOPHRENIA

Abstract: Schizophrenia is a severe mental disorder characterized by emotional, behavioral, and cognitive impairments, and treatment of schizophrenia is often complicated by treatment noncompliance and drug resistance. In this regard, the search for pathophysiological mechanisms underlying schizophrenia is an current task of medicine and pharmaceutics. This article describes the latest insights into the pathophysiology of genetic risk factors for schizophrenia, which can be used in early diagnosis and understanding of the intracellular triggers of the disease. Key genetic features are reflected, including SNP markers, mutations and major epigenetic variations. Modern pharmacotherapy of schizophrenia is based mainly on dopaminergic and serotonergic antagonists/partial agonists, however, new discoveries in the pathophysiology of schizophrenia will further expand the range of new approaches in pharmacotherapy and identify more reliable biomarkers of the disease.

Keywords: pathophysiology of schizophrenia, SNP, genetic factors, pharmacotherapy of schizophrenia

УДК 617-089

DOI: 10.53065/k1474-2750-4317-p

М.С. НАГАСБЕКОВ ^{1,2}, Ж.Б. БАЙМАХАНОВ ¹, Ш.А. КАНИЕВ ¹,
А.Т. ЧОРМАНОВ ¹, Б.Б. БАЙМАХАНОВ ¹

¹АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова»²НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова»

ЛЕЧЕНИЕ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ МИНИ – ИНВАЗИВНЫМ МЕТОДОМ PAIR

Аннотация. Кистозный эхинококкоз печени является одной из актуальных проблем абдоминальной хирургии в эндемичных регионах, включая Республику Казахстан. На сегодняшний день «золотым стандартом» в лечении эхинококкоза остается традиционная хирургия, но с прогрессированием медицины, большее внимание уделяется минимально инвазивным способам лечения. Целью данного исследования является определение эффективности лечения кистозного эхинококкоза печени чрескожным пункционно - аспирационным методом PAIR (Puncture, Aspiration, Injection of protoscolicidal agent and Reaspiration). Материалом для данного исследования послужил ретроспективный анализ 76 пациентов перенесших оперативное лечение в объеме PAIR по поводу кистозного эхинококкоза печени с января 2017 года по январь 2022. Средний возраст составил 38.7 (14-81) лет. Первичный эхинококкоз печени ЭП был у 58 пациентов, а рецидивные гидатидные кисты печени после открытых хирургических вмешательств у 18 пациентов. Для уточнения размеров, числа и локализации кист печени выполнялись компьютерная томография и ультразвуковое исследование брюшной полости. Стадийность проводилась согласно классификации ВОЗ от 2003 года. Длительность операции при выполнении PAIR в среднем составило 58.5 (25-190) мин. Среднее пребывание пациента в стационаре составило 3.9 (2-11) дня. Интраоперационно, анафилактические реакции произошли в 3, крапивница в 4 случаях – благополучно разрешены. В позднем послеоперационном периоде нагноение остаточных полостей произошло в 3 случаях, в одном из которых с прорывом в плевральную полость. В остальных случаях интраоперационно после введения сколексцидных препаратов у пациентов наблюдалось отслоение хитиновой оболочки и спадения кисты. Переход на лапаротомию во время процедур не было. Через 1 месяц после выписки у всех пациентов после PAIR при динамическом УЗИ наблюдался ЭП в стадии Cystic Echinococcosis (CE3) (промежуточная стадия); через 3 месяца на УЗИ имеется отложение пристеночных включений и единичных перегородок.

Через 12 месяцев у 22 пациентов классическая картина ЭП в стадии Cystic Echinococcosis 4 (CE4) (погибший эхинококкоз), у остальных 54 пациентов УЗ-картина в динамике оставалась на промежуточной стадии, но кисты в динамике уменьшались в размерах и в полости увеличивался тканевой компонент с уменьшением жидкости. Применение метода PAIR с противопаразитарной терапией при соблюдении соответствующих мер предосторожности очень эффективно и безопасно, а так же положительно влияют на сокращение пребывания пациента в стационаре и раннее восстановление.

Ключевые слова: PAIR, эхинококкоз печени, альбендазол.

Введение. *Echinococcus granulosus* - это серьезная медицинская проблема здравоохранения в эндемичных для нее районах, характеризующаяся образованием паразитарных кист в печени и в других органах, требующих комплексного лечения [1]. Заболеваемость эхинококкозом печени (ЭП) в мире колеблется от 1 до 200 на 100 000 населения. Эхинококкоз эндемичен для многих стран Средиземноморского бассейна, Ближнего Востока, Центральной Азии, так же распространен в некоторых частях Индии, Китая, Австралии, Южной Америки и Африки [1-2]. Распространенность характеризуется в основном в странах с развитым животноводческим хозяйством [3].

Республика Казахстан (РК) относится к эндемичному региону по эхинококкозу печени со стабильно высокими показателями заболеваемости. Среднегодовая распространенность в нашей стране увеличивается с каждым годом: так с 1995 г. по 2000 г. количество случаев на 100 000 населения увеличилось с 1,4 до 5,9 [4]. По данным научно-практического центра санитарно-эпидемиологической оценки, общая распространенность эхинококкоза печени в Казахстане период с 2009 по 2016 годы в среднем составляет 5,1 случай у взрослых, 4,6 случаев у детей на 100 тыс. населения [5]. Результаты ранее проведенного анализа распространенности кистозного ЭП за период с января 2018 года по декабрь 2020 года в РК показывают снижение с 6.2 до 3.9, но показатели заболеваемости южных регионов страны остаются высокими [6].

Традиционно ЭП лечится открытым хирургическим способом. Ежегодные затраты обусловленные лечением ЭП в мире по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) составляют 3 миллиарда долларов США [7]. С прогрессированием медицинских технологий все большее внимание уделяется минимально инвазивным способам лечения, так как молодой возраст пациентов и высокий риск инвалидизации при повторных открытых операциях ведет к значительному ущербу в системе здравоохранения и в экономике страны в целом, что обуславливает оптимизацию минимально инвазивных методов лечения.

Цель исследования. Определить эффективность лечения кистозного эхинококкоза печени чрескожным пункционно - аспирационным методом PAIR.

Материалы и методы. В исследовании был проведен ретроспективный анализ 37 мужчин и 39 женщин с ЭП, перенесших оперативное лечение в объеме PAIR (Puncture, Aspiration, Injection of protoscolicidal agent and Reaspiration) с января 2017 года по январь 2022 года в ННЦХ им. А. Н. Сызганова. Исследование проводилось с одобрения этического комитета. Средний возраст пациентов составил 38.7 лет. Первичный ЭП был у 58 пациентов, а рецидивные гидатидные кисты печени после открытых хирургических вмешательств у 18 пациентов. При госпитализации все пациенты были обследованы с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости (ОБП) для определения размера, количества, локализации кисты. Стадийность ЭП проводилась в соответствии с классификацией ВОЗ, основанной на классификации Gharbi (2003, 2010) [8-9]. Послеоперационные осложнения классифицировались по «Clavien-Dindo» [10]. Противопаразитарную терапию пациенты получали до оперативного лечения в течение 7 суток и после в течение 1-го месяца, препаратом выбора является альбендазол по 400 мг x 2 раза в сутки [11-12]. Динамическое УЗИ печени проводилось через 1, 3, 6, 12 месяцев после оперативного лечения. *Критерии включения и исключения.* В исследование включены: пациенты с первичными и рецидивными кистозными ЭП в активной стадии (CE1 - CE3), размеры кист которых составляли более 5 см в диаметре. Исключены из исследования: пациенты с погибшим эхинококкозом (CE4 – CE5) и размерами кист менее 5 см в диаметре. Пациенты с ЭП в стадии CE4 и CE5 подвергались только динамическому наблюдению (Watch and wait), противопаразитарная терапия не назначалась [13]. Пациенты с активными эхинококковыми кистами печени размером до 5 см получали только консервативную терапию без операции [14].

Техника операции. Ввиду возможных аллергических реакций во время процедуры и потенциального риска возникновения анафилактической реакции PAIR выполняли под эндотрахеальным наркозом. Под УЗ - наведением датчиком 3,5 МГц (Aloka SSD 680) производилась пункция и аспирация эхинококковой кисты через здоровую бессосудистую паренхиму печени иглой по типу Chiba 18G [15]. Аспирация проводилась также под контролем УЗИ до 2/3 объема кисты, далее производили цистографию для исключения цистобилиарных свищей с помощью интраоперационной рентгеновской системы «C-arm» дуги, в качестве контрастного вещества использовался «Ультравист 100» и «Томогексол 100» (Bayer Schering Pharma, Германия). После исключения связи с билиарными протоками гидатидная жидкость полностью аспирировалась, удерживая кончик иглы в полости хитиновой оболочки, и вводились сколекцидные препараты: раствор натрия

хлорида 30% с наполняемостью до 2/3 объема кисты с экспозицией 10 минут затем аспирировался, далее вводили на 1/2 полость кисты 96% этилового спирта так же на 10 минут [11, 16]. При выявлении цистобилиарного свища, введение сколексидных препаратов было противопоказано, так как имеется потенциальный риск развития склерозирующего холангита [17]. Операция заканчивалась полной аспирацией гидатидной жидкости и оставлением дренажной трубки в полости кисты. Если суточный объем желчи составляет более 200 мл, пациенту проводят эндоскопическую папиллотомию для снижения давления в желчных путях и быстрого закрытия свища между желчным деревом и полостью [18].

Аналогично технологии PAIR есть модифицированные методы Mocat, где в полости кисты оставляется дренажная трубка 14 Fr. Технология включает в себя удаление содержимого полости кисты, включая как жидкостную часть и дочерние сколексы. После пункции иглой в полость вводят контрастное вещество, и под рентгеноскопией продвигают проводник Амплатца для механического разрушения дочерних кист. Далее проводится дилатация содержимого кисты под рентген контролем и по направляющей струне 14 Fr дренажную трубку и помещают в полость. Затем вводят раствор (0,9% NaCl) и с помощью шприца проводят инъекцию, аспирацию. Данное действие может быть выполнено множество раз до полного удаления всего содержимого кисты. Если полная эвакуация полости не будет достигнута в первый день, дополнительные сеансы проводятся в последующие дни с использованием существующего катетера. Склероз полости выполняют 95% раствором этанола [19].

Результаты. Всем 76 пациентам с ЭП было успешно выполнено PAIR. Паразитарные кисты в правой доле печени было у 52 (68%) пациентов; в левой доле – у 10 (13%) пациентов, а билобарное расположение кист было у 14 (19%) пациентов. Средний диаметр кист составил 9.8 (5-23) см. ЭП в стадии CE1 было у 62 (81.5%) пациентов, CE2 у 9 (11.8%) и CE3 у 5 (6.5%) пациентов (таблица 1).

Длительность операции в среднем составила 58.5 (25-190) мин. Интраоперационной кровопотери не было. Среднее пребывание пациента в стационаре после операции составило 3.9 (2-11) дня. Интраоперационно, анафилактические реакции произошли в 3, крапивница в 4 случаях – благополучно разрешены. При цистографии обнаружены 3 цистобилиарных свища. Операция заканчивалась полной аспирацией гидатидной жидкости и оставлением дренажа в полости с последующей противопаразитарной терапией: альбендазол по 800 мг 1 месяц [11, 18]. Послеоперационное желчеистечение было в 5 случаях, которые купировалась самостоятельно.

Таблица 1 - Предоперационные клинические характеристики

	PAIR
	(n = 76)
	среднее (мин-макс)
Возраст	38.7 (14-81)
Пол (м/ж)	(37/39)
Первичный ЭП	58 (76.3%)
Рецидивный ЭП	18 (23.6%)
Количество кист	1.2 (1-4)
Размер (см)	9.8 (5-23)
Локализация кист	
Правая доля	52 (68%)
Левая доля	10 (13%)
Билобарное локализация	14 (19%)
≤ 2 сегментов	46 (60.5%)
≥ 3 сегментов	30 (39.5%)
Стадия ЭП	
CE1	62 (81.5%)
CE2	9 (11.8%)
CE3	5 (6.5%)

В позднем послеоперационном периоде нагноение остаточных полостей произошло в 3 случаях: дренированы на 30-е и 34-е сутки после PAIR с помощью УЗ - наведения под местной анестезией. В одном случае из них произошло нагноение остаточной полости с прорывом в плевральную полость, осложнившееся контактной пневмонией, которая потребовала установки дренажа в плевральную полость и дополнительное назначение антибактериальной терапии (таблица 2).

Таблица 2 - Интраоперационные и послеоперационные характеристики пациентов

	PAIR (n = 76)
Длительность операции (мин)	58.5 (25-190)
Интраоперационная кровопотеря (мл)	0
осложнения:	9 (11.8%)
Билиарные осложнения	5
Нагноение остаточной полости	4
Осложнения после хирургических вмешательств оценивались по классификации «Clavien-Dindo surgical complications»	
Grade 1	4
Grade 2	1
Grade 3a	4
Grade 3b, 4 and 5	0
Послеоперационный койко день	3.9 (2-11)

В остальных случаях интраоперационно после введения сколексидных препаратов у пациентов наблюдалось отслоение хитиновой

оболочки и спадения кисты. Через 1 месяц после выписки у всех пациентов после PAIR при динамическом УЗИ наблюдался ЭП в стадии СЕ3 (промежуточная стадия); через 3 месяца на УЗИ имеется отложение пристеночных включений и единичных перегородок. Через 12 месяцев у 22 пациентов классическая картина ЭП в стадии СЕ4 (погибший эхинококкоз), у остальных 54 пациентов УЗ-картина в динамике оставалась на промежуточной стадии, но кисты в динамике уменьшались в размерах и в полости увеличивался тканевой компонент с уменьшением жидкости. Период наблюдения составил в среднем 25.8 месяцев (минимально 7 месяцев – максимально 67 месяцев). Рецидива заболевания в группах за период наблюдения не было.

Обсуждение. Гидатидные кисты печени представляют собой серьезную медицинскую проблему в современном мире. Показатели заболеваемости в эндемичных регионах для ЭП остаются на высоком уровне и имеют тенденцию к росту [1-3]. Обусловлено это с развитым животноводческим хозяйством в данных регионах [1-3]. Южные регионы РК эндемичны для кистозного ЭП. По данным отечественных исследователей, распространенность ЭП в Казахстане составляет 6,3 на 100 тыс. населения [4-6]. Долгое время считалось, что «открытая» хирургия является стандартом лечения кистозного ЭП, но так как инвазивные операции сопряжены с риском диссеминации, инфекции и рецидива от 2% до 25% в мире стало прогрессивно совершенствоваться чрескожные малотравматичные методы [11, 20]. Кроме того, инвазивные хирургические операции не рекомендуется пожилым пациентам с сопутствующими патологиями, и в рецидивирующих случаях, так как может привести к инвалидизации и даже к гибели пациента. С появлением чрескожных, пункционно-аспирационных методов как PAIR, увеличиваются число разногласий по поводу того, какой способ является наиболее эффективным, практичным и безопасным [11].

По данным ряда авторов, противопаразитарная консервативная терапия альбендазолом использовалось в качестве альтернативы хирургическому вмешательству, но эффективность с точки зрения уменьшения размера кистозного ЭП и реорганизация экоструктур кист была недостаточной [21]. PAIR при лечении кистозного ЭП был впервые применен Тунисской группой ученых в 1986 году, но яркого применения на то время не нашел. Чрескожные методы эхинококкэктомии от полного не восприятия до сопоставимости эффективностью к открытым методам стал альтернативой открытой хирургии [22]. Пациенты получали терапию альбендазолом перед операцией, что способствует снижению жизнеспособности кист, облегчая аспирацию [11-12]. Результаты нашего исследования показали, что при лечении ЭП СЕ1 PAIR является наиболее эффективным и безопасным, соответственно большее количество пациентов было с кистами СЕ1.

Принято считать, что при мультивезикулярных эхинококковых кистах метод чрескожной эхинококкэктомии неэффективен, но результаты

исследований из ряда других авторов свидетельствуют о том, что PAIR и Mo-Cat эффективен как при моновезикулярных, так и при мультивезикулярных кистах [23]. По данным ряда авторов, в лечении гигантских паразитарных кист печени в стадии CE1 и CE3a PAIR является оптимальным объемом лечения [24]. Из исследований других авторов, PAIR предпочтителен в лечении паразитарных кист печени в сочетании с эхинококкозом других органов [24].

В проспективном рандомизированном исследовании сравнивали альбендазол, чрескожное дренирование и комбинация их. Эти исследования показали, что уменьшение размера кисты лучше всего достигается при комбинированной терапии по сравнению с альбендазолом или только чрескожным дренированием [11-12]. По мнению многих ученых, PAIR + альбендазол имеет такой же процент эффективности при не осложненных эхинококковых кистах печени, как и при открытых операциях, но за счет их минимальной инвазивности, характеризуется меньшей потребностью в анальгетиках в послеоперационном периоде и более коротким пребыванием в стационаре [15].

В данном исследовании после чрескожных вмешательств встречались следующие осложнения: анафилаксия у 3.9%; аллергическая реакция у 5.2%. По последним исследованиям различных авторов: смертность от анафилактического шока и аллергической реакции составляет 0.1 – 0.2% [6, 11]. Интраоперационно, цистобилиарных свищей было в 6.5%; билиарные осложнения после операции было в 6.5%. Все цистобилиарные свищи в данном исследовании закрылись самостоятельно. По мнению многих ученых, эндоскопическая сфинктеротомия должно быть основным методом лечения ЭП осложненных цистобилиарными свищами [25]. Однако, по результатам других исследователей эндоскопическая ретроградная папилосфинктеротомия не дает никаких преимуществ в лечении билиарных свищей [26]. Нагноение остаточной полости 5.2%, один из них с прорывом в плевральную полость, осложнившееся контактной пневмонией. Причиной плеврального прорыва, является раздражение диафрагмы при внезапном коллапсе кисты после дренирования и манипуляций с катетером во время процедуры [16]. Данные осложнения непосредственно влияют на нахождения пациента в стационаре.

Следует подчеркнуть, что при кажущейся простоте чрескожные пункции при отсутствии опыта и специального оборудования опасны и чреваты серьезными интра- и послеоперационными осложнениями, вплоть до летального исхода во время манипуляции. При ЭП CE4-CE5 рекомендуется наблюдение и динамическое УЗИ, которые с течением времени кальцинируются без химиотерапии, однако при возникновении клинических признаков нагноения показано оперативное лечение [11, 13]. Рецидив кистозного эхинококкоза протекает бессимптомно, следовательно, период

послеоперационного наблюдения должен составлять не менее 2-х лет, чтобы точно установить полное излечение [11].

Выводы. Проведенная работа имеет существенное преимущество в том, что пролеченные пациенты наблюдаются более 2-х лет. Через 3, 6, 12 месяцев после операции назначаются плановые УЗИ печени, затем через 24 месяца, при необходимости КТ 1 раз в год.

Применение метода PAIR с противопаразитарной терапией при соблюдении соответствующих мер предосторожности очень эффективно и безопасно, а так же положительно влияет на сокращение пребывания пациента в стационаре и раннее восстановление.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agudelo Higuera N.I., Brunetti E., McCloskey C. Cystic Echinococcosis // *Journal of clinical microbiology*. – 2016. - 54(3). – p. 518-523. doi:10.1128/JCM.02420-15
2. Brunetti E., Kern P., Vuitton D.A. Writing Panel for the WHO-IWGE, 2010. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans // *Acta Trop.* – 2010. – 114. – p. 1–16.
3. Woolsey I.D., Miller A.L., Echinococcus granulosus sensu lato and Echinococcus multilocularis: A review // *Research in veterinary science*. – 2021. – 135. – p. 517-522. doi:10.1016/j.rvsc.2020.11.010
4. Torgerson P.R., Burtisurnov K.K., Shaikenov B.S. et al. Modelling the transmission dynamics of Echinococcus granulosus in sheep and cattle in Kazakhstan // *Veterinary Parasitology*. – 2003. - №114. – p. 143–153
5. Mustapayeva A., Manciuili T., Zholdybay Z., et al. Incidence Rates of Surgically Managed Cystic Echinococcosis in Kazakhstan, 2007-2016 // *The American journal of tropical medicine and hygiene*. – 2020. - 102(1). – p. 90-95. doi:10.4269/ajtmh.19-0572
6. Нагасбеков М.С., Баймаханов Ж.Б., Каниев Ш.А. Сравнительный анализ «традиционных» и минимально инвазивных методов лечения кистозного эхинококкоза печени // «СОВРЕМЕННЫЕ ТRENДЫ В ХИРУРГИИ» тез. докл. науч.-техн. конф. 2022 г. https://www.vishnevskogo.ru/docs/tezisi_27_03_2022.pdf
7. Nagasbekov M.S., Bajmahanov ZH.B., Kaniev SH.A. Sravnitel'nyj analiz «tradicionnyh» i minimal'no invazivnyh metodov lecheniya kistoznogo ekhinokokkoza pecheni // «SOVREMENNYE TRENDY V HIRURGII» tez. dokl. nauch.-tekhn. konf. 2022 g. https://www.vishnevskogo.ru/docs/tezisi_27_03_2022.pdf
7. Budke C.M., Deplazes P., Torgerson P.R. Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis // *Emerg Infect Dis*. – 2006. - 12(2). – P. - 296-303. doi:10.3201/eid1202.050499
8. Brunetti E., Kern P., Vuitton D.A.; Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans // *Acta Trop.* – 2010 Apr. - 114(1). – p. 1-16. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.11.001.

9. Gharbi H.A., Hassine W., Brauner M.W., Dupuch K. Ultrasound examination of the hydatid liver // *Radiology*. – 1981. - 139(2). – p. 459-463. doi:10.1148.
10. Clavien P.A., Sanabria J.R., Strasberg S.M. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy // *Surgery*. – 1992. - 111(5). – p. 518-526.
11. Нагасбеков М.С., Баймаханов Ж.Б., Каниев Ш.А., Нурланбаев Е.К., Чорманов А.Т., Баймаханов Б.Б. Результаты мини-инвазивного лечения (PAIR) при эхинококкозе печени в сравнении с традиционными хирургическими методами // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2021. -26(4). – С. 61-68. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-4-61-68>
- Nagasbekov M.S., Baimakhanov Z.B., Kaniyev S.A., Nurlanbayev E.K., Chormanov A.T., Baimakhanov B.B. Results of minimally invasive treatment of liver echinococcosis in comparison with traditional surgical methods // *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery* – 2021. - 26(4). – S. 61-68. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-4-61-68>
12. Akhan O., Yildiz A.E., Akinci D., Yildiz B.D., Ciftci T. Is the adjuvant albendazole treatment really needed with PAIR in the management of liver hydatid cysts? A prospective, randomized trial with short-term follow-up results // *Cardiovasc Intervent Radiol*. – 2014. - 37(6). – p. 1568-1574. doi:10.1007/s00270-014-0840-2
13. Lissandrin R., Tamarozzi F., Mariconti M., Manciuilli T., Brunetti E., Vola A. Watch and Wait Approach for Inactive Echinococcal Cyst of the Liver: An Update // *Am J Trop Med Hyg*. – 2018. - 99(2). – p. 375-379. doi:10.4269/ajtmh.18-0164
14. Dehkordi A.B., Sanei B., Yousefi M., et al. Albendazole and Treatment of Hydatid Cyst: Review of the Literature // *Infect Disord Drug Targets*. – 2019. - 19(2). – p.101-104. doi:10.2174/1871526518666180629134511
15. Khuroo M.S. Percutaneous Drainage in Hepatic Hydatidosis-The PAIR Technique: Concept, Technique, and Results // *J Clin Exp Hepatol*. – 2021. - 11(5). – p. 592-602. doi:10.1016/j.jceh.2021.05.005
16. Yasawy M.I., Mohammed A.E., Bassam S., Karawi M.A., Shariq S. Percutaneous aspiration and drainage with adjuvant medical therapy for treatment of hepatic hydatid cysts // *World J Gastroenterol*. – 2011. - 17(5). – P. 646-650. doi:10.3748/wjg.v17.i5.646
17. WHO/CDS/CSR/APH/2001.6. PAIR: puncture, aspiration, injection, re-aspiration. http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_APH_2001.6.pdf 2001 (accessed 8 November 2010).
18. Ramia J.M., Figueras J., De la Plaza R., García-Parreño J. Cysto-biliary communication in liver hydatidosis // *Langenbecks Arch Surg*. – 2012. - 397(6). – p. 881-887. doi:10.1007/s00423-012-0926-8
19. Popa A.C., Akhan O., Petruțescu M.S., et al. New Options in the Management of Cystic Echinococcosis - A Single Centre Experience Using Minimally Invasive Techniques // *Chirurgia (Bucur)*. – 2018. - 113(4). – p. 486-496. doi:10.21614/chirurgia.113.4.486
20. Khuroo M.S. Percutaneous Drainage in Hepatic Hydatidosis-The PAIR Technique: Concept, Technique, and Results // *J Clin Exp Hepatol*. – 2021. - 11(5). – p. 592-602. doi:10.1016/j.jceh.2021.05.005
21. Dehkordi A.B., Sanei B., Yousefi M., et al. Albendazole and Treatment of Hydatid Cyst: Review of the Literature // *Infect Disord Drug Targets*. – 2019. - 19(2). – p. 101-104. doi:10.2174/1871526518666180629134511
22. Ветшев П.С., Мусаев Г.Х., Фатьянова А.С. Эхинококкоз: основы диагностики и роль миниинвазивных технологий (обзор литературы) // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2015. - 20(3). С. 47-53. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015347-53>
- Vetshev P.S., Musaev G.K., Fat'yanova A.S. Echinococcosis: Diagnostics and Role of Minimally Invasive Techniques (Revue) // *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB*

Surgery. – 2015. - 20(3). – S. 47-53. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015347-53>. (In Russian)

23. Akhan O., Salik A.E., Ciftci T., Akinci D., Islim F., Akpinar B. Comparison of Long-Term Results of Percutaneous Treatment Techniques for Hepatic Cystic Echinococcosis Types 2 and 3b // AJR Am. J. Roentgenol. – 2017. - 208(4). – p. 878-884. doi:10.2214/AJR.16.16131

24. Akhan A, Sozuer E, Akyildiz H, Ozturk A, Atalay A, Yilmaz Z. Predisposing factors and surgical outcome of complicated liver hydatid cysts // World J Gastroenterol. – 2010. - 16(24). – p. 3040-3048. doi:10.3748/wjg.v16.i24.3040

25. Muhammedoğlu B., Pircanoğlu E.M., Pişkin E., Torun S., Karadağ M., Topuz S., Köktaş S. Treatment of Hepatic Hydatid Disease: Role of Surgery, ERCP, and Percutaneous Drainage: A Retrospective Study // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. – 2020. - 31(3). – p. 313-320. doi:10.1097/SLE.0000000000000861

26. Jaén-Torrejimeno I., Latorre-Fragua R., López-Guerra D., Rojas-Holguín A., Manuel-Vázquez A., Blanco-Fernández G., Ramia J.M. Jaundice as a clinical presentation in liver hydatidosis increases the risk of postoperative biliary fistula // Langenbecks Arch. Surg. – 2021. - 10.1007/s00423-020-02070-z. doi:10.1007/s00423-020-02070-z.

Поступил в редакцию: 15.08.2022.

Принято к публикации: 26.10.2022.

Сведения об авторах:

@Нагасбеков Мадияр Сабырханович – докторант PhD КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова; врач-хирург отделения общей хирургии Национального научного центра хирургии им. А. Н. Сызганова, <https://orcid.org/0000-0003-3355-8679>, E-mail: nagasbekov@inbox.ru, тел.: 8-702-686-16-06.

Баймаханов Жасулан Болатбекович – MD, Ph.D, главный научный сотрудник, заведующий отделением общей хирургии Национального научного центра хирургии им. А. Н. Сызганова, <https://orcid.org/0000-0002-2682-5591>, E-mail: zh.baimakhan@gmail.com

Каниев Шокан Ахмедбекович – старший научный сотрудник, врач-хирург отделения ГПБХ и трансплантации печени Национального научного центра хирургии им. А. Н. Сызганова, <https://orcid.org/0000-0002-1288-0987>, E-mail: shokankaniyev@gmail.com

Чорманов Алмат Турсынжанович – кандидат мед. наук, заместитель Председателя правления по научно-клинической и инновационной деятельности Национального научного центра хирургии им. А.Н. Сызганова, <https://orcid.org/0000-0003-3513-1935>, E-mail: almat7676@mail.ru

Баймаханов Болатбек Бимендеевич – доктор мед. наук, профессор, академик НАН РК, Председатель правления Национального научного центра хирургии им. А.Н. Сызганова, <https://orcid.org/0000-0003-0049-5886>, E-mail: bolat.baimakhanov@gmail.com

М.С. НАГАСБЕКОВ ^{1,2}, Ж.Б. БАЙМАХАНОВ ¹, Ш.А. КАНИЕВ ¹,
А.Т. ЧОРМАНОВ ¹, Б.Б. БАЙМАХАНОВ ¹






¹АҚ«А. Н. Сызганов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы»

²АҚ «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті»

БАУЫР ЭХИНОКОККОЗЫН МИНИ – ИНВАЗИВТИ РАІР ӘДІСІМЕН
ЕМДЕУ

Түйіндеме. Кистоздық бауыр эхинококкозы эндемиялық өңірлердегі абдоминалдық хирургияның өзекті мәселелерінің бірі болып табылады, Қазақстан Республикасы сонын қатарында. Бүгінгі таңда эхинококкозды емдеудегі дәстүрлі хирургия "алтын стандарт" болып қала береді, бірақ медицинаның дамуына байланысты минималды инвазивті әдістеріне көп көңіл бөлінеді. Зерттеудің мақсаты - бауыр эхинококкозінде пункциялық - аспирациялық PAIR әдісімен емдеудің тиімділігін талдау. Бұл зерттеуге арналған материал 2017 жылдың қаңтарынан бастап 2022 жылдың қаңтарына дейін бауырдың кистозды эхинококкозына байланысты PAIR көлемінде хирургиялық ем 76 пациенттің ретроспективті талдауы болды. Орташа жасы 38.7 (14-81) құрады. Бастапқы бауырдың эхинококкозы 58 пациентте, ал 18 пациентте ашық хирургиялық араласудан кейін қайталанатын бауыр эхинококкозды кисталары болды. Бауыр кисталарының мөлшерін, санын және локализациясын анықтау үшін компьютерлік томография және іш қуысының ультрадыбыстық зерттеуі жүргізілді. Кезеңділік ДДҰ-ның 2003 жылғы жіктемесіне сәйкес УДЗ нәтижелері негізінде жүргізілді. PAIR орындау кезіндегі операцияның ұзақтығы орта есеппен 58.5 (25-190) минут құрады, пациенттің стационарда орташа болуы 3.9 (2-11) күн құрады. Интраоперациялық, анафилактикалық реакциялар 3, аллергия 4 жағдайда болды - қауіпсіз түрде шешілді. Операциядан кейінгі кеш кезеңде қалдық қуыстардың іріндеуі 3 жағдайда болды, соның ішінде бір жағдайда қалдық қуыс плевра қуысына еніп, пневония пайда болды. Процедуралар кезінде лапаротомияға көшу болған жоқ. Басқа жағдайларда сколексидтік препараттарды енгізгеннен кейін пациенттерде интраоперация арқылы хитинді қабықтың қабыршақтануы және кистаның төмендеуі байқалды. Шығарылғаннан кейін 1 айдан сон барлық пациенттерде PAIR-ден кейін динамикалық УДЗ кезінде Cystic Echinococcosis (CE3) сатысында (аралық кезең) байқалды; 3 айдан кейін УДЗ-да қабырғалық қосулар мен бірлі-жарым аралықтардың тұнбасы бар. Бір жылдан кейін 22 пациентте CE4 кезеңіндегі бауыр эхинококкозы классикалық көрінісі (өлі эхинококкоз), қалған 54 пациентте динамикадағы ультрадыбыстық сурет аралық сатыда қалды, бірақ динамикадағы кисталар мөлшері азайды және қуыста сұйықтықтың төмендеуімен тіндік компонент ұлғайды. PAIR әдісін антипаразитарлық терапиямен толықтырып, тиісті сақтық шараларын сақтай отырып қолдануы өте тиімді және қауіпсіз, жәнеде науқастың ауруханада болуын азайтуға және ерте қалпына келтіруге оң әсер етеді.

Түйінді сөздер: PAIR, бауыр эхинококкозы, альбендазол.

M.S. NAGASBEKOV ^{1,2}, ZH.B. BAIMAKHANOV ¹,
SH.A. KANIYEV ¹, A.T. CHORMANOV ¹, B.B. BAIMAKHANOV ¹

¹“Syzganov National Scientific Center for Surgery” JSC²“Asfendiyarov Kazakh National Medical University”, NC JSC

TREATMENT OF ECHINOCOCCOSIS OF THE LIVER BY THE MINI – INVASIVE METHOD PAIR

Abstract. Cystic echinococcosis of the liver is one of the urgent problems of abdominal surgery in endemic regions, including Kazakhstan. Nowadays, traditional surgery remains the "gold standard" in treatment of echinococcosis; however with the progression of medicine, more attention is paid to minimally invasive methods of treatment. The purpose of the study is to determine the effectiveness of treatment of cystic echinococcosis of the liver by percutaneous puncture - aspiration method PAIR. The material for this study was a retrospective analysis of 76 patients who underwent surgical treatment PAIR for cystic echinococcosis of the liver from January 2017 to January 2022. The average age was 38.7 (14-81) years. Primary echinococcosis was in 58 patients, and recurrent echinococcosis in 18 patients. Computed tomography and ultrasound examination of the abdominal cavity determined size, number and localization of liver cysts. Staging was determined based on ultrasound results, according to the WHO classification of 2003. Operation time when performing PAIR averaged 58.5 (25-190) minutes. The average stay of the patient in the hospital after was 3.9 (2-11) days. Intraoperatively, anaphylactic reactions occurred in 3, allergic reaction in 4 cases. In the late postoperative period, suppuration of residual cavities occurred in 3 cases. In other cases, and intraoperatively after the introduction of scoleocidal drugs, patients experienced detachment of the chitinous membrane and cyst subsidence. There was no transition to laparotomy during the procedures. 1 month after discharge, all patients after PAIR with dynamic ultrasound had echinococcosis in the Cystic Echinococcosis (CE3) stage (intermediate stage); after 3 months, there was a deposition of wall inclusions and single partitions on ultrasound. After 12 months, in 22 patients, the classic picture of in the CE4 stage (deceased echinococcosis), in the remaining 54 patients, the ultrasound picture remained at an transitional stage, but the cysts decreased in size in dynamics and the tissue component increased in the cavity with decrease in fluid. The introduction of the PAIR method with antiparasitic therapy has a positive effect such as reduced hospital stay and early recovery. The use of PAIR with appropriate precautions is very effective and safe.

Key words: PAIR, liver echinococcosis, albendazole.

УДК: 616.24:616.12-008.331.1:577.2

DOI: 10.53065/p8736-6787-3339-r

Т. Т. НУРПИСОВА ¹, Д. Ж. ТАЙЖАНОВА ¹,
Н. К. КУЛЬМЫРЗАЕВА ²

¹НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда²Больница медицинского центра управления делами Президента Республики Казахстан, Астана

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Аннотация. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – клиническое состояние, характеризующееся наличием прекапиллярной легочной гипертензии при отсутствии других причин повышения среднего давления в артерии. В силу неизвестности этиологии, прогрессирующего течения заболевания с развитием декомпенсации правого желудочка, неблагоприятного прогноза и ранним летальным исходом, идиопатическая (ИЛАГ) и наследственная ЛАГ (НЛАГ) (ИЛАГ и НЛАГ) до сегодняшнего дня ставят перед клиницистами много задач, касающихся ее диагностики и лечебной тактики. Поскольку в большинстве случаев при данных ИЛАГ и НЛАГ отсутствует субстрат для интервенционного и хирургического лечения, вся сложность нерешенных задач данной проблемы возлагается на лечащего врача. В процессе поиска основной литературы использована следующая поисковая система: Scopus, PubMed, Web of science, Google Scholar по ключевым словам. Глубина поиска составила 7 лет: с 2013 по 2021 годы. В исследование включены полнотекстовые публикации на английском и русском языках. Критериями включения явились: систематические обзоры и оригинальные статьи, отражающие результаты молекулярно-генетических исследований по проблеме ЛАГ. Исключены публикации низкого метаболического качества и повторяющиеся. Всего проанализировано 215 публикации, из них тематике литературного обзора соответствовали 36. Исследования последних лет иллюстрируют сложные и многофакторные аспекты возникновения ЛАГ. Последние достижения в этой области привели к лучшему пониманию этой проблемы, рекомендованы несколько генов, такие как *BMPR2*, *ACVRL1* и *ENG*. при скрининге групп риска. Однако, отсутствуют специфические и более чувствительные биомаркеры, отражающие патологические изменения в сосудах легочной артерии и позволяющие диагностировать ЛАГ. Остается открытым поиск исследований по выявлению маркеров, предоставляющих достаточную диагностическую и прогностическую информацию в диагностике ЛАГ. Перспектива научных исследований направлена на поиск более точных и достоверных методов

выявления причин развития ЛАГ. Целью работы является анализ литературных данных полиморфизма генов и молекулярных биомаркеров в риске развития идиопатической и наследственной легочной артериальной гипертензии.

Ключевые слова: идиопатическая легочная артериальная гипертензия, наследственная легочная артериальная гипертензия, генетика, биомаркеры, BMPR2.

Введение. Легочная артериальная гипертензия - орфанное заболевание, характеризующееся прогрессирующим ремоделированием легочных сосудов и нарастанием сосудистой обструкции и облитерации, которая приводит к выраженному повышению общего легочного сосудистого сопротивления (ОЛСС) и повышению давления в легочной артерии. Для ЛАГ характерно прогрессирующее течение и быстрое развитие декомпенсации правого желудочка и преждевременная гибель пациентов [1]. ЛАГ может быть идиопатической (ИЛАГ), наследственной (НЛАГ), с вовлечением легочных вен/капилляров (ВОБЛ/ЛКГ), стойкой (персистирующей) легочной гипертензией новорожденных, или связанная с другими состояниями, такими как прием лекарств и токсинов, системные заболевания соединительной ткани, врожденными пороками сердца, портальной гипертензией, инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), воздействием анорексигена или инфекции (шистосомоз) [2,3].

Ввиду малой распространенности ЛАГ, сложностей диагностики и определенных трудностей в маршрутизации пациентов, эпидемиологические данные в целом имеют ограниченный характер, и доступны лишь данные отдельных регистров. Согласно регистрам Европейских стран (Франция, Великобритания, Ирландия), Соединенных Штатов Америки и Российской Федерации наиболее распространенной формой является ИЛАГ [4, 5]. Согласно Российскому регистру у пациентов с ИЛАГ возраст на момент установления диагноза ЛАГ составляет $41,0 \pm 12,8$ года, а соотношения женщины/мужчины составляет 5,4:1. Период времени с момента появления жалоб до установления диагноза сохраняется около 24 месяцев. ИЛАГ составляет 41,5% от всех форм ЛАГ [6]. В Европе и Соединенных Штатах ЛАГ встречается у 15–50 человек на миллион населения, из них наследственная, идиопатическая и вызванная анорексигеном ЛАГ, составляет 52,6% [7]. На территории Республики Казахстан на сегодняшний день отсутствует регистр для пациентов с легочной гипертензией. Отдельные высокоспециализированные центры создают базы данных, однако не представлена единая и унифицированная система регистрации пациентов с ЛАГ. Данный факт значительно затрудняет анализ текущей ситуации и оценку эффективности проводимых лечебно-диагностических мероприятий.

Цель: провести анализ литературных данных полиморфизма генов и молекулярных биомаркеров в риске развития идиопатической и наследственной легочная артериальной гипертензии.

Материалы и методы. В процессе поиска основной литературы использована следующая поисковая система: Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar по ключевым словам. Глубина поиска составила 7 лет: с 2013 по 2021 годы. В исследование включены полнотекстовые публикации на английском и русском языках. Критериями включения явились: систематические обзоры и оригинальные статьи, отражающие результаты молекулярно-генетических исследований по проблеме ЛАГ. Исключены публикации низкого метаболического качества и повторяющиеся публикации. Всего проанализировано 215 публикации, из них тематике литературного обзора соответствовали 36 публикаций.

Результаты. Исследования последних 10 лет иллюстрируют сложные и многофакторные аспекты патофизиологии ЛАГ [8]. Последние достижения в этой области привели к лучшему пониманию механизма ремоделирования легочных сосудов. Среди основных молекулярных и клеточных механизмов являются: потеря активности рецепторов костного морфогенетического белка типа II (BMPRII), легочная эндотелиальная дисфункция, изменения межклеточных коммуникаций в стенках легочной артерии и воспалительный компонент. В 2015г. Европейское общество кардиологов (ЕОК) и пульмонологов (ЕОП) рекомендовали провести генетическое консультирование и скрининг часто встречающихся полиморфизмов генов BMPR2, BMPRI1B, SMAD, а также реже встречающихся ACVRL1 и ENG.

Более чем у 70% пациентов с НЛАГ и у 20% пациентов с ИЛАГ обнаруживаются гетерозиготные мутации в рецепторе костного морфогенетического белка типа II (BMPRII) [9]. Согласно протоколу по диагностике и лечению легочной гипертензии, в стране генетическое консультирование рекомендуется 16,9% пациентов с ИЛАГ, и 89% пациентов с НЛАГ и их бессимптомным родственникам первой линии родства, имеющих мутации, ответственные за развитие ЛАГ.

Пожизненный риск у бессимптомных пациентов группы риска развития ЛАГ составляет 14% у мужчин и 42% женщин-носителей [10]. Фенотип и прогноз, связанные с данными генами в популяции, проживающей в Казахстане, не изучены, поэтому их роль остается неизвестным.

BMPR2 является первым геном, обнаруженным в нескольких группах пациентов с НЛАГ. Он регулирует несколько клеточных функций и кодируется в рецепторе костно-морфогенетического белка 2 типа, который является членом суперсемейства трансформирующего фактора роста (transforming growth factor, TGF- β superfamily) и локализуется на хромосоме 2q33 [11]. За последние годы в многочисленных исследованиях мутация гена BMPR2 встречается почти до 75% у пациентов с НЛАГ, соответственно у

10%–30% при ИЛАГ [12]. Пациенты с ЛАГ и мутацией *BMPR2* демонстрируют быстрое прогрессирование заболевания, плохой ответ на лечение и повышенную заболеваемость и смертность [13, 14, 15]. В международном исследовании Evans JDW и др. [16] показано, что у пациентов с диагнозом ИЛАГ, НЛАГ и анорексиген ассоциированным ЛАГ, мутация в гене *BMPR2* имеет высокий риск летального исхода или требует трансплантации легких. Кроме того, у данных пациентов ответ на лечение с вазодилататорами менее эффективен по сравнению с пациентами, имеющие мутации в других генах [16]. Несмотря на высокую частоту мутаций *BMPR2* у пациентов с ЛАГ, уровень пенетрантности заболевания составляет 20% от носителей мутации. Данный факт позволяет предположить, что кроме мутаций *BMPR2*, в развитии ЛАГ участвуют другие, не установленные генетические, эпигенетические факторы или факторы окружающей среды [17]. В 2011-2017гг. в Испании проведено мультицентровое исследование [18] (госпиталь Universitario, Мадрид и больница Universitario Vall d'Herbon, Барселона, Банк биологических материалов Барселоны) с генетическим анализом у пациентов с ЛАГ. При этом выявлено, что в испанской популяции более низкий процент ЛАГ, связанных с *BMPR2*, и определено наличие возможной новой точки данного гена в экзоне 2 [18]. В 2018г. в Польше проведен [19] генетический скрининг пациентов с ЛАГ на полиморфизм генов: *BMPR2*, *ALK1* и *ENG*. В результате исследования вариации генов *BMPR2* не выявлено [19]. Возможно, что польская и испанская популяции пациентов с ЛАГ отличаются от ранее описанных популяции других стран по частоте и значимости мутации в генах.

Ученые обнаружили мутации более 16 генах у пациентов с НЛАГ, которые могут предрасполагать к развитию ЛАГ, включая *BMPR2*, но также и рецепторы, которые являются частью пути *BMPR2* или взаимодействуют с ним, такие как рецептор активина А тип 1 (*ACVRL1*), эндоглин (*ENG*), кавеолин-1 (*CAV1*), *SMAD1*, *SMAD4*, *SMAD9*, дифференцировка роста фактор 2 (*GDF2*) и т.д. [20, 21]. Продукты *BMPR2*, *ACVRL1* и *ENG* участвуют в сигнальном пути трансформирующего фактора роста β . Гены *ACVRL1* и *ENG* участвуют в процессе ангиогенеза, а результаты генетических мутации могут привести к пролиферативной васкулопатии и артериовенозным мальформациям при легочной артериальной гипертензии [22, 23]. Связь с развитием ЛАГ и мутацией гена *ACVRL1* составляет до 20% [24]. Мутация в гене *ACVRL1* является одним из основных причин дисфункции регуляции сигнального пути TGF- β /BMP-9, что вызывает обструкцию и/или окклюзию легочных сосудов при ЛАГ, а также расширение сосудов у пациентов с наследственной геморрагической телеангиоэктазией (НГТ) [25]. Zhang X и др. [26] показали, что среди пациентов с ИЛАГ и НЛАГ, проживающих в Китае с мутацией в гене *ACVRL1*, был более прогрессирующий характер течения заболевания, высокий уровень смертности и отсутствие ответа на вазодилатирующие

тесты сосудов легких по сравнению с пациентами, имеющими мутации в гене *VMPR2* и без мутации. Имеются предположения, что дефицит *VMPR2* усиливает процесс апоптоза, модулируя альтернативный «сплайсинг» процесс транскриптов *Vcl-x* в циркулирующих лейкоцитах у пациентов с ЛАГ, которая в перспективе возможно будет, как новый биомаркер при ЛАГ [26]. Генетика легочной гипертензии сложна из-за неоднородности полиморфизмов, неполной пенетрантности и полового диморфизма у взрослых. Для детального раскрытия этих сложностей необходимо проводить масштабные генетические исследования с учетом эпидемиологических данных, гормональный фона пациентов, этнической принадлежности и др.

Биомаркеры служат динамичным и неинвазивным инструментом в клиническом диагностическом арсенале клинициста. Несмотря на множество биомаркеров до настоящего времени не найден специфический маркер при ЛАГ. В целом биомаркеры можно подразделить: маркеры дисфункции сосудов: асимметричный диметиларгинин (*ADMA*), эндотелин-1, ангиопоэтины, фактор фон Виллебранда); маркеры воспаления: *C*-реактивный протеин, интерлейкин 6, хемокины; маркеры миокардиального стресса: предсердный натрийуретический пептид (*BNP*), мозговой натрийуретический пропептид (*NT-proBNP*), тропонины; маркеры низкого сердечного выброса и/или тканевой гипоксии: *pCO₂*, мочевая кислота, ростовой фактор дифференцировки 15 (*GDF15*), остеоонтин; маркеры вторичного органного поражения: креатинин, билирубин и т.д.) [27, 28].

Поиск нового маркера, который можно обнаружить с помощью простого метода при ЛАГ, продолжается не одно десятилетие. Биомаркеры, которые специфически указывают на патофизиологию, тяжесть заболевания и ответ на лечение были бы идеальными инструментами в диагностике ЛАГ, в оценке ее прогрессирования и оценке эффективности терапии.

GDF-15 был идентифицирован [29], как биомаркер ответа на лечение и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, и является членом суперсемейства цитокинов трансформирующего фактора роста β . Однако ее роль при ЛАГ остается неясной [29]. *GDF-15* в большом количестве экспрессируется в плексиформных поражениях при ЛАГ, влияет на пролиферацию и апоптоз эндотелиальных клеток легких [30].

В своем исследовании Geenen L.W. и его соавторы [31] изучали связь *GDF-15* на исходы заболевания у пациентов с ЛАГ. Результаты исследования показывают, что у пациентов с повышенным уровнем *GDF-15* в среднем через 3–4 года риск развития летального исхода или необходимости в трансплантации легких выше по сравнению с пациентами с низким ее уровнем [31]. В последнее время интерес к *GDF-15*, как белку, связанному со старением, увеличивается, как и его роль при заболеваниях легких, в том числе при легочной гипертензии различной этиологии. Возможно, что белок *GDF-15* может играть значимую роль в патогенезе сосудистых поражений при ЛАГ и в риске прогрессирования или смертности [32, 33].

Другой маркер, эндотелин-1, является мощным сосудосуживающим пептидом и взаимодействует с гладкими мышечными клетками [34, 35]. Однако при патологических состояниях секретируется другими клетками, такими как фибробласты, эпителиальные и воспалительные клетки, макрофаги, лейкоциты и др. Эндотелин-1 оказывает свою биологическую активность, взаимодействуя с рецепторами клеточной мембраны А и В. Данные рецепторы идентифицированы в легочных сосудах и при активации вызывают сужение легочных сосудов и пролиферацию гладкомышечных клеток [34, 35]. Антагонисты рецепторов эндотелина одобрены в качестве таргетных лекарственных средств при ЛАГ [36].

Выводы. Таким образом, обзор литературных данных показал необходимость проведения генетического исследования (генотипирование генов BMPRII, ACVRL и ENG) и изучения новых молекулярных маркеров, как важный диагностический инструмент для раннего выявления ЛАГ и определения пациентов в группе риска. Своевременная диагностика, включающая генетический и молекулярный скрининг, позволят назначить раннюю медикаментозную терапию, осуществлять прогнозирование, предотвращать прогрессирование заболевания и осуществлять вторичную профилактику ЛАГ. При этом диагностический важным является оценка особенностей ассоциации генетического полиморфизма и специфики молекулярных маркеров в зависимости от этнической принадлежности. В современный период стали особенно востребованными систематизированные скрининговые программы для улучшения ранней диагностики ЛАГ с сокращением времени до постановки клинического диагноза.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Разработка концепции – Нурписова Т.Т

Исполнение – Нурписова Т.Т

Обработка результатов – Тайжанова Д.Ж., Кульмырзаева Н.К

Научная интерпретация результатов – Тайжанова Д.Ж., Кульмырзаева Н.К

Написание статьи – Нурписова Т.Т

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование - отсутствует

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension //Eur.Heart.J. – 2016. - V 37. – P. 67-119
- 2 Anwar A, Ruffenach G, Mahajan A, Eghbali M, Umar S. Novel biomarkers for pulmonary arterial hypertension //Respir Res. – 2016. - V17(1). - P.88
- 3 Taichman DB, Mandel J. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension //Clin Chest Med. – 2013 . - V34(4). - P.619-37.
- 4 Prins K.W., Thenappan T. World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology //Cardiol Clin. - 2016. - V34(3). - P.363-374.

- 5 Taichman DB, Mandel J. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension // *Clin Chest Med.* – 2013. - V34(4). - P.619-637.
- 6 Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра // *Терапевтический архив.* - 2019. - №1. - С.24–31.
Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martyniuk T.V. Legochnaya arterial'naya gipertenziya v Rossii: analiz shestiletnego nablyudeniya po dannym Natsional'nogo registra // *Terapevticheskiy arkhiv.* - 2019. - №1. - S.24–31.
- 7 Levine D.J. Pulmonary arterial hypertension: updates in epidemiology and evaluation of patients // *Am J Manag Care.* - 2021. - V27(3). - P.35-41.
- 8 Deshwal H, Weinstein T, Sulica R. Advances in the management of pulmonary arterial hypertension // *J Investig Med.* - 2021. - V69(7). - P.1270-1280.
- 9 Легочная гипертензия. Клинические протокол диагностики и лечения. Одобрено комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «16» мая 2019 года. Протокол №66.
- 10 Frost A, Badesch D, Gibbs J.S.R. et al. Diagnosis of pulmonary hypertension // *Eur Respir J.* – 2019. - V 53 (1). - P.1801904.
- 11 Tielemans B., Delcroix M., Belge C., Quarck R. TGF β and BMPRII signalling pathways in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension // *Drug Discov Today.* - 2019. - V24(3). - P.703-716.
- 12 Dodson M.W., Brown L.M., Elliott C.G. Pulmonary Arterial Hypertension // *Heart Fail Clin.* - 2018.- V14(3). - P. 255-269.
- 13 Ryanto R.T., Ikeda K., Miyagawa K. et al. An endothelial activin A-bone morphogenetic protein receptor type 2 link is overdriven in pulmonary hypertension // *Nat Commun.* - 2021. - V12. - P.1720.
- 14 Yang H7, Zeng Q7, Ma Y7, Liu B7. et all Genetic analyses in a cohort of 191 pulmonary arterial hypertension patients // *Respir Res.* - 2018. - V19. - P.87.
- 15 Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management // *BMJ.* - 2018. - V360. - P.5492.
- 16 Evans J.D., Girerd B., Montani D., Wang X.J. et al. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis // *Lancet Respir Med.* - 2016. - V 4(2). - P.129-37.
- 17 Southgate L., Machado R. D., Gräf, S. et al. (2019). Molecular genetic framework underlying pulmonary arterial hypertension // *Nature Reviews Cardiology.* - 2020. - V17(2). - P.85-95.
- 18 Navas P., Tenorio J., Quezada C.A. et al. Molecular Analysis of BMPR2, TBX4, and KCNK3 and Genotype-Phenotype Correlations in Spanish Patients and Families With Idiopathic and Hereditary Pulmonary Arterial Hypertension // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* - 2016. - V 69(11). - P.1011-1019.
- 19 Uznańska-Loch B., Wikło K., Kulczycka-Wojdala D. et al. Genetic variants in a Polish population of patients with pulmonary arterial hypertension: sequencing of BMPR2, ALK1, and ENG genes // *Kardiologia Pol.* - 2018. - V76(5). - P.852-859.
- 20 Ma L., Chung W.K. The role of genetics in pulmonary arterial hypertension // *J Pathol.* - 2017. - V 241(2). - P 273-280.
- 21 Chowdhury H.M., Sharmin N., Yuzbasioglu Baran.M, Long L. Et all. BMPRII deficiency impairs apoptosis via the BMPRII-ALK1-BclX-mediated pathway in pulmonary arterial hypertension // *Hum Mol Genet.* - 2019. - V28. - P. 2161-2173.
- 22 Vorselaars V.M.M., Hosman A.E., Westermann C.J.J., Snijder R.J., et al. Pulmonary Arterial Hypertension and Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia // *Int J Mol Sci.* - 2018. - V19(10). - P.3203.

- 23 Hernandez-Gonzalez I, Tenorio-Castano J, Ochoa-Parra N, Gallego N, Pérez-Olivares C, Lago-Docampo M, Palomino Doza J, Valverde D, Lapunzina P, Escribano-Subias P. Novel Genetic and Molecular Pathways in Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Connective Tissue Disease // *Cells*. - 2021. - V10(6). - P.1488.
- 24 Bofarid S., Hosman A.E., Mager J.J., Snijder R.J. et al. Pulmonary Vascular Complications in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and the Underlying Pathophysiology // *Mol Sci*. - 2021. - V22(7). - P.3471.
- 25 Humbert M., Ghofrani H.A. The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension // *Thorax*. - 2016. - V71(1). - P.73-83.
- 26 Zhang X., Zhang C., Li Q., Piao C. et al. Clinical characteristics and prognosis analysis of idiopathic and hereditary pulmonary hypertension patients with ACVRL1 gene mutations // *Pulmonary Circulation*. - 2021. - V11(4). - P.134.
- 27 Rosenthal J.L., Jacob M.S. Biomarkers in pulmonary arterial hypertension // *Curr Heart Fail Rep*. - 2014. - V11(4). - P.477-84.
- 28 Pezzuto B., Badagliacca R., Poscia R., Ghio S. et al. Circulating biomarkers in pulmonary arterial hypertension: update and future direction // *Heart Lung Transplant*. - 2015. - V34(3). - P.82-305.
- 29 Arkoumani M., Papadopoulou-Marketou N., Nicolaides N.C., Kanaka-Gantenbein C. et al. The clinical impact of growth differentiation factor-15 in heart disease: A 2019 update // *Crit Rev Clin Lab Sci*. - 2020. - V57(2). - P.114-125.
- 30 Chang W.T., Shih J.Y., Lin Y.W., Chen Z.C. et al. Growth differentiation factor-15 levels in the blood around the pulmonary artery is associated with hospitalization for heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension // *Pulm Circ*. - 2020. - V10(4). - P.204.
- 31 Geenen L.W., Baggen V.J.M., Kauling R.M., Koudstaal T., et al. Growth differentiation factor-15 as candidate predictor for mortality in adults with pulmonary hypertension // *Heart*. - 2020. - V106(6). - P.467-473.
- 32 Al-Mudares F., Reddick S., Ren J., Venkatesh A. et al. Role of Growth Differentiation Factor 15 in Lung Disease and Senescence: Potential Role Across the Lifespan // *Front Med (Lausanne)*. - 2020. - V 7. - P. 59.
- 33 Anwar A, Ruffenach G, Mahajan A, Eghbali M, Umar S. Novel biomarkers for pulmonary arterial hypertension // *Respir Res*. - 2016. - V17(1). - P.88.
- 34 Jardim C., Souza R. Biomarkers and prognostic indicators in pulmonary arterial hypertension // *Curr Hypertens Rep*. - 2015. - V17(6). - P.556.
- 35 Odler B., Foris V., Gungl A., Müller V. et al. Biomarkers for Pulmonary Vascular Remodeling in Systemic Sclerosis: A Pathophysiological Approach // *Front Physiol*. - 2018. - V9. - P.587.
- 36 McGlinchey N., Johnson M.K. Novel serum biomarkers in pulmonary arterial hypertension // *Biomark Med*. - 2014. - V 8(8). - P. 1001-1011.

Поступил в редакцию: 29.11.2022.

Принято к публикации: 23.12.2022.

Сведения об авторах

@Нурписова Тоғжан Төлегенқызы (автор, отвечающий за переписку): ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4241-6229>, PhD студент, врач кардиолог НАО «Медицинский университет Караганды»; г.Караганда, тел.: +7(702)5344024; e-mail: togzhan.tolegenkyzy@mail.ru

Тайжанова Дана Жумагалиевна ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6971-8764>, д.м.н, профессор кафедры внутренних болезней; НАО «Медицинский университет Караганды»; г.Караганда, e-mail: taizhanova_kgma@mail.ru

Кульмырзаева Назгул Косбергеновна ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3972-4615>, PhD, врач кардиолог, заведующая отделением терапии №7 больницы медицинского центра управления делами президента Республики Казахстан, г.Астана, e-mail: naazgul@mail.ru

Т.Т.НУРПИСОВА ¹, Д.Ж.ТАЙЖАНОВА ¹,
Н.К.КУЛЬМЫРЗАЕВА ²

¹ КеАҚ «Қарағанды медицина университеті», Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

² Қазақстан Республикасы Президентінің Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы;

ӨКПЕЛІК АРТЕРИЯЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯНЫҢ ДАМУЫНДАҒЫ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ МОЛЕКУЛАЛЫҚ ФАКТОРЛАР

Реферат. Өкпелік артериалдық гипертензиясы (ӨАГ) – өкпе артериясының орташа қысымының жоғарылауының басқа себептері болмаған кезде прекапиллярлық өкпе гипертензиясының болуымен сипатталатын клиникалық жағдай. Белгісіз этиология, оң жақ қарынша декомпенсациясының дамуымен аурудың үдемелі ағымы, нашар болжам және ерте өліммен сипатталатын идиопатиялық (ИӨАГ) және тұқым қуалайтын ӨАГ (ТӨАГ) өкпелік гипертензиясы, бүгінгі күнге дейін диагностикасы мен емдеу тактикасына қатысты клиникалық дәрігерлерге көптеген қиындықтарды тудырады. Көптеген жағдайларда бұл ИӨАГ және ТӨАГ кезінде интервенциялық және хирургиялық емдеуге арналған субстрат жоқ болғандықтан, бұл мәселенің шешілмеген сұрақтарының барлық күрделілігі емдеуші дәрігерге ауыртпаушылық түседі. Осы жұмыстың мақсаты- идиопатиялық және тұқым қуалайтын өкпелік артериалдық гипертензияның даму қаупінде гендік полиморфизмді және молекулалық биомаркерлерді зерттеу бойынша әдебиет деректерін шолу. Негізгі әдебиеттерді іздеу барысында кілт сөздер бойынша келесі іздеу жүйесі пайдаланылды: Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar. Іздеу тереңдігі 7 жыл болды: 2013 жылдан 2021 жылға дейін. Зерттеуге ағылшын және орыс тілдеріндегі толық мәтінді басылымдар кірді. *Қосылу критерийлері:* жүйелі шолулар және ӨАГ мәселесі бойынша молекулалық-генетикалық зерттеу әдістерін қамтитын түпнұсқа мақалалар. Метаболикалық сапасы төмен басылымдар және қайталанатын басылымдар алынып тасталды. Барлығы 215 жарияланым сарапталды. Оның ішінде 36 жарияланым зерттеу мақсатына сәйкес келді. Соңғы зерттеулер ӨАГ басталуының күрделі және көп факторлы аспектілерін көрсетеді. Осы саладағы соңғы жетістіктер бұл мәселені жақсырақ түсінуге әкелді; қауіп топтарының скринингі (*BMPR2*, *ACVRL1* және *ENG* үшін бірнеше гендер ұсынылады. Дегенмен, өкпе артериясының тамырларындағы патологиялық өзгерістерді көрсететін және ӨАГ диагностикасына мүмкіндік беретін нақты және сезімтал биомаркерлер жоқ. ӨАГ диагностикасында жеткілікті диагностикалық және болжамды ақпарат беретін диагностикалық әдісті анықтау үшін зерттеулер қажет. Ғылыми зерттеулердің келешегі ӨАГ себептерін анықтаудың дәлірек және сенімді әдістерін табуға бағытталған.

Кілттік сөздер: идиопатиялық өкпелік артериялық гипертензия, тұқым қуалайтын өкпелік артериялық гипертензия, генетика, биомаркерлер, BMPR2.

T.T.NURPISSOVA ¹, D.ZH.TAIZHANOVA ¹,

N.K. KULMYRZAEVA ²

¹NCJSC «Karaganda Medical University», Karaganda city

²Hospital of the Medical Center of the Office of the President of the Republic of Kazakhstan.

GENETIC AND MOLECULAR FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Abstract. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a clinical condition characterized by the presence of precapillary pulmonary hypertension in the absence of other causes of an increase in mean pulmonary artery pressure. Due to the unknown etiology, the progressive course of the disease with the development of right ventricular decompensation poor prognosis and early death, idiopathic and hereditary PAH (IPAH and HPAH) until today poses many challenges for clinicians regarding its diagnosis and treatment tactics. In most cases with IPAH and HPAH there is no substrate for intervention and surgical treatment, so the complexity of the unresolved problems of this problem lies with the attending physician. The aim of this work is to review the literature data of gene polymorphisms and molecular biomarkers in the risk of developing idiopathic and hereditary pulmonary arterial hypertension. In the process of literature search, the following search engines were used: Scopus, PubMed, Web of science, Google Scholar by keywords. The search depth was 7 years: from 2013 to 2021. The study examined full-text publications in English and Russian. The inclusion criteria were systematic reviews and original articles that includes molecular genetic methods of research on the problem of PAH. Publications of low metabolic quality and duplicate articles were excluded from the review. A total of 215 publications were analyzed. Of these, 36 publications corresponded to the purpose of our study. Recent studies illustrate the complex and multifactorial aspects of the onset of PAH. Recent advances in this area have led to a better understanding of this problem. Several genes are recommended for screening risk groups. However, there are no specific and more sensitive biomarkers that reflect pathological changes in the vessels of the pulmonary artery and allow diagnosing PAH. Studies are needed to identify markers that provide sufficient diagnostic and prognostic information in the diagnosis of PAH. The prospect of scientific research is aimed at finding more accurate and reliable methods for identifying the causes of PAH.

Keywords: idiopathic pulmonary arterial hypertension, hereditary pulmonary arterial hypertension, genetic, biomarkers, BMPR2.

УДК: 616.61.

DOI: 10.53065/x9722-5615-3571-n

А.А. ТУРГАНБЕКОВА , С.А. АБДРАХМАНОВА ,
Ж.Ж. ЖАНЗАКОВА , И.А. ПАРХОМЕНКО ,
К.Х. ЖАНГАЗИЕВА , С.Б. САУСАКОВА 

Научно-производственный центр трансфузиологии МЗ РК, Астана

РОЛЬ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Аннотация: В статье представлены результаты анализа данных литературных источников по роли лейкоцитарных антител при трансплантации органов. При трансплантации адаптивный иммунитет считается основным ответом на пересаженную ткань, в котором важную роль играют антигены лейкоцитов человека, представляющие собой молекулы основного комплекса гистосовместимости, экспрессируемые на поверхности донорских клеток.

Учитывая роль HLA-антител при трансплантации солидных органов, необходимо не только определить процентное содержание панели реактивных антител, но и их специфичность к локусам DQ и DP. При наличии антител в обязательном порядке следует определить их специфичность к донорским антигенам (DSA). Следовательно, донор должен быть типизирован по локусам HLA -A*,B*, C*, DRB1*, DQ*, DP*. Кроме того, жизненно важно разделять комплементсвязывающие и несвязывающие антитела. Также важно правильно выбрать метод исследования антител. Учитывая, что наиболее чувствительным методом на сегодняшний день является технология микросфер (Luminex), для диагностики DSA следует использовать одну антигенную гранулу с установлением значения пор положительной реакции интенсивности флуоресценции для конкретной лаборатории.

Ключевые слова: трансплантация органов, лейкоцитарные антитела, гистосовместимость, трансплантация почки, десенсибилизация.

Введение. Пересадка органов и тканей является одним из основных методов лечения органной недостаточности. При трансплантациях адаптивный иммунитет считается основным ответом на пересаженную ткань, в которой важную роль играют молекулы МНС (главный комплекс гистосовместимости), экспрессируемые на поверхности донорских клеток. Молекулы клеточной поверхности, которые создают антигенный стимул,

вызывают иммунное отторжение пересаженных тканей или органов. Главный комплекс гистосовместимости представляет собой область гена, кодирующую клеточные поверхностные белки, важные для иммунной системы. Следовательно, МНС является самой сложной иммуногенетической системой, известной в настоящее время в организме человека. У человека область МНС исторически называется человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA - Human Leucocyte Antigen) [1].

На основании структуры продуцируемых антигенов и их функции, существует два класса HLA: HLA класс I и класс II. Некоторые исследования сгруппировали гены в три отдельные локусы, то есть HLA класса I, класса II и класса III. Антигены гистосовместимости класса I (HLA-A, B и C) экспрессируются на всех видах клетки, антигены гистосовместимости класса II (HLA-DP, DQ и DR) - на антигенпрезентирующих клетках (В-клетки, макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса и эндотелий капилляров). Антигены гистосовместимости унаследованы от обоих родителей, как гаплотипы МНС. Они состоят из 5-8 экзонов и имеют длину от 4 до 17 кб [2].

Трансплантация почки является одним из хорошо зарекомендованных методов выбора лечения для отдельных пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Наблюдается улучшение качества жизни реципиента при одновременном снижении смертности по сравнению с длительным диализом [3-4].

Цель исследования. Провести анализ данных литературы по роли лейкоцитарных антител при трансплантации органов.

Стратегия поиска. В процессе поиска литературы использованы следующие поисковые системы: Pubmed, Web of Science Core Collection, Cyberleninka, Google Scholar по ключевым словам. Временной период был обозначен 1994-2021 годами. Всего было найдено 55 литературных источников, из которых для анализа были отобраны 41. Критерии включения: глубина поиска составила 27 лет (с 1994 по 2021 годы), оригинальные полнотекстовые научные статьи, обзоры литературы, систематические обзоры. Критерии исключения: публикации, не имеющие доказательной базы, резюме материалов (докладов, тезисов и газетные статьи, сборники конференции и публикации низкого методологического качества).

Результаты и обсуждение. При трансплантации органов результаты критически зависят от степени совместимости антигенов лейкоцитов человека (HLA) донора и реципиента. Хотя при приживлении пересаженной ткани играет ключевую роль клеточный иммунный ответ, но и влияние антител также является важным при механизмах отторжения трансплантата [5].

Сенсибилизация к HLA антигенам является наличием у потенциального реципиента антител против молекул HLA выбранного донора. Воздействие чужеродного HLA антигенов может вызвать выработку HLA-направленных антител. Аллоантитела распознают антигенные эпитопы, отображаемые молекулой HLA на трансплантированном аллотрансплантате, и способствуют повреждению трансплантата. Существует четкая связь между предыдущим воздействием чужеродного HLA антигена и возникновением высокой степени панель-реактивных антител (PRA) [6].

Процент PRA оценивает вероятность положительного перекрестного совпадения с потенциальными донорами, а пациенты с большим количеством предварительно сформированных донор-специфических антител (DSA) имеют самую высокую вероятность потери трансплантата [7].

Образование специфических антител к HLA может произойти из-за перенесенных трансплантаций, переливания компонентов крови или после беременностей. Эти аллоантитела могут быть направлены против молекул HLA I и II классов и могут различаться по титру, аффинности, изотипу иммуноглобулина и специфичности. Каждая молекула HLA экспрессирует высокополиморфный частный эпитоп (ы) и ряд общедоступных детерминант, которые представляют эпитопы, общие для более чем одной молекулы HLA. Аллоантитела обладают специфичностью против частных или публичных эпитопов [8].

Тестирование пациентов после трансплантации на наличие антител к HLA антигенам показывает, что антитела появляются до повышения уровня креатинина в сыворотке, и последующую потерю трансплантата. Существующая сильная связь между выработкой HLA-антител после трансплантации и потерей трансплантата демонстрирует важность мониторинга антител после трансплантационного периода [9]. Практически у 24% реципиентов после трансплантации развивается *de novo* HLA-DSA, которые приводят к отторжению трансплантата [10]. Ретрансплантация показала более сильную продукцию антител, чем первое воздействие трансплантации, и увеличивает риск ранней потери трансплантата. После удаления поврежденного почечного аллотрансплантата у реципиентов наблюдалось наличие антител до 70% [11].

Сенсибилизация при беременности оказывает существенное влияние на развитие антител HLA класса I и класса II. Наблюдалась высокая распространенность панели реактивных антител у пациенток с предыдущей беременностью, чем после трансплантации и переливания крови [12].

Исследования показали, что риск значительного увеличения количества донор-специфических антител был наибольшим, когда антитела изначально стимулировались беременностью, чем антигены трансплантата. Кроме того, выработка HLA-антител повышается с увеличением количества беременностей [13].

Тромбоциты экспрессируют на своей поверхности HLA антигены, и использование HLA-совместимой дозы тромбоцитов или компонентов крови с низким содержанием лейкоцитов снижают риск сенсибилизации к HLA антигенам [14]. Большая часть антигенной нагрузки в единице крови присутствует в лимфоцитах, которые экспрессируются в количестве от 10^5 до 2×10^5 молекул HLA класса I. Тромбоциты богаты молекулами HLA, но их обычно удаляют из доз эритроцитов. Моноциты также экспрессируют антигены HLA класса II ($1-2 \times 10^4$ молекулы антитело–фикоэритрин/моноцит). Профилактика сенсибилизации требует активных усилий для предотвращения переливания крови. Доказано, что использование HLA-подобранной крови или иммуносупрессия в отдельных ситуациях во время переливания может снизить сенсибилизацию даже у пациентов, ранее подвергавшихся воздействию аллоантигенов [15]. Наблюдалась высокая выработка антител у детей в возрасте до 20 лет, у которых динамика была в 4-5 раз выше, чем у взрослых пациентов [16]. Кроме того, пациентам, которые стали сенсибилизированными в результате протокольных переливаний после снижения уровня антител, были успешно трансплантированы почки умершего донора. Низкая иммуногенность переливаний крови подтверждается недавними исследованиями с участием доноров крови мужского пола и женского пола без родов в анамнезе. Результаты демонстрируют степень сенсибилизации 1,7% у доноров, которым ранее делали переливания крови, и 1,0% у тех, кому до этого не переливали кровь [14].

Экспрессируемые на поверхности донорских клеток молекулы HLA вызывают антигенный стимул, распознаваемый иммунной системой реципиента, который запускает отторжение трансплантата [17]. Иммунный ответ на отторжение аллотрансплантата происходит за счет врожденного и приобретенного иммунитета. Врожденная иммунная система срабатывает на ранней стадии ответа, распознавая молекулы, происходящие от хозяина, которые запускаются в результате повреждения тканей. Молекулярные паттерны, связанные с воспалительным повреждением, факторы, индуцируемые гипоксией, молекулы адгезии, дисфункция эндотелия почечных сосудов, хемокины, цитокины и Toll-подобные рецепторы участвуют в активации и рекрутировании иммунных клеток в поврежденные почки. Иммунные клетки как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, такие как нейтрофилы, дендритные клетки, макрофаги и лимфоциты, вносят вклад в патогенез почечного повреждения [18].

Воспалительные события, инициированные хемокинами и молекулами клеточной адгезии, играют важную роль не только в миграции лейкоцитов в трансплантат, но также в облегчении движения дендритных клеток и T-клеток между лимфатическими узлами и трансплантатами [19].

T-клетки имеют решающее значение для отторжения трансплантата из-за взаимодействий TCR-MHC и в основном ответственны за хроническое

отторжение большинства тканей. Т-лимфоциты могут напрямую распознавать чужеродные молекулы HLA и отвечать на них. Впоследствии, Т-клетки и клетки врожденного иммунитета действуют синергетически, отторгая аллотрансплантат [19]. Toll-подобные рецепторы и системы комплемента являются хорошо изученными компонентами врожденного иммунитета, которые играют центральную роль в повреждении трансплантата [20].

Комплемент активируется классическим, лектиновым и альтернативным путями. Классический путь активации комплемента имеет отношение к опосредованному антителами отторжению. Лектиновый путь инициируется связывающими маннозу белками, которые связываются с углеводными остатками на патогенной поверхности или молекулами IgA и IgM. Альтернативный путь запускается прямым связыванием C3b с активирующей поверхностью. Классический путь запускается связыванием C1q (C1q) с молекулами иммунного надзора, которые прикреплены к целевой последовательности (например, иммуноглобулину), С-реактивному белку (CRP) и амилоидному белку сыворотки (SAP). Действие антител на эндотелий почечного аллотрансплантата может быть подтверждено окрашиванием C4d почечной биопсии, которое является маркером циркулирующих антител, фиксирующих активацию комплемента [21].

Способность фиксировать комплемент можно оценивать по связыванию C1q с антителами HLA, присутствующими в сыворотке. В нескольких исследованиях C1q-положительный DSA ассоциировался с опосредованным антителами отторжением при трансплантации почек по сравнению с антителами, идентифицированными только с помощью IgG. Способность фиксировать комплемент актуальна, в том числе при остром отторжении. Сверхострое отторжение - это преимущественно опосредованное комплементом тяжелое повреждение аллотрансплантата, которое происходит в течение нескольких часов после трансплантации. Это вызвано высоким титром ранее существовавших антител к HLA или не-HLA у пресенсибилизированных пациентов. Однако, частота сверхострого отторжения снижается, благодаря улучшенным методам обнаружения DSA и протоколам десенсибилизации [22].

Более того, возможный механизм опосредованного антителами хронического отторжения трансплантата был разработан в исследованиях *in vitro*, где было показано, что человеческие эндотелиальные и гладкомышечные клетки могут стимулироваться HLA-антителами для пролиферации [23].

Опосредованное антителами отторжение (AMR-antibody-mediated rejection) определяется как отторжение аллотрансплантата, вызванное антителами реципиента, направленными против донор-специфичных молекул HLA. Хотя механизм, с помощью которого антитела HLA I способствуют воспалению и пролиферации, был выявлен

экспериментальными моделями, патогенез антител HLA II менее определен. Антитела к HLA II часто сопровождают хроническое отторжение почечных трансплантатов [22]. Антитела могут вырабатываться против эпитопов антигена, которые отличаются от себя всего на одну аминокислоту [24]. Существующие ранее антитела или развитие антител *de novo* после трансплантации стали биомаркером потери трансплантата AMR. Антитела HLA являются факторами риска острейшего, острого и хронического отторжения аллотрансплантата [25].

Обнаружение анти-HLA антитела класса I и класса II являются важным этапом обследования потенциального реципиента. Внедрение новых высокочувствительных технологий, таких как твердофазные технологии (иммуоферментный анализ), оказали огромное влияние на распределение органов и стратегии иммуномодуляции [26].

Исследования показывают, что 92% пациентов, у которых развилось хроническое отторжение, имели DSA до отказа трансплантата, вызванного хроническим отторжением, по сравнению с 61% пациентов, у которых не было хронического отторжения. Было обнаружено, что пациенты, у которых развилось хроническое отторжение, имели значительно более высокие значения интенсивности флуоресценции (MFI) DSA по сравнению с группой сравнения [27].

AMR часто наблюдались у пациентов с положительным кросс-матч реакцией на всех уровнях интенсивности флуоресценции (MFI) донор специфических антител, хотя явное увеличение AMR было замечено с общим MFI 10000. В других исследованиях сообщается об эффекте выживаемости трансплантата при MFI 1500, а третьи на 3000 MFI [28-29].

Удаление мешающих факторов при обработке сыворотки с ДТТ может значительно увеличить MFI на представляющих микросферах Люминекса. Были случаи, когда микросферы, представляющие донорские A2 антигены, показывали отрицательный результат до обработки сыворотки с ДТТ и положительный результат после ее обработки, демонстрируя MFI 20000 [30].

Специфичность HLA-антител может быть определена с использованием одно-антигенных микросфер Люминекса, которые состоят из флуоресцентных микросфер, конъюгированных с отдельными рекомбинантными молекулами HLA класса I и класса II.

Недавние исследования показали, что посттрансплантационный фиксирующий комплемент DSA (обнаруживаемый по связыванию C1q в анализе SAB- single antigen bead) может представлять больший риск для аллотрансплантатов, чем не связывающийся с комплементом DSA.

Результаты исследования с участием 1016 пациентов с комплемент-связывающими донор-специфическими анти-HLA-антителами после трансплантации демонстрируют низкий 5-летний показатель выживаемости трансплантата (54%) в сравнении с пациентами с некомплемент-

связывающими донор-специфическими анти-HLA-антителами (93%) и с пациентами без донорских специфических антител к HLA (94%) [31]. Однако другое исследование показало, что C1q + DSA с большей вероятностью имеет DQ-специфичность, также связано с 30% снижением 5-летней выживаемости [32]. Для связывания комплемента антитела должны быть изотопом IgG1/3 и иметь достаточно высокий титр. Количество антител (оцененное, хотя и несовершенно, MFI) является основным предиктором положительности C1q и исходов [33].

Группа исследователей из Мексики, исследуя образцы сыворотки взятых до трансплантации, имеющих DSA антитела, обнаружили в сыворотке подклассы IgG (20,7%) и способность фиксации к комплементу (C3d-позитивность, 12,2%), и это наблюдалось у пациентов с предыдущей трансплантацией почки, у которых C3d-позитивность достигла почти 90% [34].

В исследовании сообщается, что HLA-DQ-антитела являются наиболее часто встречающимися *de novo* DSA среди посттрансплантатов. Таким образом, существует положительная корреляция между наличием донор-специфических антител HLA-DQ и повышенным риском отторжения трансплантата [35-36]. Эффект анти-HLA-DQ-DSA связан с наличием большого количества полиморфных эпитопов, экспрессируемых на α - и β -цепях [37]. Несовпадения HLA-DQ связаны с острым отторжением независимо от несовпадений HLA-A, B и DR. Острое отторжение трансплантата было значительно хуже, когда антитела HLA-DQ были объединены с антителами, не относящимися к DQ, по сравнению с одним HLA-DQ или без антител. Была выявлена значительная связь между несовпадением HLA-DQ и острым отторжением среди пациентов, которым были введены несовпадающие по HLA-DR почки [38]. Это подразумевает наличие повышенной иммуногенности локусов HLA-DQ и продукцию *de novo* анти-HLA-DQ-DSA, связанную с существованием несовпадающего HLA-DR. Более того, исследование показало, что C1q с большей вероятностью имеет специфичность DQ-DSA и связан с 30% снижением выживаемости трансплантата до достижения 5-летнего возраста. Поэтому при трансплантации почки следует учитывать антигены HLA-DQ донора и реципиента [39].

Есть отчеты, которые показали, что у пациентов с высокими уровнями специфичных для донора HLA-DR антителами перед трансплантацией развивалось острое отторжение в отсутствие других донор-специфичных аллоантител HLA. Следовательно, важно учитывать несовпадения эпитопов HLA-DR, чтобы отслеживать их влияние на отторжение трансплантата [40-41].

Выводы. Учитывая роль HLA антител при трансплантации солидных органов, необходимо не только определить процент панель реактивных антител, но и их специфичность по локусам DQ и DR. При наличии антител,

обязательным должен быть определение их специфичности к донорским антигенам (DSA). Для этого следует HLA-типировать донора по локусам HLA-A*,B*,C*,DRB1*, DQ*, DP*. Кроме того, необходимо разделить комплемент связывающие и несвязывающие антитела. Немаловажным является правильный выбор метода исследования антител. Учитывая, что самым чувствительным методом на сегодня является технология микросфер (Люминекс), следует применить SAB (single antigen bead) для диагностики DSA с установлением порогового значения положительной реакции интенсивности флуоресценции для конкретной лаборатории.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Работа проведена в рамках научного проекта по грантовому финансированию Министерства образования и науки Республики Казахстан AP09260122.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Mahdi B.M. A glow of HLA typing in organ transplantation // *Clin Transl Med.* – 2013. – №2 (1). – S. 6.
- 2 Ehrenberg P.K., Geretz A., Baldwin K.M. et al. High-throughput multiplex HLA genotyping by next-generation sequencing using multi-locus individual tagging // *BMC Genomics.* – 2014. – №15 (1). – S. 864.
- 3 Barlow A.D. Kidney transplantation // *Surgery.* – 2017. – №35 (7). – S. 378–384.
- 4 van Walraven C., Austin P.C., Knoll G. Predicting potential survival benefit of renal transplantation in patients with chronic kidney disease // *CMAJ.* – 2010. – №182 (7). – S. 666-672.
- 5 Alelign T., Ahmed M.M., Bobosha K. et al. Kidney Transplantation: The Challenge of Human Leukocyte Antigen and Its Therapeutic Strategies // *J Immunol Res.* – 2018. – №1. – S. 598.
- 6 Guichard-Romero A., Marino-Vazquez L.A., Castelan N. et al. Impact of pretransplant exposure to allosensitization factors generating HLA antibodies in the Luminex era // *Transpl Immunol.* – 2016. – №38. – S. 33-39.
- 7 Kumbala D., Zhang R. Essential concept of transplant immunology for clinical practice // *World J Transplant.* – 2013. – №3 (4). – S.113-118.
- 8 Iniotaki-Theodoraki A. The role of HLA class I and class II antibodies in renal transplantation // *Nephrol Dial Transplant.* – 2001. – №16 (6). – S. 150-152.
- 9 Mao Q., Terasaki P.I., Cai J. et al. Extremely high association between appearance of HLA antibodies and failure of kidney grafts in a five-year longitudinal study // *Am J Transplant.* – 2007. – №7 (4). – S. 864-871.
- 10 Everly M.J. Incidence and hazards of alloantibodies in renal transplantation // *Clinical Transplants.* – 2013. – №1. – S. 313–317.
- 11 Scornik J.C., Kriesche H.U. Human leukocyte antigen sensitization after transplant loss: timing of antibody detection and implications for prevention // *Hum Immunol.* – 2011. – №72 (5). – S. 398-401.

- 12 Akgul S.U., Ciftci H.S., Temurhan S. et al. Association between HLA antibodies and different sensitization events in renal transplant candidates // *Transplant Proc.* – 2017. – №49 (3). – S. 425-429.
- 13 Higgins R., Lowe D., Daga S. et al. Pregnancy-induced HLA antibodies respond more vigorously after renal transplantation than antibodies induced by prior transplantation // *Hum Immunol.* – 2015. – №76 (8). – S. 546-52.
- 14 Triulzi D.J., Kleinman S., Kakaiya R.M. et al. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy // *Transfusion.* – 2009. – №49 (9). – S. 1825-1835.
- 15 Scornik J.C., Meier-Kriesche H.U. Blood transfusions in organ transplant patients: mechanisms of sensitization and implications for prevention // *Am J Transplant.* – 2011. №11(9). – S. 1785-91.
- 16 Scornik J.C., Pfaff W.W., Howard R.J. et al. Increased antibody responsiveness to blood transfusions in pediatric patients // *Transplantation.* – 1994. – №58. – S. 1361–1365.
- 17 Ayala-Garcia M.A., Gonzalez Y.B., Lopez-Flores A.L. et al. The major histocompatibility complex in transplantation // *Journal of Transplantation.* – 2012. – №1. – S.1-7.
- 18 Jang H.R., Rabb H. Immune cells in experimental acute kidney injury // *Nat Rev Nephrol.* – 2015. – №11 (2). – S. 88-101.
- 19 Le-Moine A., Goldman M., Abramowicz D. Multiple pathways to allograft rejection // *Transplantation.* – 2002. – №73 (9). – S. 1373–1381.
- 20 Farrar C.A., Kupiec-Weglinski J.W., Sacks S.H. The innate immune system and transplantation // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* – 2013. – №3 (10). – S.25-37.
- 21 Alelign B., Tilahun A., Momina B. et al. Kidney Transplantation: The Challenge of Human Leukocyte Antigen and Its Therapeutic Strategies // *Journal of Immunology. – Research.* – 2018. – №5. – S. 1-18.
- 22 Valenzuela N.M., Reed E.F. Antibodies in transplantation: the effects of HLA and non-HLA antibody binding and mechanisms of injury // *Methods Mol Biol.* – 2013. – №1034. – 41-70.
- 23 Bian H., Harris P.E., Mulder A. et al. Anti-HLA antibody ligation to HLA class I molecules expressed by endothelial cells stimulates tyrosine phosphorylation, inositol phosphate generation, and proliferation // *Hum Immunol.* – 1997. – №53 (1). – S. 90-97.
- 24 Hickey M.J., Valenzuela N.M., Reed EF. Alloantibody Generation and Effector Function Following Sensitization to Human Leukocyte Antigen // *Front. Immunol.* – 2016. – №7. – S. 30.
- 25 Agrawal S., Singh A.K., Shar R.K. Immune mechanisms involved in solid organ transplantation // *Indian Journal Nephrology.* – 2002. – №12. – S. 92–102.
- 26 Lobashevsky A. L. Methodological aspects of anti-human leukocyte antigen antibody analysis in solid organ transplantation // *World Journal of Transplantation.* – 2014. – №4 (3). – S. 153–167.
- 27 O'Leary J.G., Kaneku H., Susskind B.M. et al. High mean fluorescence intensity donor-specific anti-HLA antibodies associated with chronic rejection Postliver transplant // *Am J Transplant.* – 2011. – № 11(9). – S. 1868-1876.
- 28 Caro-Oleas J.L., Gonzalez-Escribano M.F., Gonzalez-Roncero F.M. et al. Clinical relevance of HLA donor-specific antibodies detected by single antigen assay in kidney transplantation // *Nephrol Dial Transplant.* – 2012. – №27. – S. 1231–1238.
- 29 Lefaucheur C., Loupy A., Hill G.S. et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation // *J.Am Soc Nephrol.* – 2010. – №21. – S. 1398–1406.
- 30 Konvalinka A., Tinckam K. Utility of HLA Antibody Testing in Kidney Transplantation

- // J Am Soc Nephrol. – 2015. – №26 (7). – S. 1489-502.
- 31 Loupy A., Lefaucheur C., Vernerey D. et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival // N Engl J Med. – 2013. – №369 (13). – S. 1215-26.
- 32 Freitas M.C., Rebellato L.M., Ozawa M. et al. The role of immunoglobulin-G subclasses and C1q in de novo HLA-DQ donor-specific antibody kidney transplantation outcomes // Transplantation. – 2013. – № 95(9). – S.1113-1119.
- 33 Sutherland S.M., Chen G., Sequeira F.A. et al. Complement-fixing donor-specific antibodies identified by a novel C1q assay are associated with allograft loss // Pediatr Transplant. – 2012. – №16 (1). –S. 12-17.
- 34 Casillas-Abundis A., Alberu J., Morales-Buenrostro L.E. et al. History of a previous renal transplant as the most important event for C3d positive HLA antibodies and IgG subclass identification // Rev Mex Traspl. – 2020. – №9 (3). S. 109-119.
- 35 DeVos J. M., Gaber A. O., Knight R. J. et al. Donor-specific HLA-DQ antibodies may contribute to poor graft outcome after renal transplantation // Kidney International. – 2012. – №82 (5). – S. 598–604.
- 36 Walsh R.C., Brailey P., Girnita A. et al. Early and late acute antibody-mediated rejection differ immunologically and in response to proteasome inhibition // Transplantation. – 2011. – №91 (11). – S.1218–1226.
- 37 Deng C.T., El-Awar N., Ozawa M. et al. Human leukocyte antigen class II DQ alpha and beta epitopes identified from sera of kidney allograft recipients // Transplantation. –2008. – №86 (3). – S. 452–459.
- 38 Lim W. H., Chapman J. R., Coates P. T. et al. HLA-DQ mismatches and rejection in kidney transplant recipients // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2016. – №11 (5). – S. 875–883.
- 39 Freitas M.C., Rebellato L.M., Ozawa M. et al. The role of immunoglobulin-G subclasses and C1q in de novo HLA-DQ donor-specific antibody kidney transplantation outcomes // Transplantation. –2013. – №95 (9). – S. 1113–1119.
- 40 Jolly E.C., Key T., Rasheed H. et al. Preformed donor HLA-DP-specific antibodies mediate acute and chronic antibody-mediated rejection following renal transplantation // Am J Transplant. – 2012. №12 (10). – S. 2845-2848.
- 41 Song S.H., Park B. G., Lee J. et al. Successful kidney transplantation after desensitization in a patient with positive flow crossmatching and donor-specific anti-HLA-DP antibody // Medicine. –2016. – №95 (32). – S.452.

Поступил в редакцию 31.10.2022.

Принято к публикации 14.12.2022.

Сведения об авторах

Турганбекова А.А., руководитель лаборатории иммунологического типирования тканей, РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» МЗ РК, dr.aida@mail.ru, ORCID 0000-0002-1514-5910







Абдрахманова С.А., Председатель Правления, РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» МЗ РК, a.saniya@mail.ru, ORCID 0000-0003-0782-1795

Жанзакова Ж.Ж., руководитель отделения иммунологического сопровождения органной трансплантации, РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» МЗ РК, zhanzakova_zh@mail.ru, ORCID 0000-0003-4080-7389

Пархоменко И.А., заведующая отделением иммунологического сопровождения гемопоэтических стволовых клеток, РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» МЗ РК, svoboda_irina@mail.ru. ORCID 0000-0001-5863-7408

Жангазиева К.Х., заведующая отделением менеджмента научных исследований, РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» МЗ РК, zhangazieva@mail.ru. ORCID 0000-0002-2005-006X

@Саусакова С.Б., и.о. заведующей отдела Регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток и развития трансплантации, РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» МЗ РК, saussakova.s@gmail.com. ORCID 0000-0003-0394-5117

А.А. ТУРГАНБЕКОВА , С.А. АБДРАХМАНОВА , Ж.Ж.
ЖАНЗАКОВА , И.А. ПАРХОМЕНКО ,
К.Х. ЖАНГАЗИЕВА , С.Б. САУСАКОВА 

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Трансфузиология ғылыми-өндірістік орталығы, Астана

АҒЗАЛАРДЫ ТРАНСПЛАНТАЦИЯЛАУДАҒЫ ЛЕЙКОЦИТТІК АНТИДЕНЕЛЕРДІҢ РӨЛІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Түйіндеме: Мақалада ағзаларды трансплантациялаудағы лейкоциттік антиденелердің рөлі туралы әдеби дереккөздердің деректерін талдау нәтижелері келтірілген. Трансплантация кезінде адаптивті иммунитет трансплантацияланған тінге негізгі жауап болып саналады, онда донорлық жасушалардың бетінде көрсетілген негізгі гистосәйкестік кешенінің молекулалары болып табылатын адамның ақ қан жасушаларының антигендері маңызды рөл атқарады.

Қатты мүшелерді трансплантациялаудағы HLA антиденелерінің рөлін ескере отырып, реактивті антиденелер панелінің пайызын ғана емес, сонымен қатар олардың DQ және DP локустарына ерекшелігін анықтау қажет. Егер антиденелер болса, олардың донорлық антигендерге (DSA) ерекшелігі міндетті түрде анықталуы керек. Сондықтан донорды HLA-A*, B*, C*, drb1*, DQ*, DP* локустары бойынша теру керек. Сонымен қатар, комплемент байланыстыратын және байланыспайтын антиденелерді бөлу өте маңызды. Антиденелерді дұрыс зерттеу әдісін таңдау да маңызды. Бүгінгі таңда ең сезімтал әдіс микросфера технологиясы (Luminex) екенін ескере отырып, DSA диагностикасы үшін белгілі бір зертхана үшін флуоресценция қарқындылығының оң реакциясының кеуек мәнін анықтайтын бір антигендік түйіршікті пайдалану керек.

Түйін сөздер: ағзаларды трансплантациялау, лейкоциттік антиденелер, гистосәйкестік, бүйрек трансплантациясы, десенсибилизация.

A.A. TURGANBEKOVA , S.A. ABDRAKHMANOVA ,
ZH.Z. ZHANZAKOVA , I.A. PARKHOMENKO ,
K.KH. ZHANGAZIEVA , S.B. SAUSSAKOVA 

Scientific-Production Center of Transfusiology, Astana

THE ROLE OF LEUKOCYTE ANTIBODIES IN ORGAN TRANSPLANTATION. LITERATURE REVIEW

Abstract: Organ and tissue transplantation is one of the main methods of treating organ insufficiency. In transplants, adaptive immunity is considered to be the main response to the transplanted tissue, in which human leukocyte antigens, which are molecules of the basic histocompatibility complex, expressed on the surface of donor cells, play an important role. We aimed to analyze the literature data on the role of leukocyte antibodies in organ transplantation.

Considering the role of HLA antibodies in solid organ transplantation, it is necessary not only to determine the percentage of reactive antibody panel, but also their specificity to the DQ and DP loci. In the presence of antibodies, it should be mandatory to determine their specificity to donor antigens (DSA). Consequently, the donor should be typed by HLA loci-A*,B*,C*,DRB1*, DQ*, DP*. Additionally, it is vital to separate complement binding and non-binding antibodies. It is also important to choose the right method of antibody research. Given that the most sensitive method today is the microsphere technology (Luminex), Single antigen bead should be used to diagnose DSA with the establishment of a pore value of a positive fluorescence intensity reaction for a specific laboratory.

Key words: organ transplantation, leukocyte antibodies, histocompatibility, kidney transplantation, sensitization.

МАЗМҰНЫ

БАЙЗОЛДАҰЛЫ Т. Ұстаздық еткен жалықпас (профессор Есболған Тегісбайұлы Тегісбаевтың 90 жылдық мерей тойына арналады)	1
АБДУЛЛАЕВА Г.М., САҒАТБАЕВА Н.А., ҮМБЕТОВА Л.Ж., БАТЫРХАНОВ Ш.К., ЖҰМАНБАЕВА К.Р., АБИРОВА А.Ч., ҚАЛЖАНОВ Ж.Р., ТУРГИМБЕКОВА Н.Ж., САЙРАНҚЫЗЫ С. Медициналық білім берудің модульдік жүйесін алдын-ала бағалау: студенттердің сауалнамасы (орыс тілінде)	4
ӘЛБАЕВА Ғ.Ә., ЫСҚАҚОВА С.А., АЛМАҒАМБЕТОВА Ғ.И., ӨТЕУЛИЕВА Д.З., КЕНЖИНА Н. Қ., МҰХАМБЕТЖАНОВА Ә.С., ІРМЕНОВ Қ.М. Оралдағы геронтологиялық науқастардың Каплан-майер бойынша танымдық бұзылуларға байланысты сақталуы (орыс тілінде)	21
ДЖАКСЫБАЕВА И.С., БОРАНБАЕВА Р.З., АБДРАХМАНОВА С.Т., МАЙТБАСОВА Р.С., ИШУОВА П.К., БАЕШЕВА Д.А., МАЛТАБАРОВА Н.А., КАТАРБАЕВ А.К., УМЕШЕВА К.А., МАРШАЛКИНА Т.В., МАНЖУОВА Л.Н., АБДИЛОВА Г.К., АЛИМХАНОВА Г.Н., АНОХИНА С.Г., ЕРЖАНОВА Г.Е., БУЛАБАЕВА Г.Е., ЖАНУЗАКОВА Н.Т. Қазақстан республикасындағы балалар мен жасөспірімдерде SARS-COV-2-ке байланысты дамыған көпжүйелі қабыну синдромы (орыс тілінде)	32
НАЛИБАЕВ А.Ш., КАЛИАКБАРОВА М.Ж. Балалар кардиохирургиялық науқастардағы операциядан кейінгі ағымға гипергликемияның әсерін бағалау (орыс тілінде)	46
САМАРИНА С.В., ПОМОГАЕВА А.П., САГАН Е.В., ЗГЕРСКАЯ Т.В. Диарея синдромы – ішек дисфункциясының көрсеткіші ретінде: диагностика жүргізудегі қиындықтар (ағылшын тілінде)	54
ТАНАБАЕВА Ш.Б., АЛМАБАЕВ Ы.А., АХМАД Н.С., ФАЗЫЛОВ Т.Р., КУАНДЫКОВ Е.К., ФАХРАДИЕВ И.Р. Экстрабауырлық порталдық гипертензияны модельдеу әдісі (эксперименттік зерттеу) (орыс тілінде)	63
УРАЗ Ф. Б., ҚОЖАНОВА Қ. Қ., ҚАДЫРБАЕВА Г. М., ҚҰРМАНАЛИЕВА Ш. М. Үшкіржемісті жиде (<i>Elaeagnus oxycarpa L.</i>) Өсімдік шикізатының технологиялық параметрлерін зерттеу	72
УРСТЕМОВА К.К., БОЖБАНБАЕВА Н.С. Жаңа туған нәрестеде туа біткен ерекше этиологиялы пневмония жағдайы (практикадан клиникалық жағдай) (орыс тілінде)	81
ХАМИТОВА А.Е., БЕРИЛЛО Д.А. Пиперидин және морфолин гидразидтерінің жаңа туындыларының фармакокинетикалық параметрлері мен уыттылығын <i>in silico</i> бағалау (орыс тілінде)	90
ШОЛУЛАР	113
А.А.БАЯХМЕТОВА, А.Н.ПРИМБАЕВА Ұзақ алынбайтын ортодонтиялық емдеу кезінде ересектердегі кіреукенің ошақты деминерализациясы (шолу мақаласы) (орыс тілінде)	114
ЖАНАСПАЕВ Т.М., МУХАМЕТЖАНОВ Х.М., ЖАНАСПАЕВА Г.А. Ішкі сынықтарды емдеудегі шешілмеген аспектілер мен жетістіктер (орыс тілінде)	122
ІҢҚӨРБЕКОВ М.Ж., ГЛУШКОВА Н.Е., ҚҰЛМАҒАНБЕТОВ М., БАЙЫРХАНОВА А.О., БАЗАРБЕКОВА Г.С. Катарактасы бар науқастарға офтальмологиялық көмек көрсетуді ұйымдастыруды	

оңтайландыру (орыс тілінде)	141
ҚАЗБЕКОВ А.Б., ТАЖИН Қ.Б., ӘБІЛМӘЖІНОВ М.Т., БЕКАРИСОВ О.С., БӘТПЕН А.Н.	155
Кеуде қуысының шұңқыр тәрізді деформациясы. Этиологиясы, диагностикасы, хирургиялық емі, асқынулары (орыс тілінде)	
КЕНЖЕБЕКОВА Р.Т., КАЧИЕВА З.С., АБЕТОВА А.А., РАСПОПОВА Н. И., АХМЕТОВА Ж.Н., ТОЛЕГЕНКЫЗЫ А., БИСМИЛДИНА Г.С., САЛИМБЕКОВА С.К., ТИЛЕУЛЕС Ж.Б., ТУРАРОВА Д.Б., РАХИТОВА Н.А., САЛИЕВ Т.М.	
Шизофренияның патофизиологиясы және молекулалық генетикалық триггерлері (орыс тілінде)	169
НАГАСБЕКОВ М.С., БАЙМАХАНОВ Ж.Б., КАНИЕВ Ш.А., ЧОРМАНОВ А.Т., БАЙМАХАНОВ Б.Б.	
Бауыр эхинококкозын мини – инвазивті раіг әдісімен емдеу (орыс тілінде)	181
НУРПИСОВА Т. Т., ТАЙЖАНОВА Д. Ж., КУЛЬМЫРЗАЕВА Н. К.	
Өкпелік артериялық гипертензияның дамуындағы генетикалық және молекулалық факторлар (орыс тілінде)	193
ТУРГАНБЕКОВА А.А., АБДРАХМАНОВА С.А., ЖАНЗАКОВА Ж.Ж., ПАРХОМЕНКО И.А., ЖАНГАЗИЕВА К.Х., САУСАКОВА С.Б.	
Ағзаларды трансплантациялаудағы лейкоциттік антиденелердің рөлі. Әдебиетке шолу (орыс тілінде)	203
Қазақша мазмұны	215
Ағылшынша мазмұны	217

CONTENT

BAIZOLDAULI T The teacher is tireless (dedicated to the 90th anniversary of Professor Esbolgan Tegisbayuly Tegisbayev) (in Kazakh)	1
ABDULLAYEVA G.M., SAGATBAYEVA N.A., UMBETOVA L.ZH., BATYRKHANOV SH.K. , ZHUMANBAYEVA K.R. , ABIROVA A.CH., KALZHANOV ZH.R. , TURGIMBEKOVA N.ZH. , SAIRANKYZY S. Preliminary evaluation of the modular medical education system: student survey (in Russian)	4
G.A. ALIBAYEVA, S.A. ISKAKOVA, G.I.ALMAGAMBETOVA, D.Z.UTEULIEVA, N.K.KENZHINA, A.S.MUKHAMBETZHANOVA, K.M.IRMENOV Kaplan-mayer survival rate of gerontological patients depending on cognitive impairment in Uralsk (in Russian)	21
JAXYBAYEVA I.S., BORANBAYEVA R.Z., ABDRAKHMANOVA S.T., MAITBASSOVA R.S., ISHUOVA P.K., BAYESHEVA D.A., MALTABAROVA N.A., KATARBAYEV A.K., UMESHEVA K.A., MARSHALKINA T.V., MANZHUOVA L.N., ABDILOVA G.K., ALIMKHANOVA G.N., ANOKHINA S.G., YERZHANOVA G.K., BULABAEVA G.E., ZHANUZAKOVA N.T. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-COV-2 in children and adolescents in the Republic of Kazakhstan (in Russian)	32
NALIBAEV A.SH., KALIAKBAROVA M.ZH. Evaluation of the effect of hyperglycemia on the postoperative course in patients with cardiac surgery in pediatrics (in Russian)	46
SAMARINA S.V., POMOGAEVA A.P., SAGAN E.V., ZGERSKAYA T.V. Diarrhea syndrome as an indicator of bowel dysfunction: difficulties in diagnosis	54
TANABAYEVA Sh.B., ALMABAYEV Y.A., AKHMAD N.S., FAZYLOV T.R., KUANDYKOV E.K., FAKHRADIYEV I.R. Method of modeling extrahepatic portal hypertension (experimental study) (in Russian)	63
URAZ F.B., KOZHANOVA K.K., KADYRBAEVA G.M., KURMANALIEVA SH.M. The study of the technological parameters of plant raw materials of the <i>Elaeagnus oxycarpa</i> L. (in Kazakh)	72
URSTEMOVA K.K., BOZHBANBAYEVA N.S. A case of congenital pneumonia of a specific etiology in a newborn child (clinical case from practice) (in Russian)	81
KHAMITOVA A.E., BERILLO D.A. <i>In silico</i> evaluation of pharmacokinetic and toxicity parameters of new piperidine and morpholine hydrazide derivatives (in Russian)	90
REVIEWS	113
A.A.BAYAKHMETOVA, A.N.PRIMBAEVA Focal enamel demineralization in adults with prolonged non-removable orthodontic treatment (review article) (in Russian)	114
ZHANASPAYEV T.M., MUHAMETZHANOV H.M., ZHANASPAYEVA G.A. Unresolved aspects and achievements in the treatment of intra-articular calcaneus fractures (in Russian)	122
INKARBKOV M.ZH., GLUSHKOVA N.E., KULMAGANBETOV M., BAIYRKHANOVA A.O., BAZARBKOV G.S. Optimization of the organization of ophthalmological care for patients with cataracts:	

review (in Russian)	141
KAZBEKOV A.B., TAZHIN K.B., ABILMAZHINOV M.T., BEKARISOV O.S., BATPEN A.N.	
Funnel-shaped deformation of the chest. Etiology, diagnosis, surgical treatment, complications (in Russian)	155
KENZHEBEKOVA R.T., KACHIYEVA Z.S., ABETOVA A.A., RASPOPOVA N.I., AKHMETOVA ZH.N., TOLEGENKYZY A., BISMILDINA G.S., SALIMBEKOVA S.K., TILEULES ZH.B., TURAROVA D.B., RAKHITOVA N.A., SALIEV T.M.	
Pathophysiology and molecular genetic triggers of schizophrenia (in Russian)	169
NAGASBEKOV M.S., BAIMAKHANOV ZH.B., KANIYEV SH.A., CHORMANOV A.T., BAIMAKHANOV B.B.	
Treatment of echinococcosis of the liver by the mini – invasive method pair (in Russian)	181
NURPISSOVA T.T., TAIZHANOVA D.ZH., KULMYRZAEVA N.K.	
Genetic and molecular factors in the development of pulmonary arterial hypertension (in Russian)	193
TURGANBEKOVA A.A., ABDRAKHMANOVA S.A., ZHANZAKOVA ZH.Z., PARKHOMENKO I.A., ZHANGAZIEVA K.KH., SAUSSAKOVA S.B.	
The role of leukocyte antibodies in organ transplantation. Literature review (in Russian)	203
Content in Kazakh	215
Content in English	217

Компьютерная верстка /Компьютер нұсқасы Курманбаева И.А.

Утвержден к публикации / Жариялауға мақұлданды 09.01.2023

Рекомендован Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования
Министерства науки и высшего образования РК / Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары
білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті
ұсынған