

ТЕОРИЯЛЫҚ ЖӘНЕ КЛИНИКАЛЫҚ МЕДИЦИНАНЫҢ ӨЗЕКТІ МӘСЕЛЕЛЕРІ



АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

ACTUAL PROBLEMS OF THEORETICAL
AND CLINICAL MEDICINE



ТЕОРИЯЛЫҚ ЖӘНЕ КЛИНИКАЛЫҚ МЕДИЦИНАНЫҢ ӨЗЕКТІ МӘСЕЛЕЛЕРІ

№4 (42), 2023

Журнал туралы

«Теориялық және клиникалық медицинаның өзекті мәселелері» журналы 2012 жылдан бастап жарық көріп келеді.

Журнал Қазақстан Республикасы Ақпарат және қоғамдық даму министрлігінің Ақпарат комитетінде тіркелген. Тіркеу туралы куәлік №12178 – Ж 29.12.2011 ж.

«Теориялық және клиникалық медицинаның өзекті мәселелері» журналы - клиникалық медицина мен қоғамдық денсаулыққа байланысты бастапқы зерттеулердің нәтижелерін, әдеби шолуларды, практикадан алынған жағдайларды жариялайтын рецензияланған пәнаралық ғылыми-практикалық журнал. Қолжазбалардың авторлары және басылымның негізгі оқырмандық аудиториясы - денсаулық сақтау саласының мамандары, практик дәрігерлер, ҒО, ҒЗИ ғылыми қызметкерлері және Қазақстан, ТМД және алыс шетел ЖЖОКБҰ-ның педагогикалық қызметкерлері, медицина және қоғамдық денсаулық саласындағы докторанттар мен магистранттар.

Тақырыптық бағыт – медициналық білім, денсаулық сақтауды ұйымдастыру, медициналық ғылым және клиникалық практика.

Бас редактор

Джайнакбаев Нурлан Темирбекович
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Бас редактордың орынбасары

Сейдалиев Арыстан Оskarович
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Редакциялық кеңес

Ботабекова Турсунгуль Копжасаровна
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Бенетис Римантас
м.ғ.д., профессор
Литва, Каунас

Редакциялық алқа

Батыралиев Талантбек Абдуллаевич
м.ғ.д., профессор
Түркия, Стамбул

Першуков Игорь Викторович
м.ғ.д., профессор
Ресей, Воронеж

Жумадилов Агзам Шаймарданович
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Астана

Алчинбаев Мирзакарим Каримович
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Беркинбаев Салим Фахатович
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Локшин Вячеслав Нотанович
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Маринкин Игорь Олегович
м.ғ.д., профессор
Ресей, Новосибирск

Загулова Диана Владимировна
Психология докторы, доцент
Латвия, Рига

Муминов Талгат Аширович
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Баттакова Жамиля Еркиновна
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Шарипов Камалидин Орынбаев
б.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Попков Владимир Михайлович
м.ғ.д., профессор
Ресей, Саратов

Дерябин Павел Николаевич
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Омаров Ануар Абдиманатович
м.ғ.к.
Қазақстан, Алматы

Рахимов Кайролла Дюсенбаевич
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Дмитровский Андрей Михайлович
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Есентаева Сурия Ертугыровна
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Искакова Марьям Козыбаевна
м.ғ.к.
Қазақстан, Алматы

Маншарипова Алмагуль Тулеуовна
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Нугманова Айгуль Маратовна
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Миербеков Ергали Маматович
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Занды мекен - жайы

050004, Қазақстан, Алматы қ., Төреқұлова қ., 71

Байланысу телефоны: +7 (727) 250-67-81

e-mail: journal@medkrmu.kz

Веб-сайт: <https://kazrosmedjournal.krmu.edu.kz>

Құрылтайшы: «Қазақстан-Ресей медициналық университеті»

Тіркелу туралы куәлігі: №12178 – Ж, 29.12.2011 ж.

Таралымы: тоқсан сайын, жылына 4 рет.



**ЖУРНАЛ
КАЗАХСТАНСКО-РОССИЙСКОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

№4 (42), 2023

О Журнале

Журнал «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» издается с 2012г. Его учредителем выступает «Казakhstanско-Российский медицинский университет».

Журнал зарегистрирован в Комитете информации Министерства информации и общественного развития Республики Казахстан. Свидетельство о регистрации №12178 – Ж от 29.12.2011 г.

Журнал «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» - рецензируемый междисциплинарный научно - практический журнал, который публикует результаты оригинальных исследований, литературные обзоры, случаи из практики, связанные с клинической медициной и общественным здоровьем. Авторами рукописей и основной читательской аудиторией издания являются специалисты здравоохранения, практикующие врачи, научные работники НЦ, НИИ и педагогические работники ОВПО из Казахстана, стран СНГ и дальнего зарубежья, докторанты и магистранты в области медицины и общественного здоровья.

Тематическое направление – медицинское образование, организация здравоохранения, медицинская наука и клиническая практика.

Главный редактор

Джайнакбаев Нурлан Темирбекович
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Заместитель главного редактора

Сейдалин Арыстан Оскарович
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Редакционный совет

Ботабекова Турсунгуль Копжасаровна
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Бенетис Римантас
д.м.н., профессор
Литва, Каунас

Редакционная коллегия

Батыралиев Талантбек Абдуллаевич
д.м.н., профессор
Турция, Стамбул

Першуков Игорь Викторович
д.м.н., профессор
Россия, Воронеж

Жумадилов Агзам Шаймарданович
д.м.н., профессор
Казахстан, Астана

Дерябин Павел Николаевич
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Алчинбаев Мирзакарим Каримович
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Омаров Ануар Абдиманатович
к.м.н.
Казахстан, Алматы

Беркинбаев Салим Фахатович
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Рахимов Кайролла Дюсенбаевич
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Локшин Вячеслав Нотанович
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Дмитровский Андрей Михайлович
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Маринкин Игорь Олегович
д.м.н., профессор
Россия, Новосибирск

Есентаева Сурия Ертугировна
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Загулова Диана Владимировна
Доктор психологии, доцент
Латвия, Рига

Искакова Марьям Козыбаевна
к.м.н.
Казахстан, Алматы

Муминов Талгат Аширович
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Маншарипова Алмагуль Тулеуовна
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Баттакова Жамиля Еркиновна
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Нугманова Айгуль Маратовна
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Шарипов Камалидин Орынбаевич
д.б.н., профессор
Казахстан, Алматы

Миербеков Ергали Маматович
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Попков Владимир Михайлович
д.м.н., профессор
Россия, Саратов

Юридический адрес

050004, Казахстан, г. Алматы, ул. Торекулова, 71

Контактный телефон: +7 (727) 250-67-81

e-mail: journal@medkrmu.kz

Веб-сайт: <https://kazrosmedjournal.krmu.edu.kz>

Учредитель: НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет»

Свидетельство о регистрации: №12178 – Ж от 29.12.2011 г.

Периодичность: ежеквартально, 4 раза в год.



**THE JOURNAL
KAZAKH-RUSSIAN MEDICAL
UNIVERSITY**

ACTUAL PROBLEMS OF THEORETICAL AND CLINICAL MEDICINE

№4 (42), 2023

About The Journal

The Journal «Actual problems of Theoretical and Clinical Medicine» has been published since 2012. Its founder is the Kazakh-Russian Medical University.

The journal is registered with the Information Committee of the Ministry of Information and Public Development of the Republic of Kazakhstan. Certificate of registration № 12178 - J dated 29.12.2011.

The journal «Actual problems of Theoretical and Clinical Medicine» is a peer-reviewed interdisciplinary scientific and practical journal that publishes the results of original research, literary reviews, cases from practice related to clinical medicine and public health. The authors of the manuscripts and the main readership of the publication are healthcare professionals, practitioners, researchers of scientific research centers, research institutes and teaching staff of OHPE Kazakhstan, CIS countries and far abroad, doctoral students and undergraduates in the field of medicine and public health.

The thematic area is medical education, healthcare organization, medical science and clinical practice.

Chief editor

Jainakbayev Nurlan Temirbekovich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Deputy Editor in Chief

Seidalin Arystan Oskarovich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Editorial board

Botabekova Tursungul Kobzhasarovna
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Benetis, Rimantas
Doctor of medical science, Professor
Lithuania, Kaunas

Editorial staff

Batyrallyev Talantbek Abdullayevich
Doctor of medical science, Professor
Turkey, Istanbul

Pershukov Igor Viktorovich
Russia, Voronezh
Doctor of medical science, Professor

Zhumadilov Agzam Shaimardanovich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Astana

Deryabin Pavel Nikolaevich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Alchinbayev Mirzakarim Karimovich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Omarov Anuar Abdimanapovich
Candidate of Medical Sciences
Kazakhstan, Almaty

Berkinbayev Salim Fakhatovich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Rakhimov Kairolla Dyusenbaevich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Lokshin Vyacheslav Natanovich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Dmitrovsky Andrey Mikhailovich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Marinkin Igor Olegovich
Doctor of medical science, Professor
Russia, Novosibirsk

Esentayeva Surya Ertugyrova
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Zagulova Diana Vladimirovna
Doctor of psychology, Associate Professor
Latvia, Riga

Iskakova Maryam Kozybayeva
Candidate of Medical Sciences
Kazakhstan, Almaty

Muminov Talgat Ashirovich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Mansharipova Almagul Tuleuovna
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Battakova, Zhamilya Erkinovna
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Nugmanova Aigul Maratovna
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Sharipov Kamalidin Orynbayevich
Doctor of Biological Sciences, Professor
Kazakhstan, Almaty

Mierbekov Ergali Mamatovich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Popkov Vladimir Mikhailovich
Doctor of medical science, Professor
Russia, Saratov

Legal address

050004, Kazakhstan, Almaty, Torekulova str., 71

Contact phone number: +7 (727) 250-67-81

e-mail: journal@medkrmu.kz

Website: <https://kazrosmedjournal.krmu.edu.kz>

Founder: NEI «Kazakh-Russian Medical University»

Certificate of registration: №.12178 - Zh dated 29.12.2011.

Frequency: quarterly, 4 times a year.



МАЗМҰНЫ

БІРТУМА ЗЕРТТЕУЛЕР

Аденокарцинома мен өкпенің жалпақ жасушалы қатерлі ісігінде жасушалардың өсуі мен бөлінуіне жауапты гендердің мутациялары
С. А. Еркемова, Б. Т. Жанатаев, Е. С. Серик 10

Artemisia schrenkiana leded өсімдігі сығындысының қабынуға қарсы әсерін зерттеу
А. Ыдырыс, С. Срайыл, Н. Б. Еркенова 20

КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Гийен-Барре синдромы: клиникалық жағдай
К. З. Шамсиддинова, Д. Н. Мажит,
М. М. Лепесова, М. А. Кажасбаева 28

Дәріге төзімді туберкулезбен ауыратын науқаста клофазиминге ауыр токсикодерманың клиникалық жағдайы
С. Ж. Бектасов 36

Ауыз қуысының шырышты қабығының эрозиялық-ойық жаралы қыналары
М. К. Исакова, М. Ж. Рахимбаева 46

Қазақстандағы гибриді «мұздатылған піл діні» әдісін қолданып, аорталық диссекцияны хирургиялық емдеудің алғашқы тәжірибесі
О. А. Серкиз, К. С. Алтенов, Д. А. Антикеев,
М. А. Райханов, А. Б. Альбазаров 53

ӘДЕБИ ШОЛУЛАР

Мегаполистегі нәрестелердің критикалық жағдайларының нозологиялық құрылымы
Г. С. Бердиярова, Е. А. Ким, С. М. Жұмабай,
Ш. З. Рахмедиев, Б. М. Алдияров, Д. В. Давлетова 67

Мегаполистегі нәрестелердің критикалық жағдайларының Қиындықтар мен мүмкіндіктерді ашу: оңтүстік азиядағы цифрлық денсаулықты зерттеу бастамаларына COVID-19 әсерін талдау
И. О. Полубоярцев, Н. Т. Джайнакбаев,
Н. Н. Рахальская 74



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Мутации генов, ответственных за рост и деление клеток при аденокарциноме и плоскоклеточном раке легкого
С. А. Ермакова, Б. Т. Жанатаев, Е. С. Серик 10

- Изучение противовоспалительного действия экстракта растения *Artemisia schrenkiana* ledeb
А. Ыдырыс, С. Срайыл, Н. Б. Еркенова 20

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Синдром Гийена-Барре: клинический случай
К. З. Шамсиддинова, Д. Н. Мажит,
М. М. Лепесова, М. А. Кажасбаева 28

- Клинический случай тяжелой токсикодермии на клофазимин у пациента с лекарственно-устойчивым туберкулезом
С. Ж. Бектасов 36

- Эрозивно-язвенный плоский лишай слизистой оболочки рта
М. К. Исакова, М. Ж. Рахимбаева 46

- Первый опыт хирургического лечения расслоения аорты гибридным способом «Замороженный хобот слона» в Казахстане
О. А. Серкиз, К. С. Алтенов, Д. А. Антикеев,
М. А. Райханов, А. Б. Альбазаров 53

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Нозологическая структура критических состояний у новорожденных мегаполиса
Г. С. Бердиярова, Е. А. Ким, С. М. Жұмабай,
Ш. З. Рахмединов, Б. М. Алдияров, Д. В. Давлетова 67

- Раскрытие проблем и возможностей: анализ воздействия covid-19 на исследовательские инициативы в области цифрового здравоохранения в Южной Азии
И. О. Полубоярцев, Н. Т. Джайнакбаев,
Н. Н. Рахальская 74



CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

Mutations of genes responsible for the growth and division of cells in adenocarcinoma and squamous cell lung cancer
S. A. Yermekova, B. T. Zhanataev, E. S. Serik 10

Study of the anti-inflammatory effect of *Artemisia schrenkiana* ledeb. Plant extract
A. Ydyrys, S. Srayil, N. B. Erkenova 20

CLINICAL CASE

Guillain-Barre syndrome: clinical case
K. Z. Shamsiddinova, D. N. Mazhit, M. M. Lepesova, M. A. Kazhaubaeva 28

Clinical case of severe toxicoderma to clofazimine in a patient with drug-resistant tuberculosis
S. Zh. Bektasov 36

Erosive-ulcerative form of oral lichen
M. K. Iskakova, M. J. Rakhimbayeva 46

The first experience of surgical treatment of aortic dissection using the hybrid «Frozen elephant trunk» method in Kazakhstan
O. A. Serkiz, K. S. Altenov, D. A. Antikeev, I. V. Glovatskaya, M. A. Raikhanov, A. B. Albazarov 53

REVIEWS

Nosological structure of critical states in newborn of megapolis
G. S. Berdijarova, Y. A. Kim, S. M. Zhumabaj, Sh. Z. Rahmedinov, B. M. Aldijarov, D. V. Davletova 67

Unveiling challenges and opportunities: examining COVID-19's effects on digital health research initiatives in South Asia
I. O. Poluboiartsev, N. T. Jainakbayev, N. N. Rakhalskaya 74

МУТАЦИИ ГЕНОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА РОСТ И ДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ И ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

С. А. Ермакова^{1*}, Б. Т. Жанатаев¹, Е. С. Серик²

¹НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

² Каспийский университет, Казахстан, Алматы

*Корреспондирующий автор

Аннотация

P53 (который кодирует белок p53) является одним из наиболее часто мутирующих генов при всех раковых заболеваниях человека. Распространенные миссенс-мутации p53 отменяют его опухоль-подавляющую функцию и приводят к развитию рака GOF.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись образцы плоскоклеточного рака, аденокарцином легких и прилегающих здоровых тканей, взятые из послеоперационного материала у онкологических больных. Методы включали полимеразную цепную реакцию фрагментов гена p53 и HRAS, а также комплементарных ДНК (с-DNA) копий мРНК p53, p21Waf1, MDM2 и анализа мутаций с помощью эндонуклеаз EcoR1 и Pst1 по наличию сайтов рестрикции.

Результаты. Анализировали наличие мутаций после амплификации фрагментов генов p53 и HRAS, а также мРНК p53, p21Waf1 и MDM2 в раковых и прилегающих тканях в 100 образцах опухолевых и нормальных прилегающих тканях. Половина образцов плоскоклеточного рака и аденокарциномы легких не содержали продуктов экспрессии генов p53 или p21Waf1. Мутации выявлены в 100 % и 85 % образцов плоскоклеточного рака в 12 и 61 кодонах гена HRAS и в 75 % и 50 % образцов аденокарциномы легких, соответственно.

Заключение. Мутации, обнаруженные в большинстве образцов плоскоклеточного рака и аденокарциномы легких, позволяют с помощью таких тестов диагностировать заболевание, прогнозировать его тяжесть и эффективность целевой терапии.

Ключевые слова: мутации гена, аденокарцинома легких, плоскоклеточный рак, GOF – приобретение другой функции, прилегающая нормальная ткань.

Введение

TP53 (который кодирует белок p53) является одним из наиболее часто мутировавших генов при всех раковых заболеваниях человека. Распространенные миссенс-мутации в p53 отменяют его опухоль-подавляющую функцию (далее – GOF gain-of-function) и приводят к развитию рака GOF. Zhu et al. [1] показали, что мутации p53 связываются с генами-регуляторами хроматина, включая метилтрансферазы MLL1, MLL2 и ацетилтрансферазу MOZ. Анализ Атласа генома рака показывает специфическую активацию MLL1, MLL2 и MOZ в опухолях с p53 GOF, но не в опухолях дикого типа p53 или нулевым p53-null [1].

Пролиферация раковых клеток заметно снижается за счет генетического нокдауна MLL1 или фармакологического ингибирования комплекса метилтрансферазы MLL1. Недавние исследования ряда авторов [2-5] показали, что трансактивация p21 (ингибитора циклин-зависимой киназы 1A) тесно связана с рекрутированием транскрипционных кофакторов в p53 чувствительных элементах (p53ПЭ) в его промоторной области. Фермент ремоделирования хроматина человека INO80 может быть рекрутирован в p53RE промотора p21 и отрицательно регулирует p21 [2]. Интересно, что высокая экспрессия p21 наблюдалась в большинстве морфологически измененных клеток, что позволя-

ет предположить, что отрицательная регуляция p21 комплексом INO80 может быть вовлечена в поддержание процесса клеточного цикла и стабильности хромосомы. Белок-белковое взаимодействие между p53 и его отрицательным регулятором MDM2 представляет собой одно из наиболее важных и интенсивно изучаемых белок-белковых взаимодействий, участвующих в профилактике рака. Это взаимодействие основано на конформации и жестко регулируется на нескольких уровнях. Разработаны молекулы с кокристаллической структурой, которые ингибируют взаимодействие p53-MDM2 / X. Ингибирование этого взаимодействия p53 дикого типа стало важной мишенью в онкологии для восстановления противоопухолевой активности p53, который называют хранителем нашего генома [6]. Несколько классов малых молекул были идентифицированы как мощные, селективные и эффективные ингибиторы p53-MDM2 / X взаимодействий, и многие кокристаллические структуры были идентифицированы с этим белком [7]. Мы изучили мутации генов-супрессоров опухолевого роста, таких как p53, p21 WAF1 и MDM2, а также генов, участвующих в контроле деления клеток, таких как HRAS ГТФ-азы, которые контролируют один из основных способов активации гена роста клеток и могут быть использованы для прогнозирования тяжести заболевания и эффективности таргетной терапии.

Материал и методы

Объектом исследования явилось 200 (n = 5 серий x 40 образцов) образцов плоскоклеточного рака и аденокарциномы легкого и 200 (n = 5 серий x 40 образцов) образцов прилежающих здоровых тканей, взятых из послеоперационного материала. ДНК была выделена с использованием наборов геномной ДНК Bioline ISOLATE II.

Фрагменты экзон-интронов 5-6 и 7-9 гена p53 и участки гена HRAS, содержащие кодоны 12 и 61, амплифицировали методом полимеразной цепной реакции (далее – ПЦР) в присутствии праймеров, специфичных для этих участков, и отбирали с помощью программы «ПРАЙМЕР». Полимеразную цепную реакцию с обратной транскриптазой (далее – ОТ-ПЦР) проводили с использованием набора реагентов AmpliSens REVERTA-L-100 согласно инструкции производителя. Для этого к 10 мкл реакци-

онной смеси, содержащей гексануклеотидные праймеры, элюент РНК, дезоксинуклеотидтрифосфаты, ингибитор рибонуклеазы и 200 ЕД обратной транскриптазы, добавляли 10 мкл экстрагированной РНК (ЕС2.7.7.49). Полученную смесь инкубировали в течение 30 мин при 37°C. Затем синтезированную первую цепь кДНК вводили в смесь для копирования (амплификации) фрагментов ДНК в ПЦР.

ПЦР проводили с использованием термоциклера Hybaid Omn-E следующим образом: один цикл при 95°C в течение 5 мин, 30 последующих циклов при 94°C в течение 20 с, при 55-56°C в течение 20 с и при 72°C в течение 40 с, завершаясь одним циклом при 72°C в течение 5 мин. Реакционная смесь (25 мкл) содержала 30 нг каждого праймера, 0,5 мкМ каждого дезоксинуклеотидтрифосфата, 5 мкл ДНК или кДНК, 2,5 ЕД Tag-полимеразы (ЕС2.7.7.7) и 5 мкл 10-кратного буфера для ПЦР. Продукты ПЦР были обнаружены путем включения бромида этидия после электрофореза в 1,5-2,0 % агарозные гели в УФ-трансиллюминаторе.

На втором этапе проводили сайт-специфический эндонуклеолиз продуктов ПЦР фрагментов ДНК и кДНК с использованием рестрикционных ферментов EcoR1 и Pst1 (EU 3.1.21.4). Рестрикцию проводили в инкубационной среде, содержащей 5 мкл ПЦР-продукта, 1,25 мкл Н-буфера из набора рестрикционного фермента, одну единицу рестрикционного фермента в 1 мкл. Общий объем пробы был доведен водой до 12,5 мкл. Образцы инкубировали при 37°C в течение 1 ч, затем охлаждали во льду и диспергировали электрофорезом в 2 % агарозном геле, окрашивали бромидом этидия и анализировали интенсивность люминисценции в ультрафиолетовом свете с помощью программного обеспечения «гель-анализ».

Данное наблюдательное исследование проводилось в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации 1964 года с поправками и требованиями локального этического комитета Казахского института онкологии и радиологии (No ЛЭК-II/2008–01-007 в Реестре этических комитетов Казахстана). Для обработки экспериментальных результатов, определения коэффициента корреляции Пирсона, расчета t-критерия Стьюдента и уровня значимости P использовался Microsoft Excel. Объяснение ме-

тогда расчета доступно в виде онлайн-ового до-
полнительного материала (таблица 1, 2).

Результаты

В аденокарциноме легкого фрагменты гена p53, содержащие экзон-интроны 5-6 и 7-9, обнаружены во всех исследованных опухолевых и прилегающих тканях (n = 5 серий x 20 образцов). P21WAF1 мРНК и p53 мРНК не вы-

являлись в 50 % опухолей и 25 % прилегающих тканей. МРНК MDM2 экспрессировалась в 75 % опухолей и только в 25 % прилегающих тканей. Критерий $t > 2$, $R_{xy} > 0,8$ соответствовал вероятности безошибочного прогноза $p > 95,5$ %. Эти различия во всех образцах, содержащих мРНК, указывали на клеточный полиморфизм как в раковых, так и в соседних тканях (таблица 1).

Таблица 1. Наличие продуктов ПЦР фрагментов гена p53 и мРНК, контролирующих пролиферацию клеток, в образцах аденокарциномы легкого (X) и прилегающих к ней тканях (Y)

Серии образцов	Экзон-интрон 5-6		мРНК, pWAF1		мРНК, MDM2		мРНК, p53		Экзон-интрон 7-9	
	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y
1	20	20	14	19	19	9	15	19	20	20
2	20	20	11	17	17	7	11	14	20	20
3	20	20	8	12	12	4	6	12	20	20
4	20	20	10	13	11	2	8	16	20	20
5	20	20	7	14	16	3	10	14	20	20
Mav	20	20	10	15	15	5	10	15	20	20
rxyd	Нет отличий		0.845402793		0.834440867		0.808053408		Нет отличий	
td	Нет отличий		2.741434646		2.622574067		2.37577257		Нет отличий	

Источник: составлено авторами

M_{av} - средние значения $M_x = \sum x/n$ и $M_y = \sum y/n$ наличия продуктов ПЦР в группах, t -критерий > 2 и $g_{xy} > 0,8$ соответствуют вероятности безошибочного прогноза различий между сравниваемыми группами. Значения $p > 95,5$ %.

ПЦР-продукт гена p53 в экзон-интронном 5-6 и 7-9 участках встречался в образцах плоскоклеточного рака значительно реже, чем в соседних прилегающих здоровых тканях (таблица 2).

Таблица 2. Наличие продуктов ПЦР фрагментов гена p53 и мРНК генов контроля клеточной пролиферации в образцах плоскоклеточного рака легких (X) и прилегающих тканей (Y)

Серии образцов	Экзон-интронные фрагменты гена p53 5-6		мРНК, pWAF1		мРНК, MDM2		p53, мРНК		эксон-интронные фрагменты гена p53 7-9	
	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y
1	15	19	14	7	19.7	16.4	15	9	16	20
2	8	17	11	4	17.4	15	13	8	13	19.75
3	9	15	8	5	13.5	10	8	4	8	19.2
4	11	16	10	3	14	6.6	11	5.6	13	20
5	14	19	7	1	18.7	12	10	2	10	19.8
Mav	11.4	17.2	10	4	16.66	12	11.4	5.72	12	19.75
rxyd	0.806559133		0.775671752		0.8306044		0.858641109		0.828740916	
td	2.363179084		2.128704008		2.583488549		2.901435841		2.564935856	

Источник: составлено авторами

M_{av} - средние значения $M_x = \sum x/n$ и $M_y = \sum y/n$ наличия продуктов ПЦР в группах, t -критерий > 2 и $g_{xy} > 0,8$ соответствуют

вероятности безошибочного прогноза различий между сравниваемыми группами. Значения $p > 95,5$ %.

Как видно из таблицы 2 продукты ПЦР мРНК p21WAF1 и p53 отсутствовали в 50 % плоскоклеточного рака легких и значительной части прилегающих тканей. Продукт ПЦР мРНК MDM2 был обнаружен в 16-17 из каждых 20 образцов плоскоклеточного рака и 12 из 20 образцов прилегающих тканей.

Обработка рестрикционными ферментами снижала количество образцов плоскоклеточного рака, содержащих фрагменты p53 с 5-6 и 7-9 экзонами-интронами, а также количество образцов прилегающих тканей, содержащих

эти ПЦР продукты. Обработка образцов плоскоклеточного рака EcoR1 и Pst1 рестриктазами полностью удаляла мРНК p53 и MDM2 и продукты ПЦР HRAS12 и уменьшила количество образцов, содержащих такие продукты в прилегающих здоровых тканях. Однако обработка рестриктазами не снижала количество образцов плоскоклеточного рака и прилегающих здоровых тканей, содержащих продукты ПЦР HRAS61 и мРНК p21WAF1, которое и без того было низким (таблица 3).

Таблица 3. Наличие ПЦР-продуктов фрагментов генов p53, HRAS и мРНК генов контроля пролиферации клеток в образцах аденокарциномы, плоскоклеточного рака и в прилегающих к ним тканях легких

Фрагмент гена, мРНК	АДК, %		ПТ, %		ПКР, %		ПТ, %		мутаций в образцах, после обработки рестриктазами, %	
	a	b	a	b	a	b	a	b	АДК/ПТ	ПКР/ПТ
p53 (exon-intron 5-6)	100	50	100	100	57	28.50	86	57.20	50/100*	28,50/57,20*
p53 (exon-intron 7-9)	100	100	100	100	60	40	100	100	100/100	40/100
p53 mRNA	50	25	75	75	57	0	28.50	14.30	25/75	0/14.3
HRAS codon 12	75	25	75	75	71.50	0	71.4	56.60	25/75	0/56,60
HRAS codon 61	50	50	60	60	15	15	33.30	33.30	50/60	15/33,30
p21WAF1 mRNA	50	25	75	75	50	50	20	20	25/75	50/20
MDM2 mRNA	75	75	25	25	83.50	0	60	40	75/25	0/40

Примечание:

a – % от ПЦР-продукта до рестрикции;

b – % продукта ПЦР после рестрикции;

*АДК-ПТ, ПКР-ПТ – пропорции мутаций в образцах опухолей и прилегающих тканей, обработанных ферментами.

Источник: составлено авторами

Как видно из таблицы 3 рестрикционные ферменты разрушили мРНК продукта ОТ-ПЦР p53 и p21WAF1, повысив уровень выявленных мутаций при аденокарциноме легкого до 75 %, но не разрушали продукт ОТ-ПЦР мРНК MDM2 в аденокарциноме легкого (далее – АДК) и в прилегающих здоровых тканях (далее – ПТ). Рестрикционные ферменты EcoR1 и Pst1 разрушали ПЦР-продукты мРНК p53 и MDM2 во всех образцах плоскоклеточного рака легкого и в части образцов прилегающих тканей, что указывало на появление последовательностей, распознаваемых этими рестрикционными ферментами. Мутации в мРНК HRAS12, p53 и MDM2 были обнаружены в 100 % образцов плоскоклеточного рака легкого и в 43,4 %, 85,7 % и 60 %

образцов прилегающих тканей, соответственно.

Мутации в HRAS12, в мРНК p53, и p21WAF1, были обнаружены в 75 % случаев аденокарциномы легкого и в 25 % прилегающих тканей. Мутации HRAS61 присутствовали в 50 % случаев аденокарциномы легкого и 40 % прилегающих тканей, в 85 % случаев плоскоклеточного рака легкого и 66,7 % прилегающих тканей (таблица 3). Такая положительная корреляция между мутациями мРНК HRAS12 и p53 в раковых и прилегающих тканях указывала на взаимодействие между мутантными продуктами p53 и HRAS12. Мутации HRAS12 были обнаружены в 100 % образцов плоскоклеточного рака легкого по сравнению с 43 % в соседних тканях. Последовательности, специфичные для

этих ферментов рестрикции, были обнаружены во фрагментах HRAS61 при плоскоклеточном раке, аденокарциноме легкого или в прилегающих тканях.

Обсуждение

Возможные различия в спектре мутаций при плоскоклеточном раке легкого, аденокарциноме легких и прилегающих тканей могут определять рост и метастазирование этих опухолей. Таким образом, мутации в ДНК-связывающем домене в экзон-интроне 5-6 p53 ингибируют транскрипционную функцию как в раковых, так и в соседних тканях, независимо от гистологического типа опухоли. Это нарушает регуляцию экспрессии p53-зависимых генов, таких как p21WAF1 и MDM2. Hras, Kras, Nras являются важными факторами канцерогенеза. Однако опухоли с мутациями Ras часто демонстрируют потерю соответствующего аллеля дикого типа, что позволяет предположить, что протоонкогенные формы Ras могут ингибировать канцерогенез. Делеция одного аллеля Hras резко снижает количество папиллом кожи при мутациях Hras, поэтому Hras является основной мишенью мутации в этих опухолях. Тем не менее, частота развития рака кожи очень похожа, поэтому Hras дикого типа, вероятно, действует как супрессор прогрессирования папилломы до инвазивных плоскоклеточных карцином [8]. В нашем исследовании плоскоклеточный рак легкого ассоциировался с повреждением гена p53 в экзонах 5-6 и 7-9, а аденокарцинома легкого ассоциировалась с повреждением гена p53 в экзон-интронной области 5-6. Мутаций во втором участке гена p53 в экзонах 7-9 при аденокарциноме легкого и тканях, прилегающих к плоскоклеточному раку легкого или аденокарциноме легкого, не обнаружено. Несмотря на это, подавление экспрессии генов p21WAF1 и p53 было обнаружено в 50 % случаев аденокарциномы и плоскоклеточного рака легких и в 70-80 % прилегающих тканей. Обнаруженное повреждение гена p53 и отсутствие экспрессии p53 и p21Waf1 в 50 % образцов аденокарциномы легкого и плоскоклеточного рака легкого нарушили скорость роста, дифференцировки и апоптоза клетки.

Мутации гена Ras наблюдаются более чем в 30 % всех случаев рака. Они чаще встречаются при некоторых трудно поддающихся лечению злокачественных новообразованиях,

таких как более 90 % случаев рака поджелудочной железы, а также рака легких и толстой кишки. Белки Ras (N-RAS, H-Ras, K-Ras) действуют как молекулярные переключатели. При активации они связывают ГТФ, чтобы инициировать каскад сигнальных событий, которые контролируют важные клеточные процессы, такие как пролиферация и деление. Мутации гена RAS были идентифицированы в кодонах 12, 13, 59 и 61, причем мутации наиболее распространены в кодонах 12 и 61. При НМРЛ примечательная мутация обнаруживается в первой позиции кодона 12 гена K-ras (нуклеотидная последовательность дикого типа GGT). Гуанин (G) преимущественно заменяется тимин (T) (G-T – «трансверсия»), который является «горячей точкой» мутации гена ras. При раке легких мутации H-ras или N-ras возникают только в исключительных случаях. В целом, при аденокарциноме легкого мутации ras встречаются на 15-60 % чаще, чем при плоскоклеточном раке легкого. Мутации Ras также обнаруживаются при большинстве крупноклеточных карцином [9]. KRAS является наиболее часто мутирующим геном у людей. Несмотря на его непосредственное участие в злокачественных новообразованиях и интенсивные усилия по его изучению, прямое ингибирование KRAS фармакологическими ингибиторами по-прежнему остается сложной задачей.

РНК-индуцированный нокдаун с использованием миРНК против мутантных аллелей KRAS предлагает многообещающий инструмент для селективного терапевтического сайленсинга при KRAS мутантном раке легкого. Однако основным узким местом для клинического применения является отсутствие эффективных биосовместимых систем-носителей миРНК. Наночастицы BSA загруженные мутант-специфической миРНК, являются перспективным терапевтическим подходом к KRAS-мутантному раку. Поглощение наночастиц, клеточное распределение нуклеиновых кислот, цитотоксичность и нокдаун генов, которые могут влиять на признаки рака, неконтролируемую пролиферацию и миграцию, оценивали в мутантных клетках клеточной линии аденокарциномы легкого KRAS G12S A459 [10].

Рак легких является самым болезненным и смертельным заболеванием среди других

видов рака. Существует несколько стандартных методов лечения рака легких, таких как хирургия, иммунотерапия, лучевая терапия и химиотерапия. Например, РНК-интерференция в сочетании с традиционной терапией может заставить замолчать гены, участвующие в лекарственной устойчивости. Такие гены могут мотивировать ингибирование апоптоза, способствовать эпителиально-мезенхимальному переходу и репарации ДНК.

Эти гены могут быть вовлечены во внутриклеточные сигнальные пути, такие как JAK / STAT, RAS / RAF / MEK, PI3K / AKT, NICD, В-катенин / TCF / LEF. В качестве подходящих мишеней также можно рассматривать стимулирующие рецепторы, включая IGFR, EGFR, FGFR, VEGFR, CXCR4, MET, INTEGRINS, NOTCH1 и FRIZZLED [11].

При аденокарциноме легкого основными целевыми путями являются пути EGFR, PI3K/AKT/mTOR, RAS-MAPK и NTRK/ROS1 [11-16]. Многие препараты, нацеленные на эти пути, были разработаны и показали клиническую пользу [12]. Однако, хотя таргетная терапия НМРЛ обеспечивает контроль над заболеванием, опухоли неизбежно развивают лекарственную устойчивость. Таким образом, различия в мутациях при аденокарциноме легкого и плоскоклеточном раке легкого могут определять гистологические и морфологические особенности этих опухолей. Знание этих различий может помочь разработать адекватные подходы к диагностике и лечению аденокарциномы легкого и плоскоклеточного рака легкого.

Выводы

Обнаруженное повреждение гена p53 и отсутствие экспрессии p53 и p21Waf1 в 50 % образцов аденокарциномы легкого и плоскоклеточного рака легкого нарушили скорость роста, дифференцировки и апоптоза клеток. Возможные различия в спектре мутаций при плоскоклеточном раке легкого, аденокарциноме легкого и в прилегающих тканях могут определять рост и метастазирование этих опухолей. Таким образом, мутации в ДНК-связывающем домене в экзон-интроне 5-6 p53 угнетают транскрипционную функцию как в раковых, так и в соседних тканях, независимо от гистологического типа опухоли. Это нарушает регуляцию экспрессии p53-зависимых генов, таких как p21WAF1 и

MDM2. Такая положительная корреляция между мутациями мРНК HRAS12 и p53 в раковых и прилегающих тканях указывает на взаимодействие между мутантными продуктами p53 и HRAS12. Таким образом, различия в мутациях при аденокарциноме легкого и плоскоклеточном раке легкого могут определять гистологические и морфологические особенности этих опухолей. Знание этих различий может помочь разработать адекватные подходы к диагностике и лечению аденокарциномы легкого и плоскоклеточного рака легкого. Отсутствие положительного эффекта таргетной терапии, скорее всего, связано с мутациями p53 в экзон-интронном участке 5-6 и HRAS12. Необходимо понять механизмы резистентности и разработать комбинированную терапию для улучшения результатов лечения. Достижения в области таргетной терапии за последнее десятилетие останавливают прогрессирование рака легких, одновременно улучшая выживаемость и качество жизни пациентов.

Мы обнаружили следующие особенности.

1) Фрагменты гена p53, состоящие из 5-6 и 7-9 экзонов-интронов были повреждены при плоскоклеточном раке легкого, а при аденокарциноме легкого повреждался только фрагмент, состоящий из 5-6 экзонов-интронов. Мутации гена p53 в 5-6 экзон-интронном фрагменте были обнаружены в 70 % образцов плоскоклеточного рака легкого и 50 % образцов аденокарциномы легкого, в 60 % образцов плоскоклеточного рака легкого выявили мутации также в 7-9 – экзон-интронном фрагменте.

2) Функционирование гена p53 было нарушено усеченными и мутантными мРНК, в 100% образцов плоскоклеточного рака легких и 85 % образцов прилегающих тканей, в 75 % аденокарцином легкого и в 25 % образцов прилегающих тканей.

3) Ферменты рестрикции EcoR1 и Pst1 разрушали мРНК продукта ОТ-ПЦР p53 и p21Waf1 и повысили уровень выявленных мутаций при аденокарциноме легкого до 75 %.

4) Обнаруженное повреждение гена p53 и отсутствие экспрессии p53 и p21Waf1 в 50 % образцов аденокарциномы легкого и плоскоклеточного рака легкого нарушили скорость роста, дифференцировки и апоптоза клеток.

5) Деструкция продуктов ПЦР мРНК p53 и МДМ2 рестрикционными ферментами EcoR1 и Pst1 во всех плоскоклеточных карциномах легких и части прилегающих тканей указывала на наличие последовательностей, распознаваемых этими рестрикционными ферментами. Рестрикционные ферменты не разрушали продукт ОТ-ПЦР МДМ2 при аденокарциноме легкого и в прилегающих к ней тканях.

6) Мутации в мРНК HRAS12, p53 и МДМ2 были обнаружены в 100 % образцов плоскоклеточного рака легких и в 43,4 %, 85,7 % и 60 % образцов прилегающих тканей, соответственно.

7) Мутации в HRAS12, мРНК p53 и p21WAF1 были обнаружены в 75 % образцов аденокарциномы легких и в 25 % образцов прилегающих тканей.

8) Мутации в HRAS61 присутствовали в 50 % образцов аденокарцином легкого, 40 % прилегающих тканей, 85 % образцов плоскоклеточного рака легкого и 66,7 % прилегающих тканей.

Список источников

1. Zhu J., Sammons M. A., Donahue G., Dou Z., Vedadi M., Getlik M., Barsyte-Lovejoy D., Alwar R., Katona B. W., Shilatifard A., Huang J., Hua X., Arrowsmith C. H., Berger S. L. Gain-of-function p53 mutants co-opt chromatin pathways to drive cancer growth // *Nature*. – 2015. – Vol. 525(7568). – P. 206-211. – DOI: 10.15252/embj.201899599.
2. Ding J., Yu C., Sui Y., Wang L., Yang Y., Wang F., Yao H., Xing F., Liu H., Li Y., Shah J. A., Cai Y., Jin J. The chromatin remodeling protein INO80 contributes to the removal of H2A.Z at the p53-binding site of the p21 gene in response to doxorubicin // *The FEBS Journal*. – 2018. – Vol. 285. – P. 3270-3285. – DOI: 10.1111/febs.14615.
3. Sui Y., Wu T., Li F., Wang F., Cai Y., Jin J. YY1 / BCCIP Coordinately Regulates P53-Responsive Element (p53RE)-Mediated Transactivation of p21 Waf1 / Cip1 // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20(9). – P. 2095. – DOI: 10.3390/ijms20092095.
4. Meliala ITS., Hosea R., Kasim V., Wu S. The biological implications of Yin Yang 1 in the hallmarks of cancer // *Theranostics*. – 2020. – Vol. 10(9). – P. 4183-4200. – DOI: 10.7150/thno.43481.
5. Cao L., Ding J., Dong L., Zhao J., Su J., Wang L., Sui Y., Zhao T., Wang F., Jin J. Negative Regulation of p21Waf1/Cip1 by Human INO80 Chromatin Remodeling Complex Is Implicated in Cell Cycle Phase G2/M Arrest and Abnormal Chromosome Stability // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10(9). – Article no. 0137411. – DOI: 10.1371/journal.pone.0137411.
6. Khoury K., Domling A. P53 Mdm2 Inhibitors // *Current Pharmaceutical Design*. – 2012. – Vol. 18(30). – P. 4668-4678. – DOI: 10.2174/138161212802651580/.
7. Estrada-Ortiz N., Neochoritis C. G., Domling A. How to Design a Successful p53-MDM2/X Interaction Inhibitor: A Thorough Overview Based on Crystal Structures // *ChemMedChem*. – 2016. – Vol. 11(8). – P. 757-772. – DOI: 10.1002/cmdc.201500487.
8. To M. D., Rosario R. D., Westcott P. M., Banta K. L., Balmain A. Interactions between wild-type and mutant Ras genes in lung and skin carcinogenesis // *Oncogene*. – 2013. – Vol. 32(34). – P. 4028-4033. – DOI: 10.1038/onc.2012.404.
9. Asfar S. Conquering RAS, 1st ed. Academic Press. – 2016. – 297 p.
10. Mehta A., Dalle Vedove E., Isert L., Merkel O. M. Targeting KRAS Mutant Lung Cancer Cells with siRNA-Loaded Bovine Serum Albumin Nanoparticles // *Pharmaceutical Research*. – 2019. – Vol. 36(9). – P. 133. – DOI: 10.1007/s11095-019-2665-9.
11. Naghizadeh S., Mohammadi A., Baradaran B., Mansoori B. Overcoming multiple drug resistance in lung cancer using siRNA targeted therapy // *Gene*. – 2019. – Vol. 714. – Article no. 143972. – DOI: 10.1016/j.gene.2019.143972.
12. Singh S. S., Dahal A., Shrestha L., Jois S. D. Genotype driven therapy for non-small cell lung cancer: resistance, pan inhibitors and immunotherapy // *Current Medical Chemistry*. – 2020. – Vol. 27. – P. 5274. – DOI: 10.2174/0929867326666190222183219.
13. Hay N., Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR // *Genes & Development*. – 2004. – Vol. 18. – P. 1926-1945. – DOI: 10.1101/gad.1212704.
14. Beevers C. S., Li F., Liu L., Huang S. Curcumin inhibits the mammalian target of rapamycin-mediated signaling pathways in cancer cells // *International Journal of Cancer*. – 2006. – Vol. 119. – P. 757-764. – DOI: 10.1002/ijc.21932.

15. Liu X., Zhang X., Meng J., Zhang H., Zhao Y., Li C., Sun Y., Mei Q., Zhang F., Zhang T. ING5 knockdown enhances migration and invasion of lung cancer cells by inducing EMT via EGFR/PI3K/Akt and IL-6/STAT3 signaling pathways // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – P. 54265-54276. – DOI: 10.18632/oncotarget.17346.
16. Kawano O., Sasaki H., Endo K., Suzuki E., Haneda H., Yukiue H., Kobayashi Y., Yano M., Fujii Y. PIK3CA mutation status in Japanese lung cancer patients // *Lung Cancer*. – 2006. – Vol. 54. – P. 209-215. – DOI: 10.1016/j.lungcan.2006.07.006.

References

1. Zhu, J., Sammons, M. A., Donahue, G., Dou, Z., Vedadi, M., Getlik, M., Barsyte-Lovejoy, D., Al-war, R., Katona, B. W., Shilatifard, A., Huang, J., Hua, X., Arrowsmith, C. H. and Berger, S. L. (2015). Gain-of-function p53 mutants co-opt chromatin pathways to drive cancer growth. *Nature*, 525(7568), 206-211, DOI: 10.15252/embj.201899599.
2. Ding, J., Yu, C., Sui, Y., Wang, L., Yang, Y., Wang, F., Yao, H., Xing, F., Liu, H., Li, Y., Shah, J. A., Cai, Y. and Jin, J. (2018). The chromatin remodeling protein INO80 contributes to the removal of H2A.Z at the p53-binding site of the p21 gene in response to doxorubicin. *The FEBS Journal*, 285, 3270-3285, DOI: 10.1111/febs.14615.
3. Sui, Y., Wu, T., Li, F., Wang, F., Cai, Y. and Jin, J. (2019). YY1 / BCCIP Coordinately Regulates P53-Responsive Element (p53RE)-Mediated Transactivation of p21 Waf1 / Cip1. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2095, DOI: 10.3390/ijms20092095.
4. Meliala, ITS., Hosea, R., Kasim, V. and Wu, S. (2020). The biological implications of Yin Yang 1 in the hallmarks of cancer. *Theranostics*, 10(9), 4183-4200, DOI: 10.7150/thno.43481.
5. Cao, L., Ding, J., Dong, L., Zhao, J., Su, J., Wang, L., Sui, Y., Zhao, T., Wang, F. and Jin, J. (2015). Negative Regulation of p21Waf1/Cip1 by Human INO80 Chromatin Remodeling Complex Is Implicated in Cell Cycle Phase G2/M Arrest and Abnormal Chromosome Stability. *PLoS ONE*, 10(9), 0137411, DOI: 10.1371/journal.pone.0137411.
6. Khoury, K. and Domling, A. P53 Mdm2 Inhibitors. *Current Pharmaceutical Design*, 2012, 18(30), 4668-4678, DOI: 10.2174/138161212802651580/.

7. Estrada-Ortiz, N., Neochoritis, C. G. and Domling, A. (2016). How to Design a Successful p53-MDM2/X Interaction Inhibitor: A Thorough Overview Based on Crystal Structures. *ChemMedChem*, 11(8), 757-772, DOI: 10.1002/cmdc.201500487.
8. To, M. D., Rosario, R. D., Westcott, P. M., Banta, K. L. and Balmain, A. (2013). Interactions between wild-type and mutant Ras genes in lung and skin carcinogenesis. *Oncogene*, 32(34), 4028-4033, DOI: 10.1038/onc.2012.404.
9. Asfar, S. (2016). *Conquering RAS*, 1st ed. Academic Press, 297 p.
10. Mehta, A., Dalle Vedove, E., Isert, L. and Merkel, O. M. (2019). Targeting KRAS Mutant Lung Cancer Cells with siRNA-Loaded Bovine Serum Albumin Nanoparticles. *Pharmaceutical Research*, 36(9), 133, DOI: 10.1007/s11095-019-2665-9.
11. Naghizadeh, S., Mohammadi, A., Baradaran, B. and Mansoori, B. (2019). Overcoming multiple drug resistance in lung cancer using siRNA targeted therapy. *Gene*, 714, 143972, DOI: 10.1016/j.gene.2019.143972.
12. Singh, S. S., Dahal, A., Shrestha, L. and Jois, S. D. (2020). Genotype driven therapy for non-small cell lung cancer: resistance, pan inhibitors and immunotherapy. *Current Medical Chemistry*, 27, 5274, DOI: 10.2174/0929867326666190222183219.
13. Hay, N. and Sonenberg, N. (2004). Upstream and downstream of mTOR. *Genes & Development*, 18, 1926-1945, DOI: 10.1101/gad.1212704.
14. Beevers, C. S., Li, F., Liu, L. and Huang, S. (2006). Curcumin inhibits the mammalian target of rapamycin-mediated signaling pathways in cancer cells. *International Journal of Cancer*, 119, 757-764, DOI: 10.1002/ijc.21932.
15. Liu, X., Zhang, X., Meng, J., Zhang, H., Zhao, Y., Li, C., Sun, Y., Mei, Q., Zhang, F. and Zhang, T. (2017). ING5 knockdown enhances migration and invasion of lung cancer cells by inducing EMT via EGFR/PI3K/Akt and IL-6/STAT3 signaling pathways. *Oncotarget*, 8, 54265-54276, DOI: 10.18632/oncotarget.17346.
16. Kawano, O., Sasaki, H., Endo, K., Suzuki, E., Haneda, H., Yukiue, H., Kobayashi, Y., Yano, M. and Fujii, Y. (2006). PIK3CA mutation status in Japanese lung cancer patients. *Lung Cancer*, 54, 209-215, DOI: 10.1016/j.lungcan.2006.07.006.

АДЕНОКАРЦИНОМА МЕН ӨКПЕНІҢ ЖАЛПАҚ ЖАСУШАЛЫ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНДЕ ЖАСУШАЛАРДЫҢ ӨСУІ МЕН БӨЛІНУІНЕ ЖАУАПТЫ ГЕНДЕРДІҢ МУТАЦИЯЛАРЫ

С. А. Ермакова^{1*}, Б. Т. Жанатаев¹, Е. С. Серик²

¹ «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы

² Каспий университеті, Қазақстан, Алматы

**Корреспондент автор*

Аңдатпа

P53 (p53 ақуызын кодтайды) – адамдардың барлық рак ауруларында жиі мутацияланатын гендердің бірі. Таралған P53 миссенс-мутациялары оның ісіктерді басатын функциясын жояды және GOF қатерлі ісігінің дамуына әкеледі.

Материалдар мен әдістер. Зерттеу объектісі онкологиялық науқастардан операциядан кейінгі материалдан алынған жалпақ жасушалы карцинома, өкпенің аденокарциномасы және іргелес сау тіндердің үлгілері болды. Әдістерге p53 және HRAS генінің фрагменттерінің полимеразды тізбекті реакциясы, сондай-ақ p53, p21Waf1, MDM2 mRNA-ның комплементарлы ДНҚ (с-DNA) көшірмелері және шектеу сайттарының болуы бойынша EcoR1 және Pst1 эндонуклеазалары арқылы мутация талдауы кіреді.

Нәтижелер. P53 және RAS гендік фрагменттерін, сондай-ақ ісік пен қалыпты іргелес тіндердің 100 үлгісіндегі қатерлі ісік пен іргелес тіндердегі p53, p21Waf1 және MDM2 мРНҚ-сын амплификациялаудан кейін мутациялардың болуын талдады. Жалпақ жасушалы карцинома мен өкпе аденокарциномасының үлгілерінің жартысында p53 немесе p21waf1 гендік экспрессия өнімдері жоқ. HRAS генінің 12 және 61 кодондарында өкпе аденокарциномасының үлгілерінің 100 % және 85 % мутациялары және сәйкесінше жалпақ жасушалы карцинома үлгілерінің 75 % және 50 % анықталды.

Қорытынды. Жалпақ жасушалы карцинома мен өкпе аденокарциномасының көптеген үлгілерінде кездесетін мутациялар осындай сынақтар арқылы ауруды диагностикалауға, оның ауырлығы мен мақсатты терапияның тиімділігін болжауға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: ген мутациялары, өкпе аденокарциномасы, жалпақ жасушалы ісік, GOF – басқа функцияны алу, іргелес қалыпты тін.

MUTATIONS OF GENES RESPONSIBLE FOR THE GROWTH AND DIVISION OF CELLS IN ADENOCARCINOMA AND SQUAMOUS CELL LUNG CANCER

S. A. Yermekova^{1*}, B. T. Zhanataev¹, E. S. Serik²

¹Kazakh-Russian Medical University, Kazakhstan, Almaty

²Caspian University, Kazakhstan, Almaty

**Corresponding Author*

Abstract

P53 (encoding the p53 protein) is one of the most frequently mutated genes in all human cancer diseases. Common missense mutations of p53 abolish its tumor-suppressing function (gain-of-function, GOF) and lead to the development of GOF cancer.

Materials and Methods. The study focused on samples of squamous cell carcinoma, adenocarcinoma of the lungs, and adjacent healthy tissues obtained from postoperative material of cancer patients. Methods included polymerase chain reaction of p53 and HRAS gene fragments, as well as complementary DNA (с-DNA) copies of p53, p21Waf1, MDM2, and mutation analysis using EcoR1 and Pst1 endonucleases based on restriction site presence.

Results. The presence of mutations was analyzed after amplification of p53 and HRAS gene frag-

ments, as well as p53, p21Waf1, and MDM2 mRNA in cancerous and adjacent tissues in 100 samples of tumor and normal adjacent tissues. Half of the SCC and ADC lung samples did not contain expression products of p53 or p21Waf1 genes. Mutations were detected in 100 % and 85 % of SCC samples in 12 and 61 codons of the HRAS gene, and in 75 % and 50 % of ADC samples, respectively.

Conclusion. Mutations found in the majority of SCC and ADC samples allow diagnosing the disease, predicting its severity, and assessing the effectiveness of targeted therapy through such tests.

Keywords: gene mutations, lung adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, GOF – gene function change, adjacent normal tissue.

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

Ермекова Сауле Алиханқызы – медицина ғылымының докторы, профессор, «Қазақстан-Ресей медицина университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы; e-mail: saule.yermekova@mail.ru.

Жанатаев Бауыржан Туралыұлы – магистр, аға оқытушы, «Қазақстан-Ресей медицина университеті» МЕМБМ, Алматы, Қазақстан; e-mail: Bauyrzhan_zhanataev@mail.ru.

Серик Эльмира Серікқызы – педагогикалық ғылымдар магистрі, аға оқытушы, Каспий Университеті, Қазақстан, Алматы; e-mail: serikelmira@mail.ru.

ОБ АВТОРАХ

Ермекова Сауле Алихановна – доктор медицинских наук, профессор, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы; e-mail: saule.yermekova@mail.ru.

Жанатаев Бауыржан Туралыұлы – магистр, старший преподаватель, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет, Казахстан, Алматы; e-mail: Bauyrzhan_zhanataev@mail.ru.

Серик Эльмира Серікқызы – магистр педагогических наук, старший преподаватель, Каспийский университет, Казахстан, Алматы; e-mail: serikelmira@mail.ru.

ABOUT AUTHORS

Ermekova Saule Alikhanovna, Doctor of Medical Sciences, Professor, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty; e-mail: saule.yermekova@mail.ru.

Zhanataev Bauyrzhan Turalyuly, Master's degree, Senior Lecturer, Kazakhstani-Russian Medical University, Kazakhstan, Almaty; e-mail: Bauyrzhan_zhanataev@mail.ru.

Serik ElmirA Serikkazy – Master of Pedagogical Sciences, Senior Lecturer, Caspian University, Kazakhstan, Almaty; e-mail: serikelmira@mail.ru.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

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

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

Финансирование. Отсутствует.

Статья поступила: 26.10.2023.

Принята к публикации: 10.12.2023.

ARTEMISIA SCHRENKIANA LEDEB ӨСІМДІГІ СЫҒЫНДЫСЫНЫҢ ҚАБЫНУҒА ҚАРСЫ ӘСЕРІН ЗЕРТТЕУ

А. Ыдырыс^{1,2*}, С. Срайыл¹, Н. Б. Еркенова¹

¹ «Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ» КЕАҚ, Қазақстан, Алматы

² Биомедицина зерттеу орталығы Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ КЕАҚ, Қазақстан, Алматы

*Корреспондент автор

Аңдатпа

Бұл мақалада авторлар *Artemisia Schrenkiana Ledeb* өсімдігінің экстрактының қабынуға қарсы әсерін зерттеді. *Artemisia* тұқымдасының өкілдері дәрілік өсімдік шикізатының көзі болып саналады. Бұл өсімдік тектес дәрі-дәрмектердің уыттылығы төмен, жанама әсерлері жоқ, сондай-ақ өсімдік жасушаларында түзілетін биологиялық белсенді заттардың күрделі әсері нәтижесінде, яғни бірден бүкіл ағза жүйесіне әсер ететіндіктен, олар жоғарғы тыныс алу жолдарының, асқазан-ішек жолдарының, бауыр және өт жолдарының қабыну процестерін емдеуде кеңінен қолданылады. *Artemisia Schrenkiana Ledeb* немесе Шренк жусаны деп аталатын бұл жусан түрі Қазақстанның эндемикалық өсімдігі болып табылады. Сондықтан осы өсімдік экстрактының фармакологиялық әсерін және фармакологиялық өндірістегі мүмкіндіктер спектрін зерттеу қажет.

Әдістер мен материалдар. Қабынуға қарсы әсері жануарларға эксперимент жүргізудің халықаралық стандарттарына сәйкес зерттелді.

Зерттеу нәтижелерін қорытындылай келе, жусан экстрактының қабынуға қарсы әсері ибупрофенмен салыстыруға болатыны және алынған көрсеткіштердің ибупрофен көрсеткіштеріне жақын екені анықталды.

Түйін сөздер: *Artemisia Schrenkiana Ledeb*, өсімдік сығындысы, ибупрофен, ақ егеуқұйрық.

Кіріспе

Artemisia L. тұқымдасының түрлері құрамындағы биологиялық белсенді заттардың алуан түрлілігі олардың кең әсер ету спектрін анықтайды және қабынуға қарсы, капиллярларды күшейтетін, холеретикалық, ісікке қарсы және антиоксиданттық агенттер ретінде қолданылады. Көптеген зерттеушілер *Artemisia* L. тұқымдасының өсімдіктері эфир майларына, флавоноидтарға, сесквитерпендік лактондарға, органикалық қышқылдарға, кумариндерге, минералды элементтерге, ащы заттарға бай екендігін және халықтық, сонымен қатар ресми медицинада да қолданылатынын дәлелдеген [1].

Өсімдіктен алынатын дәрілік биологиялық белсенді заттар синтетикалық жолмен алынған фармацевтикалық компоненттермен салыстыра қарағанда бірқатар артықшылықтарға ие. Негізгі артықшылықтарының бірі алынған биологиялық белсенді зат тірі клеткада да бар. Жануар мен өсімдік клеткаларын салыстыратын болсақ,

олардың айырмашылықтарымен қатар көптеген ұқсастықтары бар. Жануар организмі мен өсімдіктің де құрылымдық бірлігі жасуша екені бізге мәлім. Осыған сәйкес аналогиялар екі тірі организм жасушасының құрылысы ғана емес, клетка ішіндегі маңызды биохимиялық процестерде де кездеседі [1; 2].

Дәрілік өсімдіктер мыңдаған жылдар бойы сан алуан ауру мен дертті емдеудің негізгі көзі болған, сол себепті барлық климаттық зона мен континенттің әртүрлі өркениеті бұл өсімдіктерді дұрыс пайдалану тәжірибесіне бай. Дамыған елдерде XX ғасырда химия мен фармакологияның дамуы жоғары эффектті препараттар мен шипалы дозалардың пайда болуы өсімдіктерді пайдалану құндылығы төмендей түсті. Алайда соңғы уақытта дәрігерлердің көбі науқастарға біршама табиғи өнім ретінде өсімдік тектес препараттарды ұсына бастады [3; 4].

Өсімдік тектес препараттарға көшу химиялық дәрі-дәрмектер салдарынан түрлі

асқынулар жиілігінің көбеюі негіз болды. 58 мемлекет әлемдік дәрілер қауіпсіздігін қадағалау жүйесін құрды. Анықталғандай, мысалы АҚШ-та дәрілік препараттарды қолдану салдарынан жағымсыз әсер жиілігі арта түсіп, жылына 5-8,8 миллионға дейін адам ауруханаға жатқызылып, 200000 дейін науқас қайтыс болған. Сонымен қатар, осындай химиялық дәрілердің жағымсыз әсері АҚШ-та 76,6 млрд. долларға қаржылық шығын әкелді. Францияда 1997 жылы ауруханаға түскен науқастардың 10%-ы химиялық дәрілердің жағымсыз әсерінен асқынулардың пайда болуымен байланысты [5; 6]. Бұл көрсеткіштерге химиялық препараттардың жоғары биологиялық белсенділігі, халықтың химиялық заттарға сенсификациясы, дәрілік заттардың қисынсыз қолданылуы, медицинадағы қателіктер мен көп жағдайда сапасы төмен дәрілік препараттардың пайдалануы жатқызылады.

АҚШ-та дәрігерлердің науқастарға берген рецепттің 25 %-ы өсімдік тектес препараттарды құрайды. Соңғы жылдарда дәрілік өсімдіктерді пайдалану жастар арасында көбейді. Голландияда жүргізілген сауалнама нәтижесі бойынша қатысушылардың 60 %-ы қосымша медицина ұлттық жүйелерде қолжетімді болуын талап еткен [7].

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (әрі қарай – ДДСҰ) бағалауы бойынша 80 %-ға дейін жер шары тұрғындары, әсіресе дамушы мемлекеттерде, дәріханалардан қымбат дәрі-дәрмектерді сатып алуға жағдайы келмейді, сол себептен халық медицинасы мен дәрілік өсімдіктерге жүгінеді.

Қазақстанда дәрілік өсімдіктерге деген қажеттілік жоғары деңгейде, себебі дәріханадағы 90 % дәрі-дәрмек шет елден әкелінетіндіктен тұрғылықты елге бағасы да өте жоғары. Сонымен қатар, дәріханадағы өсімдік тектес препараттар да кездеседі, олар көбіне біздің елде жоқ өсімдіктерден жасалынған және сәйкесінше Үндістан, Пәкістан және Шри-Ланка сияқты елді мекендерден әкелінеді. Біздің еліміздегі дәрі-дәрмектердің ресурсы көлемі жағынан аз болғанымен, биологиялық ресурстардың маңызды бөлігі болып табылады, өйткені қазіргі медицинада қолданылатын дәрілік заттардың үштен бірінен көбі өсімдік тектес препараттар болып табылады. Осыған байланысты отандық фармацевтика ғылымы мен өнеркәсібін дамытудың

стратегиялық бағдарламаларының бірі өсімдік шикізатының меншікті ресурстарын пайдалану жолдарын іздестіру және олардың негізінде экономикалық тұрғыдан қолжетімді дәрілік препараттар жасау болып табылады. Қазақстан Республикасы табиғи қорларға бай, оларды ұтымды пайдалану алға қойылған міндеттерді шешуге ықпал ететін болады [8].

Қазақстан флорасы жоғары тамырлы өсімдіктердің 6400-ге жуық түрін қамтиды. Еліміздегі фитобиотаның байлығы 14500-15500 таксонға бағаланады. Жоғары тамырлы өсімдіктердің 6400 түрінің 730-ға жуығы эндемикалық, бұл жалпы түрлер құрамының 11-12 % құрайды. Емдік құндылығы бар 1000-нан астам түрі бар. Сонымен қатар, енгізілген, өсірілетін және импортталатын өсімдіктердің 500-ден астам түрі белгіленген. Қазақстанда және Орталық Азияда өсімдік ресурстарының, атап айтқанда дәрілік өсімдіктердің 80 %-ға жуығы кеңестік кезеңде жиналды. Отанымыздың өсімдік биоалуантүрлілігі биологиялық белсенді заттардың таусылмайтын көзі болып табылады [9].

Қазақстанның басты байлығының бірі – дәрілік өсімдіктер. Дәрілік өсімдіктердің ең көп саны Қазақстанның оңтүстік өңірінде өседі, дәрілік түрлердің жалпы саны бойынша екіншісі республиканың шығыс бөлігі болып табылады. Республиканың табиғи флорасының әдеби мәліметтеріне сәйкес, дәрілік өсімдіктердің 1406 түрінің ішінде ресми медицинада тек 230 түрі ғана қолданылады. Ресми медицина түрлеріне, ең алдымен, КСРО Мемлекеттік Фармакопоеясына енгізілген дәрілік өсімдіктердің фармакопоеялық түрлері жатады, сондай-ақ Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопоеясына енгізілген, онда бүгінгі күні барлығы 29 түрі бар [10].

Қазақстан Республикасында флора мен өсімдіктердің биоалуантүрлілігі ұлттық табиғи қорықтар мен ұлттық парктер және мемлекеттік табиғи қорықтар сияқты қорғалатын аумақтарды құру есебінен сақталады.

Фитохимиялық қатынаста Қазақстанның дәрілік өсімдіктерінде биологиялық белсенді заттардың белгілі кластарының көптеген түрлері кездеседі. Ең көп тарағандары - флавоноидтар және олардың туындылары (60 % түрлер), алкалоидтар (42 %), органикалық және фе-

нол қышқылдары (34 %), дәрумендер (32 %), таниндер (29 %), кумариндер (25 %) және биологиялық белсенді заттардың басқа топтары. Алайда бірқатар отандық өсімдіктердің химикотерапиялық қасиеттерінің салыстырмалы түрде нашар зерттелгенін атап өту қажет. Қазақстанның 800-ге жуық эндемиялық өсімдіктерінің фитохимиясы бірнеше ондағанға белгілі, ал дәрілік заттар ретінде бірліктер қолданылады. Осыған байланысты өсімдік шикізатының аз зерттелген түрлерін анықтау, шикізат базасын кеңейту және неғұрлым тиімді қазіргі заманғы түрлерін жасау фармацевтикалық ғылымның бірі және негізгі мақсаты болып табылады [11].

Artemisia schrenkiana Ledeb. өсімдігінің тіршілік ету ортасы – далалы аймақ, орманды дала және тұзды дала, тұзды көлдердің жағалаулары, бұл өсімдік негізінен Қазақстанда тек бір ғана ортада табылған (Үржар ауданы), Шығыс Орталық Азияда, Батыс Моңғолияда кездеседі [12].

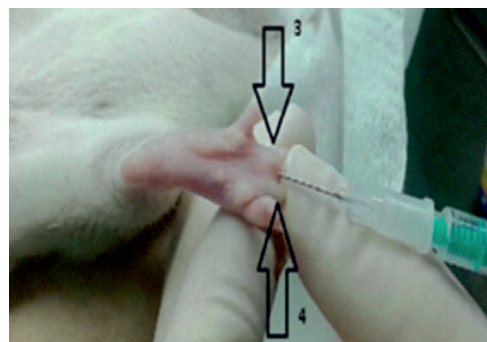
Artemisia schrenkiana Ledeb. бұл айқас тозанданатын өсімдіктердің бірі, тұқымдары өте кішкентай, оның мыңдаған дәндерінің салмағы 0,2-0,4 грамм аралығында болады. Тамыры қалың, әрі жалпақ болып келеді тармақталған тамыршалар береді. Тамырларынан бірнеше жапырақсыз тамыршалары тарамдалып, бірнеше сабақтарымен бірге кішкентай, борпылдақ өсімді түзеді. Олардың кейбіреулері жапырақтары бар вегетативті болып келеді [13].



Материалдар мен тәсілдер

Artemisia Schrenkiana Ledeb өсімдігі сығындысының дайындалу әдісі келесідей тәртіппен жүргізілді: *Artemisia Schrenkiana* гүлдеген жер үсті бөліктері салқын, ауа ағыны болатын жерде кептіріліп, содан соң ірі ұнтаққа үгітіледі. Сулы сығындығы 2 г өсімдік ұнтағын 200 мл суға қайнатып алу арқылы дайындалып, бөлме температурасына дейін салқындатылып, кейін сүзгіден өткізіп алынады. Дайын болған өсімдік сығындысы тоңазытқышта сақталады.

Қабынуға қарсы әсерін зерттеу жануарлар экспериментіне қатысты халықаралық ережелерге сай, келесі әдістемеге сәйкес жүргізілді. Зерттеу жұмыстарына алынған ақ егеуқұйрықтар үш эксперименттік топқа бөлінді. Әр топ үшін он егеуқұйрықтан пайдаланылды. Жануарларға ашқарынға зонд арқылы сығынды (1-ші топқа), ибупрофен (2-ші топқа) және су (3-ші топ жануарларына) формалин ерітіндісін енгізер алдында 1 сағат бұрын берілді (сурет 1). Қабынуға қарсы белсенділігін анықтау мақсатында тәжірибе жануардың артқы аяғының формалин ерітіндісін енгізу арқылы ісіну моделі қолданылды. Формалиннің 0,1 мл 2 % сулы ерітіндісі егеуқұйрықтардың артқы сол аяғына енгізілген. Формалин ерітіндісін енгізгеннен кейін аяғының ісіну өзгерісі 1, 3, 24 сағаттан кейін плетизмометрмен бағаланып және өзгерістер тіркеліп отырды. Статистикалық деректерді өңдеу үшін SPSS нұсқасы 16.0 бағдарламасы пайдаланылды.



Сурет 1. Формалин ерітіндісін егеуқұйрықтардың артқы аяғына енгізу жануарлардың артқы аяқтарының көлемінің өзгеруі (1 сағаттан кейін)

Дереккөздер: авторлар құрастырған

Зерттеуді талқылау

Жусан сығындысының қабынуға қарсы әсері жануарлардың артқы аяғының көлемінің өзгеруімен бағаланды, алынған мәліметтер № 1 және 2 кестеде келтірілген.

1 және 2 кестеде егеуқұйрықтардың артқы аяқтарының көлемдері формалин енгізгенге дейін, яғни эксперимент жүргізер алдында өлшеніп алып тіркелген және формалин ерітіндісін енгізгеннен кейін 1, 3, 24 сағат өткен

Кесте 1. Эксперименттік және бақылау топтарындағы жануарлардың артқы аяқтарының көлемінің өзгеруі (1 сағаттан кейін)

№ п/п	Теріс бақылау (су)		Оң бақылау (ибупрофен)		Artemisia Schrenkiana Ledeb. (2000 мг/кг дозасы)	
	Бастапқы	Формалин енгізгеннен кейін	Бастапқы	Формалин енгізгеннен кейін	Бастапқы	Формалин енгізгеннен кейін
1	1,02	1,46	0,83	1,24	1,04	1,2
2	0,84	1,54	0,64	1,12	0,82	1,23
3	0,92	1,47	0,85	1,22	1,02	1,27
4	1,01	1,56	1,02	1,3	1,0	1,24
5	0,86	1,33	0,67	1,03	0,83	1,18
6	0,87	1,39	0,86	1,29	1,01	1,24
Орта мәні	0,92	1,45	0,81	1,2	0,95	1,22

Дереккөздер: авторлар құрастырған

Кесте 2. Эксперименттік және бақылау топтарындағы жануарлардың артқы аяқтарының көлемінің өзгеру айырмашылықтары (3 және 24 сағаттан кейін)

№ п/п	Теріс бақылау (су)		Оң бақылау (ибупрофен)		Artemisia Schrenkiana Ledeb. (2000 мг/кг дозасы)	
	3 сағат	24 сағат	3 сағат	24 сағат	3 сағат	24 сағат
1	0,5	0,4	0,54	0,32	0,37	0,3
2	0,76	0,58	0,61	0,4	0,58	0,37
3	0,61	0,45	0,5	0,35	0,47	0,32
4	0,64	0,42	0,47	0,2	0,44	0,34
5	0,53	0,43	0,58	0,35	0,59	0,33
6	0,58	0,48	0,5	0,27	0,49	0,31
Орта мәні	0,6	0,46	0,53	0,32	0,49	0,32

Дереккөздер: авторлар құрастырған

соң плетизмометр құрылғысы арқылы өлшеніп (онкометрически, мл) тіркеліп, салыстырмалы түрде бақыланып отырды. Егеуқұйрықтардың артқы аяқтарының көлемінің біршама өзгеруі, формалин ерітіндісін енгізгеннен кейін 3 сағат өткен соң байқалған. Алынған эксперимент мәндерін SPSS нұсқасы 16.0 бағдарламасы арқылы арқылы статистикалық өңдеп, тәуелсіз топтар үшін Стьюденттің Т-критерий р маңыздылық деңгейі анықталған (кесте 18-20). Салыстыру үшін теріс бақылау тобымен

оң бақылау тобы өзара, теріс бақылау тобымен экстракт берілген тобы өзара және де экстракт берілген топпен оң бақылау топтарының мәндері өзара салыстырылды. Сондай-ақ, салыстырулар уақытқа да тәуелді болды (1, 3, 24 сағаттан кейін).

3-кестеге сәйкес, жануарларға алдын ала су мен ибупрофен берілген топтар мәндері $p < 0,05$ құрайды, яғни алынған нәтижелердің статистикалық маңызы бар. Ибупрофен берілген жануар топтарының артқы аяқтарының форма-

Кесте 3. Эксперименттік және бақылау топтарындағы нәтижелерді салыстыру (1 сағаттан кейін)

Салыстыру тобы 1	Теріс бақылау	Теріс бақылау	Ибупрофен
Салыстыру тобы 2	Ибупрофен	Экстракт (2000 мг/кг дозасы)	Экстракт (2000 мг/кг дозасы)
Маңыздылық деңгейі Р	0,049*	0,003*	0,102**

Ескерту: * $p < 0,05$, алынған нәтижелер статистикалық маңызы бар

** $p > 0,05$, алынған нәтижелер статистикалық маңызды емес

Дереккөздер: авторлар құрастырған

лин ерітіндісін енгізгеннен кейін теріс бақылау тобымен салыстырғанда мәндердің өзгешелігі расталады, яғни ибупрофен жалпы алғанда күнделікті қолданыста болатын эталонды қабынуға қарсы препарат екені бізге мәлім.

Келесі кезекте, жануарларға алдын ала су мен экстракт берілген топтар мәндері $p < 0,05$ құрайды, яғни бұл алынған нәтижелердің статистикалық маңызы бар екенін де ескереміз. Жусан өсімдігінің экстрактісі берілген жануар топтарының артқы аяқтарының формалин ерітіндісін енгізгеннен кейін теріс бақылау тобымен салыстырғанда мәндердің өзгешелігі расталады, яғни өсімдік экстрактісінің де ибупрофен

сияқты қабынуға қарсы эффектісі бар екеніне көз жеткіземіз.

Ал ибупрофен мен экстракт берілген жануар топтарының артқы аяқтарының формалин ерітіндісін енгізгеннен кейін мәндері бойынша $p > 0,05$, яғни алынған нәтижелер статистикалық маңызды емес. Ибупрофен мен экстрактің қабынуға қарсы эффектісі ұқсас деп интерпретациялаймыз.

4-кестеге сәйкес алынған нәтижелер бойынша (3 сағаттан кейінгі өзгеріс) теріс бақылау тобымен оң бақылау топ жануарларының артқы аяқ көлемдерінің мәндері және оң бақылау мен экстракт берілген топ жануарларының артқы

Кесте 4. Эксперименттік және бақылау топтарындағы нәтижелерді салыстыру (3 сағаттан кейін)

Салыстыру тобы 1	Теріс бақылау	Теріс бақылау	Ибупрофен
Салыстыру тобы 2	Ибупрофен	Экстракт (2000 мг/кг дозасы)	Экстракт (2000 мг/кг дозасы)
Маңыздылық деңгейі Р	0,139**	0,05*	0,312**

Ескерту: * $p < 0,05$, алынған нәтижелер статистикалық маңызды бар

** $p > 0,05$, алынған нәтижелер статистикалық маңызды емес

Дереккөздер: авторлар құрастырған

аяқ көлемдерінің мәндері $p > 0,05$, яғни алынған нәтижелер статистикалық маңызды емес екені көрсетілген. Жоғарыда айтылғандай формалин ерітіндісінің әсері арада 3 сағат өткеннен кейін қабыну әсері біршама жоғары екенін ескеру қажет. Алайда экстракт және теріс бақылау топ жануарларының мәндері салыстырғанда $p < 0,05$, алынған нәтижелер статистикалық маңызды

анықталған, яғни экстрактінің қабынуға қарсы белсенділігі бар екеніне көз жеткізуге болады.

5-кестеде берілген мәндерді сипаттайтын болсақ, 24 сағаттан кейін жануарлар аяқтарының қабынуы біршама басылғаны бақыланған. Сондай-ақ, теріс және оң бақылау топтар жануарларының артқы аяқ көлемдерінің мәндері және соңғысы мен экстракт берілген

Кесте 5. Эксперименттік және бақылау топтарындағы нәтижелерді салыстыру (24 сағаттан кейін)

Салыстыру тобы 1	Теріс бақылау	Теріс бақылау	Ибупрофен
Салыстыру тобы 2	Ибупрофен	Экстракт (2000 мг/кг дозасы)	Экстракт (2000 мг/кг дозасы)
Маңыздылық деңгейі Р	0,004*	0,001*	0,672**

Ескерту: * $p < 0,05$, алынған нәтижелер статистикалық маңызды бар

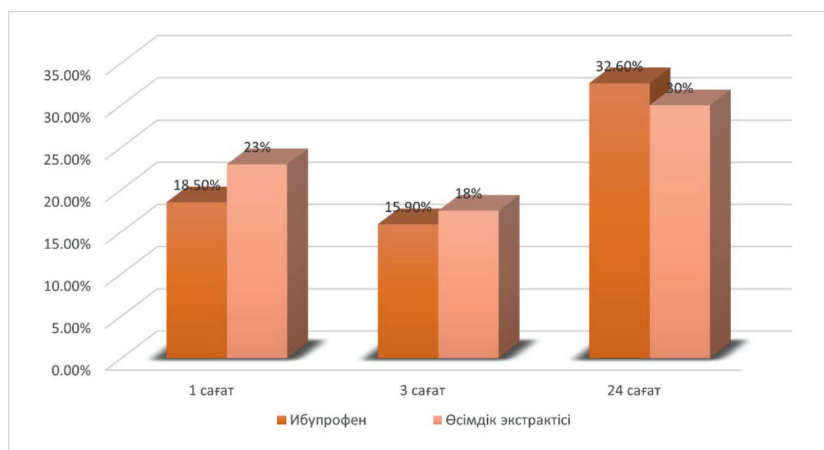
** $p > 0,05$, алынған нәтижелер статистикалық маңызды емес

Дереккөздер: авторлар құрастырған

жануарлардың мәндері $p < 0,05$, алынған нәтижелер статистикалық маңызды бар екені берілген. Кестеге сәйкес Шренк жусанының қабынуға қарсы әсері эталонды ибупрофен препаратынан қалыспайды. Алайда осы екі топ жануарларының артқы аяқтарының мәндерін статистикалық өңдеу нәтижесінде Маңыздылық деңгейі $> 0,05$ тең, алынған нәтижелердің статистикалық маңыздылығы көрсетілмейді.

Сонымен қатар, қабыну процесіне сәйкес ісінудің тежелу дәрежесі әдістемеді көрсетілгендей (7) формуласы бойынша анықталып, гистограммада (сурет 2) көрсетілген.

2 суретте гистограммада ибупрофеннің қабыну әсерінен туындайтын ісінуді тежеу дәрежесі бақылау тобымен салыстырғандағы көрсеткіштер берілген. Мысалы, формалинді



Сурет 2. Ісінудің тежелу дәрежесі, %

Дереккөздер: авторлар құрастырған

ерітіндіні енгізгеннен кейін 1 сағат өткен соң бақылау тобы көрсеткіштерімен салыстырғанда ибупрофен ісіну дәрежесін 18,5 %-ға азайтты, 3 сағаттан кейін көрсеткіш 15,9 %-ға өзгерген. Ал 24 сағаттан кейін ибупрофеннің абыну әсерінен туындайтын ісінуді тежеу дәрежесі 32,6 % құрайды. Сондай-ақ, зерттеу нысаны ретінде алынған жусан сығындысының да ісінуді тежеу дәрежесі салыстырмалы түрде анықталған. 1 сағаттан кейін тежеу дәрежесі 23 % болса, 3 сағаттан кейін 18 %-ға өзгереді. Ал 24 сағат өткен соң ісудің тежеу дәрежесі 30 %-ға тең, яғни ибупрофен көрсеткішімен (32,6 %) салыстыратын болсақ жусан өсімдігінің қабынуға қарсы, ісінуді тежейтін (противоотечный) әсері бар екенін дәлелдейміз.

Қорытынды

Зерттеу нәтижесі бойынша қорытындылайтын болсақ, жусан экстрактісі ибупрофен сияқты қабынуға қарсы эффектісі бар екені анықталған және алынған мәндер ибупрофен мәндеріне жақын болып келеді.

Дереккөздер тізімі

1. Соловьева В. А. Энциклопедия лекарственных растений. ОЛМА Медиа Групп/Просвещение. – 2011. – 208 с.
2. Амельченко В. П. Биосистематика полыней Сибири: монография. – Кемерово. – 2006. – 238 с.
3. Ыдырыс Ә., Сырайыл С., Абдолла Н., Еркенова Н. *Artemisia schrenkiana* Ledeb өсімдік сығындысының диабеттік акегеуқұйрықтардың инсулин, глюкоза және НОМА-IR сарысу деңгейіне әсері зерттеу // Астана медициналық журналы. – 2020. – Т. 106. – № 4. – 257-265 б.
4. Цицкиева М. М. Роль лекарственных растений

в жизни человека // Студенческий. – 2019. – Т. 30-1. – № 74. – С. 13-14.

5. Хусанов Б. М. Основные действующие вещества лекарственных растений // Экономика и социум. – 2021. – Т. 12. – № 2. – С. 774-777.

6. Ыдырыс А., Масимжан М., Абдолла Н., Абдрасулова Ж., Сырайыл С. Қазақстан оңтүстік шығысында өсетін эфир майлы *Artemisia schrenkiana* Ledeb өсімдігі қауымдастығының ерекшелігі // Л. Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің хабаршысы. Биологиялық ғылымдар сериясы – 2022. – Т. 141. – № 4. – 24-36 б.

7. Денисова Е. С., Павлова Е. А. Побочное действие лекарств: всегда ли оно учитывается в клинической практике? // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2013. – Т. 3. – № 2. – С. 135.

8. Oberpreiler C. Tribe Anthemideae // Kadereit J., Vogt R., Watson L. In: Families and Genera of Vascular Plants. – Berlin: Springer-Verlag, 2003. – P. 342-377.

9. Куркин В. А., Авдеева Е. В., Суворова Г. Н., Дубищев А. В. Актуальные проблемы и перспективы развития фитофармакологии и фитотерапии // Фармация. – 2008. – № 4. – С. 41-44.

10. Васильев А. С., Калинкина Г. И., Тихонов В. Н. Лекарственные средства растительного происхождения. Томск: СГМУ. – 2006. – 122 с.

11. Sarsenbayev K. N. Chapter 10 Medicinally Important Plants of Kazakhstan. – 2018. – P. 263-289. – DOI: 10.1007/978-3-319-99728-5_10.

12. Грудзинская Л. М., Гемеджиева Н. Г., Нелина Н. В., Каржаубекова Ж. Ж. Аннотированный список лекарственных растений Казахстана. Справочное издание. – Алматы. – 2014. – 200 с.

13. Firuzi O., Miri R., Tavakkoli M., Saso L. Antioxidant therapy: current status and future prospects // Current Medical Chemistry. – 2011. – Vol. 18(25). – P. 3871-3888. – DOI: 10.2174/092986711803414368.

References

1. Colov'eva, V. A. (2011). Enciklopediya lekarstvennykh rastenij. OLMA Media Group/Education. 208 p. (In Russian).
2. Amel'chenko V. P. (2006). Biosistematika polynej Sibiri: monografiya. Kemerovo. 238 p. (In Russian).
3. Ydyrys, A., Syrajyl, S., Abdolla, N., Erkenova, N. (2020). Artemisia schrenkiana Ledeb osimdik sygyndysynyn diabettik ak egeukuryktardyn insulin, gljukoza zhane HOMA-IR sarysu dengejine aserin zertteu. Astana medical journals, 106(4), 257-265. (In Kazakh).
4. Cickieva, M. M. (2019). Rol' lekarstvennykh rastenij v zhizni cheloveka. Student, 30-1 (74), 13-14. (In Russian).
5. Husanov, B. M. (2021). Osnovnye dejstvujushhie veshhestva lekarstvennykh rastenij. Economy and society, 12(2), 774-777. (In Russian).
6. Ydyrys, A., Masimzhan, M., Abdolla, N., Abdrasulova, Zh., Syrajyl, S. (2022). Kazakstan ontustik shygysynda osetin jefir majly Artemisia schrenkiana Ledeb osimdigi kauymdastygynyn ereksheligi. Bulletin of the I. N. Gumilyov Eurasian

National University. Bioscience series, 141(4), 24-36. (In Kazakh).

7. Denisova, E. S., Pavlova, E. A. (2013). Pobochnoe dejstvie lekarstv: vseгда li ono uchityvaetsja v klinicheskoy praktike? Bulletin of the medical Internet conference, 3(2), 135.

8. Oberpreiler, C. (2003). Tribe Anthemideae. Kadereit, J., Vogt, R., Watson, L. In: Families and Genera of Vascular Plants. Springer-Verlag, Berlin, 342-374.

9. Kurkin, V. A., Avdeeva, E. V., Suvorova, G. N., Dubishhev, A. V. (2008). Aktual'nye problemy i perspektivy razvitija fitofarmakologii i fitoterapii. Pharmacy, 4, 41-44 (In Russian).

10. Vasil'ev, A. S., Kalinkina, G. I., Tihonov, V. N. (2006). Lekarstvennye sredstva rastitel'nogo proishozhdenija. Tomsk: SSMU, 122 p. (In Russian).

11. Sarsenbayev, K. N. (2018). Chapter 10 Medicinally Important Plants of Kazakhstan, 263-289, DOI: 10.1007/978-3-319-99728-5_10.

12. Grudzinskaja, L. M., Gemedzhieva, N. G., Nelina, N. V., Karzhaubekova, Zh. Zh. (2014). Annotirovannyj spisok lekarstvennykh rastenij Kazakhstana. Reference edition, Almaty, 200 p. (In Russian).

13. Firuzi, O., Miri, R., Tavakkoli, M., Saso, L. (2011). Antioxidant therapy: current status and future prospects. Current Medical Chemistry, 18(25), 3871-3888, DOI: 10.2174/092986711803414368.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТА РАСТЕНИЯ ARTEMISIA SCHRENKIANA LEDEB

А. Ыдырыс^{1,2*}, С. Срайыл¹, Н. Б. Еркенова¹

¹НАО «Казахский национальный университет имени Аль-Фараби», Казахстан, Алматы

²Научно – исследовательский центр биомедицины КазНУ им.Аль-Фараби, Казахстан, Алматы

*Корреспондент автор

Аннотация

В этой статье авторы исследовали противовоспалительное действие экстракта растения Artemisia Schrenkiana Ledeb.

Представители рода Artemisia считаются источником лекарственного растительного сырья. Это связано с тем, что лекарственные препараты растительного происхождения имеют низкую токсичность, отсутствие побочных эффектов, а также благодаря комплексному воздействию биологически активных веществ, образующихся в растительной клетке, т. е. сразу на всю систему организма, они широко используются при лечении воспалительных процессов верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей и др.

Artemisia Schrenkiana Ledeb или этот вид полыни, называемый полынь Шренка, является эндемичным растением Казахстана. Поэтому необходимо изучение фармакологического действия

этого растительного экстракта и спектра возможностей в фармакологическом производстве.

Методы и материалы. Противовоспалительное действие изучалось в соответствии с международными стандартами проведения экспериментов на животных.

Результаты исследования. Резюмируя результаты исследования, было выявлено, что экстракт полыни проявляет противовоспалительное действие, сравнимое с ибупрофеном, и полученные показатели близки к показателям ибупрофена.

Ключевые слова: *Artemisia Schrenkiana Ledeb, растительный экстракт, ибупрофен, белая крыса.*

STUDY OF THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF ARTEMISIA SCHRENKIANA LEDEB. PLANT EXTRACT

A. Ydyrys^{1,2*}, S. Srayil¹, N. B. Erkenova¹

¹«Al-Farabi Kazakh National University» Non-profit joint-stock, Kazakhstan, Almaty

²Biomedical Research Centre KazNU name Al-Farabi, Kazakhstan, Almaty

*Corresponding author

Abstract

In this article, the authors investigated the anti-inflammatory effects of the extract from the plant *Artemisia Schrenkiana Ledeb*. Members of the *Artemisia* genus are considered a source of medicinal plant raw materials. This is due to the fact that plant-derived medicinal products have low toxicity, lack of side effects, and due to the comprehensive impact of biologically active substances produced in plant cells, which affect the entire system of the body, they are widely used in the treatment of inflammatory processes in the upper respiratory tract, gastrointestinal tract, liver, and biliary tract, among others. *Artemisia Schrenkiana Ledeb*, or this species of wormwood known as Schrenk's wormwood, is an endemic plant of Kazakhstan. Therefore, it is necessary to study the pharmacological effects of this plant extract and its potential applications in pharmacological production.

Methods and Materials: The anti-inflammatory effect was studied in accordance with international standards for conducting experiments on animals.

Results. Summarizing the results of the study, it was found that the wormwood extract exhibits anti-inflammatory effects comparable to ibuprofen, and the values obtained are close to those of ibuprofen.

Keywords: *Artemisia Schrenkiana Ledeb., plant extract, ibuprofen, white rats.*

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

Ыдырыс Алибек – PhD, Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, «Биомедицина» зерттеу мерзімі; e-mail: alibek.ydyrys@kaznu.kz; ORCID: 0000-0002-5561-0856.

Срайыл Саягул – оқытушы, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті; e-mail: s.dosymbetova@medkrmu.kz

Еркенова Назерке – оқытушы, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті; e-mail: yerkenova.n@kaznu.kz.

ОБ АВТОРАХ

Ыдырыс Алибек – PhD, Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, Исследовательский центр «Биомедицина»; e-mail: alibek.ydyrys@kaznu.kz; ORCID: 0000-0002-5561-0856.

Срайыл Саягул – преподаватель, Казахский национальный университет имени аль-Фараби; e-mail: s.dosymbetova@medkrmu.kz

Еркенова Назерке – преподаватель, Казахский национальный университет имени аль-Фараби; e-mail: yerkenova.n@kaznu.kz.

ABOUT AUTHORS

Ydyrys Alibek – PhD, Al-Farabi Kazakh National University, Research Center «Biomedicine»; e-mail: alibek.ydyrys@kaznu.kz; ORCID: 0000-0002-5561-0856.

Sayagul Srayyl – Lecturer, al-Farabi Kazakh National University, Lecturer; e-mail: s.dosymbetova@medkrmu.kz

Erkenova Nazerke – Lecturer, al-Farabi Kazakh National University; e-mail: yerkenova.n@kaznu.kz.

Мүдделер қақтығысы. Барлық авторлар осы мақалада ашуды талап ететін ықтимал мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

Авторлардың қосқан үлесі. Барлық авторлар тұжырымдаманы әзірлеуге, нәтижелерді орындауға, өңдеуге және мақала жазуға тең үлес қосты. Авторлар бұл материал бұрын жарияланбаған және басқа баспаларда қаралмағанын мәлімдейді.

Қаржыландыру. Жоқ.

Мақала түсті: 26.10.2023.

Жариялауға қабылданды: 10.12.2023.

УДК 616.833-002-08

МРНТИ: 76.03.39

DOI: 10.24412/2790-1289-2023-4-28-34

СИНДРОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

К. З. Шамсиддинова*, Д. Н. Мажит, М. М. Лепесова, М. А. Кажубаева
НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

**Корреспондирующий автор*

Аннотация

Синдром Гийена-Барре (СГБ) представляет собой паралитическую периферическую нейропатию с годовой заболеваемостью от 0,81 до 1,89 случаев (медиана – 1,11) на 100 000 человек в мире. Внутрибольничная смертность от СГБ составляет около 2,6-2,8 %. Среди факторов риска выделяют степень выраженности слабости при поступлении, время достижения максимальной инвалидности, необходимость искусственной вентиляции легких (ИВЛ), пожилой возраст, а также наличие легочных и сердечных осложнений.

Приводятся положительные результаты лечения одной из самых частых острых полинейропатий – острой воспалительной полирадикулонейропатии аутоиммунного генеза, или синдрому Гийена-Барре. Подробно изложена патоморфология, дана характеристика различных клинических вариантов, представлены диагностические критерии и методы лечения синдрома Гийена-Барре. Описан случай острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии с развитием нижнего парапареза.

Клиническое улучшение отмечалось с третьих суток, а полное восстановление неврологического дефицита, как клинически, так и по данным ЭНМГ, через 3 месяца.

Ключевые слова: клинический случай, синдром Гийена-Барре, клиника, диагностика, лечение.

Введение

Синдром Гийена-Барре (далее – СГБ) признан паралитической периферической ней-

ропатией с годовой заболеваемостью 0,81-1,89 случаев (медиана 1,11) на 100 000 человек во всем мире [1]. Внутрибольничная смертность от

СГБ составляет примерно 2,6-2,8 %, а факторы риска включают тяжесть слабости при поступлении, время достижения пика инвалидности, искусственную вентиляцию легких (далее – ИВЛ), пожилой возраст, а также легочные и сердечные осложнения [2; 3]. Для большинства пациентов с СГБ клинически характерны острый вялый паралич и / или дисфункция сенсорных / вегетативных нервов [4]. Почти две трети случаев СГБ имеют продромальную инфекцию верхних дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта [4; 5]. Прогностические факторы плохого прогноза в основном включают старость, острое пребывание в больнице, длительное пребывание в отделениях интенсивной терапии и интенсивной терапии (далее – ОРИТ), а также недостаточную реабилитацию после выписки [6-8]. Выздоровлению пациентов способствует высокоинтенсивная мультидисциплинарная амбулаторная реабилитация даже в течение 12 месяцев с момента начала заболевания, что подчеркивает важность ранней и постоянной реабилитации.

СГБ считается типичным постинфекционным аутоиммунным заболеванием периферических нервов и нервных корешков, характеризующимся лейкоцитарной инфильтрацией нервов, что приводит к демиелинизации и потере аксонов [9]. У большинства пациентов острому началу неврологических симптомов предшествует инфекционное событие, за которым следует прогрессирующая слабость конечностей и арефлексия, которые могут прогрессировать в течение 4 недель, прежде чем достигнута клиническая стабилизация [10]. В рамках синдрома СГБ описано несколько клинических и электрофизиологических форм с различным прогнозом. Наиболее распространенными подтипами СГБ являются острая демиелинизирующая воспалительная полинейропатия (далее – ОВДП) и острая моторно-аксональная нейропатия (далее – ОМАН) [11]. Другие клинические синдромы, такие как синдром Миллера-Фишера, хотя и отличаются по своей клинической картине, патологически считаются частью спектра СГБ (рисунок 1).

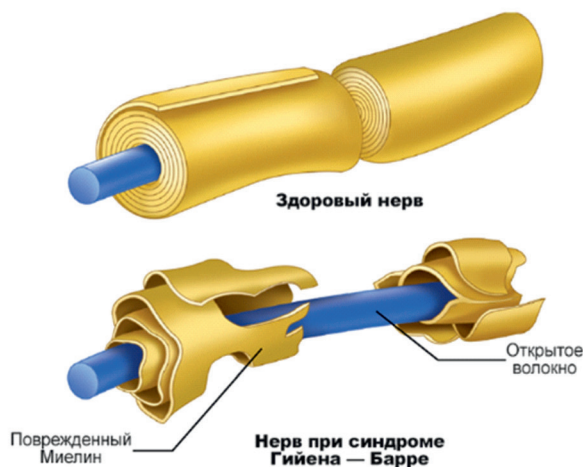


Рисунок 1. Патогенез Гийенна-Барре [13]

В патогенезе СГБ участвуют различные механизмы, включая гуморальные и клеточные иммунные реакции, аутоантитела и комплемент, а также активированные макрофаги и лимфоциты. Однако точная роль и временная последовательность проявления этих иммунопатогенных механизмов остаются относительно неизвестными [12].

Примерно у двух третей пациентов с заболеванием СГБ заболевание начинается с предшествующего инфекционного события,

произошедшего за 4 недели до начала заболевания. В исследованиях «случай-контроль» с СГБ были связаны шесть основных патогенов: *Campylobacter jejuni*, цитомегаловирус, вирус гепатита E, *Mycoplasma pneumoniae*, вирус Эпштейна-Барра и вирус Зика [14; 15]. Недавно были опубликованы новые сообщения о связи СГБ с инфекцией SARS-CoV-2, хотя причинно-следственная связь не была продемонстрирована [16]. Эта прямая связь с предшествующей инфекцией подтверждает роль молекулярной

мимикрии между антигенами инфекционного агента и периферического нерва как движущей силы аутоиммунитета при СГБ [17]. Согласно этой модели, иммунный ответ, направленный на инфекцию, приводит к появлению антител, которые перекрестно реагируют с ганглиозидами периферических нервов и нервных корешков, запуская постинфекционное воспаление, которое приводит к повреждению нервов или функциональной блокаде нервной проводимости.

Патологическое повреждение при ОВДП происходит в миелиновой оболочке. Электронно-микроскопические исследования биоптатов икроножных нервов пациентов с ОВДП продемонстрировали наличие Т-клеток и инфильтратов макрофагов, которые запускают демиелинизацию, индуцированную макрофагами, которая морфологически неотличима от демиелинизации, наблюдаемой при ХВДП [18]. Напротив, у пациентов с ОМАН аксолема является основной мишенью иммунного повреждения, а гистологические исследования нервов ОМАН показали повреждение аксонов без воспаления Т-клеток или демиелинизации. На ранней стадии ОМАН происходит иммунная атака узла Ранвье с разрушением кластеров натриевых (Нав) каналов и нарушением нервной проводимости; если атака прогрессирует, кальций попадает в аксоны, а активация протеазы вызывает повреждение и дегенерацию аксонов [19].

Основной диагностический критерий СГБ – остро или подостро развивающийся вялый тетрапарез или нижний парапарез, сопровождающийся снижением или выпадением глубоких рефлексов. В пользу СГБ свидетельствуют: характерное течение (прогрессирование не более чем в течение 4 недель, восстановление, начинающееся через 2-4 недели после достижения фазы плато), относительная симметричность симптоматики, отсутствие выраженных нарушений чувствительности, вовлечение черепных нервов (прежде всего двустороннее поражение лицевых нервов), вегетативная дисфункция, отсутствие лихорадки в дебюте заболевания [15; 20]. Подтверждают диагноз также данные исследования цереброспинальной жидкости (далее – ЦСЖ) и электронейромиография (далее – ЭНМГ). Начиная с конца 1-й – начала 2-й недели в ЦСЖ выявляется повышение содержания белка (обычно более 0,55 г / л) при

нормальном или слегка повышенном цитозе, но обычно не выше 10 клеток / мкл (белково-клеточная диссоциация). В первые дни заболевания содержание белка у большинства больных остается нормальным. С конца 2-й недели после возникновения первых симптомов белково-клеточная диссоциация выявляется более чем у 80 % больных.

К СГБ в острой фазе, даже в легких случаях, следует относиться как к неотложному состоянию, так как декомпенсация с развитием тяжелой дыхательной недостаточности, требующей ИВЛ, может возникнуть в течение нескольких часов. В связи с этим больного следует экстренно госпитализировать. В лечении СГБ можно выделить два основных направления: специфическую и симптоматическую терапию. Специфическое (базисное) лечение включает программный плазмаферез и внутривенную пульс терапию иммуноглобулинами класса G. Эффект плазмафереза (далее – ПФ) может быть связан с удалением циркулирующих в крови иммунных факторов (антитела, компоненты комплемента, противовоспалительные цитокины), оказывающих повреждающее действие на нервные волокна. Плазмаферез оказывает наибольший эффект в фазе прогрессирования, особенно в первые 2 недели заболевания, и снижает вероятность развития тяжелой дыхательной недостаточности. Показания для проведения ПФ: нарастание очаговой неврологической симптоматики и уменьшение жизненной емкости легких до 50 % (необходимость проведения ИВЛ). Курс ПФ обычно включает 4-5 сеансов с заменой примерно 1 объема плазмы (40-50 мл / кг), которые проводят через 1-2 дня в течение 8-14 дней. Объем обмениваемой плазмы за курс должен составить 200-250 мл / кг.

ПФ относительно противопоказан при печеночной недостаточности, тяжелых электролитных расстройствах, высоком риске кардиоваскулярных осложнений – при тяжелой ишемической болезни сердца, недавно перенесенном инфаркте миокарда, нарушениях сердечного ритма и свертываемости крови. Терапия иммуноглобулинами класса G проводится по тем же показаниям, что и ПФ. Механизм действия до конца не ясен. Предполагается, что он связан с иммуномодулирующими свойствами препарата, его способностью нейтрализовать аутоанти-

тела, взаимодействовать с рецепторами макрофагов и лимфоцитов, тормозя пролиферацию провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-1 и гамма-интерферона). Курс лечения состоит в пятикратном внутривенном введении препарата из расчета 2 г / кг на курс. Клинический эффект курса ПФ и внутривенного введения иммуноглобулина обычно проявляется к концу 1-й недели, но иногда становится очевидным спустя 2-4 недели. Существует мнение, что комбинация ПФ и иммуноглобулина не всегда целесообразна, так как ее эффективность не превышает эффективности каждого метода в отдельности [4; 8; 10; 21].

Описание клинического случая. Больной Д., 39 лет, поступил с жалобами в диффузную слабость, болезненность и онемение во всех конечностях, нарушение чувствительности в них, снижение работоспособности.

Из анамнеза известно, что больной перенес ОРВИ две недели назад с подъемом температуры до 38,5 градусов. По рекомендациям терапевта получил курс антибиотикотерапии. После чего отмечал снижение интоксикационного синдрома. Через 2 недели начал отмечать нарастающую слабость в конечностях, чувство онемения и жжения в них. Обратился за медицинской помощью к врачу. После проведенной консультации с предварительным диагнозом был госпитализирован в стационар в отделение неврологии.

В неврологическом статусе наблюдался умеренный нижний парапарез со снижением мышечной силы до 3,5-4 баллов, гипалгезия по типу «гольф» и «высоких перчаток».

В анализе ЦСЖ отмечено повышение белка до 122,1 мг / мл с цитозом до 10 клеток в п / зрения преимущественно за счет лимфоцитов. При проведении ЭНМГ выявлен демиелинизирующий тип поражения периферических нервов. Лечение проведено в соответствии с клиническими рекомендациями. На фоне проводимой терапии дальнейшей прогрессивности процесса не отмечалось. Был выписан с улучшением; двигательная функция восстановлена в течение двух месяцев без дефицита.

Клинический диагноз – ОВДП. Синдром Гийена-Барре. Нижний вялый парапарез.

Выводы

СГБ превратился в мультидисциплинар-

ную проблему – предмет изучения не только неврологами, но и инфекционистами, терапевтами, педиатрами, онкологами, реаниматологами и врачами других специальностей. Знания об особенностях дебюта и критериях клинической диагностики СГБ позволяют своевременно выявить СГБ и назначить адекватное лечение, позволяющее не только предотвратить летальный исход, но и минимизировать последствия этого тяжелого недуга.

Клиническое улучшение отмечалось с третьих суток, а полное восстановление неврологического дефицита, как клинически, так и по данным ЭНМГ, через 3 месяца.

Список источников

1. Benedetti L., Briani C., Beronio A., Massa F., Giorli E., Sani C. et al. Increased incidence of axonal Guillain-Barre syndrome in la spezia area of Italy: a 13-year follow-up study // *Journal of the Peripheral Nervous System*. – 2019. – Vol. 24. – P. 80-86. – DOI: 10.1111/jns.12292.
2. Van Den Berg B., Bunschoten C., Van Doorn P. A., Jacobs B. C. Mortality in Guillain-Barre syndrome // *Neurology*. – 2013. – Vol. 80. – P. 1650-1654. – DOI: 10.1212/wnl.0b013e3182904fcc
3. Alshekhlee A., Miles J. D., Katirji B., Preston D. C., Kaminski H. J. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72. – P. 1548-1554. – DOI: 10.1212/wnl.0b013e3181a41211.
4. Sejvar J. J., Baughman A. L., Wise M., Morgan O. W. Population incidence of Guillain-Barre syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Neuroepidemiology*. – 2011. – Vol. 36. – P. 123-133. – DOI: 10.1159/000324710.
5. Wakerley B. R., Yuki N. Infectious and noninfectious triggers in Guillain-Barre syndrome // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2013. – Vol. 9. – P. 627-639. – DOI: 10.1586/1744666x.2013.811119.
6. Khan F., Pallant J. F., Ng L., Bhasker A. Factors associated with long-term functional outcomes and psychological sequelae in Guillain-Barre syndrome // *Journal of Neurology*. – 2010. – Vol. 257. – P. 2024-2031. – DOI: 10.1007/s00415-010-5653-x.
7. Khan F., Amatya B. Rehabilitation interventions in patients with acute demyelinating inflammatory polyneuropathy: a systematic review // *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. – 2012. – Vol. 48. – P. 507-522.

8. Van Den Berg B., Storm E. F., Garssen MJP., Blomkwist-Markens P. H., Jacobs B. C. Clinical outcome of Guillain-Barre syndrome after prolonged mechanical ventilation // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2018. – Vol. 89. – P. 949-954. – DOI: 10.1136/jnnp-2018-317968.
9. Oladiran O., Shi X. Q., Yang M., Fournier S., Zhang J. Inhibition of TLR4 signaling protects mice from sensory and motor dysfunction in an animal model of autoimmune peripheral neuropathy // *Journal of Neuroinflammation*. – 2021. – Vol. 18(1). – P. 77. – DOI: 10.1186/s12974-021-02126-x.
10. Leonhard S. E. et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps // *Nature Reviews Neurology*. – 2019. – Vol. 15(11). – P. 671-683. – DOI: 10.1038/s41582-019-0250-9.
11. Berciano J. Axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome: a reappraisal // *Journal of Neurology*. – Vol. 268(10). – P. 3728-3743. – DOI: 10.1007/s00415-020-10034-y.
12. Martín-Aguilar L., Pascual-Goñi E., Querol L. Autoantibodies in immune-mediated inflammatory neuropathies // *Medicina Clínica (English Ed.)*. – 2019. – Vol. 153(9). – P. 360-367. – DOI: 10.1016/j.medcle.2019.06.015.
13. Синдром Гийена Барре [Электронный ресурс] // Teledoctor 24. [Website]. – 2022. – URL: <https://teledoctor24.ru/libpage/26-sindrom-giyena-barre/> (дата обращения: 11.10.2023).
14. Cao-Lormeau V. M. et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: A case-control study // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387(10027). – P. 1531-1539. – DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00562-6.
15. Van Den Berg B. et al. Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection // *Neurology*. – 2014. – Vol. 82(6). – P. 491-497. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000000111.
16. Keddie S. et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome // *Brain*. – 2021. – Vol. 144(2). – P. 682-693. – DOI: 10.1093/brain/awaa433.
17. Restrepo-Jiménez P., Rodríguez Y., González P., Chang C., Gershwin M. E., Anaya J. M. The immunotherapy of Guillain-Barré syndrome // *Expert Opinion on Biological Therapy*. – 2018. – Vol. 18(6). – P. 619-631. – DOI: 10.1080/14712598.2018.1468885.
18. Koike H. et al. Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in Guillain-Barré syndrome // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2020. – Vol. 91(6). – P. 650-659. – DOI: 10.1136/jnnp-2019-322479.
19. Griffin J. W., et al. Early nodal changes in the acute motor axonal neuropathy pattern of the Guillain-Barré syndrome // *Journal of Neurocytology*. – 1996. – Vol. 25(1). – P. 33-51. – DOI: 10.1007/BF02284784.
20. Пирадов М. А., Авдюнина И. А. Синдром Гийена - Барре: проблемы лечения и терминологии // *Неврологический журнал*. – 1996. – № 3. – С. 33-36
21. Ruts L., Drenthen J., Jongen J. L., Hop W. C., Visser G. H., Jacobs B. C. et al. Pain in Guillain-Barre syndrome: a long-term follow-up study // *Neurology*. – 2010. – Vol. 75. – P. 1439-1447. DOI: 10.1212/wnl.0b013e3181f88345.

References

1. Benedetti, L., Briani, C., Beronio, A., Massa, F., Giorli, E., Sani, C. et al. (2019). Increased incidence of axonal Guillain-Barre syndrome in la spezia area of Italy: a 13-year follow-up study. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 24, 80-86, DOI: 10.1111/jns.12292.
2. Van Den Berg, B., Bunschoten, C., Van Doorn, P. A. and Jacobs, B. C. (2013). Mortality in Guillain-Barre syndrome // *Neurology*, 80, 1650-1654, DOI: 10.1212/wnl.0b013e3182904fcc.
3. Alshekhlee, A., Miles, J. D., Katirji, B., Preston, D. C. and Kaminski, H. J. (2009). Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology*, 72, 1548-1554, DOI: 10.1212/wnl.0b013e3181a41211.
4. Sejvar, J. J., Baughman, A. L., Wise, M. and Morgan, O. W. (2011). Population incidence of Guillain-Barre syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*, 36, 123-133, DOI: 10.1159/000324710.
5. Wakerley, B. R. and Yuki, N. (2013). Infectious and noninfectious triggers in Guillain-Barre syndrome. *Expert Review of Clinical Immunology*, 9, 627-639, DOI: 10.1586/1744666x.2013.811119.
6. Khan, F., Pallant, J. F., Ng, L. and Bhasker, A. (2010). Factors associated with long-term functional outcomes and psychological sequelae in Guillain-Barre syndrome. *Journal of Neurology*, 257, 2024-2031, DOI: 10.1007/s00415-010-5653-x.
7. Khan, F. and Amatya, B. (2012). Rehabilitation interventions in patients with acute demyelinating

inflammatory polyneuropathy: a systematic review. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 48, 507-522.

8. Van Den Berg, B., Storm, E. F., Garssen, MJP., Blomkwist-Markens, P. H. and Jacobs, B. C. (2018). Clinical outcome of Guillain-Barre syndrome after prolonged mechanical ventilation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 89, 949-954, DOI: 10.1136/jnnp-2018-317968.

9. Oladiran, O., Shi, X. Q., Yang, M., Fournier, S. and Zhang, J. (2021). Inhibition of TLR4 signaling protects mice from sensory and motor dysfunction in an animal model of autoimmune peripheral neuropathy. *Journal of Neuroinflammation*, 1-17.

10. Leonhard, S. E. et al. (2019). Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nature Reviews Neurology*, 15 (11), 671-683, DOI: 10.1038/s41582-019-0250-9.

11. Berciano, J. (2020). Axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome: a reappraisal. *Journal of Neurology*, 268(10), 3728-3743, DOI: 10.1007/s00415-020-10034-y.

12. Martín-Aguilar, L., Pascual-Goñi, E. and Querol, L. (2019). Autoantibodies in immune-mediated inflammatory neuropathies. *Medicina Clínica (English Ed.)*, 153(9), 360-367, DOI: 10.1016/j.medcle.2019.06.015.

13. Синдром Гийена Барре (2022). Teledocor 24. [Website]. Retrieved October 11, 2023, from <https://teledocor24.ru/libpage/26-sindrom-giyena-barre/> (In Russian).

14. Cao-Lormeau, V. M. et al. (2016). Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika

virus infection in French Polynesia: A case-control study. *Lancet*, 387(10027), 1531-1539, DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00562-6.

15. Van Den Berg, B. et al. (2014). Guillain-Barre syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology*, 82(6), 491-497, DOI: 10.1212/WNL.0000000000000111.

16. Keddie, S. et al. (2021). Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain*, 144(2), 682-693, DOI: 10.1093/brain/awaa433.

17. Restrepo-Jiménez, P., Rodríguez, Y., González, P., Chang, C., Gershwin, M. E. and Anaya, J. M. (2018). The immunotherapy of Guillain-Barré syndrome. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 18(6), 619-631, DOI: 10.1080/14712598.2018.1468885.

18. Koike, H. et al. (2020). Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 91(6), 650-659, DOI: 10.1136/jnnp-2019-322479.

19. Griffin, J. W. et al. (1996). Early nodal changes in the acute motor axonal neuropathy pattern of the Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neurocytology*, 25(1), 33-51, DOI: 10.1007/BF02284784.

20. Piradov, M. A., Avdjunina, I. A. (1996). Синдром Гийена-Барре: проблемы лечения и терминологии. *Neurological Journal*, 3, 33-36 (In Russian).

21. Ruts, L., Drenthen, J., Jongen, J. L., Hop, W. C., Visser, G. H., Jacobs, B. C. et al. (2010). Pain in Guillain-Barre syndrome: a long-term follow-up study. *Neurology*, 75, 1439-1447, DOI: 10.1212/wnl.0b013e3181f88345.

ГИЙЕН-БАРРЕ СИНДРОМЫ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

К. З. Шамсиддинова*, Д. Н. Мажит, М. М. Лепесова, М. А. Кажабубаева
«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МEBBM, Қазақстан, Алматы

**Корреспондент автор*

Аңдатпа

Гийен-Барре синдромы (ГБС) – бұл жылына 100 000 адамға шаққанда 0,81-ден 1,89 жағдайға дейін (медиана – 1,11) кездесетін паралитикалық перифериялық нейропатия. ГБС-тың аурухана ішіндегі өлім-жітімі шамамен 2,6-2,8 %-ды құрайды. Қауіп факторлары ретінде қабылдау кезіндегі әлсіздіктің ауырлығын, мүгедектіктің ең жоғары деңгейіне жету уақытын, жасанды тыныс алдыру (ЖТА) қажеттілігін, егде жастағы адамдарды, сондай-ақ өкпе және жүрек асқынуларын атап өтуге болады. Ең жиі кездесетін жедел полинейропатиялардың бірі – аутоиммундық текті жедел қабыну полирадикулонейропатиясын немесе Гийен-Барре синдромын емдеудегі оң нәтижелер келтірілген. Патоморфологиясы егжей-тегжейлі баяндалған, әртүрлі клиникалық нұсқалары сипатталған,

сондай-ақ Гийен-Барре синдромының диагностикалық критерийлері мен емдеу әдістері ұсынылған. Жедел қабыну демиелинизациялық полирадикулонейропатияның төменгі парализация дамуы жағдайы сипатталған. Клиникалық жақсару үшінші күннен бастап байқалды, ал неврологиялық дефициттің толық қалпына келуі, клиникалық тұрғыдан да, ЭНМГ деректері бойынша да, 3 айдан кейін тіркелді.

Түйін сөздер: клиникалық жағдай, Гийена-Барре синдромы, клиника, диагностика, емдеу.

GUILLAIN-BARRE SYNDROME: CLINICAL CASE

K. Z. Shamsiddinova*, D. N. Mazhit, M. M. Lepesova, M. A. Kazhaubaeva

NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty

**Corresponding author*

Abstract

Guillain-Barré syndrome (GBS) is a paralytic peripheral neuropathy with an annual incidence of 0.81 to 1.89 cases (median: 1.11) per 100,000 people worldwide. The in-hospital mortality rate from GBS is approximately 2.6-2.8%. Risk factors include the severity of weakness at admission, time to reach maximum disability, the need for mechanical ventilation (MV), advanced age, as well as the presence of pulmonary and cardiac complications. Positive treatment outcomes are presented for one of the most common acute polyneuropathies—acute inflammatory polyradiculoneuropathy of autoimmune origin, or Guillain-Barré syndrome. The pathomorphology is described in detail, the characteristics of various clinical variants are provided, and the diagnostic criteria and treatment methods for Guillain-Barré syndrome are presented. A case of acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with the development of lower paraparesis is described. Clinical improvement was noted from the third day, and complete recovery of neurological deficits, both clinically and according to ENMG data, was observed after 3 months.

Keywords: clinical case, Guillain-Barre syndrome, clinic, diagnosis, treatment.

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

Шамсиддинова Камила Зарбитдиновна – 2 курс резиденті, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы; e-mail: shamsiddinova.kamila@mail.ru; телефон: 87714900000; ORCID: 0009-0002-5179-9353.

Мажит Нурсултан Дуйсебайұлы – 2 курс резиденті, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы; e-mail: mazhitn1996@gmail.com; телефон: 87056895921; ORCID: 0009-0001-8267-6850.

Лепесова Маржан Махмұтовна – медицина ғылымының докторы, профессор, неврология кафедрасының меңгерушісі, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы; e-mail: mar.izzhan@mail.ru; телефон: 87017335801; ORCID: 0000-0002-4912-4229.

Қажаубаева Манчук Амантаевна – неврология кафедрасының ассистенті, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы; e-mail: manshuk_md90@mail.ru; телефон: 87478395235; ORCID: 0000-0001-5490-6869.

ОБ АВТОРАХ

Шамсиддинова Камила Зарбитдиновна – резидент второго курса, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы; e-mail: shamsiddinova.kamila@mail.ru; телефон: 87714900000; ORCID: 0009-0002-5179-9353.

Мажит Нурсултан Дуйсебайұлы – резидент второго курса, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы; e-mail: mazhitn1996@gmail.com; телефон: 87056895921; ORCID: 0009-0001-8267-6850.

Лепесова Маржан Махмутовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы; e-mail: mar.izzhan@mail.ru; телефон: 87017335801; ORCID: 0000-0002-4912-4229.

Қажаубаева Манчук Амантаевна – ассистент кафедры неврологии, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы; e-mail: manshuk_md90@mail.ru; телефон: 87478395235; ORCID: 0000-0001-5490-6869.

ABOUT AUTHORS

Shamsiddinova Kamila Zarbitdinovna – second-year resident, «Kazakh-Russian Medical University» NEI, Kazakhstan, Almaty; e-mail: shamsiddinova.kamila@mail.ru; phone: 87714900000; ORCID: 0009-0002-5179-9353.

Mazhit Nursultan Duisebaiuly – second-year resident, «Kazakh-Russian Medical University» NEI, Kazakhstan, Almaty; e-mail: mazhitn1996@gmail.com; phone: 87056895921; ORCID: 0009-0001-8267-6850.

Lepesova Marzhan Makhmutovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Neurology Department, «Kazakh-Russian Medical University» NEI, Kazakhstan, Almaty; e-mail: mar.izzhan@mail.ru; phone: 87017335801; ORCID: 0000-0002-4912-4229.

Kazhaubaeva Manchuk Amantaevna – Assistant Professor of Neurology, «Kazakh-Russian Medical University» NEI, Kazakhstan, Almaty; e-mail: manshuk_md90@mail.ru; phone: 87478395235; ORCID: 0000-0001-5490-6869.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

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

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

Финансирование. Отсутствует.

Статья поступила: 21.11.2023.

Принята к публикации: 10.12.2023.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОЙ ТОКСИКОДЕРМИИ НА КЛОФАЗИМИН У ПАЦИЕНТА С ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

С. Ж. Бектасов

РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК» МЗ РК,
Казахстан, Алматы

Аннотация

В данной статье демонстрируется клинический случай пациента с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, у которого на фоне комплексной химиотерапии возникла тяжелая форма токсико-аллергического дерматита на противотуберкулезный препарат клофазимин.

В результате проведенного комплексного лечения у пациента наблюдалось положительная клинико-рентгенологическая динамика специфического процесса, откорректированы и местами устранены нежелательные реакции на клофазимин.

Проведения мощной дезинтоксикационного и десенсибилизирующего лечения с использованием медикаментозных средств и сеансов плазмафереза нежелательные реакции были откорректированы. Клофазимин был исключен из режима химиотерапии. Пациент в амбулаторных условиях закончил полный курс специфического лечения туберкулеза с исходом «Лечение завершено».

Ключевые слова: туберкулез, лекарственно-устойчивый туберкулез, противотуберкулезные препараты, клофазимин, химиотерапия, нежелательные реакции, токсико-аллергический дерматит.

Введение

За последние полвека медицина достигла достаточных результатов в профилактике и лечении различных заболеваний в большинстве случаев с помощью высокоэффективных лекарственных средств. Однако, несмотря на это, число осложнений также возросло [1]. По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ), к нежелательным лекарственным реакциям относят любую реакцию на лекарственное средство, вредную и нежелательную для организма, возникающую при его применении [2; 3]. Частота возникновения нежелательных лекарственных реакций в первую очередь зависит от индивидуальных особенностей, пола, возраста больного, тяжести основного и сопутствующих заболеваний, фармакодинамики и фармакокинетики лекарственного средства, дозы, длительности приема, путей введения препарата, взаимодействия лекар-

ственного средства (далее – ЛС) [2-6].

Обзор литературы. Химиотерапия, бесспорно, занимает ведущее место в лечении туберкулеза, терапевтический эффект которой обусловлен антибактериальным действием противотуберкулезных препаратов (далее – ПТП) и направлен на подавление размножения микобактерий туберкулеза (далее – МБТ) (бактериостатический эффект) или их уничтожения (бактерицидный эффект) в организме больного. Учитывая разнородность бактериальной популяции, в режимах химиотерапии используется комбинация ПТП [7; 8]. В рекомендациях ВОЗ (2019) по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза (далее – ЛУ-ТБ) ПТП были разделены на три группы с учетом оценки соотношения пользы и вреда для каждого препарата. Согласно этой классификации, к приоритетным препаратам группы А относятся фторхинолоны, беклаквилин, линезолид [9].

Г.Н. Можокина с соавторами (2021) представила обзор и анализ 47 публикаций, прослеживающих путь клофазимина от открытия до признания препаратом группы В для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Приведены сведения о механизмах действия на микобактерии туберкулеза, особенностях фармакокинетики и профиле безопасности [10]. Клофазимин (далее – Cfz) был разработан в 1950-х годах Винсентом Барри для лечения туберкулеза. Исследование активности на модели туберкулеза мышей показало его бактерицидное действие, превосходящее изониазид [11]. Однако дальнейших исследований по применению Cfz для лечения туберкулеза не проводилось, с 1962г. препарат начал применяться для лечения лепры. Рост заболеваемости туберкулезом с ЛУ-ТБ возобновил интерес к Cfz [12]. Первые результаты применения Cfz для лечения больных с ЛУ-ТБ были опубликованы в 2010г. [13]. Согласно новым рекомендациям ВОЗ (2019), препарат отнесен в группу В, то есть Cfz должен входить в схемы лечения ЛУ-ТБ наряду с приоритетными препаратами группы А: бедаквилин (далее – Bdq), линезолид (далее – Lzd), моксифлоксацин / левофлоксацин Mfl / Lfl) [14; 15]. Таким образом, благодаря рекомендациям ВОЗ, повысивших статус Cfz как противотуберкулезного средства, вырос интерес к его изучению.

Побочные реакции на ПТП относятся к одной из главных причин недостаточной эффективности химиотерапии [1; 3; 5]. На современном уровне знаний патогенеза побочного действия лекарственных средств нежелательные реакции классифицируются на токсические (токсико-метаболические и токсико-органные); аллергические (немедленного типа (анафилактический шок, отёк Квинке, крапивница); замедленного типа (поражение кожи и слизистых оболочек – синдром Лайела, гепатит, гломерулонефрит и другие); псевдоаллергические; токсико-аллергические; дисбактериоз [3]. По степени тяжести нежелательные лекарственные реакции различают как легкие, умеренные, тяжелые и летальные [2].

Нежелательные явления (далее – НЯ), вызванные клофазимином в первую очередь наблюдаются со стороны кожи и подкожной клетчатки (пигментация от розового до коричнева-

то-чёрной цвета, ихтиоз и сухость кожи, сыпь и зуд, фототоксичность, эритродермия, угревая сыпь, монилиальный хейлоз, изменение цвета). Хотя Cfz проникает через плаценту и незначительно через гематоэнцефалический барьер, последний не является тератогенным, мутагенным и не обладает миелосупрессивными свойствами [10]. По данным метаанализа 5 наблюдательных исследований, суммарная доля НЯ, требующих прекращения приема Cfz, составила 0,1 %, а средняя частота всех НЯ, вызванных Cfz, составила 5,1 % [11].

Своевременная диагностика и коррекция нежелательных реакций ПТП позволяет продолжить длительную химиотерапию больного туберкулезом. Особого внимания требуют тяжелые нежелательные реакции, которые являются потенциально угрожающими, могут принести значительный вред или ущерб пациенту, вплоть до смерти. Данное состояние пациента требует от врача-фтизиатра прекращения приёма препарата и немедленной коррекции и устранения лекарственной непереносимости.

В связи с вышеизложенным, авторы считают актуальным накопление во фтизиатрической практике эмпирических данных о тяжелой побочной реакции на противотуберкулезные препараты у пациента с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Приводим собственное клиническое наблюдение.

Клинический случай. Пациент Б., 1969 г.р., 27.07.2023 г. по 30.09.2023 г. находился на стационарном лечении 65 койко-дней в легочнотерапевтическом отделении № 1 Национального научного центра фтизиопульмонологии Республики Казахстан (далее – ННЦФ РК). Клинический диагноз: A16.0 Инфильтративный туберкулез верхних долей легких в фазе распада. МБТ (-). Тип Другие. ЛУ ТБ. Сопутствующий диагноз: L20.8 Другие атопические дерматиты, лихеноидная форма. Вторичная лекарственная токсикодермия.

Жалобы при поступлении: на чрезмерное потемнение цвета кожи, ее шершавость и чешуйчатость, сухость и зуд, шелушение по всему телу, трещины на коже кистей и стоп.

Анамнез болезни: В 2007 г. впервые перенес туберкулез легких, получал химиотерапию I категории 2HRZES2/4HR, в 2009г снят с диспансерного учета. В январе 2023г стали бес-

покоить кашель с мокротой, повышение температуры тела до $37,5^{\circ}\text{C}$, потеря в весе. Самостоятельно лечился антибактериальными препаратами, без эффекта. Обратился к врачу в ТОО «Медикер Жайык», где при обследовании на ФГ ОГК от 20.01.2023 г. выявлен рецидив туберкулеза. ФГ ОГК не проходил в течение 3 лет. Госпитализирован в областной центр фтизиопульмонологии (далее – ОЦФ) Атырауской области, где с 27.01.2023 г. по 20.06.23 г. получал лечение в вышеуказанном клиническом диагнозом в режиме: левофлоксацин (далее – Lfx), бедаквидин (далее – Bdq), линезолид (далее – Lzd), клофазимин и циклосерин (далее – Cs). 30.03.2023 г. в связи с развитием аллергического дерматита Cfz был отменен. На амбулаторном этапе лечения изменения со стороны кожи стали прогрессировать: кожа стала шершавой, грубой с трещинами. Для коррекции нежелательной реакции в аллергический дерматит направлен в клинику ННЦФ РК.

Анамнез жизни. Рос и развивался соответственно возрасту. Вирусные гепатиты, кожновенерологические заболевания отрицает. Перенесенные травмы: перелом носовой перегородки, нефрэктомия слева в 1993 г. после травмы. Наследственность неотягощена. Гемотрансфузия за последние 6 месяцев не проводилась. Жилищно-бытовые условия удовлетворительные.

Эпиданамнез. За пределы Казахстана не выезжал. Контакт с инфекционными больными отрицает. Симптомов КВИ – нет.

Объективный статус: Общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, адекватное. Нормостенического телосложения, пониженного питания. Рост – 171 см; Вес – 52 кг. Кожные покровы диффузно гиперпигментированные с депигментацией на коже передней поверхности грудной клетки, грубо-шершавые с чешуйками по всему телу, трещины на коже кистей и стоп. Периферические лимфоузлы не увеличены.

Костно-суставная система без видимой деформации, функционирует в полном объеме.

Дыхательная система: Дыхание через нос свободное. Грудная клетка правильной формы, симметричная. Перкуторно – ясный легочный звук по всем полям. Аускультативно – ослабленное везикулярное дыхание верхней доли

справа, хрипов нет. ЧДД – 20 в мин. Т – $37,0^{\circ}$.

Сердечно-сосудистая система: Область сердца без патологической пульсации. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД – 120/80 мм. рт. ст. PS-95 уд/мин.

Пищеварительная система: Язык влажный, слегка обложен беловатым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Стул регулярный, оформленный.

Мочевыделительная система: Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Периферических отеков нет.

Общеклинические показатели в пределах допустимой нормы.

27.07.2023 г.: ИФА HBsAg ИФА HBsAg – Отрицательно; ИФА HBsAg – 0 титр; ИФА суммарных антител к вирусу гепатита С суммарные антитела к вирусу гепатита С – Отрицательно; суммарные антитела к вирусу гепатита С – 0 титр; суммарные антитела к вирусу гепатита С – отрицательный.

27.07.2023 г.: Определение группы крови цоликлонами группа крови-AB (IV) четвертая; резус-фактор-Rh+(положительный);

27.07.2023 г.: Реакция микропреципитации с кардиолипидным антигеном антитела к *Treponema pallidum* (с кардиолипидным антигеном) – отрицательно.

ОАК 27.07.2023 г.: (6 параметров) лейкоциты – 8.80 л ; эритроциты – 4.20 л; гемоглобин – 126 г/л; гематокрит – 36.60 %; тромбоциты – 679 л; СОЭ – 25 мм/ч; Подсчет лейкоформулы пойкилоцитоз – отсутствует в п/зр; моноциты – 7 %; гипохромия – отсутствует в п/зр; лимфоциты – 22 %; эозинофилы – 8 %; сегментоядерные нейтрофилы – 60 %; анизоцитоз – отсутствует в п/зр; палочкоядерные нейтрофилы – 3 %; базофилы – 0 %; промиелоциты – 0 %; миелоциты – 0 %; метамиелоциты – 0 %; токсогенная зернистость – 0 %;

ОАК 25.08.2023 г.: (6 параметров) лейкоциты – 11.50 л; эритроциты – 4.50 л; гемоглобин – 122 г/л; гематокрит – 37.00 %; тромбоциты – 501 г/л; СОЭ – 14 мм/ч; Подсчет лейкоформулы пойкилоцитоз – отсутствует в п/зр; моноциты – 8 %; гипохромия – отсутствует в п/зр; лимфоциты – 19 %; эозинофилы – 4 %; сегментоядерные нейтрофилы – 65 %; анизоцитоз – отсутствует в п/зр; палочкоядерные нейтрофилы – 4 %; базо-

фили – 0 %; промиелоциты – 0 %; миелоциты – 0 %; метамиелоциты – 0 %; токсогенная зернистость – 0 %.

ОАК 26.09.2023 г.: (6 параметров) лейкоциты – 9.90 л; эритроциты – 4.89 л; гемоглобин – 133 г/л; гематокрит – 40.90 %; тромбоциты – 418 л; СОЭ – 5 мм/ч; Подсчет лейкоформулы пойкилоцитоз – отсутствует в п/зр; моноциты – 10 %; гипохромия – отсутствует в п/зр; лимфоциты – 11 %; эозинофилы – 4 %; сегментоядерные нейтрофилы – 73 %; анизоцитоз – отсутствует в п/зр; палочкоядерные нейтрофилы – 2 %; базофилы – 0 %; промиелоциты – 0 %; миелоциты – 0 %; метамиелоциты – 0 %; токсогенная зернистость – 0.

Биохимический анализ крови от 27.07.2023 г.: АЛат – 8.70 МЕ/л; АСаТ – 17.88 МЕ/л; Общий белок – 65 г/л; Креатинин – 88.00 мкмоль/л; Альбумин – 34.00 г/л; Общий Вi – 7.34 мкмоль/л; ГГТП – 12.87 МЕ/л; Mg – 0.65 ммоль/л; Глюкоза – 5.53 ммоль/л; Мочевина – 4.86 ммоль/л; Амилаза – 82.00 ЕД/л.

Биохимический анализ крови от 25.08.2023 г.: АЛат – 31.90 МЕ/л; АСаТ – 34.00 МЕ/л; Общий белок – 64 г/л; Креатинин – 76.00 мкмоль/л; Альбумин – 39.00 г/л; Общий Вi – 4.20 мкмоль/л; ГГТП – 18.00 МЕ/л; магний – 0.67 ммоль/л; Глюкоза – 4.94 ммоль/л; Мочевина – 7.30 ммоль/л; Амилаза – 105.00 ЕД/л.

Биохимический анализ крови от 26.09.2023 г.: АЛат – 12.80 МЕ/л; АСаТ – 21.50 МЕ/л; Общий белок – 72 г/л; Креатинин – 83.00 мкмоль/л; Альбумин – 38.00 г/л; Общий Вi – 5.00 мкмоль/л; ГГТП – 39.80 МЕ/л; магний – 0.64 ммоль/л; Глюкоза – 4.60 ммоль/л; Мочевина – 8.00 ммоль/л; Амилаза – 113.00 ЕД/л.

ОАМ 27.07.2023 г.: Исследование мочевого осадка кетоновые тела – 0 ммоль/л; уробилиноген – 0 мкмоль/л; билирубин – 0 мкмоль/л; ОАМ количество мочи – 20 мл; цвет мочи – Желтый; прозрачность – прозрачная; относительная плотность (удельный вес) мочи – 1030; глюкоза – 0 ммоль/л; эпителий плоский – 15 в п/зр; эпителий переходный – 0 в п/зр; почечный эпителий – 0 мл; лейкоциты – 3 в п/зр; эритроциты неизмененные (ОАМ) – 0 в п/зр; эритроциты измененные (ОАМ) – 0 в п/зр; цилиндры гиалиновые – 0 в п/зр; цилиндры зернистые – 0 в п/зр; слизь в моче ++; соли в моче – 0; оксалаты – отсутствует; ураты – отсутствует; фосфаты – отсутствует; бак-

терии – отсутствует; белок – 0.033 г/л.

ОАМ 25.08.2023 г.: Исследование мочевого осадка кетоновые тела – 0 ммоль/л; уробилиноген – 0 мкмоль/л; билирубин – 0 мкмоль/л; ОАМ количество мочи – 40 мл; цвет мочи – Желтый; прозрачность мочи – прозрачная; относительная плотность (удельный вес) – 1010; глюкоза – 0 ммоль/л; эпителий плоский – 2 в п/зр; эпителий переходный – 0 в п/зр; почечный эпителий – 0 мл; лейкоциты – 2 в п/зр; эритроциты неизмененные (ОАМ) – 0 в п/зр; эритроциты измененные (ОАМ) – 0 в п/зр; цилиндры гиалиновые – 0 в п/зр; цилиндры зернистые – 0 в п/зр; слизь +; соли в моче – 0; оксалаты – отсутствует; ураты – отсутствует; фосфаты – отсутствует; бактерии в моче – отсутствует; белок в моче – 0.033 г/л.

ОАМ 26.09.2023 г.: Исследование мочевого осадка кетоновые тела – 0 ммоль/л; уробилиноген – 0 мкмоль/л; билирубин – 0 мкмоль/л; количество мочи – 70 мл; цвет – соломенно – желтый; прозрачность мочи – прозрачная; относительная плотность (удельный вес) – 1020; глюкоза – 0 ммоль/л; эпителий плоский – 1 в п/зр; эпителий переходный – 0 в п/зр; почечный эпителий – 0 мл; лейкоциты – 4 в п/зр; эритроциты неизмененные – 0 в п/зр; эритроциты измененные – 0 в п/зр; цилиндры гиалиновые – 0 в п/зр; цилиндры зернистые – 0 в п/зр; слизь +; соли в моче – 0; оксалаты – 1+; ураты – отсутствует; фосфаты – отсутствует; бактерии – отсутствует; белок – 0 г/л.

Электролиты крови 27.07.2023 г.: натрий – 144.00 ммоль/л; калий – 4.79 ммоль/л; Газы крови (рСО₂, рО₂, СО₂) на анализаторе рН крови – 7.41; рСО₂ – 36.80 мм.рт.ст.(кПА); рО₂ – 118.00 мм.рт.ст.(кПА); СО₂ – 0.00 %; кальций – 1.23 ммоль/л; хлориды – 105 ммоль/л.

Электролиты крови 25.08.2023 г.: натрий – 141.00 ммоль/л; калий – 4.54 ммоль/л; Газы крови (рСО₂, рО₂, СО₂) рН крови – 7.42; рСО₂ – 38.20 мм.рт.ст.(кПА); рО₂ – 127.90 мм.рт.ст.(кПА); СО₂ – 0.00 %; кальций – 1.27 ммоль/л; хлориды – 0 ммоль/л.

Электролиты крови 26.09.2023 г.: натрий – 145.00 ммоль/л; калий – 5.25 ммоль/л; Газы крови (рСО₂, рО₂, СО₂) на анализаторе рН крови – 7.36; рСО₂ – 52.00 мм.рт.ст.(кПА); рО₂ – 136.00 мм.рт.ст.(кПА); СО₂ – 0.00 %; кальций – 1.39 ммоль/л; хлориды – 107 ммоль/л.

Бактериологические исследования

26.09.2023 г. Мокрота на МБТ КУБ 1 –

Отрицательный; КУБ 2 – Отрицательный № 4144.
25.08.2023 г. Мокрота на МБТ КУБ 1 –
Отрицательный; КУБ 2 – Отрицательный № 3684.
27.07.2023 г. Мокрота на МБТ КУБ 1 –
Отрицательный; КУБ 2 – Отрицательный №
3249.

Бактериологический посев на микробак-
терию туберкулеза (далее – МБТ) на анализато-
ре «ВАСТЕС» от 13.03.2023 г. M. tuberculosis:
Amikacin / S /, Levofloxacin / S /, Protionamide
/ S /, Rifampin / S /, Isoniazid / R /, Pyrazinamide
/ R /, Ethambutol / R /, Moxifloxacin 1.0 / S /,
Moxifloxacin 0.25 / S /, Delamanid / S /, Bedaquiline
/ S /, Clofazimine / S /, Linezolid / S /.

Инструментальные методы исследования

Электрокардиографическое исследование
(в 12 отведениях) с расшифровкой (28.07.2023 г.
08:00): Синусовый ритм, чсс 80. ЭОС нормаль-
ная. Неспецифическое замедление внутрижелу-
дочковой проводимости. QTcf-418m/s. QT-380".

Электрокардиографическое исследе-
дование (в 12 отведениях) с расшифровкой
(25.08.2023 г.) Синусовый ритм, чсс 79. ЭОС
нормальная. НБПНПГ. QTcf-406m/s. QT-370".

Электрокардиографическое исследе-
дование (в 12 отведениях) с расшифровкой
(25.09.2023 г.) Син ритм с чсс 85. ЭОС отклоне-
на влево. БПВЛНПГ. ГЛЖ-амплитудные крите-
рий. QTcf-427m/s. QT-380"

Исследование функции внешнего ды-
хания (спирография, бодиплетизмография)
(28.07.2023 г.) Заключение: Значительное сни-
жение ВСЛ по рестриктивному типу –тяжелая
степень рестрикции.

Рентгенологические методы исследова-
ния

На Рисунках 1, 2, 3 представлены данные
рентгенологических методов исследования.

В верхних долях легких инфильтратив-
ные затенения без четких наружных контуров,

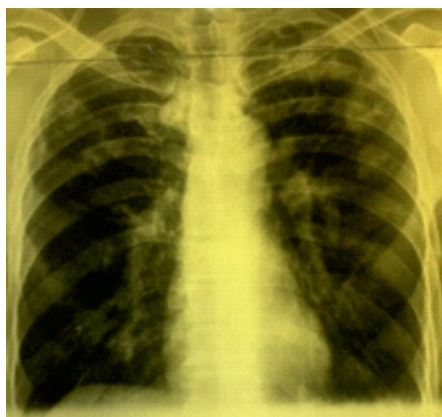


Рисунок 1. Рентгенологические методы исследования (Обзорная
рентгенограмма ОГК в прямой проекции от 21.01.2022 г.).

Источник: изображение предоставлено авторами

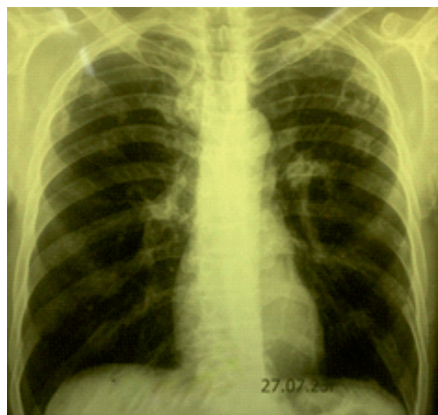


Рисунок 2. Рентгенологические методы исследования (Обзорная
рентгенограмма ОГК в прямой проекции от 27.07.2023 г.)

Источник: изображение предоставлено авторами

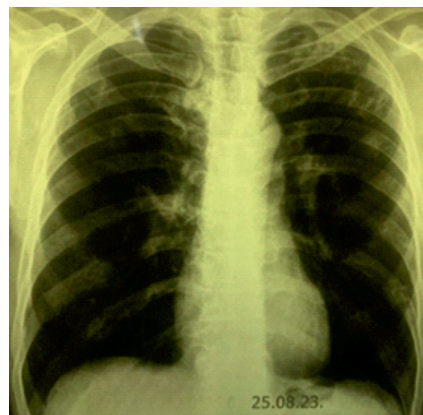


Рисунок 3. Рентгенологические методы исследования (Обзорная рентгенограмма ОГК в прямой проекции от 25.08.2023 г.)

Источник: изображение предоставлено авторами

больше слева и с полостью распада. Корни лёгких расширены, не деформированы. Синусы свободные. Средостение не смещено. Заключение: Инфильтративный туберкулёз в/долей лёгких в фазе распада.

В динамике в сравнении с РОГК от 20.01.2023 г. в верхних долях легких отмечается частичное рассасывание инфильтрации легочной ткани вокруг очаговых теней с полостью распада в верхней доле левого легкого. Корни лёгких расширены, структурность сохранена. Синусы свободные. Средостение не смещено. Заключение: Инфильтративный туберкулёз в/долей лёгких в фазе распада.

В сравнении с рентген данными от 27.07.2023 г. отмечается дальнейшее рассасывание инфильтрации вокруг очаговых теней в обоих легких. Деструкция в верхней доле левого легкого сохраняется. Корни лёгких с тенденцией к уплотнению, структурность сохранена. Синусы свободные. Средостение не смещено. Заключение: Инфильтративный туберкулёз в/долей лёгких в фазе распада.

Консультации специалистов

Дерматолог (28.07.2023 г.): Диагноз: L20.8.

Другие атопические дерматиты, лихеноидная форма. Вторичная лекарственная токсикодермия. Рекомендовано:

1. Дексаметазон 8 мг + физ. р-р 2000 мл в/в кап x1р/д № 5.
2. Полисорб порошок по 1 ст/л с водой x1р/д № 10.
3. Тиосульфат натрия + физ. р-р 200 мл в/в кап x 1 рд № 10.
4. Лоратал 10 мг x1 р/д № 10.
5. Метилурациловая мазь + Белогент мазь (1:1) x 2 р/д № 10.
6. Ланолиновая мазь x1р/д № 10.
7. Гипоаллергенная диета.

Дерматолог (09.08.2023 г.). Повторная консультация. Диагноз тот же. Отмечается положительная динамика. Дополнительно назначено:

1. Салициловая мазь + Метилурациловая мазь 1:1 наружно на кожу стоп в виде аппликации x 2 р / д – 1 месяц;
2. Метилурациловая мазь 10 % + крем Ак-



4 а



4 б



4 в

Рисунок 4. Токсико-аллергический дерматит у пациента Б. до коррекции

Источник: изображение предоставлено авторами

валан – L 1:1 + Мезо крем 0,5 смешать x1 р / д 14 дней на кожу всего тела x 2 р / д 1 месяц.

3. Аевит по 1 капсуле x 2 р / д № 1 месяц.

На Рисунке 4 изображены токсико-аллергический дерматит у пациента Б до коррекции.

Диффузная гиперпигментация кожи всего туловища, верхних и нижних конечностей, места-

ми с депигментацией кожи передней поверхности груди; имеются выраженная сухость, шелушение, множественные эскориации, местами гиперкератоз, лихенизация (утолщение) кожи, трещины в области крупных и мелких суставов.

Внешний вид пациент Б после медикаментозной коррекции представлен на рисунке 5.



5 а



5 б



5 в

Рисунок 5. Токсико-аллергический дерматит у пациента Б. после коррекции

Источник: изображение предоставлено авторами

В динамике диффузная гиперпигментация и лихенизация кожи уменьшились. Сухость, шелушение, трещины мелких суставов и множественные эскориации кожных покровов исчезли.

Пациенту назначено: Диета № 11, Режим: 2б – палатный.

Химиотерапия в режиме лечения ЛУ-ТБ: левофлоксацин 750 мг в день, бедаквилин 200 мг x 3 р в неделю, линезолид 600 мг, циклосерин 500 мг в день. Наряду с этиотропным лечением дополнительно проводилась дезинтоксикационная, глюкокортикоидная, десенсибилизирующая, сорбентная, симптоматическая терапия, 3 сеанса плазмафереза, наружно мази, назначенные дерматологом.

В результате проведенного комплексного лечения у пациента наблюдалось положительная клинко-рентгенологическая динамика специфического процесса, откорректированы и местами устранены нежелательные реакции на клофазимин.

Больной выписывается в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения по месту жительства. Рекомендовано продолжать схему химиотерапии до 20 мес Lfx Bdq+Lzd+Cs, под наблюдение фтизиатра и дерматолога по месту жительства.

Выводы

В данном клиническом случае демонстрируется лечение и ведение туберкулеза легких у пациента с лекарственно-устойчивой формой с непереносимостью противотуберкулезного препарата – клофазимина. Пациент в период нахождения в туберкулезной клинике наблюдался совместно с дерматологом. Для купирования токсико-аллергического дерматита была назначена соответствующая терапия, в результате которой удалось добиться коррекции нежелательной реакции, продолжения режимов химиотерапии без клофазимина с положительной клинко-рентгенологической динамикой специфического процесса и выписать пациента в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения в амбулаторных условиях под наблюдение участкового фтизиатра и дерматолога.

Список источников

1. Вольф С. Б. Нежелательные побочные реакции при химиотерапии туберкулеза // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3. – С. 141-145.
2. Кукеса В. Г., Стародубцева А. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник. – Москва. – 2012. – 840 с.
3. Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г.

Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – Москва. – 2004. – 208 с.

4. Можокина Г. Н., Самойлова А. Г. Клофазимин: история и перспективы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99. – № 5. – С. 64-70.

5. Степанова Н. А., Стрельцова Е. Н., Галимзянов Х. М., Кантемирова Б. И. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 5. – С. 42-45.

6. Крылатова Ю. Ф., Бабырева В. М. Фармакология. – Москва: ГЭОТАР – Медиа. – 1999. – 350 с.

7. Мишин В. Ю., Завражнов С. П., Митронин А. В., Григорьев Ю. Г. Фтизиатрия: Учебник. – Москва: ГЭОТАР – Медиа. – 2016. – 520 с.

8. Хоменко А. Г. Туберкулез. Руководство для врачей. – Москва: Медицина. – 1996. – 496 с.

9. Barry V. C., Belton J. G., Conalty M. L., Denney J. M., Edward D. W., O'Sullivan J. F., Twomey D., Winder F. A new series of phenazines (rimino-compounds) with high antituberculosis activity // Nature. – 1957. – Vol. 179. – P. 1013-1015

10. Cholo M. C., Steel H. C., Fourie P. B., Germishuizen W. A., Anderson R. Clofazimine: current status and future prospects // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2012. – Vol. 67. – P. 290-298.

11. Irwin S. M., Gruppo V., Brooks E., Gilliland J., Scherman M., Reichlen M. J. et al. Limited activity of clofazimine as a single drug in a mouse model of tuberculosis exhibiting caseous necrotic granulomas // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2014. – Vol. 58(7). – P. 4026-4034.

12. Jagannath C., Reddy M. V., Kailasam S., O'Sullivan J. F., Gangadharam P. R. Chemotherapeutic activity of clofazimine and its analogues against Mycobacterium tuberculosis: in vitro, intracellular, and in vivo studies // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 1995. – Vol. 151. – P. 1083-1086.

13. Van Deun, Maug A. K., Salim M. A., Das P. K., Sarker M. R., Daru P., Rieder H. L. Short, highly effective and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2010. – Vol. 182. – P. 684-692.

14. Global Tuberculosis report [Electronic source] // World Health Organization [Website]. – 2012. – URL: <https://www.who.int/publications/i/>

item/9789241564502 (Accessed: 14.10.2023).

15. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. [Electronic source] // World Health Organization [Website]. – 2019. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550529> (Accessed: 25.10.2023).

References

1. Vol'f, S. B. (2016). Nezhelatel'nye pobochnye reakcii pri himioterapii tuberkuleza. Journal of the Grodno State Medical University, 3, 141-145. (In Russian).

2. Kukes, V. G. and Starodubceva, A. K. (2012). Klinicheskaja farmakologija i farmakoterapija: uchebnik, Moscow, 840 p. (In Russian).

3. Mishin, V. Ju., Chukanov, V. I. and Grigor'ev, Ju. G. (2004). Pobochnoe dejstvie protivotuberkuleznyh preparatov pri standartnyh i individualizirovannyh rezhimah himioterapii. Moscow, 208 p. (In Russian).

4. Mozhokina, G. N. and Samojlova, A. G. (2021). Klofazimin: istorija i perspektivy. Tuberculosis and Lung Diseases, 99(5), 64-70. (In Russian).

5. Stepanova, N. A., Strel'cova, E. N., Galimzjanov, H. M. and Kantemirova, B. I. (2016). Nezhelatel'nye pobochnye reakcii na protivotuberkuleznye preparaty osnovnogo rjada. Tuberculosis and Lung Diseases, 5, 42-45. (In Russian).

6. Krylatova, Ju. F. and Babyreva, V. M. (1999). Farmakologija. GEOTAR – Media, Moscow, 350 p. (In Russian).

7. Mishin, V. Ju., Zavrazhnov, S. P., Mitronin, A. V. and Grigor'ev, Ju. G. (2016). Ftiziatrija: Uchebnik. GEOTAR – Media, Moscow, 520 p. (In Russian).

8. Homenko, A. G. (1996). Tuberkulez. Rukovodstvo dlja vrachej. Medicine, Moscow, 496 p. (In Russian).

9. Barry, V. C., Belton, J. G., Conalty, M. L., Denney, J. M., Edward, D. W., O'Sullivan, J. F., Twomey, D. and Winder, F. (1957). A new series of phenazines (rimino-compounds) with high antituberculosis activity. Nature, 179, 1013-1015.

10. Cholo, M. C., Steel, H. C., Fourie, P. B., Germishuizen, W. A. and Anderson, R. (2012). Clofazimine: current status and future prospects. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 67, 290-298.

11. Irwin, S. M., Gruppo, V., Brooks, E., Gilliland, J., Scherman, M., Reichlen, M. J. et al. (2014). Limited activity of clofazimine as a single drug in a mouse model of tuberculosis exhibiting caseous

necrotic granulomas. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 58(7), 4026-4034.

12. Jagannath, C., Reddy, M. V., Kailasam, S., O'Sullivan, J. F. and Gangadharam, P. R. (1995). Chemotherapeutic activity of clofazimine and its analogues against Mycobacterium tuberculosis: in vitro, intracellular, and in vivo studies. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 151, 1083-1086.

13. Van, Deun, Maug, A. K., Salim, M. A., Das, P. K., Sarker, M. R., Daru, P. and Rieder, H. L. (2010). Short, highly effective and inexpensive

standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 182, 684-692.

14. Global Tuberculosis report (2012). World Health Organization [Website]. Retrieved October 14, 2023, from <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564502>.

15. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment (2019). World Health Organization [Website]. Retrieved October 25, 2023, from <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550529>.

ДӘРІГЕ ТӨЗІМДІ ТУБЕРКУЛЕЗБЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТА КЛОФАЗИМИНГЕ АУЫР ТОКСИКОДЕРМАНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

С. Ж. Бектасов

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің
Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы, Қазақстан, Алматы

Аңдатпа

Бұл мақалада күрделі химиотерапия аясында туберкулезге қарсы препарат клофазиминге ауыр токсико-аллергиялық дерматит пайда болған дәріге төзімді өкпе туберкулезі бар науқастың клиникалық жағдайы көрсетілген. Кешенді емдеу нәтижесінде науқаста спецификалық процестің клинико-рентгенологиялық оң динамикасы байқалып, клофазиминге байланысты жағымсыз реакциялар түзетілді және кей жерлерде жойылды. Күшті дезинтоксикациялық және десенсибилизациялық емдеу, соның ішінде дәрі-дәрмектер мен плазмаферез сеанстары арқылы жағымсыз реакциялар түзетілді. Клофазимин химиотерапия режимінен алынып тасталды. Науқас амбулаторлық жағдайда туберкулезді емдеудің толық курсы «Ем аяқталды» нәтижесімен аяқтады.

Түйін сөздер: туберкулез, дәріге төзімді туберкулез, туберкулезге қарсы препараттар, клофазимин, химиотерапия, жағымсыз реакциялар, токсикалық-аллергиялық дерматит.

CLINICAL CASE OF SEVERE TOXICODERMA TO CLOFAZIMINE IN A PATIENT WITH DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

S. Zh. Bektasov

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

Abstract

This article presents a clinical case of a patient with drug-resistant pulmonary tuberculosis who developed a severe form of toxic-allergic dermatitis to the antitubercular drug clofazimine during complex chemotherapy. As a result of the comprehensive treatment, the patient showed positive clinical and radiological dynamics of the specific process, and the adverse reactions to clofazimine were corrected and, in some cases, resolved. Powerful detoxification and desensitization therapy, including medication and plasma exchange sessions, effectively addressed the adverse reactions. Clofazimine was removed from the chemotherapy regimen. The patient completed the full course of specific tuberculosis treatment on an outpatient basis with the outcome "Treatment completed."

Keywords: *tuberculosis, drug-resistant tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, clofazimine, chemotherapy, adverse reactions, toxic-allergic dermatitis.*

АВТОР ТУРАЛЫ

Бектасов Сағыт Жубатханович – көп дәріге төзімді өкпе туберкулезі бөлімшесінің басшысы, Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау министрлігінің №1 «Қазақстан Республикасының Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы» шаруашылық жүргізу құқығы жөніндегі республикалық мемлекеттік кәсіпорыны, Қазақстан, Алматы; e-mail: sagit_bektasov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8096-8497.

ОБ АВТОРЕ

Бектасов Сагит Жубатханович – руководитель отделения легочного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, №1 Республиканское государственное предприятие по праву хозяйственного ведения «Национальный научный центр фтизиопульмонологии Республики Казахстан» Министерства здравоохранения РК; Казахстан, Алматы; e-mail: sagit_bektasov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8096-8497.

ABOUT AUTHOR

Bektasov Sagit Zhubatkhanovich – Head of the Department of Multidrug-resistant Pulmonary Tuberculosis, No. 1 Republican State Enterprise on the law of economic management «National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan» of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; Kazakhstan, Almaty; e-mail: sagit_bektasov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8096-8497.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

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

Финансирование. Отсутствует.

Статья поступила: 11.11.2023.

Принята к публикации: 12.12.2023.

ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

М. К. Искакова*, М. Ж. Рахимбаева

НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

**Корреспондирующий автор*

Аннотация

Эрозивно-язвенный плоский лишай слизистой оболочки рта – осложненная, изолированная форма, характеризуется длительным и зачастую атипичным течением, имеет высокий риск малигнизации. Проблема местного лечения эрозивно-язвенного плоского лишая слизистой оболочки рта, на сегодняшний день, несмотря на многочисленные исследования, остается сложной задачей для врача-стоматолога.

Цель. оптимизировать местное лечение эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта.

Материалы и методы. клинический и лабораторный методы. Был проведен визуальный осмотр пациентки К., проведено анкетирование, получено информированное согласие, цитологическое обследование, общий анализ крови, ИФА.

Результаты исследования. В ходе наблюдения и лечения, согласно усовершенствованному нами алгоритму местного лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта, были получены положительные результаты. Однако, с учётом того, что сторона поражения была односторонней, а не симметричной, следует полагать, что развитие плоского лишая имеет аллергический генез и данной пациентке необходимо тщательное обследование у врача-аллерголога.

Вывод. Разработка и внедрение усовершенствованных алгоритмов лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта является актуальной проблемой практической стоматологии. Подробное изучение патогенетических механизмов развития поможет оптимизировать методы лечения и добиться скорейшего выздоровления пациентов с эрозивно-язвенным плоским лишаем слизистой оболочки рта, способствующей купированию воспалительных признаков, заживлению эрозий, удлинению сроков ремиссии и уменьшению рецидивов.

Ключевые слова: эрозия, язва, поражение, слизистая оболочка рта, плоский лишай, клинический случай.

Введение

Эрозивно-язвенный плоский лишай слизистой оболочки рта (далее – ЭЯПЛ СОР) – осложненная, изолированная форма, характеризуется длительным и зачастую атипичным течением, имеет высокий риск малигнизации [1; 2]. ЭЯПЛ СОР характеризуется островоспалительной реакцией с деструкцией ткани. На фоне отека и гиперемии слизистой оболочки рта определяются эрозии, реже язвы округлой или полигональной формы, вокруг которых располагаются папулы, имеющие различный рисунок, так

называемая, «сетка Уикхема». Эрозии покрыты фибринозным налетом, после удаления которого начинают кровоточить. Данная клиническая форма чаще встречается на слизистой оболочке щек, по линии смыкания зубов, на боковых поверхностях языка и дне полости рта [3].

По мнению ряда исследователей, возникновение ЭЯПЛ СОР имеет связь с недостатком витамина D, который обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действиями. Хронический стресс, который считается predisposing фактором обострений плоско-

го лишая слизистой оболочки рта, провоцирует повышенную выработку кортизола надпочечниками и вызывает снижение экспрессии рецепторов витамина D [4-5].

Проблема местного лечения ЭЯПЛ СОР, на сегодняшний день, несмотря на многочисленные исследования, остается сложной задачей для врача-стоматолога. Заживление эрозий и язв на СОР сопровождается постоянным контактом с микроорганизмами, ротовой жидкостью, возможными микротравмами и поэтому используемые лекарственные средства должны обеспечивать антимикробное действие, хорошую адгезию, купирование воспаления и ускорение заживления эпителия [6-7]. Нами разработана схема лечения ЭЯПЛ СОР с использованием препаратов, которые отвечают этим требованиям. Сангвиритрин 0,2 % раствор обладает противовоспалительным, антисептическим действиями, также воздействует на резистентные к антибактериальным препаратам штаммы микроорганизмов [8]. Гиалудент гель за счет содержания гиалуроновой кислоты и образования пленки на поверхности элемента поражения изолирует от воздействия ротовой жидкости и микробов полости рта улучшает микроциркуляцию и стимулирует регенерацию тканей слизистой оболочки рта [9-11].

Цель. Оптимизировать местное лечение эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта.

Материалы и методы

Клинический и лабораторный методы. Был проведен визуальный осмотр пациентки К., проведено анкетирование, получено информированное согласие, цитологическое обследование, общий анализ крови, ИФА.

Результаты исследования

На консультацию обратилась пациентка К., 38 лет с жалобами на боль в языке, затрудненный прием пищи и разговор в связи с обширным эрозивным поражением слизистой оболочки языка. Около года назад появилось обширное эрозивно-язвенное поражение слизистой обо-

лочка языка, было проведено лечение врачом-стоматологом. Пациентка связывает появление рецидива заболевания со стрессом на работе. В анамнезе гастродуоденит, пациентка состоит на диспансерном учете гастроэнтеролога. Аллергоанамнез, со слов пациентки, не отягощен.

Объективно: общее состояние удовлетворительно, отмечается нарушение психоэмоционального состояния (боязнь онкопатологии, нарушение сна, раздражительность, утомляемость, плаксивость). Внешний осмотр: лицо симметричное, пальпация регионарных лимфатических узлов с правой стороны (сторона эрозивного поражения) - болезненная. В полости рта на боковой поверхности слизистой оболочки языка с правой стороны обнаружены обширные эрозии, покрытые фибринозным налетом на фоне отечной и гиперемизированной слизистой оболочки, по краям эрозии – очаги гиперкератоза и папулезные элементы. Спинка языка покрыта бело-желтым налетом, трудноснимаемым. Пальпация эрозий – резко болезненная; имеются отпечатки зубов на боковых поверхностях языка. При визуальном осмотре определена длина эрозивной поверхности около 3,5 см, ширина 1,5 см.

При цитологическом исследовании мазка-отпечатка выявлены эритроциты, лимфоциты, клетки железистого эпителия с признаками пролиферации, дистрофии, макрофаги, фибрин, фибробласты. По данным общего анализа крови (ОАК) – лейкопения, эритроцитоз, лимфоцитоз. Интерпретируя ОАК – снижение уровня лейкоцитов в крови возможно при ослаблении организма; высокая концентрация эритроцитов может быть вызвана стрессом, повышенной физической нагрузкой; повышение уровня белых клеток (лимфоцитов) свидетельствует о том, что иммунная система организма борется с инфекцией или наблюдаются хронические воспалительные процессы.

По результатам анализа (таблица 1) на содержание 25-ОН витамина D у пациентки выявлена недостаточность витамина D.

Таблица 1. Результаты анализа на содержание витамина D

Компонент	Нәтиже Результат	Реф. аралык Реф. интервал	Түсіндірме Комментарии	Орындалды Выполнено
1. 25 ОН витамин D	25,1 ng/ml	30,0 - 100,0	Недостаточность	06.10.2022 00:09

Источник: предоставлено авторами

По результатам обследования был поставлен диагноз L43 «Плоский лишай слизистой оболочки справа, эрозивно-язвенная форма».

Было начато лечение согласно усовершенствованного нами алгоритма местного лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта:

1 посещение

Местное лечение:

1. Аппликационная анестезия спрей Лидокаин 10%—1 мин.

2. Антисептическая обработка полости рта, разведенным раствором Сангвиритрина.

3. Инстилляція протеолитического фермента Трипсин – 20 мин.

4. Аппликация преднизолоновой мастью – 20 мин.

5. Аппликация Гиалудент гель – 20 мин.

Пациентке были даны рекомендации: чистить зубы мягкой щеткой без пасты, в домашних условиях делать самостоятельно аппликации с преднизолоновой мастью по 20 мин., на протяжении трёх дней. Рекомендована консультация врача ВОП. Второе посещение назначено на следующий день (рисунок 1)



Рисунок 1. Больная К., 38 лет. Диагноз: «Плоский лишай слизистой оболочки, эрозивно-язвенная форма». 1 день лечения.

Источник: предоставлено авторами

2 посещение

Пациентка отмечает улучшение состояния, но сохраняется болезненность при приеме пищи и разговоре. На слизистой оболочке языка справа обширная эрозия, окруженная

папулами и очагами гиперкератоза. Отек и гиперемия вокруг эрозии – отсутствуют. Местное лечение по ранее предложенной схеме лечения (рисунок 2).



Рисунок 2. Больная К., 38 лет. Диагноз: «Плоский лишай слизистой оболочки, эрозивно-язвенная форма». 2 день лечения.

Источник: предоставлено авторами

3 посещение

Пациентка отметила, что эрозированный участок на языке постепенно заживает. Пациентка жалуется на небольшую болезненность

языка при приеме пищи. Визуально отмечается сокращение размеров эрозированной поверхности: длина – 2 см., ширина – 1 см, очаги гипер-

кератоза сохранены. Проведено местное лечение по ранее предложенной схеме (рисунок 3).

Даны рекомендации: об отмене аппликаций преднизолоновой мази в домашних условиях.

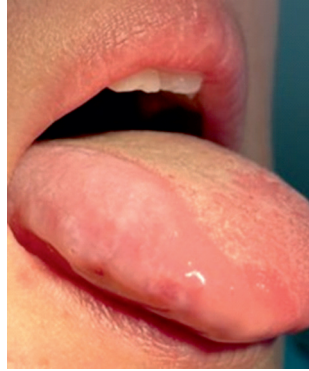


Рисунок 3. Больная К., 38 лет. Диагноз: «Плоский лишай слизистой оболочки, эрозивно-язвенная форма». 3 день лечения.

Источник: предоставлено авторами

4 посещение

Жалоб нет, слизистая оболочка языка справа находится в стадии эпителизации: длина эрозии – 1 см., ширина – 1 см. (рисунок 4). Проведено местное лечение:

1. Антисептическая обработка полости рта разведенным раствором Сангвиритрина.
2. Инстиляция протеолитического фермента Трипсин – 20 мин.
3. Аппликация Гиалудент гель – 20 мин.



Рисунок 4. Больная К., 38 лет. Диагноз: «Плоский лишай слизистой оболочки, эрозивно-язвенная форма». 4 день лечения.

Источник: предоставлено авторами

5 посещение

Жалоб нет, слизистая оболочка языка справа полностью эпителизировалась с образованием молодой нежно-розовой эпителиальной тканью. При визуальном осмотре - отмечается восстановление структуры сосочков языка (Рисунок 5).

- Проведено местное лечение:
1. Антисептическая обработка полости рта разведенным раствором Сангвиритрина.
 2. Аппликация Гиалудент гель – 20 мин.
- Был назначен приём витамина D, сроком на 2 месяца.



Рисунок 5. Больная К., 38 лет. Диагноз: «Плоский лишай слизистой оболочки, эрозивно-язвенная форма». 5 день лечения.

Источник: предоставлено авторами

В ходе наблюдения и лечения, согласно усовершенствованного нами алгоритма местного лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта, были получены положительные результаты. Однако, с учётом того, что сторона поражения была односторонней, а не симметричной, следует полагать, что развитие плоского лишая имеет аллергический генез и данной пациентке необходимо тщательное обследование у врача-аллерголога. Нами она взята на учёт, следующее посещение назначено через 3 месяца. Пациентка предупреждена о том, что в случае появления рецидива заболевания ей необходимо срочно обратиться в лечащему врачу-стоматологу.

Выводы

Таким образом, разработка и внедрение усовершенствованного алгоритма лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта является актуальной проблемой практической стоматологии. Подробное изучение патогенетических механизмов развития поможет оптимизировать методы лечения и добиться выздоровления пациентов с эрозивно-язвенным плоским лишаем слизистой оболочки рта, способствующие купированию воспалительных признаков, заживлению эрозий, удлинению сроков ремиссии и уменьшению рецидивов.

Список источников

1. Фирсова И. В., Федотова Ю. М., Порожский С. В., Македонова Ю. А., Михальченко В. Ф. Эффективность топического применения мукоадгезивных препаратов при лечении красного плоского лишая полости рта // Вестник Волгоградского Государственного Медицинского Университета. – 2019. – № 1(69). – С. 59-64.
2. Молочков В. А., Молочкова Ю. В., Хлебникова А. Н., Рылькова А. А. Злокачественная трансформация эрозивно-язвенного красного плоского лишая красной каймы губы // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20. – №3-2. – С. 134-138.
3. Рабинович О. Ф., Рабинович И. М., Бабиченко И. И. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта – клиника, диагностика и лечение. – Москва: Российская академия наук. – 2018. – 80 с.
4. Zhao B, Li R, Yang F, Yu F, Xu N, Zhang F, Et Al. LPS-Induced Vitamin D Receptor Decrease In

Oral Keratinocytes Is Associated With Oral Lichen Planus // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8. – P. 1-9.

5. Saeed S., Choudhury P., Ahmad S. A., Alam T., Panigrahi R., Aziz S., Kaleem S. M., Priyadarshini S. R., Sahoo P. K., Hasan S. Vitamin D In The Treatment Of Oral Lichen Planus: A Systematic Review // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10(11). – Article no. 2964. – DOI: 10.3390/biomedicines10112964.

6. Тирская О. И., Казанкова Е. М., Большедворская Н. Е., Бывальцева С. Ю., Федотова М. В. Применение гелеобразного покрытия на основе повииаргола в лечении травматических поражений слизистой оболочки полости рта // Пародонтология. – 2018. – № 24(3). – С. 35-38. – DOI: 10.25636/PMP.1.2018.3.5.

7. Dahiya P., Kamal R. Hyaluronic acid: a boon in periodontal therapy // North American Journal of Medicine and Science. – 2013. – Vol. 5(5). – P. 309-315.

8. Рублева О. Самые сильные в мире противомикробные алкалоиды в составе антисептика Сангвиритрин® (0,2% спиртовой раствор) // Врач. – 2018. – № 29(9). – С. 79-84. – DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-19>.

9. Косюга С. Ю., Воинова С. О. Опыт применения гиалуроновой кислоты в лечении эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки рта // Клиническая стоматология. – 2018. – № 3(87). – С. 44-46. – DOI: 10.37988/1811-153X_2018_3_44.

10. Тарасенко С. В., Кулага О. И. Препараты на основе гиалуроновой кислоты для лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (литературный обзор) // Российский стоматологический журнал. – 2016. – № 20(6). – С. 341-343.

11. Valachová K., Šoltés L. Hyaluronan as a Prominent Biomolecule with Numerous Applications in Medicine // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22(13). – Article no. 7077. – DOI: 10.3390/ijms22137077.

References

1. Firsova I. V., Fedotova Ju. M., Porojskij S. V., Makedonova Ju. A. and Mihal'chenko V. F. (2019). Jeffektivnost' topicheskogo primenenija mukoadgezivnyh preparatov pri lechenii krasnogo ploskogo lishaja polosti rta. Journal of Volgograd

- State Medical University, 1(69), 59-64. (In Russian).
2. Molochkov V. A., Molochkova Ju. V., Hlebnikova A. N. and Ryl'kova A. A. (2021). Zlokachestvennaja transformacija jerozivno-jazvennogo krasnogo ploskogo lishaja krasnoj kajmy guby. Clinical dermatology and venereology, 20, 3-2, 134-138. (In Russian).
3. Rabinovich O. F., Rabinovich I. M. and Babichenko I. I. (2018). Krasnyj ploskij lishaj slizistoj obolochki rta – klinika, diagnostika i lechenie. The Russian Academy of Sciences, Moscow, 80 p. (In Russian).
4. Zhao B., Li R., Yang F., Yu F., Xu N., Zhang F. et al. (2018). LPS-Induced Vitamin D Receptor Decrease In Oral Keratinocytes Is Associated With Oral Lichen Planus. Scientific Reports, 8, 1-9.
5. Saeed S., Choudhury P., Ahmad S. A., Alam T., Panigrahi R., Aziz S., Kaleem S. M., Priyadarshini S. R., Sahoo P. K. and Hasan S. (2022). Vitamin D In The Treatment Of Oral Lichen Planus: A Systematic Review. Biomedicines, 10(11), 2964, DOI: 10.3390/biomedicines10112964.
6. Tirskaia O. I., Kazankova E. M., Bol'shedvorskaja N. E., Byval'ceva S. Ju. and Fedotova M. V. (2018). Primenenie geleobraznogo pokrytija na osnove poviargola v lechenii travmaticheskikh porazhenij slizistoj obolochki polosti rta. Periodontology, 24(3), 35-38, DOI: 10.25636/PMP.1.2018.3.5. (In Russian).
7. Dahiya P. and Kamal R. (2013). Hyaluronic acid: a boon in periodontal therapy. North American Journal of Medicine and Science, 5(5), 309-315.
8. Rubleva O. (2018). Samye sil'nye v mire protivomikrobnye alkaloidy v sostave antiseptika Sangviritrin® (0,2% spirtovoj rastvor). Doctor, 29(9), 79-84, DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-19>. (In Russian).
9. Kosjuga S. Ju. and Voinova S. O. (2018). Opyt primeneniya gialuronovoj kisloty v lechenii jerozivno-jazvennogo porazheniya slizistoj obolochki rta. Clinical dentistry, 3(87), 44-46, DOI: 10.37988/1811-153X_2018_3_44. (In Russian).
10. Tarasenko S. V. and Kulaga O. I. (2016). Preparaty na osnove gialuronovoj kisloty dlja lechenija pacientov s hronicheskim generalizovannym parodontitom (literaturnyj obzor). Russian Dental Journal, 20(6), 341-343 (In Russian).
11. Valachová K. and Šoltés L. (2021). Hyaluronan as a Prominent Biomolecule with Numerous Applications in Medicine. International Journal of Molecular Sciences, 22(13), 7077, DOI: 10.3390/ijms22137077.

АУЫЗ ҚУЫСЫНЫҢ ШЫРЫШТЫ ҚАБЫҒЫНЫҢ ЭРОЗИЯЛЫҚ-ОЙЫҚ ЖАРАЛЫ ҚЫНАЛАРЫ

М. К. Искакова*, М. Ж. Рахимбаева

«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МEBBM, Қазақстан, Алматы

Аңдатпа

Ауыз қуысының шырышты қабығының жаралы эрозиялық-ойық жалпақ теміреткі – асқынған, оқшауланған формасы, көбінесе ұзақ атипиялық ағымымен сипаттанады, қатерлі ісік қаупі жоғары.

Мақсаты – ауыз қуысының шырышты қабығының эрозиялы-ойық жаралы түрін жергілікті емдеуді оңтайландыру.

Материалдар мен әдістер. клиникалық және зертханалық әдістер. Науқас К.-ны визуалды тексеру жүргізілді, сауалнама жүргізілді, ақпараттандырылған келісім алынды, цитологиялық зерттеу, жалпы қан анализі, ИФА алынды.

Зерттеу нәтижелері. бақылау және емдеу кезінде ауыз қуысының шырышты қабығының эрозиялық және ойық жаралы зақымдануын жергілікті емдеудің жетілдірілген алгоритмі бойынша оң нәтижелер алынды. Алайда, зақымдану жағы бір жақты және симметриялы емес екенін ескере отырып, қынаның дамуы аллергиялық шыққан деп болжауға болады және бұл науқасты аллергологтың толық тексеруін қажет етеді.

Қорытынды. Ауыз қуысының шырышты қабығының эрозиялық және ойық жаралы зақымдануынемдеудіңжетілдірілгеналгоритмдерінәзірлеужәнеенгізупрактикалықстоматологияның өзекті мәселесі болып табылады. Дамудың патогенетикалық механизмдерін егжей-тегжейлі зерт-

теу емдеу әдістерін оңтайландыруға және ауыз қуысының шырышты қабығының эрозиялық және ойық жаралы қыналары бар науқастарды тез қалпына келтіруге көмектеседі, бұл қабыну белгілерін жеңілдетуге, эрозияны емдеуге, ремиссия кезеңін ұзартуға және азайтуға көмектеседі.

Түйін сөздер: эрозия, ойық жара, зақымдану, ауыз қуысының шырышты қабаты, қыналар, клиникалық жағдай.

EROSIVE-ULCERATIVE FORM OF ORAL LICHEN

M. K. Iskakova*, M. J. Rakhimbayeva

NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty

**Corresponding author*

Abstract

Erosive-ulcerative oral lichen planu – a complicated, isolated form, characterized by a prolonged and often atypical course, carries a high risk of malignancy. The issue of local treatment for EUOLP, despite numerous studies, remains a challenging task for a dentist.

The purpose of this study is optimization of local treatment of erosive-ulcerative oral lichen planus.

Materials and methods. clinical and laboratory methods. A visual examination of patient K. was conducted, a survey was carried out, informed consent was obtained, cytological examination, complete blood count, and ELISA were performed.

Results of the study. During observation and treatment, according to our improved algorithm for local treatment of erosive-ulcerative lesions of the oral mucosa, positive results were obtained. However, considering that the lesion was unilateral rather than symmetrical, it is suggested that the development of planus might have an allergic genesis, and this patient needs a thorough examination by an allergist.

Conclusion. The development and implementation of improved treatment algorithms for erosive ulcerative lesions of the oral mucosa remain a relevant issue in practical dentistry. Detailed study of the pathogenetic mechanisms of development will help optimize treatment methods and achieve faster recovery for patients with erosive-ulcerative planus of the oral mucosa, contributing to the mitigation

Keywords: erosion, ulcer, lesion, oral mucosa, lichen planus, clinical case.

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

Искакова Мәриям Қозыбаевна – медициналық ғылыми докторы, «Қазақстан-Ресей медицина университеті» МEBBM, Қазақстан, Алматы; e-mail: iskakova-maryam@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2154-8174>.

Рахимбаева Мария Жумабайқызы – медицина мамандығы бойынша 1 курс магистранты, «Қазақстан-Ресей медицина университеті» МEBBM, Қазақстан, Алматы; e-mail: rahimbayeva.maria@mail.ru.

ОБ АВТОРАХ

Искакова Марьям Козыбаевна – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы; e-mail: iskakova-maryam@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2154-8174>.

Рахимбаева Мария Жумабайқызы – магистрант 1 курса специальности «Медицина», НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы; e-mail: rahimbayeva.maria@mail.ru.

ABOUT AUTHORS

Iskakova Maryam Kozibayevna – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty; e-mail: iskakova-maryam@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2154-8174>.

Rakhimbaeva Maria Zhumabaykyzy – first-year master's student in Medicine, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty; e-mail: rahinbayeva.maria@mail.ru.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

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

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

Финансирование. Отсутствует.

Статья поступила: 12.12.2023.

Принята к публикации: 20.12.2023.

УДК 617.54-089.85
МРНТИ: 76.29.39

DOI: 10.24412/2790-1289-2023-4-52-65

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАССЛОЕНИЯ АОРТЫ ГИБРИДНЫМ СПОСОБОМ «ЗАМОРОЖЕННЫЙ ХОБОТ СЛОНА» В КАЗАХСТАНЕ

О. А. Серкиз^{*1,2}, К. С. Алтенов¹, Д. А. Антикеев¹,
М. А. Райханов¹, А. Б. Альбазаров¹

¹ Павлодарский областной кардиологический центр, Казахстан, Павлодар

² Павлодарский Филиал НАО «Медицинский университет Семей»,
Казахстан, Павлодар

**Корреспондирующий автор*

Аннотация

Согласно последним исследованиям распространенность расслоений аорты оценивается в шесть на сто тысяч человек в год. Показания к хирургическому лечению у пациентов с данной патологией абсолютны, так как без хирургического вмешательства годовая летальность составляет примерно 90 %. В решении этой проблемы еще очень много нерешенных вопросов, но и достаточно достижений. Это, в первую очередь, касается оптимизации диагностического этапа – использование преимуществ компьютерной томографии и внедрение в клиническую практику алгоритма лечения острого коронарного синдрома.

Немаловажную роль играет улучшение оснащения областных кардиологических центров и появление с накоплением опыта сплоченных бригад, включающих кардиохирургов, анестезиологов, перфузиологов, реаниматологов, квалифицированного среднего медицинского персонала.

Технически это сложное хирургическое вмешательство, выполнить которое по плечу не каждому хирургу, даже обладающему большим опытом. Поэтому авторы данной статьи с гордостью представляют на суд читателя свой первый опыт успешного хирургического лечения пациента с расслоением аорты, которому впервые в Казахстане выполнена операция «Замороженный хобот слона» (Frozen elephant trunk). Данная процедура позволяет выполнить гибридное одноэтапное восстановление восходящей, дуги и нисходящей грудной аорты. Этот метод позволил выполнять вмешательство более безопасно и эффективно, нежели традиционные способы оперативных вмешательств. Процедура «Замороженный хобот слона», по мнению авторов статьи, показана при остром расслоении аорты типа А и типа В, особенно в сочетании с синдромами мальперфузии, так как она способствует расширению истинного просвета и облитерации ложного, а также при хроническом дегенеративном аневризматическом заболевании дуги аорты и нисходящей аорты.

Ключевые слова: острое расслоение стенки аорты, синдром мальперфузии, стент-графт, искусственное кровообращение, циркуляторный арест, ложный и истинный просвет аорты, «Замороженный хобот слона».

Введение

Расслоение аорты – одно из наиболее неотложных состояний в сердечно-сосудистой хирургии, приводящее к острым нарушениям циркуляции крови, сердечной недостаточности и развитию синдрома мальперфузии всех органов и систем организма [1-3]. Разрыв аорты и последующая тампонада сердца являются наиболее распространенной причиной смерти [4]. Согласно исследованию Howard D.P. и его коллег в Oxford Vascular Study распространенность расслоений аорты оценивается в шесть на сто тысяч человек в год. [4; 5]. Показания к хирургическому лечению у пациентов с данной патологией абсолютны, т. к. без хирургического вмешательства годовая летальность составляет примерно 90 % [1]. Однако оперативное лечение такой патологии, продолжает представлять собой серьезную техническую проблему даже в современную эпоху [6; 7].

До 1990-х годов реконструктивная операция в подобных случаях включала первоначальную замену восходящей аорты с последующей заменой дуги и оставшейся нисходящей грудной аорты в рамках двухэтапной процедуры [7]. Несмотря на то, что данный вид хирургического вмешательства предполагает радикальное лечение полисегментарного заболевания аорты, хирургическая сложность, продолжительность операции, глубокая гипотермия с циркуляторным арестом создают значительные риски для осложнений и ранней послеоперационной смертности [8]. Появление двухэтапных проце-

дур по обширной замене аорты началось в 1983 году с так называемой процедуры «Elephant trunk», когда Н. Borst и его коллеги свободно оставляли дистальный трансплантат дуги аорты в проксимальном отделе нисходящей аорты, облегчая второй этап оперативного вмешательства, формирование анастомоза посредством боковой торакотомии с трансплантатом нисходящей аорты или же имплантацию стент-графта в дистальный конец сосудистого протеза. Наилучших результатов данная методика достигла только при хроническом расслоении аорты [9]. Несмотря на усовершенствование методик и подходов, инвазивное мониторирование, разработку безопасных и эффективных материалов, которые привели к улучшению результатов, послеоперационная смертность составляла 15-20 % [10-11].

Внедрение эндоваскулярных методов позволило трансформировать операцию «Хобот слона» в такой новый гибридный способ, как «Замороженный хобот слона». Данная процедура позволяет выполнить гибридное одноэтапное восстановление восходящей, дуги и нисходящей грудной аорты [12]. Этот метод позволил выполнять вмешательство более безопасно и эффективно, нежели традиционные способы, и самое главное значительно снизить синдром мальперфузии висцеральных органов [13].

Клинический случай. Представляется первый в Казахстане случай успешного выполнения операции «Замороженный хобот слона», пациенту с острым расслоением тип III по клас-

сификации Де Бейки или тип В по Стендфорду.

Пациент К., 39 лет, рост – 170 см, вес – 66 кг, ИМТ – 22,8 кг/м², BSA – 1.77 м², поступил по линии санитарной авиации в Павлодарский областной кардиологический центр через 2-ое суток после индексного события, с уже выявленным диагнозом.

В анамнезе артериальная гипертензия, жалобы на острые боли в межлопаточной области, с потерей сознания. Пациент самостоятельно обратился в Университетский госпиталь некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Семей» г. Семей. На КТ органов грудной клетки с контрастированием признаки острого расслоения грудной аорты тип В с ретроградной интрамуральной гематомой

восходящей и дуги аорты, с признаками гемотампонады (рисунки 1, 2). На ЭХО-КТ: КДО 118 мл. КСО 46 мл. ФВЛЖ – 61 %. Сепарация листков перикарда по ЗСЛЖ 1,9 см. по ПСПП 1,4 см, по ПСПЖ 1,1 см, на верхушке 1,5 см. ВОА 4,9 см по передней стенке с двойным контуром. Нисходящий отдел аорты 3,3 см с двойным контуром. ЭХО-признаки расслаивающей аневризмы грудной и брюшной аорты (III тип по Дебейки). Гемотампонада. Глобальная систолическая функция ЛЖ незначительно снижена. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1 типу. Выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка и МЖП без обструкции выходного тракта ЛЖ. Пациент был оперирован по неотложным показаниям.

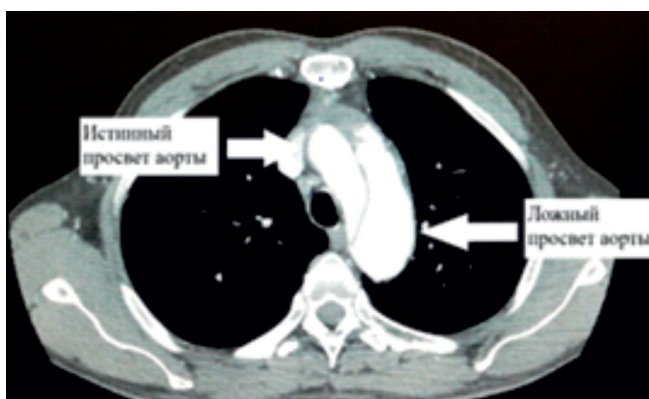


Рисунок 1. Компьютерная томография грудного сегмента (до операции)

Источник: предоставлено авторами

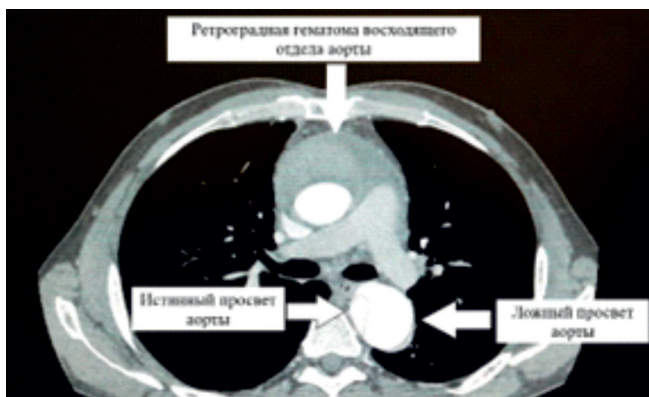


Рисунок 2. Компьютерная томография грудного сегмента (до операции)

Источник: предоставлено авторами



Рисунок 3. Аппарат оксиметрии головного мозга «Somanetics»

Источник: предоставлено авторами

Название операции: «Замороженный хобот слона» в условиях искусственного кровообращения с использованием закрытого контура на центрифужном насосе в условиях умеренной гипотермии и циркуляторного ареста.

Обеспечение операции: Инвазивный мониторинг правой и левой лучевой артерий, бедренной артерии слева. Установлен чреспище-

водный датчик. Подключен датчик неинвазивного контроля капиллярной экстракции кислорода «Somanetics» (рисунок 3), правое и левое полушария головного мозга, на уровне правой почки и периферический на уровне правого бедра. В правую бедренную артерию установлен интродьюсер (рисунок 4).



Рисунок 4. Методы инвазивного контроля артериального давления: правая и левая лучевая артерии, левая бедренная артерия; интродьюсер для проводника в бедренной артерии справа

Источник: предоставлено авторами

Доступ: срединная стернотомия, канюляция а. axillaris dextra, правого предсердия. Установлен дренаж левого желудочка. А. axillaris

dextra канюлирована через протез Ecoflon № 8. Аортальная канюля № 22, венозная – № 36-46 (рисунок 5).

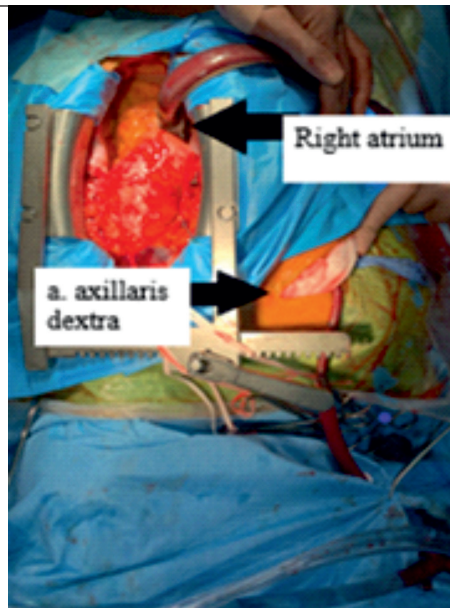


Рисунок 5. Подготовка к комбинированной перфузии

Источник: предоставлено авторами

Ход операции: в перикарде 400 мл серозно-геморрагической жидкости. После выделения ветвей дуги аорты, пережата аорта. Поперечная аортотомия. Имеется обширная интрамуральная гематома большого объема. Селективная кардиоплегия в устья левой и правой коронарных артерий раствором «Calaflöre». Пережаты брахиоцефальный ствол, левая сонная

и левая подключичная артерии с сохранением 40 % перфузии головного мозга через канюлированную *a. axillaris dextra* с последующим циркуляторным арестом нижней половины тела.

Произведено удаление восходящего отдела аорты и дуги аорты (рисунки 6, 7). Ложный и истинный ход нисходящей аорты хорошо визуализируются.

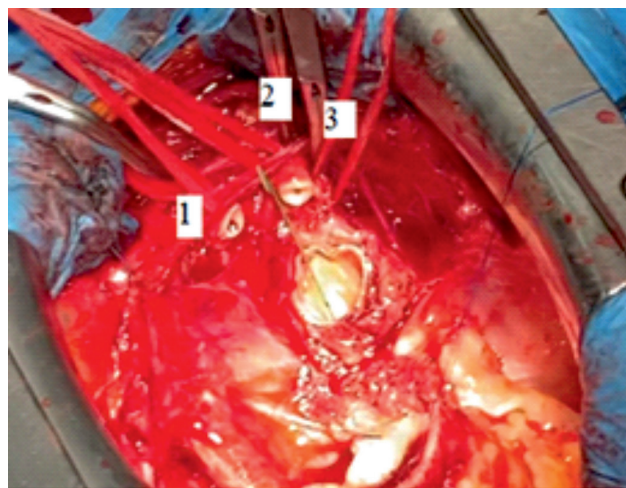


Рисунок 6. Изолированная перфузия головного мозга и верхних конечностей с циркуляторным арестом после удаления дуги аорты: Truncus brachiocephalicus

2. *a.corotis sinistra* 3. *a.subclavia sinistra*

Источник: предоставлено авторами



Рисунок 7. Удаленная дуга аорты

Источник: предоставлено авторами

Через интродьюсер в правой бедренной артерии проведен диагностический проводник, через который установлен стент-графт «Thoraflex

Hybrid» Plexus 4 Hybrid Stent Device 30/32/12/8/10 x 10 мм. Произведена открытая имплантация стент-графта в нисходящий отдел аорты.

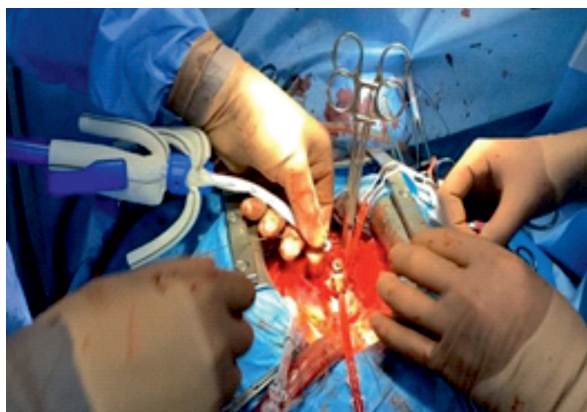


Рисунок 8. Имплантация гибридного стент-графта с браншами протеза дуги аорты

Источник: предоставлено авторами

Дистальный конец на перешейке зафиксирован непрерывным швом к синтетической юбке стент-графта. Наложен анастомоз с левой подключичной артерией. Далее произведен

проксимальный анастомоз с корнем аорты через дополнительный протез в стент-графте, установлена артериальная канюля № 24, сдвоенная с артериальной системой (рисунок 8).

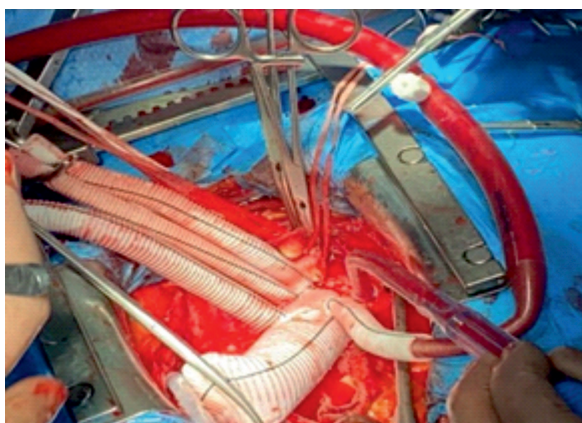


Рисунок 9. Сдвоенная артериальная система, реперфузия и согревание

Источник: предоставлено авторами

Начата перфузия и согревание пациента (рисунок 9). Далее последовательно наложены анастомозы с левой сонной артерией и брахиоцефальным стволом. После согревания и стабилизации пациента, под контролем инвазивного

мониторинга и ЧП-ЭХО, окончено искусственное кровообращение, последовательно удалены канюли (рисунки 10 а, 10 б). Время ИК – 146 мин, время ишемии миокарда – 88 мин, циркуляторный арест – 26 мин.

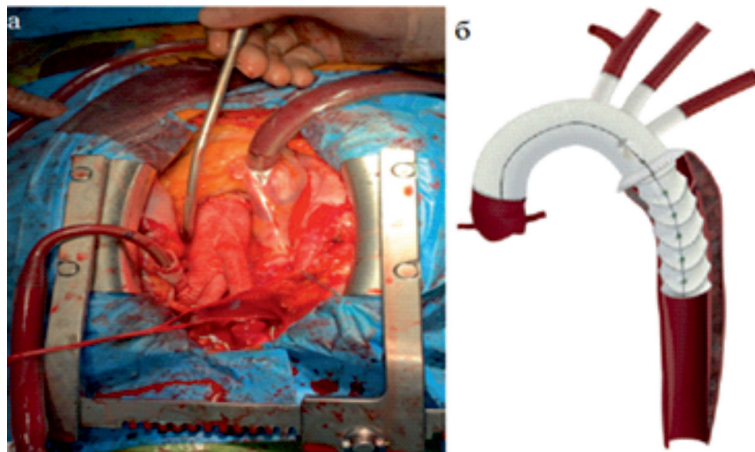


Рисунок 10 а. Окончательный результат операции FET

Рисунок 10 б. Схема операции FET

Источник: предоставлено авторами

Послеоперационный период протекал стабильно. Пациент экстубирован через 18 часов после операции. Выписан на 14 сутки. На контрольном КТ через 5 месяцев, бранши про-

теза функционируют в анатомической позиции. Ложный ход тромбирован, без расширения и ложного просвета (рисунки 11, 12).



Рисунок 11. Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием через 5 месяцев после операции FET

Источник: предоставлено авторами

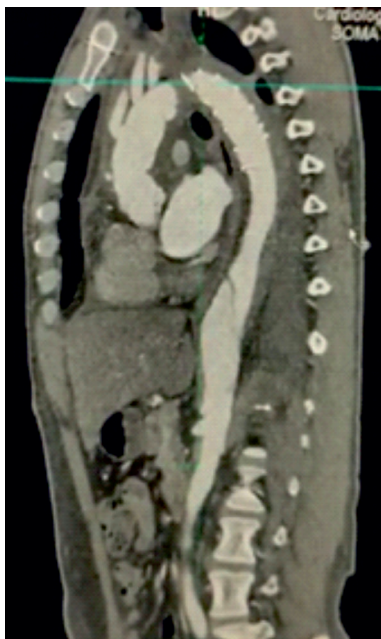


Рисунок 12. Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием через 5 месяцев после операции FET

Источник: предоставлено авторами

Обсуждение

За последние десятилетия с внедрением «Frozen elephant trunk» (далее – FET) опубликованы, исследованы и продемонстрированы хорошие результаты. Применение данного метода, при условии подготовки всей команды специалистов, дает хорошие результаты в центрах с наибольшим количеством вмешательств на аорте [14]. Наиболее частыми осложнениями в раннем послеоперационном периоде являются поражение центральной нервной системы, такие как инсульт, повреждение спинного мозга и острое повреждение почек [15]. Основной проблемой является отсутствие стандартизированного подхода в определении общей стратегии при расслоениях аорты. Поэтому в обществе аортальной хирургии продолжаются дебаты, относительно подходов к лечению дуги аорты, а именно: объем резекции дуги аорты, наиболее подходящих методик канюляции магистральных сосудов для проведения адекватной перфузии, выбор температурных режимов для улучшения ранних и долгосрочных результатов [14]. Поэтому рутинное использование техники FET для всех типов и сроков расслоения аорты обсуждается в литературе [4]. Основной проблемой FET на ранних этапах является использование длинного стент-графта в нисходящую аорту, что может привести к острому повреждению

спинного мозга (15 %), в сравнении с традиционным (3-5%). Дальнейшие разработки укороченного стент-графта позволили значительно снизить острое повреждение спинного мозга до 7 %, а по некоторым авторам до 3 % [15].

Другой не менее важной проблемой является размер и диаметр дистального конца стент-графта по отношению к диаметру аорты [16]. Для улучшения отдаленных результатов, во избежание наличия кровотока в ложном просвете, рекомендовано использовать стент-графт большего диаметра, что снижало ретроградный кровоток в проксимальной части грудной аорты. Недостатком большего диаметра явились пролежни и некроз, и в дальнейшем по некоторым авторам образование аорто-плевральных, аорто-бронхиальных и аорто-пищеводных свищей [17]. Для исключения данных осложнений нами был использован размер №32 стент-графта, при расширении аорты в 33 мм, что в данном случае приводило к сдавлению истинным просветом ложного. При этом стент-графт перекрыл ложный просвет и дополнительные разрывы на уровне проксимального отдела аорты и ликвидировал синдром мальперфузии, что доказано на компьютерной томографии через 5 месяцев. Хотя по данным литературы можно предположить, что не всегда происходит ремоделирование дистального отдела и требуется дополни-

тельное эндоваскулярное или хирургическое вмешательство [18].

С технической точки зрения гибридное протезирование значительно облегчает операцию на дуге аорты, фиксация нисходящего отдела грудной аорты за счет стент-графта позволяет наложить более управляемый дистальный анастомоз и в дальнейшем закрытия ложного просвета ликвидирует ретроградный кровоток и снижает риск кровотечений, а в дальнейшем приводит к тромбированию ложного просвета [11].

Для снижения риска повреждения головного мозга нами использован аксиальный доступ, что позволило нам проводить адекватную перфузию головного мозга во время ареста. Также нами использована система закрытого контура с центрифужным насосом, который мы используем на всех операциях на дуге аорты, преимуществом данного метода является управление перфузии не за счет контроля АД, а за счет объема и оборота центрифужной силы, это позволило снизить риск геморрагического инсульта и гиперперфузии головного мозга. Кроме этого центрифужный поток и система закрытого контура значительно снижает повреждение эритроцитов и других форменных элементов крови что снижает риск гемолиза, кровотечения приводящего к острому повреждению почек [18].

Что касается температурных режимов в литературе рекомендуется умеренная гипотермия 26-28С, нами использовался режим 29-31 С. Данная температура при согревании пациента значительно снижает градиент температуры приводит к метаболическим повреждениям внутренним органов и тканей, уменьшает время согревания пациента и приводит к меньшим кровотечениям [14].

Хочется отметить, что техника FET значительно снижает время циркуляторного ареста, не требует дополнительного эндоваскулярного метода, позволяет физиологично установить стент-графт, и в долгосрочном периоде убедительно показало свое преимущество. Конечно, хотелось бы отметить, что при принятии использования данной методики необходимо учитывать тип расслоения, состояние пациента и какая из методик даст удовлетворительный результат в раннем и отдаленном периоде [18].

Выводы

Данный клинический случай является

первым успешным примером гибридного хирургического лечения расслоений аневризмы III типа. Данный метод показал свое преимущество над традиционным способом, показывая безопасность, сокращая длительность операции, минимизируя кровотечение.

Процедура FET в настоящее время показана при остром расслоении аорты типа А и типа В, особенно в сочетании с синдромами мальперфузии, когда она способствует расширению истинного просвета и облитерации ложного, а также при хроническом дегенеративном аневризматическом заболевании дуги аорты и нисходящей аорты. Представленные доказательства подтверждают, что операция FET является технически осуществимым методом лечения сложного заболевания аорты. Метод FET дал преимущества одноэтапного вмешательства с длительными долгосрочными результатами и благоприятным влиянием на ремоделирование дистального отдела аорты и висцеральных ветвей.

Список источников

1. Anagnostopoulos C. E., Prabhakar M. J., Kittle C. F. Aortic dissections and dissecting aneurysms // *American Journal of Cardiology*. – 1972. – Vol. 30(3). – P. 263-273. – DOI:10.1016/0002-9149(72)90070-7.
2. Di Eusanio M., Trimarchi S., Patel H. J. et al. Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2013. – Vol. 145(2). – P. 385-390. – DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.042.
3. Moro H., Hayashi J., Sogawa M. Surgical management of the ruptured aortic arch // *Annals of Thoracic Surgery*. – 1999. – Vol. 67(2). – P. 593-594. – DOI:10.1016/s0003-4975(99)00037-5.
4. El-Hamamsy I., Ouzounian M., Demers P. et al. State-of-the-Art Surgical Management of Acute Type A Aortic Dissection // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 32(1). – P. 100-109. – DOI: 10.1016/j.cjca.2015.07.736.
5. Howard D. P., Banerjee A., Fairhead J. F. et al. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vas-

- cular Study // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127(20). – P. 2031-2037. – DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000483.
6. Erbel R., Aboyans V., Boileau C. et al. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób aorty w 2014 roku [2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases] // *Kardiologia Polska*. – 2014. – Vol. 72(12). – P. 1169-1252. – DOI:10.5603/KP.2014.0225.
7. Chu MWA., Losenno K. L., Dubois L. A. et al. Early Clinical Outcomes of Hybrid Arch Frozen Elephant Trunk Repair With the Thoraflex Hybrid Graft // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2019. – Vol. 107(1). – P. 47-53. – DOI:10.1016/j.athoracsur.2018.07.091.
8. Crawford E. S., Coselli J. S., Svensson L. G., Safi H. J., Hess K. R. Diffuse aneurysmal disease (chronic aortic dissection, Marfan, and mega aorta syndromes) and multiple aneurysm. Treatment by subtotal and total aortic replacement emphasizing the elephant trunk operation // *Annals of Surgery*. – 1990. – Vol. 211(5). – P. 521-537. – DOI:10.1097/00000658-199005000-00002.
9. Borst H. G., Walterbusch G., Schaps D. Extensive aortic replacement using «elephant trunk» prosthesis // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1983. – Vol. 31(1). – P. 37-40. – DOI:10.1055/s-2007-1020290.
10. Berretta P., Patel H. J., Gleason T. G. et al. IRAD experience on surgical type A acute dissection patients: results and predictors of mortality // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2016. – Vol. 5(4). – P. 346-351. – DOI:10.21037/acs.2016.05.10
11. Chivasso P., Mastrogiorganni G., Miele M. et al. Frozen Elephant Trunk Technique in Acute Type A Aortic Dissection: Is It for All? // *Medicina (Kaunas)*. – 2021. – Vol. 57(9). – Article no. 894. – DOI:10.3390/medicina57090894.
12. Jakob H., Idhrees M., Bashir M. Frozen elephant trunk with straight vascular prosthesis // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2020. – Vol. 9(3). – P. 164-169. – DOI:10.21037/acs-2020-fet-60.
13. Di Bartolomeo R., Pacini D., Savini C. et al. Complex thoracic aortic disease: single-stage procedure with the frozen elephant trunk technique // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2010. – Vol. 140(6). – P. 81-91. – DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.07.039.
14. Acharya M., Sherzad H., Bashir M., Mariscalco G. The frozen elephant trunk procedure: indications, outcomes and future directions // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. – 2022. – Vol. 12(5). – P. 708-721. – DOI:10.21037/cdt-22-330.
15. Shrestha M., Bachet J., Bavaria J. et al. Current status and recommendations for use of the frozen elephant trunk technique: a position paper by the Vascular Domain of EACTS // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2015. – Vol. 47(5). – P. 759-769. – DOI:10.1093/ejcts/ezv085.
16. Di Marco L., Pantaleo A., Leone A., Murana G., Di Bartolomeo R., Pacini D. The Frozen Elephant Trunk Technique: European Association for Cardio-Thoracic Surgery Position and Bologna Experience // *Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2017. – 50(1). – P. 1-7. – DOI:10.5090/kjtcvs.2017.50.1.1.
17. Geirsson A., Bavaria J. E., Swarr D. et al. Fate of the residual distal and proximal aorta after acute type A dissection repair using a contemporary surgical reconstruction algorithm // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 84(6). – P. 1955-1964. – DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.07.017.
18. Berger T., Czerny M. The frozen elephant trunk technique in acute and chronic aortic dissection: intra-operative setting and patient selection are key to success // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2020. – Vol. 9(3). – P. 230-232. – DOI:10.21037/acs-2019-fet-10.

References

1. Anagnostopoulos, C. E., Prabhakar, M. J. and Kittle, C. F. (1972). Aortic dissections and dissecting aneurysms. *American Journal of Cardiology*, 30(3), 263-273, DOI:10.1016/0002-9149(72)90070-7.
2. Di Eusanio, M., Trimarchi, S., Patel, H. J. et al. (2013). Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 145(2), 385-390, DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.042.
3. Moro, H., Hayashi, J. and Sogawa, M. (1999). Surgical management of the ruptured aortic arch // *Annals of Thoracic Surgery*, 67(2), 593-594, DOI:10.1016/s0003-4975(99)00037-5.
4. El-Hamamsy, I., Ouzounian, M., Demers, P. et al. (2016). State-of-the-Art Surgical Management of Acute Type A Aortic Dissection. *Canadian Journal of Cardiology*, 32(1), 100-109, DOI: 10.1016/j.cjca.2015.07.736.

5. Howard, D. P., Banerjee, A., Fairhead, J. F. et al. (2013). Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation*, 127(20), 2031-2037, DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000483.
6. Erbel, R., Aboyans, V., Boileau, C. et al. (2014). Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób aorty w 2014 roku [2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases]. *Polish Heart Journal*, 72(12), 1169-1252, DOI:10.5603/KP.2014.0225.
7. Chu, MWA., Losenno, K. L., Dubois, L. A. et al. (2019). Early Clinical Outcomes of Hybrid Arch Frozen Elephant Trunk Repair With the Thoraflex Hybrid Graft. *Annals of Thoracic Surgery*, 107(1), 47-53, DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.07.091.
8. Crawford, E. S., Coselli, J. S., Svensson, L. G., Safi, H. J. and Hess, K. R. (1990). Diffuse aneurysmal disease (chronic aortic dissection, Marfan, and mega aorta syndromes) and multiple aneurysm. Treatment by subtotal and total aortic replacement emphasizing the elephant trunk operation. *Annals of Surgery*, 211(5), 521-537, DOI:10.1097/00000658-199005000-00002.
9. Borst, H. G., Walterbusch, G. and Schaps, D. (1983). Extensive aortic replacement using «elephant trunk» prosthesis. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 31(1), 37-40, DOI:10.1055/s-2007-1020290.
10. Berretta, P., Patel, H. J., Gleason, T. G. et al. (2016). IRAD experience on surgical type A acute dissection patients: results and predictors of mortality. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 5(4), 346-351, DOI:10.21037/acs.2016.05.10
11. Chivasso, P., Mastrogiovanni, G., Miele, M. et al. (2021). Frozen Elephant Trunk Technique in Acute Type A Aortic Dissection: Is It for All? *Medicina (Kaunas)*, 57(9), 894, DOI:10.3390/medicina57090894.
12. Jakob, H., Idhrees, M. and Bashir, M. (2020). Frozen elephant trunk with straight vascular prosthesis. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 9(3), 164-169, DOI:10.21037/acs-2020-fet-60.
13. Di Bartolomeo, R., Pacini, D., Savini, C. et al. (2010). Complex thoracic aortic disease: single-stage procedure with the frozen elephant trunk technique. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 140(6), 81-91, DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.07.039.
14. Acharya, M., Sherzad, H., Bashir, M. and Mariscalco, G. (2022). The frozen elephant trunk procedure: indications, outcomes and future directions. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 12(5), 708-721, DOI:10.21037/cdt-22-330.
15. Shrestha, M., Bachet, J., Bavaria, J. et al. (2015). Current status and recommendations for use of the frozen elephant trunk technique: a position paper by the Vascular Domain of EACTS. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 47(5), 759-769, DOI:10.1093/ejcts/ezv085.
16. Di Marco, L., Pantaleo, A., Leone, A., Murana, G., Di Bartolomeo, R. and Pacini, D. (2017). The Frozen Elephant Trunk Technique: European Association for Cardio-Thoracic Surgery Position and Bologna Experience. *Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 50(1), 1-7, DOI:10.5090/kjtcs.2017.50.1.1.
17. Geirsson, A., Bavaria, J. E., Swarr, D. et al. (2007). Fate of the residual distal and proximal aorta after acute type a dissection repair using a contemporary surgical reconstruction algorithm. *Annals of Thoracic Surgery*, 84(6), 1955-1964, DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.07.017.
18. Berger, T. and Czerny, M. (2020). The frozen elephant trunk technique in acute and chronic aortic dissection: intraoperative setting and patient selection are key to success. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 9(3), 230-232, DOI:10.21037/acs-2019-fet-10.

ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ГИБРИДТІ «МҰЗДАТЫЛҒАН ПІЛ ДІНІ» ӘДІСІН ҚОЛДАНЫП, АОРТАЛЫҚ ДИСЕКЦИЯНЫ ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМДЕУДІҢ АЛҒАШҚЫ ТӘЖІРИБЕСІ

О. А. Серкиз^{*1,2}, К. С. Алтенов¹, Д. А. Антикеев¹,
М. А. Райханов¹, А. Б. Альбазаров¹

¹ Павлодар облыстық кардиологиялық орталық, Қазақстан, Павлодар

² «Семей медицина университеті» КЕАҚ Павлодар филиалы, Қазақстан, Павлодар

**Корреспондент автор*

Аңдатпа

Соңғы зерттеулерге сәйкес, аорталық диссекциялардың таралуы жылына алты жүз мың адамға есептелген. Хирургиялық емдеуге көрсеткіштер бұл патологиясы бар науқастар абсолютті, өйткені хирургиялық араласусыз жыл сайынғы өлім деңгейі шамамен 90 % құрайды.

Бұл мәселені шешуде әлі де шешімін таппаған мәселелер аз емес, сонымен қатар жетістіктер де жеткілікті. Бұл, ең алдымен, диагностикалық кезеңді оңтайландыруға қатысты – компьютерлік томографияның артықшылықтарын пайдалану және клиникалық тәжірибеге жедел коронарлық синдромды емдеу алгоритмін енгізу. Облыстық кардиологиялық орталықтардың жабдықталуын жақсарту және тәжірибе жинақтай отырып, кардиохирургтер, анестезиологтар, перфузиологтар, реаниматологтар, білікті мейірбике мамандары бар ұйымшыл ұжымдардың пайда болуы маңызды рөл атқарады. Техникалық тұрғыдан бұл күрделі хирургиялық процедура, оны кез келген хирург, тіпті үлкен тәжірибесі бар хирург жасай алмайды. Сондықтан осы тұсаукесер авторлары оқырманға Қазақстанда алғаш рет «Мұздатылған піл діні» операциясы жасалған қолқа диссекциясы бар науқасты сәтті хирургиялық емдеудің алғашқы тәжірибесін мақтанышпен ұсынады. Бұл процедура орындауға мүмкіндік бередікөтерілетін, доғалы және төмендейтін кеуде аортасының гибриді бір сатылы реконструкциясы. Бұл әдіс араласуды қауіпсіз және тиімдірек орындауға мүмкіндік берді хирургиялық араласудың дәстүрлі әдістері. «Мұздатылған піл діні» процедурасы, мақала авторларының пікірінше, қолқаның А және В типті жедел диссекцияға, әсіресе дұрыс емес перфузия синдромдарымен бірге, шынайы люменнің кеңеюіне және жалған люменнің жойылуына ықпал еткенде, сондай-ақ созылмалы дегенеративті аневризмалық қолқа доғасы мен төмендейтін қолқа ауруында көрсетілген.

Түйін сөздер: қолқа қабырғасының жедел диссекциясы, дұрыс емес перфузия синдромы, стенттік трансплантация, жасанды қан айналымы, қан айналымын тоқтату, қолқаның жалған және шынайы люмені, «Мұздатылған піл діні».

THE FIRST EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF AORTIC DISSECTION USING THE HYBRID «FROZEN ELEPHANT TRUNK» METHOD IN KAZAKHSTAN

О. А. Serkiz^{*1,2}, К. S. Altenov¹, D. A. Antikeev¹, I. V. Glovatskaya¹,
M. A. Raikhanov¹, A. B. Albazarov¹

¹Pavlodar Regional Cardiology Center, Kazakhstan, Pavlodar

²«Semey Medical University» NCJSC Pavlodar Branch, Kazakhstan, Pavlodar

Abstract

According to recent research, the prevalence of aortic dissections is estimated at six per hundred thousand people per year. In this case, the indications for surgical treatment are absolute, because without surgical treatment, the annual mortality rate is approximately 90 %. There are still many unresolved questions in solving this problem, but also sufficient achievements. This primarily concerns optimizing the diagnostic stage – using the advantages of computer tomography and implementing the acute coronary syndrome treatment algorithm into clinical practice.

The improvement of the equipment in regional cardiology centers and the emergence of experienced

teams, including cardiovascular surgeons, anesthesiologists, perfusionists, intensivists, and qualified medical staff, play a significant role. Technically, this is a complex surgical intervention that not every surgeon, even with extensive experience, can perform. Therefore, the authors of this presentation proudly present their first successful surgical treatment experience for a patient with aortic dissection, in which the «Frozen Elephant Trunk» procedure was performed for the first time in Kazakhstan. This procedure allows for a hybrid one-stage repair of the ascending, arch and descending thoracic aorta. This method allows for the intervention to be performed more safely and effectively than traditional methods of surgical interventions. According to the authors of the article, «Frozen Elephant Trunk» procedure is indicated for acute type A and type B aortic dissections, especially in combination with malperfusion syndromes, when it contributes to the expansion of the true lumen and obliteration of the false lumen, as well as for chronic degenerative aneurysmal diseases of the aortic arch and descending aorta.

Keywords: *acute aortic dissection, malperfusion syndrome, stent graft, artificial circulation, circulatory arrest, false and true lumen of the aorta, «Frozen Elephant Trunk».*

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

Серкиз Оксана Александровна – резидент-кардиохирург, «Семей медицина университеті» КЕАҚ Павлодар филиалы, «Павлодар облыстық кардиологиялық орталығындағы» шаруашылық жүргізу құқығындағы мемлекеттік коммуналдық кәсіпорыны; e-mail: oksana169621@gmail.com.

Алтенев Кенжебек Сабирович – перфузиолог дәрігер, «Павлодар облыстық кардиологиялық орталығындағы» шаруашылық жүргізу құқығындағы мемлекеттік коммуналдық кәсіпорыны; e-mail: altenovkena@mail.ru.

Антикеев Даурен Алмасович – медициналық қызмет көрсету сапасы жөніндегі директордың орынбасары, экстракорпоральды қан айналымы және трансфузиология зертханасының операциялық бөлімшесінің меңгерушісі, «Павлодар облыстық кардиологиялық орталығындағы» шаруашылық жүргізу құқығындағы мемлекеттік коммуналдық кәсіпорыны; e-mail: aa.dauren28@gmail.com.

Райханов Мурат Арыстанович – кардиохирургия бөлімінің меңгерушісі, «Павлодар облыстық кардиологиялық орталығындағы» шаруашылық жүргізу құқығындағы мемлекеттік коммуналдық кәсіпорыны; e-mail: murat.raikhanov@gmail.com.

Альбазаров Адильжан Бауржанович – медицина ғылымдарының кандидаты, кардиохирург, «Павлодар облыстық кардиологиялық орталығындағы» шаруашылық жүргізу құқығындағы мемлекеттік коммуналдық кәсіпорыны; e-mail: adilzhan77alba@gmail.com.

ОБ АВТОРАХ

Серкиз Оксана Александровна – резидент-кардиохирург, Павлодарский Филиал НАО «Медицинский университет Семей», государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения «Павлодарский областной кардиологический центр»; e-mail: oksana169621@gmail.com.

Алтенев Кенжебек Сабирович – врач-перфузиолог, государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения «Павлодарский областной кардиологический центр»; e-mail: altenovkena@mail.ru.

Антикеев Даурен Алмасович – заместитель директора по качеству оказания медицинских услуг, заведующий операционным блоком с лабораторией экстракорпорального кровообращения и трансфузиологии, государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения «Павлодарский областной кардиологический центр»; e-mail: aa.dauren28@gmail.com.

Райханов Мурат Арыстанович – заведующий отделением кардиохирургии, государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения «Павлодарский областной кардиологический центр»; e-mail: murat.raikhanov@gmail.com.

Альбазаров Адильжан Бауржанович – кандидат медицинских наук, врач-кардиохирург, государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения «Павлодарский областной кардиологический центр»; e-mail: adilzhan77alba@gmail.com.

ABOUT AUTHORS

Serkiz Oksana Aleksandrovna – resident cardiac surgeon, Pavlodar Branch of the NpJSC «Semey Medical University», state municipal enterprise on the right of economic management «Pavlodar Regional Cardiology Center»; e-mail: oksana169621@gmail.com.

Altenov Kenzhebek Sabirovich – perfusiologist, state municipal enterprise on the right of economic management «Pavlodar Regional Cardiology Center»; e-mail: altenovkena@mail.ru.

Antikeev Dauren Almasovich – Deputy Director for the quality of medical services, Head of the operating unit with the Laboratory of Extracorporeal Circulation and Transfusiology, state municipal enterprise on the right of economic management «Pavlodar Regional Cardiology Center»; e-mail: aa.dauren28@gmail.com.

Raikhanov Murat Arystanovich – Head of the Department of Cardiac Surgery, state municipal enterprise on the right of economic management «Pavlodar Regional Cardiology Center»; e-mail: murat.raikhanov@gmail.com.

Albazarov Adilzhan Baurzhanovich – Candidate of Medical Sciences, cardiosurgeon, state municipal enterprise on the right of economic management «Pavlodar Regional Cardiology Center»; e-mail: adilzhan77alba@gmail.com.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

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

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

Финансирование. Отсутствует.

Статья поступила: 17.10.2023.

Принята к публикации: 20.12.2023.

НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ МЕГАПОЛИСА

Г. С. Бердиярова¹, Е. А. Ким^{2*}, С. М. Жұмабай³,
Ш. З. Рахмединов², Б. М. Алдияров², Д. В. Давлетова²

¹Детская городская больница №2, г. Алматы

²Центр перинатологии и детской кардиохирургии, Казахстан, Алматы

³Детская больница неотложной скорой помощи, Казахстан, Алматы

**Корреспондирующий автор*

Аннотация

В статье представлен анализ нозологических структур критических состояний у новорожденных госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии Центра перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы. Исследование проводилось по сроку гестации, массе тела, нозологии, классу тяжести и причинам летального исхода.

Цель исследования. Изучить особенности нозологической структуры, частоты критических состояний и причин летальных исходов у новорожденных, рожденных в мегаполисе, для выявления современных тенденций оказания реанимационной помощи.

Материалы и методы исследования. 567 новорожденных, которые находились на лечении в отделении неонатальной реанимации и интенсивной терапии городского центра перинатологии и детской кардиохирургии Алматы с января по декабрь 2022 года. Путем ретроспективного анализа.

Ключевые слова: эпидемиология, критическое состояние, нозологическая структура, новорожденные, оценка тяжести, неонатальная реанимация, интенсивная терапия.

Введение

Критическое состояние – это крайняя степень функционирования органов и систем при любой патологии, когда требуется искусственное замещение или поддержка жизненно важных функций организма вследствие значительного нарушения ауторегуляции. Поэтому, критические состояния являются основной причиной летальных исходов у детей [1-8]. Актуальность в неонатологии также обусловлена тем, что частота встречаемости различных заболеваний и критических состояний у новорожденных очень высока и не имеет тенденции к снижению, крайне разнообразна и зависит от множества факторов [9-11]. Несмотря на значительный прогресс в медицинской практике, особенно в неонатологии, знание особенностей критических состояний у новорожденных разных сроков гестации может стать важным шагом к быстрой постановке правильного диагноза, адекватной оценке тяжести состояния,

своевременному адекватному лечению и прогнозированию динамики заболевания [9; 12].

Цель исследования – изучить особенности нозологической структуры, частоты встречаемости критических состояний и причин летальных исходов у новорожденных при разных сроках гестации, рожденных в мегаполисе, для выявления современных тенденций оказания реанимационной помощи, что позволит улучшить качество медицинской помощи путем оптимизации службы и перераспределения материально-технических ресурсов.

Материалы и методы

В исследование были включены все новорожденные, независимо от срока гестации и массы тела, которые находились на лечении в отделении неонатальной реанимации и интенсивной терапии (далее – ОРИТН) городского центра перинатологии и детской кардиохирургии Алматы с января по декабрь 2022 года. Всего за анализируемый период в отделении не-

натальной реанимации и интенсивной терапии получили лечение 567 новорожденных.

Эпидемиологический анализ критических состояний в неонатологии проводился по сроку гестации и массе тела детей, основной, сопутствующей и фоновой патологии, по степени тяжести состояния пациентов по шкале Апгар и NTISS, средним срокам госпитализации в ОРИТН, видам осложнений. Путем ретроспективного анализа изучены медицинские карты реанимационных пациентов.

Результаты и обсуждение

За 2022 год 567 новорожденных получи-

ли лечение в ОРИТН. Больше половины из них были мальчики – 300 (53 %) и девочек 267 (47 %).

Изучение по срокам гестационного возраста, позволило выявить, что новорожденные в сроке гестации 30-34 недели составили наибольшее количество пациентов, госпитализированных в ОРИТН – 241 (42 %). Количество крайне недоношенных новорожденных – 115 (20,2 %). Основной контингент новорожденных в критическом состоянии состоял из недоношенных детей – 62,2%. В таблице 1 указаны количество новорожденных при разных сроках гестации.

Таблица 1. Распределение новорожденных по срокам гестации

Сроки гестации	Количество новорожденных	В процентах (%)
22-25 недель	28	4,9
25-27 недель	39	6,8
27-29 недель	48	8,5
29-30 недель	37	6,5
30-34 недели	241	42
34-37 недель	153	27
38 недель и <	21	3,7

Источник: составлено авторами

При распределении по массе тела при рождении выявлено, что недоношенные с экстремально низкой массой тела составили 97 (17 %), с очень низкой массой тела 82 (14 %). Наибольшее количество составили новорожденные с весом 1500-2500 гр. – 218 (38 %).

Для оценки степени тяжести госпитализированных в ОРИТН новорожденных были изучены ряд критериев, в том числе и оценка по шкале Апгар [13; 14]. Оценка 1-3 балла на 1 минуте жизни была выставлена у 110 новорожденных, что составило 20 %, средней степени асфиксия была диагностирована у 403 – что составила 72 % случая у новорожденных. На 5 минуте жизни, данные показатели со значительным улучшением, 1-3 балла удерживался только у 45 (8 %) новорожденных, в основном это крайне незрелые недоношенные новорожденные.

Основное количество детей были рождены от физиологических родов – 426 (76 %) и каждый 4 ребенок рождался с помощью оперативных родов – 140 (25 %), что в целом отражает тяжесть госпитализированных матерей, на-

личие тяжелой патологии у плода и может дать косвенно оценку о тяжелом контингенте госпитализируемых беременных в центр.

При исследовании выявлено, что наиболее частой причиной пребывания новорожденных в ОРИТН являются следующие заболевания: внутриутробная пневмония (далее – ВУП) – 216 детей (38 %), синдром дыхательных расстройств (далее – СДР) – 122 (22 %), транзиторное тахипноэ новорожденных (далее – ТТН) – 120 (21 %) и инфекция специфичная для перинатального периода (далее – ИСПП) – 77 (14 %). В структуру других состояний были включены такие диагнозы как бронхолегочная патология (далее – БЛД), церебральная ишемия (далее – ЦИ), геморрагическая болезнь новорожденных (далее – ГБН), сепсис, тяжелая асфиксия и врожденные пороки развития (далее – ВПР). С тяжелой асфиксией было пролечено 2 пациента, сепсис диагностирован в 5 случаях. В таблице 2 отражена нозологическая структура по основным заболеваниям госпитализированных новорожденных в ОРИТН.

Таблица 2. Нозологическая структура по основным заболеваниям

Основной диагноз	ВУП	СДР	ТТН	ИСПП	Другие сост.
абс/%	216 / 38	122 / 22	120 / 21	77 / 14%	31 / 5%

Источник: составлено авторами

В структуре сопутствующих заболеваний наиболее часто диагностировалась церебральная ишемия – 374 (65 %) и внутрижелудочковое кровоизлияние (далее – ВЖК) – 122 (21,5 %). Персистирующая легочная гипертензия или стойкое фетальное кровообращение было диагностировано у 26 (4,6 %) новорожденных.

Тяжесть состояния новорожденных, госпитализированных в ОРИТН, была оценена с помощью шкалы NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System) [15; 16]. Согласно результатам оценки 1 % (5) детей имели низкий риск до 9 баллов, состояние ближе к удовлетворительному, в основном это дети с клиникой транзиторного тахипноэ, которые были переведены через сутки в отделение патологии новорожденных. Наибольшее количество детей, госпитализированных в реанимацию, имели риск между незначительным и средним (10-19 баллов) – 66 % у 368 детей. У 112 (20 %) детей риск по шкале оценен умеренным (20-29 баллов). Очень высокий риск свыше 30 баллов был диагностирован у 33 (6 %) новорожденных. Анализ летальных случаев выявил, что все новорожденные с летальным исходом находились в группе умеренного и высокого риска. В связи с этим можно утверждать, что шкала NTISS позволяет

объективно оценивать тяжесть состояния, стандартизировать классы тяжести и выявлять группу риска с неблагоприятным прогнозом [17; 18].

Следует отметить, что если ранее всем новорожденным при поступлении в ОРИТН, независимо от диагноза и состояния назначались стартовые комбинации антибактериальных препаратов, то за анализируемый период в 128 случаях (23 %) пациенты не получали антибиотики, в основном это новорожденные с патологией головного мозга. Гипогликемия в виде снижения содержания глюкозы ниже 2,6 ммоль/л была диагностирована сразу после рождения у 150 (26 %) детей, а высокие концентрации глюкозы у 10 (2 %) детей. Экспресс диагностика в виде анализа кислотно-щелочного состояния (далее – КЩС) в условиях родильного или операционного блока позволила своевременно диагностировать данный вид критического состояния и провести соответствующую терапию.

Анализ сроков госпитализации показал, что наибольшее количество детей переводились из ОРИТН на 3 сутки – 206 (37 %) новорожденных. Длительные сроки госпитализации составили до и более 30 дней у 24 (5 %) новорожденных в каждой группе. Средние сроки перевода из ОРИТН новорожденных представлены в таблице 3.

Таблица 3. Средние сроки пребывания пациентов в неонатальной реанимации

Койко-дней	До сут	1-3	5-7	8-14	14-21	> 30	30 <
абс/%	37 / 7%	206 / 37%	121 / 22%	51 / 9%	31 / 6%	24 / 5%	24 / 5%

Источник: составлено авторами

Причина летальных исходов в виде прогрессирования пневмонии была в 21 (4 %) случае, а НЭК – в 7 (1,4) случаях. Основной причиной смерти новорожденных явилась сердечно-сосудистая недостаточность [19; 20].

Выводы

Таким образом, на основании вышеизложенных результатов, можно сделать следующие выводы.

1. Основную группу новорожденных в ОРИТН составили недоношенные новорожденные от 22 до 34 недель гестации – 62,2 %.

2. В нозологической структуре пролеченных детей доминировала патология бронхо-легочной системы, что требует продолжить анализ для выявления причин и разработки совместных мероприятий с включением мультидисциплинарной команды.

3. В нозологической структуре сопутствующей патологии новорожденных чаще диагностируется патология со стороны ЦНС, нарушения гемостаза, что требует улучшить меры профилактики и диагностики этих осложнений.

4. Практически 90 % женщин в исследова-

нии имели разные экстрагенитальные заболевания, в связи с этим остается актуальной проблема повышения информированности женщин о важности предгравидарной подготовки, профилактики и лечения заболеваний и роли планирования беременности.

5. Основным механизмом танатогенеза у новорожденных при критических состояниях явилось развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой недостаточности.

6. Необходимо внедрить стандартизированный журнал движения пациентов в неонатальных реанимациях, для проведения анализа, получения достоверной информации и мониторинга ситуации с оперативным решением, а также динамический и централизованный мониторинг за правильным и своевременным заполнением информации. Возможность своевременного реагирования за данной информацией соответствующих ответственных лиц

Список источников

1. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В. Интенсивная терапия новорожденных: учебник. – Санкт-Петербург. – 2013. – 672 с.
2. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В., Гордеев В. И. Интенсивная терапия критических состояний у детей: учебник. – Санкт-Петербург. – 2014. – 976 с.
3. Завьялов О. В., Игнатко И. В., Ильенко Л. И. и др. Шкала Сильвермана-Андерсен в оценке синдрома дыхательного расстройства недоношенных новорожденных: клиническое и прогностическое значение // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – Т. 17. – № 3. – С. 357-365. – DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.403>.
4. Голомидов А. В., Григорьев Е. В., Мозес В. Г. и др. Персистирующее критическое состояние у новорожденных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19. – № 2. – С. 74-83. – DOI: <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-74-83>.
5. Володина Н. Н. Неонатология: Национальное руководство: краткое издание. Москва: ГЭОТАР – Медиа. – 2019. – 896 с.
6. Володин Н. Н., Дегтярев Д. Н., Крючко Д. С. Клинические рекомендации. Неонатология. – Москва: ГЭОТАР – Медиа. – 2019. – 320 с.
7. Лиссауэр Т., Фанарофф А. А., Майалл Л. Наглядная неонатология / пер. с англ. Под ред. Рюминой И. И. – Москва: ГЭОТАР – Медиа. – 2019. – 304 с.
8. Полин А. Р., Алан Р. Спитцер. Секреты неонатологии и перинатологии. – Москва: БИНОМ. – 2020. – 624 с.
9. Васильков В. Г., Сафронов А. И. Синдромология критических состояний в клинической деятельности практического врача // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 2. – № 15. – С. 46-49.
10. Сафронов А. И., Васильков В. Г. К методологическим проблемам медицины критических состояний // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 2. – № 18. – С. 55-57.
11. Миночкин П. И. Персонализация интенсивной терапии полиорганной недостаточности у новорожденных // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 7. – № 3. – С. 75-80.
12. Coakes J., Gain C., Craig G., Critical Care for children in DGH; a review of the caseload and outcomes // Journal of Intensive Care. – 2011. – Vol. 12(4). – P. 313-315.
13. Bratton S. L., Odetola F. O., McCollegan J., Cabana M. D., Levy F. H., Keenan H. T. Regional – variation in ICU care for pediatric patients with asthma. The Journal of Pediatrics. – 2005. – Vol. 147(3). – P. 355-361.
14. Tarnow-Mordi W., Stenson B., Kirby A. et. al. Outcomes of Oxygen-Saturation Targets in Preterm Infants // The New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 374(8). – P. 749-760. – DOI: 10.1056/NEJMoal514212.
15. Scoring systems for ICU and surgical patients: NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System) [Electronic resource] // SFAR [Website]. – URL: <http://www.sfar.org/scores2/ntiss2.html>. (Accessed: 05.08.2023).
16. Миночкин П. И., Волосников Д. К. и др. Диагностика и прогноз полиорганной недостаточности и летального исхода у новорожденных детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. – Т. 5. – № 4. – С. 85-90.
17. Байбарина Е. Н., Дегтярев Д. Н., Крючко Д. С. Шок и артериальная гипотония / Володин Н. Н. Неонатология: национальное руководство. – Москва: ГЭОТАР – Медиа. – 2014. – С. 247-252.
18. He S. R., Sun X., Zhang C. et al. Measurement of systemic oxygen delivery and inotropy in healthy term neonates with the Ultrasonic Cardiac Output

Monitor // Early Human Development. – 2013. – Vol. 89(5). – P. 61-67.

19. Amborosino N., Gabbrielli L. The difficult-to-wean patient // Expert Review of Respiratory Medicine. – 2010. – Vol. 4(5). – P. 685-692.

20. Einspieler C., Prechtl H. F. Prechtl's assessment of general movements: a diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system // Mental retardation and developmental disabilities research reviews. – 2008. – Vol. 11(1). – P.61-67.

References

1. Aleksandrovich, Yu. S. and Pshenishnov, K. V. (2013). Intensivnaya terapiya novorozhdenykh: uchebnik. Saint Petersburg, 672 p. (In Russian).
2. Aleksandrovich, Yu. S., Pshenishnov, K. V. and Gordeev, V. I. (2014). Intensivnaya terapiya kriticheskikh sostoyaniy u detej: uchebnik. Saint Petersburg, 976 p. (In Russian).
3. Zav'yalov, O. V., Ignatko, I. V., Il'enko, L. I., et al. (2023). Shkala Sil'vermana-Andersen v ocenke sindroma dyhatel'nogo rasstrojstva nedonoshennykh novorozhdenykh: klinicheskoe i prognosticheskoe znachenie. Obstetrics, Gynecology and Reproduction, 17(3), 357-365, DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.403>. (In Russian).
4. Golomidov, A. V., Grigor'ev, E. V., Mozes, V. G. et al. (2022). Persistiruyushchee kriticheskoe sostoyanie u novorozhdenykh. Messenger of anesthesiology and resuscitation, 19(2), 74-83, DOI: <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-74-83>. (In Russian).
5. Volodin, N. N. (2019). Neonatologiya: Nacional'noe rukovodstvo: kratkoe izdanie. GEOTAR – Media, Moscow, 896 p. (In Russian).
6. Volodin, N. N., Degtyarev, D. N. and Kryuchko, D. S. (2019). Klinicheskie rekomendacii. Neonatologiya. GEOTAR – Media, Moscow, 320 p. (In Russian).
7. Lissauer, T., Fanaroff, A. A. and Majall, L. (2019). Naglyadnaya neonatologiya. GEOTAR – Media, Moscow, 304 p. (In Russian).
8. Polin A. R. and Alan, R. (2020). Spitzer. Sekrety neonatologii i perinatologii. BINOM, Moscow, 624 p. (In Russian).
9. Vasil'kov, V. G. and Safronov, A. I. (2016). Sindromologiya kriticheskikh sostoyaniy v klinicheskoy deyatel'nosti prakticheskogo vracha. Medical alphabet, 2(15), 46-49. (In Russian).

10. Safronov, A. I. and Vasil'kov, V. G. (2018). K metodologicheskim problemam mediciny kriticheskikh sostoyaniy. Medical alphabet, 2(18), 55-57. (In Russian).

11. Minochkin, P. I. (2017). Personifikatsiya intensivnoy terapii poliorgannoy nedostatochnosti u novorozhdenykh. Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care, 7(3), 75-80. (In Russian).

12. Coakes, J., Gain, C. and Craig, G. (2011). Critical Care for children in DGH; a review of the caseload and outcomes. Journal of Intensive Care, 12(4), 313-315.

13. Bratton, S. L., Odetola, F. O., McCollegan, J., Cabana, M. D., Levy, F. H. and Keenan, H. T. (2005). Regional – variation in ICU care for pediatric patients with asthma. The Journal of Pediatrics, 147(3), 355-361.

14. Tarnow-Mordi, W., Stenson, B., Kirby, A. et al. (2016). Outcomes of Oxygen-Saturation Targets in Preterm Infants. The New England Journal of Medicine, 374(8), 749-760, DOI: 10.1056/NEJMoa1514212.

15. Scoring systems for ICU and surgical patients: NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System). SFAR [Website]. Retrieved August 5, 2023, from <http://www.sfar.org/scores2/ntiss2.html>.

16. Minochkin, P. I., Volosnikov, D. K. et al. (2013). Diagnostika i prognoz poliorgannoy nedostatochnosti i letal'nogo iskhoda u novorozhdenykh detej. The question of diagnostics in pediatrics, 5(4), 85-90. (In Russian).

17. Bajbarina, E. N., Degtyarev, D. N. and Kryuchko, D. S. (2014). Shok i arterial'naya gipotoniya. Volodin, N. N. Neonatologiya: nacional'noe rukovodstvo. GEOTAR – Media, Moscow, 247-252. (In Russian).

18. He, S. R., Sun, X., Zhang, C. et al. (2013). Measurement of systemic oxygen delivery and inotropy in healthy term neonates with the Ultrasonic Cardiac Output Monitor. Early Human Development, 89(5), 61-67.

19. Amborosino, N. and Gabbrielli, L. (2010). The difficult-to-wean patient. Expert Review of Respiratory Medicine, 4(5), 685-692.

20. Einspieler, C. and Prechtl, H. F. (2008). Prechtl's assessment of general movements: a diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. Mental retardation and developmental disabilities research reviews, 11(1), 61-67.

МЕГАПОЛИСТЕГІ НӘРЕСТЕЛЕРДІҢ КРИТИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЛАРЫНЫҢ НОЗОЛОГИЯЛЫҚ ҚҰРЫЛЫМЫ

Г. С. Бердиярова¹, Е. А. Ким^{2*}, С. М. Жұмабай³
Ш. З. Рахмединов², Б. М. Алдияров², Д. В. Давлетова²

¹№ 2 қалалық балалар ауруханасы, Қазақстан, Алматы

²Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы Қазақстан, Алматы

³Балалардың жедел жәрдем ауруханасы, Қазақстан, Алматы

**Корреспондент автор*

Аңдатпа

Мақалада Алматы қаласындағы Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығының реанимация және қарқынды терапия бөлімшесіне жатқызылған жаңа туылған нәрестелердегі ауыр жағдайлардың нозологиялық құрылымдарының талдауы ұсынылған. Зерттеу жүктілік мерзімі, дене салмағы, нозология, ауырлық дәрежесі және өлім себептері бойынша жүргізілді.

Зерттеудің мақсаты. реанимациялық көмек көрсетудің қазіргі тенденцияларын анықтау үшін мегаполисте туылған нәрестелердегі нозологиялық құрылымның ерекшеліктерін, ауыр жағдайлардың жиілігін және өлім себептерін зерттеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері. 2022 жылдың қаңтар-желтоқсан айлары аралығында Алматы қалалық перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығының неонаталдық реанимация және қарқынды терапия бөлімшесінде емделіп жатқан 567 жаңа туылған нәрестелер. Реанимациялық науқастардың медициналық жазбалары ретроспективті талдау арқылы зерттелді.

Түйін сөздер: *эпидемиология, критикалық жағдай, нәрестелер, неонаталды анестезиологиясы, реаниматологиясы және интенсивті терапия бөлімшесі.*

NOSOLOGICAL STRUCTURE OF CRITICAL STATES IN NEWBORN OF MEGAPOLIS

G. S. Berdijarova¹, Y. A. Kim^{2*}, S. M. Zhumabaj³,
Sh. Z. Rahmedinov², B. M. Aldijarov², D. V. Davletova²

¹Children's City Hospital No. 2, Kazakhstan, Almaty

²Center of Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery, Kazakhstan, Almaty

³Children's Emergency Hospital, Kazakhstan, Almaty

**Corresponding author*

Abstract

In the article the analysis of nosology structures of critical conditions is presented at newborn hospitalized in the separation of reanimation and intensive therapy of Center of Perinatal Care and child's cardiac surgery Almaty. Research was conducted according to the final stage of gestation, to body, nosology weight, class of weight and reasons of fatal outcome.

The purpose of this research is to study the features of nosology structure, frequencies of critical conditions and reasons of fatal outcomes at newborn, born in a megalopolis, for the exposure of modern tendencies of providing of reanimation help.

Methods and research material. 567 newborns, that were on treatment in the separation of neonatal reanimation and intensive therapy of municipal center of Perinatal Care and child's cardiac surgery of Almaty from January for December 2022. By a retrospective analysis the medical maps of reanimation are studied.

Keywords: *epidemiology; critical situation; children, pediatric departments of anesthesiology, re-suscitation, and intensive care.*

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

Бердиярова Гүлбану Сансызбаевна – медицина ғылымының докторы, неонатология кафедрасының аға оқытушысы, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МEBBM, Қазақстан, Алматы; e-mail: sggn.bbs@mail.ru.

Ким Екатерина Алексеевна – неонатология кафедрасының резиденті, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МEBBM, Қазақстан, Алматы; e-mail: kim_e.1997@mail.ru.

Жұмабай Самат Мұратұлы – неонатология кафедрасының резиденті, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МEBBM, Қазақстан, Алматы; e-mail: samatmed@mail.ru.

Рахмединов Шахибулла Зайнуллаевич – неонатология кафедрасының резиденті, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МEBBM, Қазақстан, Алматы; e-mail: shahi.ur@mail.ru.

Алдияров Берик Махамбеталиевич – неонаталдық реанимация бөлімшесінің неонатолог дәрігері, «Перинатология және балалар кардиохирургиялық орталығы» шаруашылық жүргізу құқығындағы мемлекеттік коммуналдық кәсіпорыны, Қазақстан, Алматы; e-mail: berik_aldiyaov@mail.ru.

Давлетова Даяна Владимировна – неонаталдық реанимация бөлімшесінің неонатолог дәрігері, «Перинатология және балалар кардиохирургиялық орталығы» шаруашылық жүргізу құқығындағы мемлекеттік коммуналдық кәсіпорыны, Қазақстан, Алматы; e-mail: dayana.davletova@bk.ru.

ОБ АВТОРАХ

Бердиярова Гүлбану Сансызбаевна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры неонатологии, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы; e-mail: sggn.bbs@mail.ru

Ким Екатерина Алексеевна – резидент кафедры неонатологии, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы; e-mail: kim_e.1997@mail.ru.

Жұмабай Самат Мұратұлы – резидент кафедры неонатологии, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы; e-mail: samatmed@mail.ru.

Рахмединов Шахибулла Зайнуллаевич – резидент кафедры неонатологии, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы; e-mail: shahi.ur@mail.ru.

Алдияров Берик Махамбеталиевич – врач-неонатолог отделения реанимации новорожденных, государственного коммунального предприятия на праве хозяйственного ведения «Центр перинатологии и детской кардиохирургии», Казахстан, г. Алматы; e-mail: berik_aldiyaov@mail.ru.

Давлетова Даяна Владимировна – врач-неонатолог отделения реанимации новорожденных, ГКП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии», Казахстан, Алматы; e-mail: dayana.davletova@bk.ru.

ABOUT AUTHORS

Berdieva Gulbanu Sansyzbaevna – Candidate of Medical Sciences, senior lecturer at the Department of Neonatology, National Educational Institution «Kazakhstan-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty; e-mail: sggn.bbs@mail.ru.

Kim Ekaterina Alexeevna – resident of the Department of Neonatology, National Educational Institution «Kazakhstan-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty; e-mail: kim_e.1997@mail.ru.

Zhumaibay Samat Muratuly – resident of the Department of Neonatology, National Educational Institution «Kazakhstan-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty; e-mail: samatmed@mail.ru.

Rakhmedinov Shakhbullam Zaynullayevich – resident of the Department of Neonatology, National Educational Institution «Kazakhstan-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty; e-mail: shahi.ur@mail.ru.

Aldiyarov Berik Makhambetaliyevich – neonatologist of the neonatal intensive care unit, state utility enterprise with the right of economic management «Center for Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery», Kazakhstan, Almaty; e-mail: berik_aldiyaov@mail.ru.

Davletova Dayana Vladimirovna – neonatologist of the neonatal intensive care unit, State Public Enterprise at the Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery Center, Kazakhstan, Almaty; e-mail: dayana.davletova@bk.ru.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

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

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

Финансирование. Отсутствует.

Статья поступила: 10.10.2023.

Принята к публикации: 11.12.2023.

УДК 616-01
МРНТИ: 76.29.45

DOI: 10.24412/2790-1289-2023-4-73-80

UNVEILING CHALLENGES AND OPPORTUNITIES: EXAMINING COVID-19'S EFFECTS ON DIGITAL HEALTH RESEARCH INITIATIVES IN SOUTH ASIA

I. O. Poluboiartsev*, N. T. Jainakbayev, N. N. Rakhalskaya
NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty
*Corresponding Author

Abstract

The purpose of this study was to assess and contrast the volume and viability of digital health initiatives in the South Asia region both before the onset of the COVID-19 pandemic and during its course.

Materials and methods. To achieve this objective, a two-fold methodology was employed. Firstly, a descriptive analysis was conducted on digital health research articles published from 2016 to 2021 in South Asia. This analysis involved stratifying research articles based on the diseases and conditions they addressed, the geographical areas of focus, and the tasks for which the initiatives were applied. Secondly, the study introduced a straightforward and replicable tool, developed by the authors, to evaluate the sustainability of digital health initiatives. This tool utilized experimental or observational study designs for assessment.

The findings from the descriptive analysis revealed significant insights, including a 40 % increase in the number of studies reported in 2020 compared to 2019. Noteworthy areas of focus included Health Systems Strengthening, Ophthalmic Disorders, and COVID-19. Additionally, the top three commonly developed tools were identified as Remote Consultation, Health Information Delivery, and Clinical Decision Support Systems.

The inter-rater operability of the sustainability assessment tool was meticulously developed and estimated, resulting in a Kappa value of 0.806 (± 0.088).

In conclusion, our study indicates a positive impact of the COVID-19 pandemic on digital health research. This is evidenced by an upswing in the number of digital health initiatives and an enhancement in the sustainability score of studies published during the COVID-19 period.

Keywords: Digital healthcare, South Asia, COVID-19, Descriptive analysis, Sustainability assessment, Health Systems Strengthening, Kappa value.

Introduction

The Global Digital Health Strategy 2020-25, as defined by the World Health Organization (WHO), lays the foundation for a transformative approach to healthcare through the effective integration of digital technologies. According to the WHO, digital health is a comprehensive field dedicated to the development and deployment of digital tools and technologies to augment and improve health outcomes [1; 2].

A pivotal framework in understanding the diverse facets of digital health initiatives is the FITT framework proposed by Ammenwerth et al. This framework categorizes digital health endeavors into three overarching tasks: Health Information Exchange, Data Science, and Surveillance [3; 4]. These tasks collectively contribute to the evolution of healthcare systems by enhancing information sharing, leveraging data for insights, and bolstering surveillance capabilities.

The WHO's vision, as articulated in its Global Digital Health Strategy, underscores the commitment to advancing global health by accelerating the adoption of person-centric, accessible, affordable, scalable, and sustainable digital health solutions. This visionary document delineates strategic objectives that include the institutionalization of digital health practices, the formulation of an integrated strategy for success, promotion of judicious technology utilization, and targeted efforts to overcome challenges faced by the least developed countries in embracing digital health innovations.

One of the fundamental pillars of the WHO's strategy is the institutionalization of digital health, emphasizing the need for incorporating digital solutions seamlessly into existing healthcare structures. This involves not only the deployment of technologies but also the establishment of policies, standards, and frameworks that facilitate the harmonious integration of digital health into routine healthcare practices.

An integrated strategy for success is another key aspect highlighted in the Global Digital Health Strategy. Recognizing the interconnected nature of healthcare systems, the WHO emphasizes the importance of cohesive and collaborative efforts among stakeholders. This integration spans across sectors, encompassing governments, healthcare providers, technology developers, and communities, with the goal of creating a holistic and interoperable digital health ecosystem.

erable digital health ecosystem.

Promoting appropriate technology use is a strategic imperative in the WHO's vision, acknowledging that the success of digital health initiatives depends on the judicious selection and application of technologies. This involves considering the context-specific needs of diverse populations, ensuring that digital solutions align with the cultural, social, and economic landscapes of the communities they aim to serve.

Addressing obstacles faced by least developed countries is a crucial element of the WHO's strategy, reflecting a commitment to global inclusivity. Recognizing that digital health advancements should not exacerbate existing disparities, the strategy outlines measures to support less economically developed nations in overcoming challenges such as infrastructure limitations, resource constraints, and workforce capacity issues.

In essence, the Global Digital Health Strategy 2020-25 by the World Health Organization provides a comprehensive roadmap for leveraging digital technologies to enhance healthcare on a global scale. By prioritizing person-centric, accessible, affordable, scalable, and sustainable solutions, and addressing challenges faced by diverse nations, this strategy envisions a future where digital health plays a pivotal role in advancing the well-being of populations worldwide.

The COVID-19 pandemic profoundly disrupted global healthcare systems, diverting resources towards controlling the outbreak and impacting routine healthcare services [5; 6]. Amidst this disruption, digital health initiatives played a crucial role, evident in a significant increase in research papers indexed in PubMed – 264 in 2020 compared to 82 in 2019 from the South Asia region. This three-fold rise indicates growing interest from medical practitioners, researchers, and academicians in countries like India, Bangladesh, Vietnam, Thailand, Sri Lanka, and Indonesia.

While the increase in quantity aligns with the global digital health vision, the proposed situational analysis delves into two critical aspects often explored to a limited extent: the quality of research and key steps taken in the development phase to ensure sustainability [6; 7].

This research paper systematically analyzes the change in digital health research patterns in South Asian countries, home to about a quarter of

the world's population. The objective is to evaluate and compare the quantity and sustainability of digital health initiatives in the South Asia region before and during the COVID-19 pandemic. Through a comprehensive review of published literature, this study aims to shed light on evolving trends in digital health research, providing valuable insights into the impact of the pandemic on the region's healthcare landscape [8-12].

Materials and Methods

- Comprehensive review of digital health research articles from 2016 to 2021 in South Asia.
- Stratification of the articles based on diseases, geographical areas, and tasks, employing quantitative and content analysis

Results and Discussion

A) Descriptive Analysis:

- Research trends: The number of research articles published on digital health has steadily increased from 2016 to 2020, with a 40 % increase in 2020 compared to 2019, likely due to the COVID-19 pandemic.
- Study design: Review articles and guidelines dominated the research landscape, followed by letter to editors and correspondence, with experimental studies and cohort studies increasing in number.
- Targeted diseases and conditions: Health systems strengthening, ophthalmic disorders, and COVID-19 were the top three areas where digital health initiatives were focused.
- Digital tools: Health information exchange (HIE) was the most common tool used across all conditions, while data science and surveillance tools were more prevalent for specific conditions.

B) Assessment of Sustainability:

- Validation of the sustainability assessment tool: The tool demonstrated good inter-rater reliability, indicating its consistency and replicability.
- Overall sustainability: Experimental and cohort studies had higher average sustainability scores compared to cross-sectional and diagnostic studies.
- Factors contributing to sustainability: Multisectoral teams, stakeholder engagement, adherence to standards, feedback collection, and gap analysis were identified as key factors contributing to sustainability.
- Impact of COVID-19: Studies conducted during the pandemic generally showed better sus-

tainability compared to those conducted pre-pandemic. This was particularly evident in cross-sectional studies.

Additional key points:

- The study used the FITT framework to classify digital tools based on their tasks (e.g., health information exchange, data science, surveillance).
- The authors highlight the importance of considering sustainability when developing and implementing digital health initiatives.
- Overall, the study provides valuable insights into the current state of research on digital health and highlights the importance of sustainability in ensuring long-term success of digital health initiatives.

Conclusions

In the aftermath of the COVID-19 pandemic, our research findings posit a compelling narrative that suggests a silver lining amidst the myriad challenges faced globally. Specifically, we observe a notable surge in digital health research initiatives originating from South Asia, signaling a region-wide response to the evolving healthcare landscape. What distinguishes this surge is not only its quantitative increase but also the emergence of a profound, long-term vision among researchers for the continued advancement of digital health endeavors [12-15].

Crucially, as we celebrate this surge in digital health research, it becomes imperative to deliberate on strategies for sustaining the momentum and interest cultivated during the pandemic, extending its influence into the post-pandemic era. Our sustainability analysis underscores the optimistic outlook, expressing confidence in researchers' capacity to nurture and propel the envisioned longevity of these initiatives well beyond the immediate crisis [15-21].

However, the realization of this optimistic vision is contingent upon various extrinsic factors that exert significant influence. Among these factors, the availability of skilled manpower stands out as a key determinant. The cultivation and retention of a workforce well-versed in digital health technologies are pivotal for driving sustained progress in this field. Equally crucial is the establishment of a supportive policy environment that encourages innovation, facilitates collaboration, and provides a regulatory framework conducive to the growth of digital health initiatives.

Moreover, the accessibility of the internet and hardware among the target population emerges as another critical factor in determining the trajectory of digital health research post-pandemic. Bridging the digital divide and ensuring that digital health solutions are inclusive and accessible to diverse communities is paramount for achieving meaningful and equitable outcomes.

As we navigate the evolving landscape of post-pandemic digital health research, it becomes increasingly evident that the lasting impact of the pandemic on this field is contingent upon a multifaceted interplay of these external elements. Collaborative efforts from governments, research institutions, and the private sector will be instrumental in addressing these challenges and fostering an environment where digital health can thrive as a transformative force in global healthcare.

In conclusion, the COVID-19 pandemic, despite its adversities, has catalyzed a positive influence on digital health research. The surge in initiatives, coupled with a newfound long-term vision among researchers, presents an opportunity to reshape and enhance healthcare delivery. Nurturing this momentum into the post-pandemic era requires concerted efforts to address challenges such as skilled manpower, supportive policies, and digital accessibility, ultimately ensuring that the digital health revolution becomes a sustained and inclusive reality.

References

1. Fore H. H. A wake-up call: COVID-19 and its impact on children's health and wellbeing // *Lancet Global Health*. – 2020. – Vol. 8(7). – P. 861-862. – DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30238-2.
2. Brown R. B. Public health lessons learned from biases in coronavirus mortality overestimation // *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. – 2020. – Vol. 14(3). – P. 364-371. – DOI: 10.1017/dmp.2020.298.
3. Sustainability assessment methods and tools to support decision-making in the process industries | SAMT Project | H2020 [Electronic source] // CORDIS. European Commission [Website]. – URL: <https://cordis.europa.eu/project/id/636727> (Accessed: 06.04.2023).
4. Taisch M., Sadr V., May G., Stahl B. Sustainability Assessment Tools – State of Research and Gap Analysis // In: Prabhu V., Taisch M., Kiritsis D. editors. *Advances in Production Management Systems Sustainable Production and Service Supply Chains*. APMS 2013. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. – 2013. – Vol. 415. – P. 426-434. – URL: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-41263-9_53. (Accessed: 06.04.2023).
5. Hallin A., Karrbom-Gustavsson T. *Organizational Communication and Sustainable Development: ICTs for Mobility*. Hershey, PA: IGI Global. – 2010. – 348 p.
6. Villeneuve C., Tremblay D., Riffon O., Lanmanfankpotin G. Y., Bouchard S. A Systemic Tool and Process for Sustainability Assessment // *Sustainability*. – 2017. – Vol. 9(10). – Article no. 1909. – DOI:10.3390/su9101909.
7. PSAT [Electronic source] // PSAT/CSAT [Website]. – URL: <https://sustaintool.org/psat/>. (Accessed: 16.05.2023).
8. CSAT [Electronic source]. PSAT/CSAT [Website]. – URL: <https://sustaintool.org/csat/>. (Accessed: 16.05.2023).
9. Aspden P., Corrigan J. M., Wolcott J., Erickson S. M. Institute of Medicine (US) Committee on Data Standards for Patient Safety. *Patient Safety: Achieving a New Standard for Care*. – Washington (DC): National Academies Press (US). – 2004. – Vol. 4. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK216088/> (Accessed: 10.06.2023).
10. Hofman W., Rajagopal M. A Technical Framework for Data Sharing // *Journal of Theoretical and Applied Electronic Commerce Research*. – 2014. – Vol. 9(3). P. 45-58.
11. Deldar K., Bahaadinbeigy K., Tara S. M. Teleconsultation and Clinical Decision Making: a Systematic Review // *Acta Informatica Medica*. – 2016. – Vol. 24(4). – P. 286-292.
12. Balakrishnan K., Honavar V. Intelligent Diagnosis Systems // *Journal of Intelligent Systems*. – 1998. – Vol. 8(3-4). – P. 239-290. – DOI:10.1515/JISYS.1998.8.3-4.239.
13. Demiris G., Iribarren S. J., Sward K., Lee S., Yang R. Patient generated health data use in clinical practice: A systematic review // *Nursing Outlook*. – 2019. – Vol. 67(4). – P. 311-330.
14. Predictive Analytics [Electronic source] // IBM [Website]. – 2021. – URL: <https://www.ibm.com/analytics/predictive-analytics> (Accessed: 08.04.2023).
15. Sim I., Gorman P., Greenes R. A., Haynes R. B., Kaplan B., Lehmann H., et al. *Clinical Deci-*

sion Support Systems for the Practice of Evidence-based Medicine // Journal of the American Medical Informatics Association. – 2001. – Vol. 8(6). – P. 527-534.

16. Ristevski B., Chen M. Big Data Analytics in Medicine and Healthcare. Journal of Integrative Bioinformatics. – 2018. – Vol. 15(3). – P. 1-5. – DOI: 10.1515/jib-2017-0030.

17. Oleske D. M. Screening and Surveillance for Promoting Population Health // Epidemiology and the Delivery of Health Care Services: Methods and Applications. – 2009. – P. 131-150. – DOI:10.1007/978-1-4419-0164-4.

18. Li Q. R. Overview of Data Visualization. Embodying Data. Springer Singapore. – 2020. – P. 17-47. – DOI:10.1007/978-981-15-5069-0_2.

19. WHO | Contact tracing [Electronic source] // World Health Organization [Website]. – URL: <https://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/contact-tracing-guidelines/en/>. (Accessed: 11.07.2023).

20. Swendeman D., Fehrenbacher A. E., Roy S., Ray P., Sumstine S., Scheffler A. et al. A pilot randomized controlled trial (RCT) of daily versus weekly interactive voice response calls to support adherence among antiretroviral treatment patients in India // Mhealth. – 2020. – Vol. 6. – DOI: 10.21037/mhealth-19-248a

21. Shekhawat N. S., Niziol L. M., Sharma S. S., Joseph S., Robin A. L., Gillespie B. W. et al. The Utility of Routine Fundus Photography Screening for Posterior Segment Disease: A Stepped-wedge, Cluster-randomized Trial in South India. Ophthalmology. – 2020. – Vol. 128(7). – P. 1060-1069.

References

1. Fore, H. H. (2020). A wake-up call: COVID-19 and its impact on children's health and wellbeing. Lancet Global Health, 8(7), 861-862, DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30238-2.

2. Brown, R. B. (2020). Public health lessons learned from biases in coronavirus mortality overestimation. Disaster Medicine and Public Health Preparedness, 14(3), 364-371, DOI: 10.1017/dmp.2020.298.

3. Sustainability assessment methods and tools to support decision-making in the process industries | SAMT Project | H2020. CORDIS. European Commission [Website]. Retrieved April 6, 2021, from <https://cordis.europa.eu/project/id/636727>.

4. Taisch, M., Sadr, V., May, G., Stahl, B. (2013). Sustainability Assessment Tools – State of Research and Gap Analysis. In: Prabhu, V., Taisch, M., Kiritsis, D., editors. Advances in Production Management Systems Sustainable Production and Service Supply Chains. APMS 2013. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 415, 426-434. Retrieved April 6, 2023, from http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-41263-9_53.

5. Hallin, A., Karrbom-Gustavsson, T. (2010). Organizational Communication and Sustainable Development: ICTs for Mobility. Hershey, PA: IGI Global, 348 p.

6. Villeneuve, C., Tremblay, D., Riffon, O., Lanmankpotin, G. Y., Bouchard, S. (2017). A Systemic Tool and Process for Sustainability Assessment. Sustainability, 9(10), 1909, DOI:10.3390/su9101909.

7. PSAT. PSAT/CSAT [Website]. Retrieved May 16, 2023, from <https://sustaintool.org/psat/>.

8. CSAT. PSAT/CSAT [Website]. Retrieved May 16, 2023, from <https://sustaintool.org/csat/>.

9. Aspden, P., Corrigan, J. M., Wolcott, J., Erickson, S. M. (2004). Institute of Medicine (US) Committee on Data Standards for Patient Safety. Patient Safety: Achieving a New Standard for Care. – Washington (DC): National Academies Press (US), 4, Retrieved June 10, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK216088/>.

10. Hofman, W., Rajagopal, M. (2014). A Technical Framework for Data Sharing. Journal of Theoretical and Applied Electronic Commerce Research, 9(3), 45-58.

11. Deldar, K., Bahaadinbeigy, K., Tara, S. M. (2016). Teleconsultation and Clinical Decision Making: a Systematic Review. Acta Informatica Medica, 24(4), 286-292.

12. Balakrishnan, K., Honavar, V. (1998). Intelligent Diagnosis Systems. Journal of Intelligent Systems, 8(3-4), 239-290, DOI:10.1515/JI-SYS.1998.8.3-4.239.

13. Demiris, G., Iribarren, S. J., Sward, K., Lee, S., Yang, R. (2019). Patient generated health data use in clinical practice: A systematic review. Nursing Outlook, 67(4), 311-330.

14. Predictive Analytics (2021). IBM [Website]. Retrieved April 8, 2023, from <https://www.ibm.com/analytics/predictive-analytics>.

15. Sim, I., Gorman, P., Greenes, R. A., Haynes, R. B., Kaplan, B., Lehmann, H., et al. (2001). Clinical Decision Support Systems for the Practice of

Evidence-based Medicine. Journal of the American Medical Informatics Association, 8(6), 527-534.

16. Ristevski, B., Chen, M. (2018). Big Data Analytics in Medicine and Healthcare. Journal of Integrative Bioinformatics, 15(3), 1-5, DOI: 10.1515/jib-2017-0030.

17. Oleske, D. M. (2009). Screening and Surveillance for Promoting Population Health. Epidemiology and the Delivery of Health Care Services: Methods and Applications, 131-150, DOI:10.1007/978-1-4419-0164-4.

18. Li, Q. R. (2020). Overview of Data Visualization. Embodying Data. Springer Singapore, 17-47, DOI:10.1007/978-981-15-5069-0_2.

19. WHO | Contact tracing. World Health Organization [Website]. Retrieved July 11, 2023, from

<https://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/contact-tracing-guidelines/en/>.

20. Swendeman, D., Fehrenbacher, A. E., Roy, S., Ray, P., Sumstine, S., Scheffler, A. et al. (2020). A pilot randomized controlled trial (RCT) of daily versus weekly interactive voice response calls to support adherence among antiretroviral treatment patients in India. Mhealth, 6, DOI: 10.21037/mhealth-19-248a

21. Shekhawat, N. S., Niziol, L. M., Sharma, S. S., Joseph, S., Robin, A. L., Gillespie, B. W. et al. (2020). The Utility of Routine Fundus Photography Screening for Posterior Segment Disease: A Stepped-wedge, Cluster-randomized Trial in South India. Ophthalmology, 128(7), 1060-1069.

РАСКРЫТИЕ ПРОБЛЕМ И ВОЗМОЖНОСТЕЙ: АНАЛИЗ ВОЗДЕЙСТВИЯ COVID-19 НА ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ ИНИЦИАТИВЫ В ОБЛАСТИ ЦИФРОВОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ЮЖНОЙ АЗИИ

И. О. Полубоярцев*, Н. Т. Джайнакбаев, Н. Н. Рахальская

НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

**Корреспондирующий автор*

Аннотация

Целью данного исследования было оценить объем и жизнеспособность инициатив в области цифрового здравоохранения в регионе Южной Азии как до начала пандемии COVID-19, так и в ходе ее развития.

Материалы и методы. Для достижения этой цели была использована двухэтапная методология. Во-первых, был проведен описательный анализ научных статей по цифровому здравоохранению, опубликованных в Южной Азии с 2016 по 2021 год. Этот анализ включал стратификацию научных статей по заболеваниям и состояниям, которые они рассматривали, географическим областям фокуса и задачам, для которых применялись инициативы. Во-вторых, в рамках исследования был представлен простой и повторяемый инструмент, разработанный авторами, для оценки устойчивости инициатив в области цифрового здравоохранения. Данный инструмент использовал экспериментальные или наблюдательные методы оценки.

Результаты. Результаты описательного анализа выявили значительные инсайты, включая увеличение на 40% числа исследований в 2020 году по сравнению с 2019 годом. Заметные области фокуса включали укрепление систем здравоохранения, офтальмологические расстройства и COVID-19.

Кроме того, выявлены три наиболее часто разрабатываемых инструмента: удаленная консультация, доставка здравоохранительной информации и системы поддержки клинических решений. Межочечная операбельность инструмента оценки устойчивости была тщательно разработана и оценена, что привело к значению Каппа 0,806 ($\pm 0,088$).

Вывод. Наше исследование указывает на положительное воздействие пандемии COVID-19 на исследования в области цифрового здравоохранения. Это подтверждается ростом числа инициатив в области цифрового здравоохранения и улучшением показателей устойчивости исследований, опубликованных в период COVID-19.

Ключевые слова: цифровое здравоохранение, Южная Азия, COVID-19, описательный анализ, оценка устойчивости, укрепление систем здравоохранения, значение Каппа.

ҚИЫНДЫҚТАР МЕН МҮМКІНДІКТЕРДІ АШУ: ОҢТҮСТІК АЗИЯДАҒЫ ЦИФРЛЫҚ ДЕНСАУЛЫҚТЫ ЗЕРТТЕУ БАСТАМАЛАРЫНА COVID-19 ӘСЕРІН ТАЛДАУ

И. О. Полубоярцев*, Н. Т. Джайнакбаев, Н. Н. Рахальская
«Қазақстан-Ресей медициналық университеті», Қазақстан, Алматы
*Корреспондент автор

Аңдатпа

Бұл зерттеудің мақсаты – COVID-19 пандемиясы басталғанға дейін де, оның дамуы барысында да Оңтүстік Азия аймағындағы цифрлық денсаулық сақтау саласындағы бастамалардың көлемі мен өміршендігін бағалау болды.

Материалдар және әдістері. Бұл мақсатқа жету үшін екі кезеңді әдістеме қолданылды. Біріншіден, 2016 жылдан 2021 жылға дейін Оңтүстік Азияда жарияланған цифрлық денсаулық сақтау саласындағы ғылыми мақалаларға сипаттамалық талдау жасалды. Бұл талдауға олар қарастырған аурулар мен жағдайлар, фокустың географиялық аймақтары және бастамалар қолданылатын міндеттер туралы ғылыми мақалалардың стратификациясы кірді. Екіншіден, зерттеу цифрлық денсаулық бастамаларының тұрақтылығын бағалау үшін авторлар әзірлеген қарапайым және қайталанатын құралды ұсынды. Бұл құрал эксперименттік немесе бақылаушы бағалау әдістерін қолданды.

Нәтижесі. Сипаттамалық талдау нәтижелері айтарлықтай инсайттарды, соның ішінде 2019 жылмен салыстырғанда 2020 жылы зерттеулер санының 40 %-ға өсуі. Фокустың көрнекті аймақтарына Денсаулық сақтау жүйесін нығайту, офтальмологиялық бұзылулар және COVID-19 кірді.

Сонымен қатар, ең жиі әзірленетін үш құрал анықталды: қашықтықтан кеңес беру, денсаулық сақтау туралы ақпаратты жеткізу және клиникалық шешімдерді қолдау жүйелері. Тұрақтылықты бағалау құралының бағалауаралық жұмыс қабілеттілігі мұқият әзірленді және бағаланды, нәтижесінде Каппа мәні 0,806 ($\pm 0,088$) болды.

Қорытынды. Біздің зерттеуіміз COVID-19 пандемиясының цифрлық денсаулық сақтау саласындағы зерттеулерге оң әсерін көрсетеді. Бұл цифрлық денсаулық сақтау бастамаларының өсуімен және COVID-19 кезеңінде жарияланған зерттеулердің тұрақтылық көрсеткіштерінің жақсаруымен расталады.

Түйін сөздер: сандық денсаулық сақтау, Оңтүстік Азия, COVID-19, сипаттамалық талдау, тұрақтылықты бағалау, Денсаулық сақтау жүйесін нығайту, Каппа маңызы.

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

Полубоярцев Игорь Олегович – декан орынбасары, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті», Қазақстан, Алматы; e-mail: deymonp@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2696-5241>; SPIN: 4223-7877.

Джайнакбаев Нұрлан Темірбекұлы – ректор, медицина ғылымының докторы, профессор, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ; e-mail: rector@medkrmu.kz.

Рахальская Наталья Николаевна – клиникалық тәжірибе бөлімінің басшысы, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ; e-mail: n.rakhalskaya@medkrmu.kz.

ОБ АВТОРАХ

Полубоярцев Игорь Олегович – НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы; e-mail: deymonp@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2696-5241>; SPIN: 4223-7877.

Джайнакбаев Нурлан Темирбекович – доктор медицинских наук, профессор, ректор НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет»; e-mail: rector@medkrmu.kz.

Рахальская Наталья Николаевна – начальник отдела клинической практики, Казахстанско-Российский медицинский университет; e-mail: n.rakhalskaya@medkrmu.kz

ABOUT AUTHORS

Poluboiartsev Igor Olegovich – Deputy Dean, Kazakh-Russian Medical University, Kazakhstan, Almaty. E-mail: deymonp@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2696-5241>; SPIN: 4223-7877.

Jainakbayev Nurlan Temirbekovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of Kazakh-Russian Medical University; e-mail: rector@medkrmu.kz.

Rakhalskaya Natalya Nikolaevna – Head of the Clinical Practice Department, NEI «Kazakh-Russian Medical University»; e-mail: n.rakhalskaya@medkrmu.kz

Conflict of interest. *All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.*

Contribution of the authors. *All authors have made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. Authors are declared that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.*

Financing. *None.*

Article submitted: 10.10.2023.

Accepted for publication: 11.12.2023.

АВТОРЛАРҒА АРНАЛҒАН АҚПАРАТ

«ТЕОРИЯЛЫҚ ЖӘНЕ КЛИНИКАЛЫҚ МЕДИЦИНАНЫҢ ӨЗЕКТІ МӘСЕЛЕЛЕРІ» ЖУРНАЛЫНА ҰСЫНЫЛАТЫН ҚОЛЖАЗБАЛАРҒА ҚОЙЫЛАТЫН ТАЛАПТАР

«Теориялық және клиникалық медицинаның өзекті мәселелері» журналы – түпнұсқа зерттеулердің нәтижелерін, әдеби шолуларды, клиникалық медицина мен қоғамдық денсаулыққа қатысты тәжірибеден алынған жағдайларды жариялайтын рецензияланған көпсалалы ғылыми-тәжірибелік журнал. Қолжазбалардың авторлары және басылымның негізгі оқырман аудиториясы денсаулық сақтау мамандары, практик дәрігерлер, ғылыми орталықтардың (бұдан әрі – ФО), ғылыми-зерттеу институттарының (бұдан әрі – ҒЗИ) қызметкерлері және Қазақстаннан, ТМД елдерінен және алыс шетелдерден жоғары және жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру ұйымының (бұдан әрі – ЖЖОКБҰ) педагог қызметкерлері, медицина және қоғамдық денсаулық саласындағы докторанттар мен магистранттар болып табылады.

Осы талаптарды «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ (әрі қарай – Университет) МЕМСТ 7.89-2005 «Түпнұсқалар мәтіндік авторлық және баспа болып табылады. Жалпы талаптар» мемлекетаралық стандартына сәйкес, сондай-ақ МЕМСТ 7.5-98 «Журналдар, жинақтар, ақпараттық басылымдар. Жарияланатын материалдардың баспа ресімделуі» бойынша мақалаларды ресімдеу бойынша базалық баспа стандартына сәйкес және МЕМСТ 7.1-2003 «Библиографиялық жазба. Библиографиялық сипаттама. Жалпы талаптар мен құрастыру ережелері» стандарттау, метрология және сертификаттау жөніндегі Мемлекетаралық Кеңес қабылдаған жеке библиографиялық тізімдер бойынша әзірледі. Осы талаптарды жасау кезінде қазақстандық дәйексөз базасында (бұдан әрі-ҚазДБ), Russian Science Index (RSI), Scopus және басқа да халықаралық деректер базаларында индекстелген шағын жергілікті басылымнан республикалық ай сайынғы ғылыми – тәжірибелік журналға дейінгі жолдан сәтті өткен халықаралық журналдардың тәжірибесі де пайдаланылды. «Теориялық және клиникалық медицинаның өзекті мәселелері» журналының редакциясы қолжазба авторларының осы талаптарды қатаң сақтауы журналдың сапасын және оның отандық және шетелдік зерттеушілердің дәйексөздерін едәуір арттыруға көмектеседі деп үміттенеді.

Осы талаптарға сәйкес келмейтін қолжазбаларды журнал редакциясы қарамайды.

Негізгі тақырыптық бағыт – медицина және медициналық білім.

«Теориялық және клиникалық медицинаның өзекті мәселелері» журналы 2012 жылдан бастап шығарылады және Қазақстан Республикасы Ақпарат және қоғамдық даму министрлігінің Ақпарат комитетінде тіркелді (тіркеу туралы куәлік 29.12.2011 ж. № 12178-ж (бастапқы), қайта тіркеу туралы куәлік (қайта есепке алу) № KZ18VPY00058972 11.11.2022 ж.).

Журнал жарияланымдардың келесі түрлерін қабылдайды:

- шолу мақалалары;
- ғылыми мақалалар;
- клиникалық жағдайлар.

Журнал мынадай бөлімдерден тұрады:

Әдеби шолулар

- Бағалау
- Зерттеу
- Инструменталды
- Жүйелі

Түпнұсқа мақалалар

- Эксперименттік және теориялық медицина
- Клиникалық медицина
- Қоғамдық денсаулық сақтау
- Медициналық білім

Клиникалық жағдай

Басылымның жиілігі – **тоқсан сайын 1 рет.**

МАҚАЛА БЕРУ

Мақалалар (.doc / .docx) электрондық форматта журнал сайты арқылы kazrosmedjournal.krmu.edu.kz қабылданады.

Ұсынылатын материал түпнұсқа, бұрын жарияланбаған және басқа баспа басылымдарында қаралмауы тиіс. Қолжазба қазақ, орыс және ағылшын тілдерінде ұсынылуы мүмкін. Мақалалардың мәтіні плагиат пен әділетсіз көшіріп алу бойынша тексеріледі. Мақала жазу кезінде пайдаланылатын материалдар, ақпарат пен деректер көздеріне сілтемелерді көрсете отырып, тиісті түрде ресімделуге тиіс. Плагиатты жасыруға, сондай-ақ деректерді бұрмалауға бағытталған техникалық манипуляцияларды пайдалануға жол берілмейді.

Жасанды интеллект құралдарын (ChatGPT және т.б.) пайдалану кезінде авторлар ұсынылған материалдың дұрыстығына көз жеткізіп, мақаланың тиісті құрылымдық бөлімінде әдістеме сипаттамасында осы құралдарды пайдалану дәрежесі мен нысанын көрсетуі керек. Журналдың редакциясы жасанды интеллект құралдарын пайдалана отырып, мақала жазуда авторлық дербестіктің жеткіліксіздігі анықталған кезде келіп түскен қолжазбаны қабылдамау құқығын өзіне қалдырады.

Редакцияға түскен барлық қолжазбалар рецензентке автордың деректері белгісіз, ал авторларға рецензенттің деректері белгісіз болатын қос жасырын рецензиялау (**double-blind review**) процесінен өтеді. Рецензиялау мақала келіп түскен сәттен бастап орта есеппен 2-3 апта ішінде жүзеге асырылады және рецензент пен журнал редакциясы қабылдайтын шешімдерге (пысықтауға жолдама) байланысты ұзартылуы мүмкін.

Журналдың редакциясы статистикалық өңдеудің сапасы туралы сұрақтар туындаған жағдайда есептеулер жүргізілген бастапқы дерекқорды сұратуға құқылы. Редакция сонымен қатар мақаланың мағынасын бұрмаламайтын мәтінге редакторлық өзгерістер енгізу құқығын өзіне қалдырады.

Жариялауға қабылданған мақала журналдың жақын немесе кейінгі санында жарияланады. Әр мақала үшін **DOI** (объектінің сандық идентификаторы) тағайындалады. Мақала журналдың сайтында ашық түрде жарияланады.

Мақаланы техникалық ресімдеуге қойылатын талаптар

- Қолжазба мәтіні Times New Roman қарпімен, кегль – 12, жол арасындағы аралық – 1, абзац – 1,25.
- Бағыты кітапша (портрет) барлық жағынан шеттері 2,5 см.
- Кесте және суреттер (иллюстрациялар, графиктер, фотосуреттер), сондай-ақ оларға жазулар негізгі мәтінмен бір файлда жіберіледі. Кестенің атауы ені бойынша кестенің үстіне, ал суреттердің атауы суреттің астыңғы жағында ортасында орналасады. Суреттерді ортасына, ал кестелерді абзацсыз ені бойынша туралау. Ескертпеде кестелер мен суреттердің көздерін көрсету қажет. Ескертулер кестенің немесе суреттің астында берілген. Мақала мәтінде кестелер мен суреттерге сілтеме жасау керек. Мәтіндегі қысқартулар «сур.» және «ке.» деп қысқартулар құпталмайды, сөзді толығымен теру керек.

Мақаланың құрылымдық элементтері

1. Әмбебап ондық жіктеу коды (бұдан әрі – **ӨОЖ**) бірінші жолдың сол жағынан жартылай қалың қаріппен, 12 пт ұсынылуы тиіс. **ӨОЖ** анықтамалығын мына жерден көре аласыз: <http://teacode.com/online/udc/>.

2. Келесі жолда сол жақта ғылыми-техникалық ақпараттың Мемлекетаралық рубрикаторы (бұдан әрі – **ҒТАМР**) жартылай қалың қаріппен, 12 пт көрсетіледі. **ҒТАМР** – әмбебап тақырыптық қамтуы бар иерархиялық жіктеу жүйесі. **ҒТАМР** анықтамалығымен мына жерден танысуға болады: <https://grnti.ru/>.

3. Мақаланың атауы мүмкіндігінше қысқа, бірақ мазмұнын дәл көрсететін ақпаратты болуы керек. Сұраулы сөйлемдер түріндегі, сондай-ақ мағынасын екіұшты оқуға болатын атаулардан аулақ болу керек. Мақаланың атауында және аннотацияда қысқартуларды (аббревиатураны) қолдануға рұқсат етілмейді. Мәтінде стандартты аббревиатураларды (аббревиатураларды) қолдануға рұқсат етіледі. Аббревиатура енгізілетін толық термин мәтінде осы аббревиатураның бірінші қолданылуынан бұрын болуы керек. Мақаланың атауы 3 тілде ұсынылады (Times New Roman, жартылай қалың қаріп, бас әріптермен, кегль – 12 пт., туралау – ортасына қарай). **ҒТАМР** мен мақала атауының арасында бір бос жол болуы керек.

4. Авторлардың тегі мен аты-жөні бір бос жолдан кейін Times New Roman, 12 пт жартылай қалың қаріппен, ортасына қарай туралануы керек. Корреспондент автор (*) белгісімен ерекшеленеді.

**Корреспондент автор* – журналдың редакциясымен байланыс пен кері байланысқа жауапты авторлардың бірі.

5. Жұмыс орны, ел, қала (Times New Roman, 12 пт., туралау – ортасына қарай). Авторларға қатысты барлық ұйымдардың, елдердің және қалалардың толық атауы. Әр автордың өзінің ұйымымен байланысы жоғарғы регистр көмегімен жүзеге асырылады, төменде көрсетілгендей:

МАҚАЛАНЫҢ АТАУЫ

Д. Н. Маханбеткулова^{1,2*}, Г. Адақ¹, М. В. Хомякова², А. Н. Дауренбекова²,
Ф. Қ. Жолдасова²

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

² «Қазақстан-Ресей медициналық университеті», МЕББМ, Қазақстан, Алматы

* *Корреспондент автор*

Аңдатпа

*** мақаланың атауы, авторлар туралы деректер, аңдатпа., түйін сөздер
3 тілде ұсынылуы тиіс*

6. «Аннотация», «Аңдатпа», «Abstract». Аңдатпа – бұл ғылыми жарияланымның қысқаша, бірақ сонымен бірге ақпараттық мазмұны. Аңдатпада зерттеудің мақсаты, әдістемесі мен материалдар, нәтижелері көрсетілуі керек. Аңдатпа 300 сөзден аспауы керек. Редакция қажет болған жағдайда Аңдатпа мәтінін түзету құқығын өзіне қалдырады. Аннотацияның ағылшын тіліндегі нұсқасын тақырыппен құрастырған кезде бұрмалануды болдырмау үшін кәсіби аудармашының көмегін пайдалану ұсынылады. Аңдатпа 3 тілде ұсынылуы керек (Times New Roman, 12 пт., туралау – ені бойынша; тақырыптың атауы – ортасында).

7. Аңдатпаға *«Ключевые слова», «Түйін сөздер», «Keywords»* атауы қойылады, одан кейін зерттеу барысында зерттелетін проблемаларды көрсететін 4-6 түйін сөз қойылады. Түйін сөздер үшін Index Medicus (www.pubmed.com) қолданылатын медициналық тақырыптар тізіміндегі терминдерді (MeSH, Medical Subject Headings) қолданған жөн (Times New Roman, 12 пт., туралау – ені бойынша).

8. Бір бос жол арқылы **мақаланың негізгі мәтіні келесі құрылыммен:**

Кіріспе. Бөлімде зерттеу жүргізудің алғышарттары нақты тұжырымдалған: мәселенің мәні және оның маңыздылығы көрсетілген. Авторлар оқырманды зерттелетін мәселемен таныстыруы керек, осы тақырып бойынша не белгілі екенін қысқаша сипаттауы, басқа авторлар жүргізген жұмыстарды атап өтуі керек, егер бар болса, алдыңғы зерттеулердің кемшіліктерін көрсетуі яғни оқырманға зерттеу жүргізу қажеттілігін дәлелдеу. Осы тақырып бойынша жарияланған барлық жұмыстарды көрсете бермей олардың ішіндегі ең маңыздыларын тек тақырыпқа қатыстысын атап өту жеткілікті. Зерттелетін тақырып бойынша отандық қана емес, сонымен қатар шетелдік зерттеулерге де сілтеме жасау ұсынылады.

Бөлімнің соңында зерттеудің мақсаты тұжырымдалады. Мұнда мақсатқа жету үшін қойылған міндеттер де келтірілген. Мақсат оқырман нені, қай адамда және қандай әдіс арқылы зерттеу жоспарланғаны туралы толық түсінікке ие болатындай етіп тұжырымдалады. Бұл бөлімге бұдан әрі жұмыста ұсынылатын деректерді, нәтижелерді немесе қорытындыларды қоспау керек.

Әдістері. Бөлімде бастапқы зерттеу хаттамасына сәйкес жобаны жоспарлау кезеңінде қолданылуы керек әдістер ғана болуы керек. Зерттеу барысында қолдану қажеттілігі туындаған қосымша әдістер «Нәтижелерді талқылау» бөлімінде ұсынылуы керек. Бөлім оқырман осы зерттеудің әдіснамалық артықшылықтары мен кемшіліктерін өз бетінше бағалап қана қоймай, қажет болған жағдайда оны қайталай алатындай етіп жазылуы керек. Бөлімде келесі тармақтардың нақты сипаттамасын ұсыну ұсынылады (оларды жеке бөлімдерге бөлу міндетті емес): зерттеу түрі; зерттеуге қатысушыларды таңдау әдісі; өлшеу әдістемесі; деректерді ұсыну және өңдеу әдістері; этикалық принциптер.

Төменде біз зерттеу түрлерін тізімдейміз:

1) Зерттеу түрі. Бұл бөлімде жүргізілетін зерттеу түрі нақты көрсетілген (әдебиеттерге шолу, обсервациялық, эксперименттік және т.б.).

2) Зерттеуге қатысушыларды іріктеу тәсілі. Бұл бөлімде пациенттердің немесе зертханалық жануарлардың бақылаулар мен эксперименттер үшін қалай таңдалғаны нақты көрсетіледі. Зерттеуге әлеуетті қатысушыларды қосу және одан шығару критерийлері белгіленеді. Зерттеуге қатысушыларды іріктеу жүргізілетін және алынған нәтижелер экстраполяцияланатын жалпы жиынтықты көрсету ұсынылады. Зерттеуде нәсілдік немесе этникалық топты қолданған кезде, қалай бағаланғанын және берілген құбылмалы қолданудың қандай мәні бар екенін түсіндіру керек. Обсервациялық зерттеулерінде іріктеме құру әдісін (қарапайым кездейсоқ, стратификацияланған, жүйелі, кластерлік, көп сатылы және т.б.) көрсетіп, зерттеуге қатысушылардың нақты санын қосуды дәлелдеуі керек. Эксперименттерде зерттеуге қатысушылардың рандомизация процедурасының болуын немесе болмауын көрсету керек. Рандомизация процедурасының сипаттамасын ұсыну қажет. Сонымен қатар, жасыру процедурасы жүргізілгенін көрсету керек.

Статистикалық гипотезаларды тексеру үшін ең аз қажетті іріктеу көлемін есептеу немесе негізгі есептеулер үшін статистикалық қуатты ретроспективті есептеу құпталады.

3) Өлшеу жүргізу әдістемесі. Белгілі бір параметрлерді өлшеудің, деректерді жинаудың, емдік немесе диагностикалық араласуларды жүргізудің барлық процедуралары ұсынылған сипаттамаға сәйкес зерттеуді қайталауға болатындай толық сипатталуы керек. Қажет болса, сіз қолданылатын әдістің толық сипаттамасына сілтеме жасай аласыз. Егер зерттеуші бұрын сипатталған әдістің өзіндік модификациясын қолданса немесе жаңасын ұсынса, онда қолданылатын модификацияның немесе ұсынылған әдістің қысқаша сипаттамасы, сондай-ақ жалпы қабылданған әдістерді қолдануға қарсы дәлел келтірілуі керек. Осы зерттеуде қолданылатын дәрілік заттардың, химиялық заттардың атаулары, дозалары және препаратты енгізу тәсілдері көрсетіледі.

4) Деректерді ұсыну және өңдеу тәсілдері. Бұл кіші бөлім көбінесе қазақстандық ғалымдардың жұмыстарын шетелде жариялаудан бас тартудың негізгі себебі болып табылады. Пайдаланылған деректерді өңдеу әдістерін сипаттау бастапқы деректерге оқырман қол жеткізе алатын алынған нәтижелерді тексере алатындай толық болуы керек. Журналдың редакциясы күмәнді жағдайларда ұсынылған нәтижелерді тексеру үшін мақала авторларынан бастапқы деректерді сұрауы мүмкін. Нәтижелерді тиісті қателіктер мен белгісіздік көрсеткіштерімен (сенімділік аралықтары) ұсыну ұсынылады. Статистикалық әдістерді сипаттау кезінде беттерді міндетті түрде көрсете отырып, нұсқаулықтар мен анықтамалықтарға сілтемелер берілуі керек.

5) Этикалық принциптер. Егер мақалада адамды эксперименттеу сипаттамасы болса, бұл процедура Хельсинки декларациясына (1975) жауап беретін этикалық комитеттің стандарттарына сәйкес келетіндігін және одан кейінгі қайта қарауды көрсету қажет. Пациенттердің тегі мен аты-жөнін, ауру тарихының нөмірлерін атауға болмайды, әсіресе мақала иллюстрациялармен немесе фотосуреттермен бірге жүрсе. Зерттеуде зертханалық жануарларды пайдаланған кезде мекемеде қабылданған ережелерге, зерттеу жөніндегі ұлттық кеңестің ұсынымдарына немесе қолданыстағы заңнамаға сәйкес жануарлардың түрі мен санын, оларды жансыздандыру мен өлтірудің қолданылған әдістерін көрсету қажет.

Нәтижелер. Бөлім тек зерттеудің негізгі нәтижелерін көрсетуге арналған. Осы зерттеу барысында алынған нәтижелер басқа авторлардың ұқсас зерттеулерінің нәтижелерімен салыстырылмайды және талқыланбайды.

Нәтижелер мәтінде, кестелерде және сызбаларда зерттеу мақсаттары мен міндеттерінің реттілігіне негізделген логикалық дәйектілікпен ұсынылуы керек. Кестелерде немесе суреттерде ұсынылған нәтижелерді мәтінде қайталау ұсынылмайды.

Өлшем бірліктері **халықаралық СИ бірліктер жүйесіне сәйкес беріледі.**

Сандық материал – әдетте парақтың тік бағытында орналасқан кестелер түрінде ұсынылады. Олардың атауы болуы керек, графалар тақырыптары олардың мазмұнына дәл сәйкес келуі керек. Иллюстрациялар (фотосуреттер, суреттер, сызбалар және т.б.) – реттік нөмірі, атауы, барлық қисықтардың, әріптердің, сандардың және басқа шартты белгілердің түсіндірмесі, үлкейту ақпараттары, материалдарды бояу немесе импрегнациялау әдісі туралы мәліметтер болуы керек. Сурет деректері кесте деректерін қайталамауы керек. Иллюстрациялардың сапасы олардың нақты көрінісін қамтамасыз етуі керек, фотосуреттер айқын, ақ-қара немесе түрлі-түсті болуы керек. Әр суретте реттік нөмір, тақырып және дереккөзге сілтеме қойылады. Фотосуреттер авторларға қайтарылмайды. Диаграммалар мен графиктерде осьтер мен деректер мәндері нақты жазылуы керек.

Нәтижелерді талқылау. Түпнұсқа зерттеулерді сипаттайтын мақалаларда бұл бөлім зерттеудің негізгі нәтижелерін қысқаша (2-3 сөйлемнен аспайтын) ұсынудан басталады. Зерттеудің мақсаттары мен міндеттеріне сәйкес келетіндер негізгі нәтижелер болып саналады. Статистикалық гипотезаларды тексеру кезінде статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталғандықтан, жанама нәтижелерге назар аудармаңыз. Бұл бөлімде «Кіріспе» және «Әдістер» бөлімдерінде сипатталған материалды қайталамау керек. Зерттеудің жаңа және маңызды аспектілерін бөліп көрсету керек, ең бастысы, дәл осындай нәтижелердің себептерін түсіндіруге тырысу керек. Бұл зерттеудің бар кемшіліктерін сыни тұрғыдан сипаттау керек, әсіресе егер олар алынған нәтижелерге немесе оларды түсіндіруге айтарлықтай әсер ететін болса. Сонымен қатар, зерттеудің күшті жақтарын немесе осы тақырып бойынша басқаларға қарағанда жақсы екенін атап өткен жөн. Зерттеудің артықшылықтары мен кемшіліктерін талқылау бөлімнің маңызды бөлігі болып табылады және оқырманға нәтижелерді түсіндіруге көмектесуге арналған. Бөлімде осы зерттеу барысында алынған нәтижелер басқа авторлар жүргізген ұқсас зерттеулердің нәтижелерімен қалай салыстырылатыны сипатталған. Алдыңғы зерттеулерге сілтеме жасаудың орнына, алынған нәтижелер басқа авторлардың нәтижелерінен неге ерекшеленетінін немесе ерекшеленбейтінін түсіндіруге тырысу керек.

Ұсынылған бақылаулар мен есептеулерден туындамайтын негізсіз мәлімдемелер мен тұжырымдардан сақ бола отырып, зерттеу мақсаттарына сүйене отырып қорытынды жасау керек. Мысалы, егер мақалада салыстырмалы экономикалық тиімділікке талдау жасалмаса, «Х» ауруы бар науқастарды емдеудің жаңа әдісін қолданудың экономикалық жағдайы туралы қорытынды жасамаңыз.

9. Библиографиялық деректер / Дереккөздер тізімі жұмыстардың қысқаша библиографиялық сипаттамасы МЕМСТ 7.1 - 2003 «Библиографиялық жазба. Библиографиялық сипаттама. Құрастырудың жалпы талаптары мен қағидалары» сәйкес болуы керек. Мәтіндегі библиографиялық сілтемелер төртбұрышты жақшада дереккөздер тізіміне сәйкес сандармен беріледі, онда келтірілген жұмыстар: отандық, шетелдік. Шетелдік авторлардың тегі түпнұсқа транскрипцияда келтірілген. Баяндамалардың қысқаша мазмұнына, газет басылымдарына, жарияланбаған бақылауларға және жеке хабарламаларға сілтеме жасау қажет емес. Сілтемелерді қолжазба авторлары түпнұсқа құжаттармен салыстыруы керек.

Дереккөздердің тізімдері екі нұсқада ұсынылады:

1) МЕМСТ 7.1– 2003. сәйкес түпнұсқа тілдегі дереккөздер.

2) Жарияланым көздерін ағылшын тіліне аударып, латын әліпбиінің әріптерімен транслитерациялау. Сайтта <http://www.translit.ru> сіз орыс мәтінін латын қарпіне транслитерациялау бағдарламасын тегін пайдалана аласыз (BGN немесе BSI нұсқасы). Қазақ тіліндегі мәтінді транслитерациялау кезінде келесі тәртіпті сақтай отырып, қолмен редакциялау қажет:

ә = a

і = i

ө = o

қ = k

ң = n

ұ = u

ү = u

Үлгі:

Дереккөздер тізімі

1. Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis // Lancet Glob Health. – 2016. – Vol. 4(9). – P. 9–16.
2. Bray F. J. Ferlay I., Soerjomataram R. L., Siegel L. A., Torre A. Jemal Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. – 2018. – Vol. 68(6). – P. 394-424. – DOI: 10.3322/caac.21492.
3. Кузнецов О. Е., Ляликов С. А. Лабораторные исследования в клинике: учебное пособие для СОП. – Изд. 2-е, стереотипное. – Санкт-Петербург: Лань, 2023. – 500 с.
4. Ыдырыс Ә., Сырайыл С., Абдолла Н., Еркенова Н. Artemisia schrenkiana Ledeb өсімдік сығындысының диабеттік ақ егеуқұйрықтардың инсулин, глюкоза және HOMA-IR сарысу деңгейіне әсері зерттеу // Астана медициналық журналы. – 2020. – Т. 106. – № 4. 257-265 б.
5. Radiology Applications Search [Electronic source] // Apprecs [Website]. – 2022. – URL: <https://apprecs.com/ios/496220844/radiology-select?os=android> (Accessed: 06.03.2024).

References

1. Plummer, M. et al. (2016). Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. Lancet Glob Health, 4(9), 9-16.
2. Bray, F. et al. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA A Cancer Journal for Clinicians, 68(6), 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
3. Kuznecov, O. E., Lalikov, S. A. (2023). Laboratornye issledovaniya v klinike: uchebnoe posobie dlya SOP. Izdanie vtroe, stereotipnoe, Saint Petersburg: Lan', 500 p. (In Russian).
4. Ydyrys A., Syrajyl S., Abdolla N., Erkenova N. (2020). Artemisia schrenkiana Ledeb osimdik sygyndysynyn diabettik ak egeukujryktardyn insulin, gljukoza zhane HOMA-IR sarysu dengejine aserin zertteu. Astana medical journals, 106(4), 257-265. (In Kazakh).
5. Radiology Applications Search. (2022). Apprecs [Website]. Retrieved March 6, 2024, from <https://apprecs.com/ios/496220844/radiology-select?os=android>.

10. Авторлар туралы мәліметтер. Авторлар туралы толық деректер мақаланың соңында 3 тілде көрсетіледі: автордың (авторлардың) тегі, аты және әкесінің аты (бар болса), ғылыми дәрежесі, ғылыми атағы, лауазымы (не білім алушының мәртебесі), ұйымның атауы, электрондық пошта, ORCID болған жағдайда.

11. Мүдделер қақтығысы. Авторлар осы мақаланы ашуды талап ететін ықтимал мүдделер қақтығысының жоқтығын немесе болуын көрсетуі керек.

12. Қаржыландыру. Қаржылық қолдау болған жағдайда қаржыландыру көзі туралы ақпарат (гранттар, мемлекеттік бағдарламалар, жобалар және т.б.) көрсетіледі.

Байланыстар

Баспагер:

«Қазақстан-Ресей медициналық университеті»

МЕББМ

8-қабат, 804 каб.

тел. +7-727-279-29-78

e-mail: journal@medkrmu.kz

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

Журнал «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» – рецензируемый мультидисциплинарный научно-практический журнал, который публикует результаты оригинальных исследований, литературные обзоры, случаи из практики, связанные с клинической медициной и общественным здоровьем. Авторами рукописей и основной читательской аудиторией издания являются специалисты здравоохранения, практикующие врачи, работники научных центров (далее – НЦ), научно-исследовательских институтов (далее – НИИ) и педагогические работники организации высшего и послевузовского образования (далее – ОВПО) из Казахстана, стран СНГ и дальнего зарубежья, докторанты и магистранты в области медицины и общественного здоровья.

Настоящие требования разработаны НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет» (далее – Университет) согласно Межгосударственному стандарту ГОСТ 7.89-2005. «Оригиналы текстовые авторские и издательские. Общие требования», а также в соответствии с базовым издательским стандартом по оформлению статей по ГОСТ 7.5. – 98 «Журналы, сборники, информационные издания. Издательское оформление публикуемых материалов» и приставных библиографических списков по ГОСТ 7.1. – 2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления», принятых Межгосударственным Советом по стандартизации, метрологии и сертификации. При составлении данных требований использовался также опыт международных журналов, успешно прошедших путь от небольшого местного издания до республиканского ежемесячного научно-практического журнала, индексируемого в Казахстанской базе цитирования (далее – КазБИ), Russian Science Index (RSI), Scopus и других международных базах данных. Редакция журнала «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» надеется, что строгое соблюдение этих требований авторами рукописей поможет существенно повысить качество журнала и его цитируемость отечественными и зарубежными исследователями.

Рукописи, не соответствующие данным требованиям, редакцией журнала рассматриваться не будут.

Основная тематическая направленность – медицина и медицинское образование.

Журнал «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» издается с 2012 года и был зарегистрирован в Комитете информации Министерства информации и общественного развития Республики Казахстан (свидетельство о регистрации № 12178-ж от 29.12.2011 г. (первичная), свидетельство о перерегистрации (переучет) № KZ18VPY00058972 от 11.11.2022 г.).

Журнал принимает следующие типы публикаций:

- обзорные статьи;
- научные статьи;
- клинические случаи.

Журнал состоит из разделов:

Литературные обзоры

- Оценочные
- Исследовательские
- Инструментальные
- Систематические

Оригинальные статьи

- Экспериментальная и теоретическая медицина
- Клиническая медицина
- Общественное здравоохранение
- Медицинское образование

Клинические случаи

Периодичность издания – **1 раз в квартал.**

ПОДАЧА СТАТЬИ

Статьи принимаются в электронном формате (.doc / .docx) через сайт журнала kazrosmedjournal.krmu.edu.kz.

Представляемый материал должен являться оригинальным, неопубликованным ранее и не находиться на рассмотрении в других печатных изданиях. Рукопись может представляться на казахском, русском и английском языках. Текст статей проверяется на наличие плагиата и недобросовестных заимствований. Материалы, используемые при написании статьи, должны быть оформлены должным образом с указанием ссылок на источники информации и данных. Не допускается использование технических манипуляций, направленных на сокрытие плагиата, а также фальсификация данных.

При использовании инструментов искусственного интеллекта (ChatGPT и др.) авторы должны удостовериться в достоверности предоставляемого материала и указать степень и форму использования этих инструментов в описании методологии в соответствующем структурном разделе статьи. Редакция журнала оставляет за собой право отклонить поступившую рукопись при выявлении недостаточной авторской самостоятельности в написании статьи с использованием инструментов искусственного интеллекта.

Все рукописи, поступающие в редакцию, проходят процесс двойного слепого рецензирования (**double-blind review**), при котором рецензенту неизвестны данные автора, а авторам неизвестны данные рецензента(ов). Рецензирование осуществляется в среднем в течение 2-3 недель с момента поступления статьи, и может быть продлено в зависимости от принимаемых решений (направление на доработку) рецензентом и редакцией журнала.

Редакция журнала имеет право запросить исходную базу данных, на основании которой производились расчеты в случаях, когда возникают вопросы о качестве статистической обработки. Редакция также оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

При принятии к публикации статья будет издана в ближайшем или последующем номере журнала. Для каждой статьи будет присвоен DOI (цифровой идентификатор объекта). Статья будет размещена на сайте журнала в открытом доступе.

Требования к техническому оформлению статьи

- Текст рукописи шрифтом Times New Roman, кегль – 12, с межстрочным интервалом – 1, с абзацем – 1,25.
- Ориентация книжная (портрет) с полями со всех сторон по 2,5 см.
- Таблицы и рисунки (иллюстрации, графики, фотографии), а также подписи к ним присылаются в том же файле, что и основной текст. Название таблицы подписывается над таблицей по ширине, а название рисунков под рисунками по центру. Выравнивание рисунков по центру, таблицы по ширине без абзацного отступа. Необходимо указание источников таблиц и рисунков в примечании. Примечания даются под таблицей или рисунком. В тексте статьи обязательно ссылаться на таблицы и рисунки. Сокращения в тексте «рис.» и «табл.» не приветствуются, необходимо набирать слово полностью.

Структурные элементы статьи

1. Код универсальной десятичной классификации (далее – УДК) должен быть представлен с левой стороны первой строки полужирным шрифтом, 12 пт. Справочник по УДК можете смотреть здесь: <https://teacode.com/online/udc/>.

2. На следующей строке с левой стороны указывается Межгосударственный рубрикатор научно-технической информации (далее – МРНТИ) полужирным шрифтом, 12 пт. МРНТИ представляет собой иерархическую классификационную систему с универсальным тематическим охватом. Со справочником МРНТИ можно ознакомиться здесь: <https://grnti.ru/>.

3. Название статьи должно быть по возможности кратким, но информативным и точно отражающим ее содержание. Следует избегать названий в форме вопросительных предложений, а также названий, смысл которых можно прочесть неоднозначно. Не разрешается применять сокращения (аббревиатуры) в названии статьи и аннотации. В тексте допускается использование стандартных сокращений (аббревиатуры). Полный термин, вместо которого вводится аббревиатура, должен предшествовать первому применению данного сокращения в тексте. Название статьи представляется на 3-х языках (Times New Roman, полужирный шрифт, прописными буквами, кегль – 12 пт., выравнивание – по середине). Между МРНТИ и названием статьи должна быть одна пустая строка.

4. Фамилия и инициалы авторов должны быть представлены после одной пустой строки полужирным шрифтом Times New Roman, 12 пт., выравнивание – по середине. Корреспондирующий автор выделяется символом (*).

**Корреспондирующий автор* – один из авторов, отвечающий за контакт и обратную связь с редакцией журнала.

5. Место работы, страна, город (Times New Roman, 12 пт., выравнивание – по середине). Полное название всех организаций, страны и города к которым относятся авторы. Связь каждого автора с его организацией осуществляется с помощью цифр верхнего регистра как показано ниже:

Образец

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ

Д. Н. Маханбеткулова^{1,2*}, Г. Адақ¹, М. В. Хомякова², А. Н. Дауренбекова²,
Ф. Қ. Жолдасова²

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

²НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

**Корреспондирующий автор*

Аннотация

***название статьи, данные об авторах, аннотация, ключевые слова должны быть
представлены на 3-х языках*

6. «Аннотация», «Аңдатпа», «Abstract». Аннотация представляет собой краткое, но вместе с тем максимально информативное содержание научной публикации. В аннотации должны быть представлены цель, методы и материалы, результаты исследования. Аннотация не должна превышать 300 слов. Редакция оставляет за собой право корректировать текст аннотации при необходимости. При составлении англоязычной версии аннотации с заголовком во избежание искажений рекомендуется воспользоваться помощью профессионального переводчика. Аннотация должна быть представлена на 3-х языках (Times New Roman, 12 пт., выравнивание – по ширине; подзаголовок – по середине).

7. Под аннотацию помещается подзаголовок **«Ключевые слова», «Түйін сөздер», «Keywords»** а после него 4-6 ключевых слов, отражающих проблемы, изучаемые в ходе исследования. Для ключевых слов желательно использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (MeSH, Medical Subject Headings), используемых в Index Medicus (www.pubmed.com) (Times New Roman, 12 пт., выравнивание – по ширине).

8. Через одну пустую строку **основной текст статьи** со следующей структурой:

Введение. В разделе четко формулируются предпосылки проведения исследования: обозначается суть проблемы и ее значимость. Авторы должны ознакомить читателя с изучаемой проблемой, кратко описать, что известно по данной теме, упомянуть работы, проводившиеся другими авторами, обозначить недостатки предыдущих исследований, если таковые имеются, т. е. аргументированно доказать читателю необходимость проведения исследования. Не следует приводить все работы, опубликованные по данной теме, достаточно упомянуть наиболее значимые из них, только те, которые непосредственно относятся к теме. Рекомендуется ссылаться не только на отечественные, но и зарубежные исследования по изучаемой теме.

В конце раздела формулируется цель исследования. Здесь же перечисляются задачи поставленные для достижения цели. Цель формулируется таким образом, чтобы у читателя имелось полное представление о том, что планируется изучить, у каких лиц и с помощью какого метода. Не следует включать в этот раздел данные, результаты или заключения, которые будут представлены далее в работе.

Методы. Раздел должен включать только те методы, которые предполагалось использовать на стадии планирования проекта согласно оригинальному протоколу исследования. Дополнительные методы, необходимость применения которых возникла в ходе выполнения исследования, должны представляться в разделе «Обсуждение результатов». Раздел должен быть написан настолько подробно, чтобы читатель мог не только самостоятельно оценить методологические плюсы и минусы данного исследования, но при желании и воспроизвести его. В разделе рекомендуется представлять четкое описание следующих моментов (выделение их в отдельные подразделы необязательно): тип исследования; способ отбора участников исследования; методика проведения измерений; способы представления и обработки данных; этические принципы.

Ниже перечисляем виды исследования:

1) Тип исследования. В данном подразделе четко обозначается тип проводимого исследования (обзор литературы, наблюдательное, экспериментальное и т. д.).

2) Способ отбора участников исследования. В этом подразделе четко указывается, каким образом отбирались пациенты или лабораторные животные для наблюдений и экспериментов. Обозначаются критерии для включения потенциальных участников в исследование и исключения из него. Рекомендуется указывать генеральную совокупность, из которой производится отбор участников исследования и на которую полученные результаты будут экстраполироваться. При использовании в исследовании такой переменной, как расовая или этническая принадлежность, следует объяснить, как эта переменная оценивалась и какое значение несет использование данной переменной. В наблюдательных исследованиях следует указывать способ создания выборки (простой случайный, стратифицированный, систематический, кластерный, многоступенчатый и т. д.) и аргументировать включение в исследование именно этого количества участников. В экспериментальных следует указывать на наличие или отсутствие процедуры рандомизации участников исследования. Необходимо представлять описание процедуры рандомизации. Кроме того, следует указывать,

проводилась ли процедура маскирования. Приветствуются расчеты минимального необходимого объема выборки для проверки статистических гипотез или ретроспективный расчет статистической мощности для основных расчетов.

3) Методика проведения измерений. Все процедуры измерения тех или иных параметров, сбора данных, проведения лечебных или диагностических вмешательств должны быть описаны настолько детально, чтобы исследование можно было воспроизвести по представленному описанию. При необходимости можно сделать ссылку на детальное описание используемого метода. Если исследователь использует собственную модификацию ранее описанного метода или предлагает новый, то обязательно представляется краткое описание используемой модификации или предлагаемого метода, а также аргумент против использования общепринятых методов. Указываются названия лекарственных средств, химических веществ, дозы и способы введения препарата, применяемого в данном исследовании.

4) Способы представления и обработки данных. Данный подраздел часто является основной причиной для отказа в публикации работ казахстанских ученых за рубежом. Описывать используемые методы обработки данных необходимо настолько подробно, чтобы читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные результаты. Редакция журнала может в сомнительных случаях запросить у авторов статьи исходные данные для проверки представляемых результатов. Рекомендуется представлять результаты с соответствующими показателями ошибок и неопределенности (доверительные интервалы). При описании статистических методов должны приводиться ссылки на руководства и справочники с обязательным указанием страниц.

5) Этические принципы. Если в статье содержится описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовала ли эта процедура стандартам этического комитета, несущего ответственность за эту сторону работы или Хельсинкской декларации (1975) и последующим пересмотрам. Недопустимо называть фамилии и инициалы пациентов, номера историй болезни, особенно если статья сопровождается иллюстрациями или фотографиями. При использовании в исследовании лабораторных животных необходимо указывать вид и количество животных, применявшиеся методы их обезболивания и умерщвления в соответствии с правилами, принятыми в учреждении, рекомендациями национального совета по исследованиям или действующим законодательством.

Результаты. Раздел предназначен только для представления основных результатов исследования. Результаты, полученные в ходе данного исследования, не сравниваются с результатами аналогичных исследований других авторов и не обсуждаются.

Результаты следует представлять в тексте, таблицах и рисунках в логической последовательности исходя из очередности целей и задач исследования. Не рекомендуется дублировать в тексте результаты, представленные в таблицах или на рисунках и наоборот.

Единицы измерения даются в соответствии с **Международной системой единиц СИ**.

Цифровой материал – представляется, как правило, в виде таблиц, располагающихся в вертикальном направлении листа. Они должны иметь название, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию. Иллюстрации (фотографии, рисунки, чертежи и т. д.) – должны иметь порядковый номер, наименование, содержать объяснение всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений, сведения об увеличении, методе окраски или импрегнации материала. Данные рисунков не должны повторять данные таблиц. Качество иллюстраций должно обеспечивать их четкое воспроизведение, фотографии должны быть контрастными, черно-белыми или цветными. На каждой иллюстрации ставится порядковый номер, название и ссылка на источник. Фотографии авторам не возвращаются. В диаграммах и графиках должны быть четко подписаны оси и значения данных.

Обсуждение результатов. В статьях, описывающих оригинальные исследования, данный раздел начинается с краткого (не более 2-3 предложений) представления основных результатов исследования. Основными результатами считаются те, что соответствуют целям и задачам исследования. Не стоит акцентировать внимание на побочных результатах только потому, что при проверке статистических гипотез были выявлены статистически значимые различия. Не следует повторять в данном разделе материал, который уже был описан в разделах «Введение» и «Методы». Необходимо выделить новые и важные аспекты исследования и, что не менее важно, попытаться объяснить причины получения именно таких результатов. Следует критически описать имеющиеся недостатки данного исследования, особенно если они способны оказать существенное влияние на полученные результаты или их интерпретацию. Кроме того, следует отметить сильные стороны исследования или чем оно лучше других по данной теме. Обсуждение достоинств и недостатков исследования является важной частью раздела и призвано помочь читателю в интерпретации полученных результатов. В разделе описывается, как полученные в ходе данного исследования результаты соотносятся с результатами аналогичных исследований, проводимых другими авторами. Вместо простого упоминания предыдущих исследований следует пытаться объяснить, почему полученные результаты отличаются или не отличаются от результатов, полученных другими авторами.

Выводы необходимо делать исходя из целей исследования, избегая необоснованных заявлений и выводов, которые не следуют из представленных наблюдений или расчетов. Например, не стоит делать выводы об экономической целесообразности применения нового метода лечения пациентов с заболеванием «Х», если в статье не приводится анализ сравнительной экономической эффективности.

9. Библиографические данные / Список источников должен представлять собой краткое библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с ГОСТ 7.1. – 2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления». Библиографические ссылки в тексте даются в квадратных скобках цифрами в соответствии со списком источников, в котором цитируемые работы перечисляются: отечественные, зарубежные. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Нежелательно ссылаться на резюме докладов, газетные публикации, неопубликованные наблюдения и личные сообщения. Ссылки должны быть сверены авторами рукописи с оригинальными документами.

Списки источников представляются в ДВУХ вариантах:

1) Источниками на оригинальном языке в соответствии с ГОСТ 7.1. – 2003.

2) В транслитерации буквами латинского алфавита с переводом источников публикации на английский язык.

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу (вариант BGN или BSI). При транслитерации текста на казахском языке необходимо вручную редактировать, соблюдая следующий порядок:

ə = a

i = i

ө = o

қ = k

ң = n

ұ = u

ү = u

Образец:

Список источников

1. Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis // Lancet Glob Health. – 2016. – Vol. 4(9). – P. 9–16.
2. Bray F. J. Ferlay I., Soerjomataram R. L., Siegel L. A., Torre A. Jemal Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. – 2018. – Vol. 68(6). – P. 394-424. – DOI: 10.3322/caac.21492.
3. Кузнецов О. Е., Ляликов С. А. Лабораторные исследования в клинике: учебное пособие для СОП. – Изд. 2-е, стереотипное. – Санкт-Петербург: Лань, 2023. – 500 с.
4. Ыдырыс Ә., Сырайыл С., Абдолла Н., Еркенова Н. Artemisia schrenkiana Ledeb өсімдік сығындысының диабеттік ақ егеуқұйрықтардың инсулин, глюкоза және HOMA-IR сарысу деңгейіне әсері зерттеу // Астана медициналық журналы. – 2020. – Т. 106. – № 4. 257-265 б.
5. Radiology Applications Search [Electronic source] // Apprecs [Website]. – 2022. – URL: <https://apprecs.com/ios/496220844/radiology-select?os=android> (Accessed: 06.03.2024).

References

1. Plummer, M. et al. (2016). Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. Lancet Glob Health, 4(9), 9-16.
2. Bray, F. et al. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA A Cancer Journal for Clinicians, 68(6), 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
3. Kuznecov, O. E., Lalikov, S. A. (2023). Laboratornye issledovaniya v klinike: uchebnoe posobie dlya SOP. Izdanie vtroe, stereotipnoe, Saint Petersburg: Lan', 500 p. (In Russian).
4. Ydyrys A., Syrajyl S., Abdolla N., Erkenova N. (2020). Artemisia schrenkiana Ledeb osimdik sygyndysynyn diabettik ak egeukujryktardyn insulin, gljukoza zhane HOMA-IR sarysu dengejine aserin zertteu. Astana medical journals, 106(4), 257-265. (In Kazakh).
5. Radiology Applications Search. (2022). Apprecs [Website]. Retrieved March 6, 2024, from <https://apprecs.com/ios/496220844/radiology-select?os=android>.

10. Данные об авторах. Полные данные об авторах указываются на 3-х языках в конце статьи: фамилия, имя и отчество (при наличии) автора(ов), ученая степень, ученое звание, должность (либо статус обучающегося), название организации, электронная почта, ORCID при наличии.

11. Конфликт интересов. Авторы должны указывать об отсутствии или наличии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

12. Финансирование. При наличии финансовой поддержки указывается информация об источнике финансирования (гранты, госпрограммы, проекты и т. д.).

Контакты

Издатель:

*НУО «Казахстанско-Российский
медицинский университет»*

8-этаж, 804 каб.

тел. +7-727-279-29-78

e-mail: journal@medkrmu.kz

INFORMATION FOR AUTHORS

REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO THE JOURNAL “CURRENT PROBLEMS OF THEORETICAL AND CLINICAL MEDICINE”

The Journal “Current Problems of Theoretical and Clinical Medicine” is a peer-reviewed interdisciplinary scientific and practical journal that publishes the results of original research, literature reviews, and case studies related to clinical medicine and public health. The authors of the manuscripts and the main readership of the Journal are healthcare specialists, practicing physicians, employees of scientific centers, research institutes and teaching staff of higher and postgraduate education organizations from Kazakhstan, the CIS countries and far-abroad countries, doctoral and master's students in the field of medicine and public health.

These requirements were developed by the non-state educational institution “Kazakh-Russian Medical University” (hereinafter referred to as the University) in accordance with the Interstate Standard ГОСТ 7.89-2005. “Text originals copyright and publishing. General requirements”, as well as in accordance with the basic publishing standard for the design of articles in accordance with ГОСТ 7.5. – 98 “Journals, collections, information publications. Publishing design of published materials” and bibliographic lists according to ГОСТ 7.1. – 2003 “Bibliographic record. Bibliographic description. General requirements and rules of compilation”, adopted by the Interstate Council for Standardization, Metrology and Certification. When drawing up these requirements, the experience of international journals was also used, which have successfully passed the path from a small local publication to a republican monthly scientific and practical journal, indexed in the Kazakhstan Citation Database, Russian Science Index, Scopus and other international databases. The editors of the Journal “Current Problems of Theoretical and Clinical Medicine” hope that strict compliance with these requirements by the authors of manuscripts will help to significantly improve the quality of the Journal and its citation rate by national and foreign researchers.

Manuscripts that do not meet these requirements will not be considered by the Journal's editors.

Main thematic focus – medicine and medical education.

The Journal “Current Problems of Theoretical and Clinical Medicine” has been published since 2012 and was registered with the Information Committee of the Ministry of Information and Social Development of the Republic of Kazakhstan (registration certificate №12178-ж dated December 29, 2011 (primary), certificate of re-registration №KZ18VPY00058972 dated November 11, 2022).

The Journal accepts the following types of publications:

- review articles;
- scientific papers;
- clinical cases.

The journal consists of sections:

Literature reviews

- Evaluative
- Research
- Instrumental
- Systematic

Original articles

- Experimental and theoretical medicine
- Clinical medicine
- Public health
- Medical education

Clinical cases

Publication frequency: **once a quarter.**

SUBMITTING AN ARTICLE

Articles are accepted in electronic format (.doc/.docx) through the Journal's website kazrosmedjournal.krmu.edu.kz.

The submitted material must be original, previously unpublished and not under consideration in other journals. The manuscript can be submitted in Kazakh, Russian and English. The text of articles is checked for plagiarism and unfair borrowings. Materials used in writing an article must be properly formatted, indicating links to sources of information and data. The use of technical manipulations aimed at concealing plagiarism, as well as falsification of data, is not permitted.

When using artificial intelligence tools (ChatGPT, etc.), authors must verify the reliability of the material provided and indicate the extent and form of use of these tools in the description of the methodology in the corresponding structural section of the article. The editors of the Journal reserve the right to reject a submitted manuscript if it reveals insufficient authorial independence in writing an article using artificial intelligence tools.

All manuscripts received by the editor undergo a double-blind review process, in which the reviewer does not know the author's personal details, and the author does not know the reviewer's personal details. Reviewing is carried out on average within 2-3 weeks from the date of receipt of the article, and can be extended depending on decisions made (direction for revision) by the reviewer and the editors of the Journal.

The editors of the Journal have the right to request the original database on the basis of which calculations were made in cases where questions arise about the quality of statistical analysis. The editors also reserve the right to make editorial changes to the text that do not distort the meaning of the article.

If accepted for publication, the article will be published in the next or subsequent issue of the Journal. Each article will be assigned a DOI (Digital Object Identifier). The article will be posted on the Journal's website in open access.

Requirements for the technical format of the article

- The text of the manuscript is in Times New Roman font, font size – 12, with line spacing – 1, with paragraph spacing – 1.25.
- Portrait orientation with 2.5 cm margins on all sides.
- Tables and figures (illustrations, graphs, photographs), as well as captions for them, are sent in the same file as the main text. The name of the table is written above the table in width, and the name of the figures is written below the figures in the center. Aligning figures to the center, tables to width without paragraph indentation. It is necessary to indicate the sources of tables and figures in the note. Notes are given below the table or figure. In the text of the article, it is necessary to refer to tables and figures. Abbreviations in the text are not welcome; the word must be typed in full.

Structural elements of the article

1. The **universal decimal classification code** (hereinafter referred to as UDC) must be presented on the left side of the first line in bold, 12 pt. You can view the UDC reference book here: <https://teacode.com/online/udc/>.

2. On the next line on the left side the **Interstate rubricator of scientific and technical information (IRST)** is indicated in bold, 12 pt. This is a hierarchical classification system with universal thematic coverage. The directory can be found here: <https://grnti.ru/>.

3. The **title of the article** should be as short as possible, but informative and accurately reflect its content. Names in the form of interrogative sentences, as well as ambiguous names should be avoided. It is not allowed to use abbreviations in the title of the article and abstract. The text may use standard abbreviations. The full term in place of which an abbreviation is introduced must precede the first use of the abbreviation in the text. The title of the article is presented in 3 languages (Times New Roman, bold font, capital letters, font size – 12 pt., alignment – in the middle). There should be one empty line between the IRST and the title of the article.

4. The **last name and initials of the authors** must be presented after one blank line in bold Times New Roman font, 12 pt., center aligned. The corresponding author is highlighted with a symbol (*).

**Corresponding author* is one of the authors responsible for contact and feedback with the editors of the journal

5. **Place of work, country, city** (Times New Roman, 12 pt., aligned in the middle). Full name of all organizations, countries and cities to which the authors belong. Each author is associated with their organization using an uppercase numeral as shown below:

Sample

ARTICLE TITLE

**D. N. Makhanbetkulova^{1,2*}, G. Adak¹, M. V. Khomyakova², A. N. Daurenbekova²,
F.K. Zholdasova²**

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

²Kazakh-Russian Medical University, Kazakhstan, Almaty

**Corresponding author*

Abstract

*** title of the article, information about the authors, abstract, keywords must be presented in 3 languages*

6. Abstract. The abstract is a brief, but at the same time the most informative content of a scientific publication. The abstract should contain the purpose, methods and materials, and the results of the study. The abstract should not exceed 300 words. The editors reserve the right to correct the text of the abstract if necessary. When compiling an English version of an abstract with a title, in order to avoid distortions, it is recommended to use the help of a professional translator. The abstract must be presented in 3 languages (Times New Roman, 12 pt., alignment – width; subtitle – in the middle).

7. The subtitle “**Keywords**” is placed under the abstract, containing 4-6 keywords reflecting the problems studied during the research. For keywords, it is advisable to use terms from the list of medical subject headings used in Index Medicus (www.pubmed.com) (Times New Roman, 12 pt., alignment – width)

8. After one empty line, the **main text of the article** with the following structure:

Introduction. The section clearly states the prerequisites for the research: the essence of the problem and its significance are indicated. Authors should familiarize the reader with the problem being studied, briefly describe what is known on this topic, mention work carried out by other authors, identify the shortcomings of previous studies, if any, i.e., convincingly prove to the reader the need for research. It is not necessary to cite all works published on this topic; it is enough to mention the most significant of them, only those that are directly related to the topic. It is recommended to refer not only to national, but also foreign studies on the topic.

At the end of the section, the **purpose of the study** is stated. The objectives set to achieve the goal are also listed here. The goal is formulated in such a way that the reader has a complete understanding of what is planned to be researched and using what method. Data, results, or conclusions that will be presented later in the work should not be included in this section.

Methods. The section should include only those methods that were intended to be used at the planning stage of the project according to the original study protocol. Additional methods, the need for which arose during the study, should be presented in the “Discussion of results” section. The section should be written in such detail that the reader can not only independently evaluate the methodological pros and cons of this study, but, if desired, reproduce it. It is recommended to provide a clear description of the following points in this section (it is not necessary to separate them into different subsections): type of study; method of selecting study participants; measurement technique; methods of data presentation and processing; ethical principles.

The following are the types of research:

1. Type of study. This subsection clearly identifies the type of study being conducted (literature review, observational, experimental, etc.).

2. Method of selecting study participants. This subsection clearly states how patients or laboratory animals were selected for observations and experiments. Criteria for inclusion and exclusion of potential participants in the study are outlined. It is recommended to indicate the population from which the study participants are selected and to which the results obtained will be extrapolated. When using a variable such as race or ethnicity in a study, you should explain how the variable was measured and what the implications of using the variable are. Observational studies should indicate the method of sampling (simple random, stratified, systematic, cluster, multistage, etc.) and justify the inclusion of this particular number of participants in the study. In experimental studies, the presence or absence of a randomization procedure for study participants should be indicated. A description of the randomization procedure must be provided. In addition, it should be indicated whether a masking procedure

was performed. Calculations of the minimum required sample size for testing statistical hypotheses or retrospective calculations of statistical power for basic calculations are encouraged.

3) Measurement technique. All procedures for measuring certain parameters, collecting data, conducting therapeutic or diagnostic interventions must be described in such detail that the study can be reproduced according to the description provided. If necessary, you can make a link to a detailed description of the method used. If the researcher uses their own modification of a previously described method or proposes a new one, then a brief description of the modification used or the proposed method, as well as an argument against the use of generally accepted methods, must be provided. The names of drugs, chemical substances, doses and methods of administration of the drug used in this study are indicated.

4) Methods of presenting and processing data. This subsection is often the main reason for refusal to publish works of Kazakhstani researchers abroad. The data processing methods used must be described in such detail that a reader with access to the original data can verify the results obtained. The editors of the Journal may, in doubtful cases, request initial data from the authors of the article to verify the results presented. It is recommended that results be presented with appropriate measures of error and uncertainty (confidence intervals). When describing statistical methods, references to manuals and reference books must be provided with the obligatory indication of pages.

5) Ethical principles. If the article describes human experiments, it must be stated whether the procedure was in accordance with the standards of the ethical committee responsible for that aspect of the work or with the Declaration of Helsinki (1975) and subsequent revisions. It is unacceptable to mention the names and initials of patients, or the numbers of medical records, especially if the article is accompanied by illustrations or photographs. When laboratory animals are used in research, it is necessary to indicate the type and number of animals, the methods used to anesthetize them and kill them in accordance with the rules adopted by the institution, the recommendations of the national research council or current legislation.

Results. This section is intended to present the main results of the study only. The results obtained in this study are not compared with the results of similar studies by other authors and are not discussed.

The results should be presented in text, tables and figures in a logical sequence based on the order of the goals and objectives of the study. It is not recommended to duplicate in the text the results presented in tables or figures and vice versa.

Units of measurement are given in accordance with the **International System of Units SI**.

Digital material is presented, as a rule, in the form of tables located in the vertical direction of the sheet. They must have a title, and the column headings must exactly correspond to their content. Illustrations (photos, drawings, etc.) must have a serial number, name, contain an explanation of all curves, letters, numbers and other symbols, information about magnification, method of painting or impregnation of the material. The data in the figures should not repeat the data in the tables. The quality of illustrations must ensure their clear reproduction; photographs must be contrasting, black and white or colored. Each illustration is given a serial number, title and a link to the source. Photos are not returned to the authors. Charts and graphs should clearly label the axes and data values.

The discussion of the results. In articles describing original research, this section begins with a brief (no more than 2-3 sentences) presentation of the main research results. Main conclusions corresponding to the goal and objectives of the study. There is no need to focus on secondary results just because statistically significant differences were identified when testing statistical hypotheses. This section should not repeat material that has already been described in the Introduction and Methods sections. It is necessary to identify new and important aspects of research and, equally important, explain the reason for obtaining such results. Limitations of this study should be considered, especially if they may have a significant impact on the results obtained or their interpretation. Additionally, the strengths of the study or how it is better than others on the topic should be noted. Discussion of the strengths and weaknesses of the study is an important part of the section and is intended to help the reader obtain real results. In the conclusion section, the results obtained from this study are compared with the results of similar studies conducted by other authors. Instead of simply mentioning previous studies, an attempt should be made to explain why the results obtained are different or the same as those obtained by other authors.

Conclusions must be drawn away from the objectives of the study, avoiding unsubstantiated statements and conclusions that do not follow from the presented results or calculations. For example, one should not draw conclusions about the economic feasibility of using a new method of treating patients with disease "X" if the article does not provide a comparative cost-effectiveness analysis.

9. Bibliographic data / List of sources should be a brief bibliographic description of the cited works in accordance with ГОСТ 7.1. – 2003 “Bibliographic record. Bibliographic description. General requirements and rules of compilation.” Bibliographical references in the text are given in square brackets in numbers in accordance with the bibliography, which lists the cited works: national, foreign. The names of foreign authors are given in the original transcription. It is not advisable to refer to abstracts of reports, newspaper publications, unpublished observations and personal communications. References must be verified by the authors of the manuscript with the original documents.

Lists of sources are presented in TWO versions:

1. Sources in the original language in accordance with ГОСТ 7.1. – 2003.
2. Transliterated in letters of the Latin alphabet with translation of publication sources into English. On the website <http://www.translit.ru> a free program for transliterating Russian text into Latin (BGN or BSI option) can be used. When transliterating text in Kazakh, it is necessary to manually edit it, following the order:

ә = a

і = i

ө = o

қ = k

ң = n

ұ = u

ү = u

Sample:

Список источников

1. Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis // Lancet Glob Health. – 2016. – Vol. 4(9). – P. 9–16.
2. Bray F. J. Ferlay I., Soerjomataram R. L., Siegel L. A., Torre A. Jemal Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. – 2018. – Vol. 68(6). – P. 394-424. – DOI: 10.3322/caac.21492.
3. Кузнецов О. Е., Ляликов С. А. Лабораторные исследования в клинике: учебное пособие для СОП. – Изд. 2-е, стереотипное. – Санкт-Петербург: Лань, 2023. – 500 с.
4. Ыдырыс Ә., Сырайыл С., Абдолла Н., Еркенова Н. Artemisia schrenkiana Ledeb өсімдік сығындысының диабеттік ақ егеуқұйрықтардың инсулин, глюкоза және HOMA-IR сарысу деңгейіне әсері зерттеу // Астана медициналық журналы. – 2020. – Т. 106. – № 4. 257-265 б.
5. Radiology Applications Search [Electronic source] // Apprecs [Website]. – 2022. – URL: <https://apprecs.com/ios/496220844/radiology-select?os=android> (Accessed: 06.03.2024).

References

1. Plummer, M. et al. (2016). Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. Lancet Glob Health, 4(9), 9-16.
2. Bray, F. et al. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA A Cancer Journal for Clinicians, 68(6), 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
3. Kuznecov, O. E., Lalikov, S. A. (2023). Laboratornye issledovaniya v klinike: uchebnoe posobie dlya SOP. Izdanie vtroe, stereotipnoe, Saint Petersburg: Lan', 500 p. (In Russian).
4. Ydyrys A., Syrajyl S., Abdolla N., Erkenova N. (2020). Artemisia schrenkiana Ledeb osimdik sygyndysynyn diabettik ak egeukujryktardyn insulin, gljukoza zhane HOMA-IR sarysu dengejne aserin zertteu. Astana medical journals, 106(4), 257-265. (In Kazakh).
5. Radiology Applications Search. (2022). Apprecs [Website]. Retrieved March 6, 2024, from <https://apprecs.com/ios/496220844/radiology-select?os=android>.

10. Information about the authors. Full information about the authors is indicated in 3 languages at the end of the article: last name, first name and patronymic (if available) of the author(s), academic degree, academic title, position (or student status), name of organization, email, ORCID if available.

11. Conflict of interest. Authors must indicate the absence or presence of potential conflicts of interest that require disclosure in this article.

12. Financing. If there is financial support, information about the source of funding (grants, government programs, projects, etc.) is indicated.

Contacts

Publisher:

NEI “Kazakh-Russian medical university”

8th floor, room 804.

tel. +7-727-279-29-78

e-mail: journal@medkrmu.kz

**ДИЗАЙН, ВЕРСТКА,
ДОПЕЧАТНАЯ ПОДГОТОВКА, ПЕЧАТЬ
ТОО «ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «SEVEN MASS MEDIA»
050012, Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кабанбай батыра, 121
тел.: +7 727 226 26 79
info@sciencemedicine.kz**



КАЗАХСТАНСКО-РОССИЙСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ОСНОВАН В 1992 ГОДУ