



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ**

лекарственных средств и медицинских изделий

ISSN 3006-0818

ISSN 2310-6115

(online)

ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

#5 ОКТЯБРЬ 2024 Г.

**ҚАЗАҚСТАН ФАРМАЦИЯСЫ
PHARMACY OF KAZAKHSTAN**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ, ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ФАРМАЦИИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств
и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Главный редактор

Р.С. Кузденбаева - д.м.н., профессор, академик НАН РК, академик Академии профилактической медицины Казахстана. Академик Академии клинической и фундаментальной медицины.

Редакционная коллегия

Н.Т. Алдиярова - доктор медицинских наук, ассоциированный профессор.

А.Е. Гуляев - доктор медицинских наук, профессор

П.Н. Дерябин - доктор медицинских наук, профессор

М.И. Дурманова - Президент Ассоциации

А.Т. Кабденова - к.фарм.н.

Ж.А. Сатыбалдиева - д.м.н. профессор

З.Б. Сакипова - д.фарм.н., профессор

Е.А. Степкина - к.фарм.н.

А.У. Тулегенова - д.фарм.н.

Редакционный совет (Казахстан)

Баймаханов Болат Бимендеевич - д.м.н., профессор, Председатель правления АО «Национальный научный центр хирургии» им. А.Н. Сызганова Беркинбаев Салим Фахатович д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии КазНМУ, Президент Ассоциации кардиологов Казахстана, член Президиума Европейского общества кардиологов

Беркинбаев Салим Фахатович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии КазНМУ, Президент Ассоциации кардиологов Казахстана, член Президиума Европейского общества кардиологов (по согласованию)

Дуйсенова Амангуль Куандыковна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных и тропических болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

Дюсембеков Ермек Кавтаевич - д.м.н., профессор, заведующий нейрохирургическим отделением 4 Городской клинической больницы №7

Есембаева Сауле Сериковна - д.м.н., профессор, Почетный президент Единой Казахстанской ассоциации стоматологов

Исенова Сауле Шайкеновна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

Испаева Жанат Бахитовна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии, председатель Сената КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, главный детский аллерголог в МЗ РК

Исраилова Венера Карыпбековна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

Калиева Шолпан Сабатаевна - к.м.н., ассоциированный профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины НАО «Медицинский университет Караганды»

Камалиев Максут Адильханович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой менеджмента здравоохранения Казахстанского медицинского университета «ВШОЗ»

Кодасбаев Алмат Турысбекович - к.м.н., директор Городского кардиологического центра города Алматы, ассоциированный профессор РАМ

Кулмагамбетов Ильяс Райханович - д.м.н., профессор, академик НАН РК. Лауреат международной премии Сократа за вклад в интеллектуальное развитие современного общества

Кусаинов Абай Зкриевич - к.м.н., Председатель правления АО «Национальный центр педиатрии и детской хирургии»

Медеулова Айгуль Рахмановна - PhD, заместитель директора Университетской клиники "Аксай", заведующая кафедрой отоларингологии, врач высшей категории

Негай Николай Анатольевич - к.м.н., высшая квалификационная категория по специальностям: «Социальная гигиена и организация здравоохранения», «Психиатрия»

Локшин Вячеслав Нотанович - д.м.н., профессор, руководитель Международного центра клинической репродуктологии «PERSONA» г. Алматы Президент Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины, ректор Международной академии репродуктологии, президент Ассоциации международных фармацевтических производителей

Нерсесов Александр Витальевич - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии, Председатель Казахской Ассоциации по изучению печени, член Европейской, Американской, Азиатско-Тихоокеанской Ассоциации по изучению печени, Японского общества гепатологов

Нургожин Талгат Сейтжанович - д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН РК, Вице-президент НАН РК, Председатель отделения медико-биологических наук

Нургужаев Еркын Смагулович - д.м.н., профессор кафедры нервных болезней КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, председатель ОО «Ассоциация неврологов»

Ракишева Анар Садуакасовна - д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

Рамазанов Манас Ембергенович - д.м.н., профессор, главный врач Городской клинической больницы №7 г. Алматы

Рамазанова Бахыт Амануolloвна - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, действительный член Европейского общества по клинической микробиологии и ин-

фекционными заболеваниями (ESCMID), Действительный член межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), член международной ассоциации по биобезопасности

Сидоренко Ольга Альбертовна - к.м.н., доцент, заместитель руководителя Учебного центра Национального научного центра фтизиопульмонологии РК

Тезекбаев Канат Марденович - к.м.н., заведующий кафедрой травматологии и ортопедии КазНМУ, Вице-президент КАТО (Казахстанская, Ассоциация травматологов ортопедов), Главный травматолог УЗ г. Алматы, Председатель Алматинского филиала КАТО

Шалекенов Болат Уахитович - д.м.н., профессор, зав. курсом урологии и андрологии ВШМ ФМ КазНУ, Председатель ОО «Мужское Здоровье» РК, член EAU, AUA

Международный редакционный совет

Гризодуб Александр Иванович - д.х.н., директор государственного предприятия «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» (Украина)

Гринько Дмитрий Владимирович - директор Республиканского унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (Беларусь)

Зурдинов Аширали Зурдинович - д.м.н., профессор Кафедры базисной и клинической фармакологии медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского Университета (Кыргызстан)

Кульджанов Джолдас Мурадович - д.м.н., профессор, руководитель департамента ортопедии университетской клиники города Сент-Луис, штата Миссури, член Американской ассоциации хирургов-ортопедов и ASAMI (США)

Коновалов Михаил Егорович - д.м.н., профессор, ведущий врач-офтальмохирург, врач высшей категории (Россия)

Мамедов Мурад Киясоглы - д.м.н., профессор, заместитель генерального директора Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, главный редактор научных журналов «Биомедицина» (Азербайджан)

Рождественский Дмитрий Анатольевич - к.м.н., начальник отдела координации работ в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий Департамента технического регулирования и аккредитации Евразийской экономической комиссии (Россия)

Хараб Елена - д.п.н., менеджер, международные связи и программы; Фармакопейная Конвенция США (США)

Сычев Дмитрий Алексеевич - д.м.н., профессор, академик НАН РК, Ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (Россия)

Адрес редакции:

050004, РК, г. Алматы,
пр. Абылай хана, 63, оф. 305,
тел.: +7 (727) 273 11 45,
E-mail: pharmkaz@dari.kz;
веб-ресурс: www.pharmkaz.kz.

Журнал зарегистрирован Министерством культуры, информации и общественного согласия Республики Казахстан.

Свидетельство об учетной регистрации №3719-Ж от 19.03.2003 г.

Ответственность за рекламу несет рекламодатель.

Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.

Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации основных результатов научной деятельности (приказ Комитета от 10.07.12 г., №1082), индексируется в РИНЦ (на платформе научной электронной библиотеки elibrary.ru).

В журнале используются фотоматериалы и изображения из открытых интернет источников.

СОДЕРЖАНИЕ



КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

KORLAN Z. SADUAKASSOVA, GULNARA S. SVYATOVA, ALEXANDRA V. MURTAZALIYEVA, GULZHAN T. KASSENova. Nicolaites - bareitzer syndrome (NCBRS): clinical case.....	8
М.Қ. ДОСБОЛОВА, Д.Н. АЯГАНОВ, С.К. САХАНОВА, Б.И. ДЖУМАШЕВА. Фармакорезистентная эпилепсия – определение, классификация, эпидемиология и патофизиология (обзор).....	12
М.М. АДЕНОВ, Л.Т. ЕРАЛИЕВА, С. Ж. БЕКТАСОВ, З.С. БЕКБЕНБЕТОВА. Влияние сублиммированного кобыльего молока (биологической активной добавки Neosaumal) на течение туберкулезного процесса.....	24
Г.О. ЕСИМХАНОВА, Д.А. БАЕШЕВА, Г.Д. ЖУМАГАЛИЕВА, Б.Р. ТУРДАЛИНА, А.Ш. КАИПОВА, А.Ж. СЕЙДУЛЛАЕВА, А.Е. ОТАРБАЕВА. Взаимосвязь этиологического агента и течения тяжелых острых респираторных инфекций у детей с отягощенным преморбидным фоном.....	30
И.К. ЖУМАБЕКОВА, В. Б. МОЛОТОВ-ЛУЧАНСКИЙ, Л.Л. МАЦИЕВСКАЯ. Динамика показателей памяти и устойчивости внимания у лиц, перенесших COVID-19.....	39
И.Б. КАЙБАГАРОВА, Н.М. МАВЛЮДОВА, Ж.Ж. НУРГАЛИЕВА, А.К. ОВСЯННИКОВА, М.Ж. КАЛЖАНОВА. Үздіксіз гликемиялық мониторинг – диабетологиядағы жаңа технологиялар (әдеби шолу).....	47
С.В. КИМ, В.М. ДЕЛЯГИН, А.Ж. ДОСИМОВ, Г.А. ТУЛЕГЕНОВА, Ж.Х. ИСАНГУЖИНА, Г.А. КУЛЬДЕЕВА. Клинико-патогенетическая сущность кардиоваскулярных нарушений у детей, ассоциированных с коронавирусной инфекцией (обзор литературы).....	58
Г.Н. КЫЛЫШБЕКОВА, Г.М. КАЛМЕНОВА, Т.В. ЗОБОНОВА, Г.С. АДИБЕКОВА, Б.А. УСХАНОВА. Вторичный гемолизико-уремический синдром у подростка на фоне острого лейкоза. Клинический случай.....	65
А.М. МАДЕНБАЕВА, С.С. КУРМАНГАЛИЕВА, С.Т. УРАЗАЕВА, Е.Ш. БАЗАРГАЛИЕВ, Х.И. КУДАБАЕВА, З.А. ЖАҚСЫБАЙ. Клинические особенности течения состояния после COVID-19: обзор литературы.....	72
Л.Н. ОРАЗБЕКОВ, З.А. ШОМАНБАЕВА, К. РУСЛАНУЛЫ, Ж.Т. СУЛТАНБАЕВА. Результаты хирургического лечения посттравматической аниридии в сочетании с витреоретинальной патологией у детей.....	87
GULNARA ZH. SAKHIPOVA, SAULE ZH. AKHMETOVA, KLARA K. KANGUZHIEVA, KARYLGASH A. AKHMETOVA. Features of the colposcopic picture in women with diabetes mellitus.....	94
Ж.С. КОЗГАНБАЕВА, А.А. КАЛЫПБАЕВА, Р.Ж. СЕЙСЕБАЕВА, Ж.Ж. НУРГАЛИЕВА, А.Д. АХМЕТЖАН, А.Е. АРЫСТАНАЛИЕВ, А.Г. ЗАИТОВА, А.Р. МЕДЕУЛОВА. Этиологическая характеристика и лечение хронического облитерирующего бронхолита у детей.....	103

СОДЕРЖАНИЕ

Н.Д. ТЕМИРОВА, М.С. СУЛЕЙМЕНОВ, З.Т. УТЕЛЬБАЕВА, А.А. БЕРДИШЕВА, Д. Р. ТӨЛЕГЕН. Кератопластикадан кейінгі аметропияны түзету тәсілдері (әдебиетке шолу).....	109
Н.Д. ТЕМИРОВА, М.С. СУЛЕЙМЕНОВ, З.Т. УТЕЛЬБАЕВА, А.А. БЕРДИШЕВА, Н.Қ. АБТЫХАЛИ. Саңырауқұлақ кератиттерінің эпидемиологиясы, диагностикасы және дерілік емі (әдебиетке шолу).....	118
Х.Р. АБДИКАДИРОВА, К.Е. АМРЕЕВА, К.Э. МХИТАРЯН, Н.К. ОМАРБЕКОВА. Мыстың ағзаға және бауырға уытты әсерін сорбенттермен төмендетуге арналған әдеби шолу.....	127
Ж.Б. АБУ, К.Д. РАХИМОВ, Т.А. БУКЕЕВА, С.Г. МУРЗАГЕЛЬДИНОВА, А.А. ТУРГУМБАЕВА, Г.Б. ЕРКИНБЕКОВА. Фармакологическое изучение цитотоксичности глазных лекарственных форм из экстракта сафлоры IN VITRO.....	134
А.М. МОЛДАҒАЛИ, Ш.К. КОШАЕВА, А.Н. ИХАМБАЕВА, Л.Г. МАКАЛКИНА, Н.Т. АЛДИЯРОВА, М.Е. БИХЕРТ, Р.Е. АХМЕДИЯ, А.Д. ТОЛЕПБЕРГЕНОВА. Мониторинг антибиотикорезистентности микроорганизмов в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии за 2019-2023 гг.....	142
A.A. BALAPASHEVA, A.Z. MUSSINA, G.A. SMAGULOVA, L.E. ZIGANSHINA, L.S. BALYMBETOVA. The impact of the coronavirus pandemic (COVID-19) on antibiotic therapy in hospital settings and control of antimicrobial resistance: a literary review.....	153
 ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ	
Г.Ж. БИЛИБАЕВА, Д.А. ОСПАНОВА, Р. КАЖЫГАЛИКЫЗЫ, М.Н. НУРЛЫБАЕВА, Ж.Е. ИБРАЙМЖАНОВА, А.Б. СЕЙТМАНОВА. Медико-социальные исследования в отношении вич-инфекции среди беременных.....	158
Г.А. БЕРДЕШЕВА, Г.С. ЖОЛМУРАТОВА, Б.А. КАПСАЛЯМОВ, Н.М. КЕРЕЕВА, А.С. ЖУБАНИЯЗОВА, Э.Д. ХАЙРУЛЛИНА, А.Б. ТУЛЯЕВА, З.К. КЫСТАУБАЕВА. Қоршаған ортаның хром және бормен ластануының ақтөбе өңірі халқының денсаулығына әсері.....	163
Н.Ж. ДАРМЕН, Н.У. АЛЕКЕНОВА, Г.Е. АИМБЕТОВА, М.Н. ЖАКУПОВА, М.С. МУСИНА. Анализ заболеваемости болезнями мочеполовой системы взрослого населения Республики Казахстан.....	175
Д.Н. КУСАИНОВА, Г.Е. АИМБЕТОВА, Ф.А. БАГИЯРОВА, М.А. РАМАЗАНОВА, А.Е. ТУРСЫНБЕКОВА, Н.Н. ИВАНЧЕНКО, А.Б. ДЖАНБАЕВА. Стигматизация женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы (обзор).....	184
С.Б. ДЖИЕНБАЛАНОВ, А.С. КАЛЫКОВА, К.С. ЖАКИПБЕКОВ, Ә.А. КУДАЙБЕРГЕН, Э.Б. КАРТБАЕВА, А.А. ТУРГУМБАЕВА, Н.А. РАХЫМБАЕВ, Н.Е. КОНАШ. Қазақстан Республикасы дәріхана ұйымдарында кадрлық саясатындағы конфликт-менеджмент тенденциясы.....	190
А.Б. БЕКМАГАМБЕТОВ, А.М. РАХМЕТОВА, Ж.Ж. НҰРҒАЛИЕВА, Л.Б. УМБЕТЬЯРОВА, Г.А. ТУСУПБЕКОВА, Э.А. ҚҰЛМАҒАМБЕТОВА, Ә.Ш. ТӨШЕНОВ, Г.К. АТАНБАЕВА, Р.Ж. СЕЙСЕБАЕВА. Құрылыс саласындағы кәсіби тәуекел қауіпін бағалау әдістерін талдау: халықаралық практика.....	196

СОДЕРЖАНИЕ

А.Т. ОЛЖАБАЙ, Г.С. ШЫНДАУЛЕТОВА, Б.Ж. ТАНТЕЕВА, М. НАСИР, С.Т. СУЛТАНБЕКОВА, Г.Б. ДЖУЗЕНОВА. Ұзақ уақыт кию кезінде медициналық бетперденің функционалдық сипаттамаларын және бактериялық ластануын зерттеу және бетпердені киюдің оңтайлы уақытын анықтау.....	204
--	-----

С.А.ТУКТИБАЕВА, К.Ж.КЕНЕСОВА, Б.К.АЛИМОВ, Ф.Д.ХАТАМОВ. Қазақстанда телемедициналық көмек жүйесі.....	210
---	-----

С.А.ТУКТИБАЕВА, С.Н. АЛИПБЕКОВА, Ж.А. ЕРМАХАНОВА. Уровень и динамика смертности по основным классам болезней и их прогнозирование у населения трудоспособного возраста Туркестанской области.....	215
--	-----



СУДЕБНАЯ МЕДИЦИНА

С.А.МҰСАБЕКОВА, К.Э.МХИТАРЯН, Х.РАБДИКАДИРОВА, Р.М.ДУСМАИЛОВ. Жеке тұлғаны сот-медициналық сәйкестендіру: адамның жақ морфометриялық көрсеткіштерінің рөлі.....	220
--	-----



ТЕХНОЛОГИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

А.Қ. САРҚЫТБЕКОВА, Л.Н. КИЕКБАЕВА, Г.С. ИБАДУЛЛАЕВА, Р.Б. АЮПОВА. Разработка оптимального состава мази с эфирным маслом пихты сибирской.....	227
---	-----



ФАРМАЦИЯ

Ж.А. ТУРДИЕВА, М.Ю. ИШМУРАТОВА, Г.А. АТАЖАНОВА. Анатомическое исследование надземных и подземных органов <i>Ferula Songarica</i> (Apiaceae).....	233
---	-----

Д.К.САТМБЕКОВА, Г.Т.ОМАР, Э.Ж.КАБДЫЛХАНОВА, Л.К.САРСЕНОВА, А.К.БЕРДГАЛЕЕВА, А.З.МУСИНА, Б.Т.МУКАШЕВ. Разработка состава и технологии геля для ультразвукового исследования.....	240
--	-----

А.С.ЖАКУПОВА, Н.З АХТАЕВА, Б.Г.МАХАТОВА, У.М.ДАТХАЕВ, Б.К.МАХАТОВ. Морфологические и анатомические особенности лекарственного растения <i>Cousinia Umbrosa</i> Bunge.....	247
--	-----

А.Т. МЕДЕШОВА, П.З. ОРАЗБАЕВА, С.Б. АХМЕТОВА, М.Ю. ИШМУРАТОВА, Г.М. АБДРАХМАНОВА, Е.А. ТУЛЕБАЕВ. <i>Dahlia Hortensis</i> эфир майының компоненттік құрамы және микробқа қарсы белсенділігі.....	257
--	-----

N.A. RAKHIMOVA, Z.B. SAKIROVA, M.ZH. KIZATOVA, M.M. ISMAILOVA, N.V. KURBANOVA, K.A. ZHAPARKULOVA, M. IMAN. Comparative characteristics of the morphological features and anatomical structures of leaves and fruits in <i>cotoneaster melanocarpus</i> and <i>cotoneaster multiflorus</i>	262
--	-----



ЭКОНОМИКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

Н.Н.ДУШАКАНОВА, Ж.М.АРЫСТАНОВ, К.Ш.УРАЗГАЛИЕВ, Г.М.ЖАЛБИРОВА. Маркетинг персонала в современной аптечной организации.....	271
--	-----

Получена: 05.04.2024/Принята: 14.10.2024/Опубликована online: 29.10.2024

УДК 616-056.7:616-079

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.50.65.001](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.50.65.001)

Korlan Z. Saduakassova¹, Gulnara S. Svyatova², Alexandra V. Murtazaliyeva², Gulzhan T. Kassenova¹

¹Al Farabi Kazakh National University,

Higher School of Medicine, Faculty of Medicine and HealthCare, Almaty, Kazakhstan

²JSC "Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology",

Republican Medical Genetic Consultation, Almaty, Kazakhstan

NICOLAIDES - BAREITZER SYNDROME (NCBRS): CLINICAL CASE

Abstract: Nicolaides-Baraitser syndrome (NCBRS) is a rare autosomal dominant disorder with an unknown prevalence. It is recognized as a distinct clinical entity, although symptoms may vary. Key features include intellectual disability, unique facial characteristics such as sparse scalp hair, coarse facial features, a low frontal hairline, microcephaly, and seizures. This syndrome is typically inherited in an autosomal dominant pattern and is caused by de novo mutations in the SMARCA2 gene, primarily missense mutations. We present the case of a 12-year-old girl with NCBRS in Almaty, featuring a confirmed molecular diagnosis and a mild-to-moderate phenotype, contributing to the limited documentation of this syndrome in Central Asia.

Keywords: Nicolaides-Baraitser syndrome, phenotype, SMARCA2, intellectual disability, expressive speech disorder, heredity.

Корлан З. Садуакасова¹, Гульнара С. Святова², Александра В. Муртазалиева², Гульжан Т. Касенова

¹КЕАҚ «Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті»,

Жоғары медицина мектебі, Медицина және денсаулық сақтау факультеті,

Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

² «Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы» АҚ,

Республикалық медициналық-генетикалық консультация,

Алматы қ., Қазақстан Республикасы

НИКОЛАЙДЕС-БАРАЙЦЕР СИНДРОМЫ (NCBRS). КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Түйін: Николайдес-Бараицер синдромы (NCBRS) сирек ауtosомды-доминантты ауру, таралуы қазіргі уақытта белгісіз. Ол белгілері мен белгілерінде біршама өзгермелілігі бар ерекше тұлға ретінде танылады. Ең маңызды сипаттамаларға ақыл-ой кемістігі, бас терісінің сирек шаштары, дөрекі бет ерекшеліктері, маңдайдағы шаш сызығы, микроцефалия және құрысулар сияқты ерекше бет ерекшеліктері жатады. Бұл бұзылыс SMARCA2 геніндегі де жаңа мутациялардан туындаған ауtosомды-доминантты түрде тұқым қуалайды, олардың көпшілігі қате мутациялар болып табылады. Біз NCBRS бар 12 жасар қызды және молекулярлық диагнозы расталған, жеңіл және орташа фенотипі бар Алматыдағы синдромның клиникалық жағдайды баяндаймыз.

Түйінді сөздер: Николаида – Бараицер синдромы, фенотип, SMARCA2, ақыл-ой кемістігі, экспрессивті сөйлеу бұзылысы, тұқым қуалаушылық.

Корлан З. Садуакасова¹, Гульнара С. Святова², Александра В. Муртазалиева², Гульжан Т. Касенова

¹Казахский национальный университет им. аль-Фараби, факультет медицины и здравоохранения, Алматы.

²АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», Республиканская медико-генетическая консультация

СИНДРОМ НИКОЛАИДЕСА-БАРАЙЦЕРА (NCBRS). КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Резюме: Синдром Николаидеса-Барайцера (NCBRS) — редкое ауtosомно-доминантное заболевание, распространенность которого в настоящее время неизвестна. Этот синдром признан самостоятельной нозологической единицей, проявляющейся с вариабельностью симптомов и признаков. Основные клинические характеристики включают умственную отсталость, специфические черты лица, такие как редкие волосы на голове, грубые черты лица, низкая линия роста волос на лбу, микроцефалия и судороги. Заболевание наследуется по ауtosомно-доминантному типу и обусловлено мутациями de novo в гене SMARCA2, большинство из которых являются миссенс-мутациями. В статье представлен случай 12-летней девочки с диагнозом NCBRS, проживающей в Алматы, с подтвержденным молекулярным диагнозом и фенотипом от легкой до умеренной степени выраженности, что вносит вклад в ограниченную документацию по этому синдрому в Центральной Азии.

Ключевые слова: синдром Николаидеса-Барайцера, фенотип, SMARCA2, умственная отсталость, расстройство экспрессивной речи, наследственность.

INTRODUCTION

Nicolaides-Baraitzer Syndrome (hereinafter referred to as NSS) is a rare autosomal dominant disease (OMIM [601358](#)), the prevalence of the disease is unknown, according to Orphanet, the frequency of occurrence is <1:1000000. [Nicolaides and Baraitser](#) in 1993 wrote about a 16-year-old girl with mental retardation, sparse hair, a protruding lower lip, and brachydactyly [1], diagnosed with a mutation in the gene SMARCA 2. All known mutations in the SMARCA2 gene are known to occur de novo, most of which are missense variants located in the ATPase domain of the SMARCA2 protein [2].

For the first time in the Republic of Kazakhstan, the diagnosis of Nicolaides-Baraitzer syndrome was established in a patient as a result of joint work of psychiatrists and geneticists. The patient's treatment is symptomatic and supportive. Descriptions of

new clinical cases of rare syndromes caused by previously unknown mutations are an important contribution to improving the multidisciplinary approach to the early detection of orphan diseases. For clinical child psychiatry, this case is of interest in terms of differential diagnosis with autistic development and other mental disorders and diseases.

CASE PRESENTATION

Proband - a girl, 12 years old, is registered with a child psychiatrist with a diagnosis of moderate mental retardation. General underdevelopment of speech I - II level. Mixed hearing loss on the right and left 2 degrees. Strabismus primary, divergent, permanent, alternating.

Heredity. The father of the proband finished 9 classes at a comprehensive school. Frequent exacerbation of maxillary phlegmon with otitis, problems with hearing loss (problems with hearing loss in his mother, sister, and her son). Worker abused alcohol. According to his wife, he does not notice signs of intellectual decline in his husband. Heredity is burdened on the father's side by spontaneously arising and also spontaneously disappearing epileptic seizures in childhood in his own aunt (mother's sister) and in his maternal cousin. The husband's mother has a thyroid disease, and exophthalmos is noticeable.

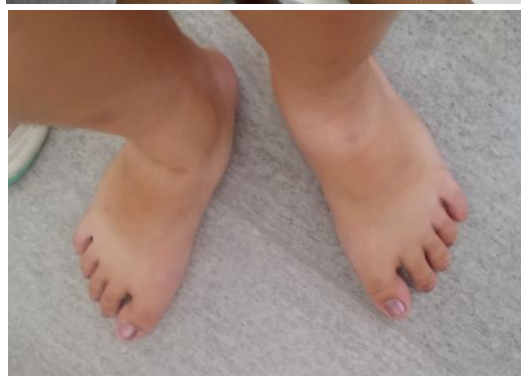
The mother of a girl under 16 years old suffered from an active manifestation of psoriasis, chronic pyelonephritis. Graduated from university and works as an accountant. According to her, heredity is supposedly not burdened.

Mother's obstetric history: The mother's first pregnancy ended in the birth of a healthy girl. Proband from 2 pregnancies, transverse position of the fetus, from 2 induced labors at 39 weeks. Pregnancy proceeded against the background of iron deficiency anemia, mild preeclampsia.

Neonatal and early infancy. She was born with a weight of 3128 grams, a height of 51 cm, Apgar score of 8-9 points. From birth, there was a decrease in muscle tone, a violation of the act of swallowing, torticollis was diagnosed - after massage and exercise therapy in dynamics with improvement. She started holding her head at 2 months, sitting without support at 7 months, crawling at 1 year, and walking without support at 2 years and 3 months.

Case history: At the age of 2 years 4 months, the first convulsive seizure spontaneously occurred, which turned into a series of seizures with a repetition in 20-25 minutes according to the same scenario lasting from 5 am to evening - "arms and legs arched back, urine splashes, foam at the mouth, dilated pupil. Within a month, there was a spontaneous appearance of convulsive seizures with a serial course and spontaneous break. She was hospitalized in a specialized hospital, where, against the background of convulex therapy, the girl developed an unsteady gait, did not react to what was happening around her, did not understand the speech addressed to her, divergent strabismus appeared, which persists to this day. When taking any food, she choked, there was a noticeable difficulty in the process of swallowing. Refusal of sweet foods and bread persists to the present day. The prescribed treatment with anticonvulsants had no effect - against the background of frequent epileptic seizures with a serial course, the girl lost her independent walking skills, was constantly in a "drowsy" state, could sleep up to 16 hours a day without waking up, tachycardia was noted. Repeatedly hospitalized in the Department of neurology.

At the age of 4, the mother canceled the convulex on her own, as she saw only a deterioration in her condition - the girl developed calomasia, her gait remained shaky, her speech did not develop, the girl did not understand the speech addressed to her, "the stomach became large and tight, increased in size." From the moment of the abolition of the convulex from the age of 4 to the present, there have been no seizures. Rare calomasia persists. Frequent exacerbation of chronic tympanitis. After many courses of rehabilitation, and symptomatic and experimental treatment (acupuncture, injection of stem cells), by the age of 9, muscle tone was restored, and she began to walk independently. Phenotypic examination shows a height 149 cm, weight of 54 kg, and BMI - of 25.7. Sparse, wavy, thin, fluffy head hair, facial hypertrichosis, low anterolateral hairline, hypertelorism, left exotropia, elongated filter, macrostomia, thick lower lip, protrudes large tongue sharply and also suddenly retracts. Shortened neck. Figure 1,2,3 [3].



Mental development: the neonatal period proceeded without complications, "developed like the eldest daughter - she smiled, rumbled." At 9 months, she distinctly pronounced "mom", "dad", pronounced "pi-si", "and ka-ka", when she wanted to use the potty, she played "coo-coo". With the onset of seizures at the age of 2 years and 5 months, the reverse development occurred - she lost all her walking skills, play activities, and speech. At the age of 7, the Psychological-Medical-Pedagogical Commission (PMPC) at the place of residence recommended training according to a special program at home, diagnosed with F -71.88 Moderate mental retardation. General underdevelopment of speech I - II level. [4]

At the time of examination - contact is difficult, he looks at the doctor point-blank, there is no concept of distance, answers are monosyllabic - out of place, does not understand addressed speech, speech is like "stamps" and echolalia - without modulation and pronunciation of letters and endings, jerky, interrupted by separate echolalia in phrases and simple sentences. Does not react to the situation, constantly repeats "Let's go for a walk", and refers only to the mother. Emotions are not differentiated, hypomimia. It was not possible to check the counting and reading - she showed a refusal, with a grimace of irritation and anger, pushing away the doctor's hand and stimulus material for counting and writing. Mom notes that the girl does not like the educational process, when visiting a teacher she shows negative reactions, a protest against learning. Mom believes that the girl can read, although she herself has never heard how she reads and is not sure that she knows the alphabet.

Results of physical, laboratory and instrumental examination

EEG data - Cortical rhythm in the state of wakefulness is preserved with the correct spatial-frequency characteristics. The transition to sleep is correct. Sleep staging is not disturbed. Physiological transits of sleep are well expressed. During sleep, single acute waves and acute potentials were registered along the central-parietal-occipital, central parietal leads on the right, along the central leads on the left, on the right, and bilaterally synchronously, which requires observation in dynamics.

MRI of the brain - a few foci in the white matter of the brain of the frontal lobes, probably of a posthypoxic nature.

Various genetic diseases have been suggested: Cornelia de Lange syndrome, and Coffin-Siris syndrome.

The result of chromosomal microarray analysis (aCGH) - "Molecular karyotype arr (1-22) x 2 - no pathogenic chromosomal imbalance was detected.

Clinical sequencing was done exome, as a result of which a missense mutation in the SMARCA2 gene c.3314G >T (Arg1105Leu) was detected—once described as a likely pathogenic mutation [5,6]. The presence of the mutation was confirmed by Sanger sequencing. Parents were not subjected to molecular genetic diagnostics. [7, 8]

DISCUSSION

In the proband, we observed the previously described single-nucleotide substitution in the SMARCA2 gene, with the main clinical manifestations characterized by a combination of moderate intellectual disability, impaired expressive speech, and pronounced dysmorphic facial features typical of Nicolaides-Baraitser syndrome (NBS). Further molecular genetic testing of the parents will allow us to determine unequivocally whether the mutation arose de novo.

For clinical child psychiatry, this case is indicative in terms of differential diagnosis. Due to the stigma associated with psychiatric services, most parents prefer to keep their children under the care of pediatric neurologists and general pediatricians. Such children only see a child psychiatrist when they are denied further disability registration according to their profile, or when the disability group does not align with the parents' expectations. Many patients with intellectual disability and speech development disorders remain under the long-term care of pediatric neurologists or general pediatricians without a specified cause for the intellectual disability.

This clinical case is a typical example of the so-called "Diagnostic Odyssey" that parents undergo in search of a diagnosis and appropriate medical care. First, there is a late genetic diagnosis. Second, timely differential diagnosis with mental illnesses, including autism, was not conducted. Autism can also involve seizures (which may appear and disappear spontaneously), stereotypical actions and movements, echolalia, lack of direct eye contact, ignoring the presence of others, the so-called "regression," and lack of response to speech, which are often stereotypically mistaken for autism. As a result, the child did not receive symptomatic therapy, an individualized development plan was not developed, they were not included in the rehabilitation system, and no school behavior patterns were instilled.

The formation of multidisciplinary teams in primary healthcare that include geneticists would significantly increase the detection rate of genetic diseases. This, in turn, would not only enable timely and accurate genetic diagnosis, but also help assess the risk of having additional children with similar conditions. Interdepartmental collaboration between primary healthcare, early intervention services, education (PMPK), and social assistance—outlined in several regulatory acts—would provide parents with a clearer picture of the proband's prospects and opportunities for future children (pregnancy planning, prenatal testing), which contributes to a better psychological climate in the family. It would also ensure the timely development of individualized treatment plans, directly improving the quality of life for patients and their families. Reducing emotional stress related to diagnostic uncertainty, and providing families with a sense of security and confidence in receiving appropriate care, are also crucial aspects.

REFERENCES

- 1 Nicolaides, P., Baraitser, M. An unusual syndrome with mental retardation and sparse hair. Clin. Dysmorph. 2: 232-236, 1993. [PubMed: 8287185].
- 2 Pan N, Chen S, Cai X, et al. Low-level germline mosaicism of a novel SMARCA2 missense variant: Expanding the phenotypic spectrum and mode of genetic transmission. Mol Genet Genomic Med. 2021;9 (9):e1763. doi:10.1002/mgg3.1763).
- 3 S. B. Sousa and R. C. Hennekam, "Phenotype and genotype in Nicolaides-Baraitser syndrome," *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, vol. 166c, no. 3, pp. 302-314, 2014.
- 4 G. Morin, L. Villemain, C. Baumann, M. Mathieu, N. Blanc, and A. Verloes, "Nicolaides-Baraitser syndrome: Confirmatory report of a syndrome with sparse hair, mental retardation, and short stature and metacarpals," *Clinical Dysmorphology*, vol. 12, no. 4, pp. 237-240, 2003.
- 5 Van Houdt, J., Nowakowska, B., Sousa, S. et al. Heterozygous missense mutations in SMARCA2 cause Nicolaides-Baraitser syndrome. Nat Genet 44, 445-449 (2012). <https://doi.org/10.1038/ng.1105>.

- 6 Vorsanova S. G., Voinova V. Yu., Yurov Yu. B., Vasin K. S., Yurov I. Yu. Section 6. Hereditary diseases and congenital malformations. Deletions of the SMARCA2 gene as the main cause of mental retardation associated with Nicolaides-Baraitser syndrome.
- 7 F. Mari, A. Marozza, M. A. Mencarelli et al., "Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes are a common well recognizable cause of intellectual disability," *Brain and Development*, vol. 37, no. 5, pp. 527–536, 2015.
- 8 J. K. J. Van Houdt, B. A. Nowakowska, S. B. Sousa et al., "Heterozygous missense mutations in SMARCA2 cause Nicolaides-Baraitser syndrome," *Nature Genetics*, vol. 44, no. 4, pp. 445–449, 2012.
- 9 D. Wolff, S. Ende, S. Azzarello-Burri et al., "In-frame deletion and missense mutations of the c-terminal helicase domain of SMARCA2 in three patients with Nicolaides-Baraitser syndrome," *Molecular Syndromology*, vol. 2, no. 6, pp. 237–244, 2012.
- 10 S. Tang, E. Hughes, K. Lascelles et al., "New SMARCA2 mutation in a patient with Nicolaides-Baraitser syndrome and myoclonic astatic epilepsy," *American Journal of Medical Genetics, Part A*, vol. 173, no. 1, pp. 195–199, 2017.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

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

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

Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

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

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Author Information:

Korlan Zarlykovna Sadaukasova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Clinical Specialties, School of Medicine, Faculty of Medicine and Health, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty.

E-mail: kasy-haus@mail.ru

ORCID: [0000-0002-4758-6948](https://orcid.org/0000-0002-4758-6948)

Gulnara Salavatovna Svyatova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Republican Medical-Genetic Consultation, JSC "Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology."

E-mail: gsvyatova1@mail.ru

ORCID: [0000-0001-5092-3143](https://orcid.org/0000-0001-5092-3143)

Alexandra Vladimirovna Murtazalieva – Geneticist, Republican Medical-Genetic Consultation, JSC "Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology."

E-mail: alexmurtazalieva@gmail.com

ORCID: [0000-0001-5092-3143](https://orcid.org/0000-0001-5092-3143)

Gulzhan Toktaubekovna Kasanova – Senior Lecturer, Department of Fundamental Medicine, School of Medicine, Faculty of Medicine and Health, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty.

Tel.: +7 708 802 88 83

E-mail: gulzhanerdanai@gmail.com

ORCID: [0000-0003-0815-279X](https://orcid.org/0000-0003-0815-279X)

Получена: 15.02.2024 Принята: 01.10.2024 Опубликовано online: 29.10.2024
УДК 616.853-036.22-0.92:615.015.46
DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.79.11.002](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.79.11.002)

М.Қ. Досболова¹, Д.Н. Аяганов¹, С.К. Саханова¹, Б.И. Джумашева²

¹НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова»

²Многопрофильная областная детская больница

ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ – ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ (ОБЗОР)

Резюме: Эпилепсия является распространенным, серьезным, но излечимым неврологическим расстройством. Несмотря на значительные успехи в терапии эпилепсии за последние десятилетия около трети пациентов с впервые диагностированной эпилепсией становятся рефрактерными к лечению, что, несомненно, ведет к ухудшению повседневной деятельности, социального благополучия и качества жизни в целом. Механизмы, лежащие в основе развития лекарственной устойчивости при эпилепсии, сложны и в настоящее время до конца не изучены. Лекарственная устойчивость зависит от ряда клинических аспектов, включая этиологию, ранний возраст начала приступов, а также типа эпилептического синдрома.

Актуальность проблемы фармакорезистентной эпилепсии, в центре которой лежит многофакторность процесса, основу которой составляют этиология, коморбидность и фармакогенетика противосудорожных препаратов, несомненна и представляет большой интерес, тем более многие аспекты на сегодняшний день недостаточно изучены.

Цель данной работы - обсудить определение фармакорезистентной эпилепсии, объяснить биологические основы и клинические биомаркеры этого состояния и, наконец, посвящен указанию ограничений каждой гипотезы и взаимосвязей между ними.

Методы: Мы провели литературный обзор в соответствии с рекомендациями PRISMA. Ограничения по дизайнам исследования: не были включены клинические испытания на животных, патоморфологические исследования на трупе. Данные, представленные в новостях и пресс-релизах, или данные, собранные с веб-сайтов, не рассматривались. Поиск осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science до 17 января 2024 года, а также ссылок из соответствующих статей. Языковые ограничения: английский. В базах данных поисковые запросы были следующими: «эпилепсия», «фармакорезистентная эпилепсия», «лекарственно-устойчивая эпилепсия», «DRE», «epilepsy treatment», «child epilepsy», «epileptic encephalopathy» и рассмотрели соответствующую клиническую и генетическую информацию.

Результаты: В результате поиска литературы было найдено 1205 статей доступные в открытом доступе на английском языке. Повторяющиеся публикации, экспериментальные работы на животных, публикации не на английском языке были исключены из дальнейшей оценки. После тщательного обзора было рассмотрено 11 статей для полного анализа.

Ключевые слова: фармакорезистентная эпилепсия, лекарственно-устойчивая эпилепсия, эпилепсия, дети.

М.Қ. Досболова¹, Д.Н. Аяганов¹, С.К. Саханова¹, Б.И. Джумашева²

¹КеАҚ «М. Оспанов атындағы БҚМУ»

²Көпсалалы облыстық балалар ауруханасы

ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТТІ ЭПИЛЕПСИЯ-АНЫҚТАМАСЫ, ЖІКТЕЛУІ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЯСЫ (ШОЛУ)

Түйін: Эпилепсия-бұл жалпы, ауыр, бірақ емделетін неврологиялық бұзылыс. Соңғы онжылдықтардағы эпилепсия терапиясындағы айтарлықтай жетістіктерге қарамастан, эпилепсиямен ауыратын науқастардың шамамен үштен бірі емдеуге төзімді болады, бұл күнделікті әрекеттердің, әлеуметтік әл-ауқаттың және жалпы өмір сапасының нашарлауына әкеледі. Эпилепсиядағы дәріге төзімділікті дамытудың механизмдері күрделі және қазіргі уақытта толық түсінілмеген. Дәріге төзімділік бірқатар клиникалық аспектілерге, соның ішінде этиологияға, ұстаманың басталуының ерте жасына, сондай-ақ эпилепсиялық синдромның түріне байланысты.

Антиконвульсанттық препараттардың этиологиясы, үйлесімділігі және фармакогенетикасына негізделген процестің көп факторлылығына негізделген фармакорезистентті эпилепсия проблемасының өзектілігі сөзсіз және үлкен қызығушылық тудырады, әсіресе бүгінгі күні көптеген аспектілер жеткілікті түрде зерттелмеген.

Бұл жұмыстың мақсаты-фармакорезистентті эпилепсияның анықтамасын талқылау, осы жағдайдың биологиялық негіздері мен клиникалық биомаркерлерін түсіндіру және соңында әр гипотезаның шектеулерін және олардың арасындағы байланысты көрсетуге арналған.

Әдістері: біз Prisma нұсқауларына сәйкес әдеби шолу жасадық. Зерттеу дизайнының шектеулері: жануарлардың клиникалық сынақтары, мәйіттегі патоморфологиялық зерттеулер енгізілмеген. Жаңалықтар мен пресс-релиздерде ұсынылған деректер немесе веб-сайттардан жиналған деректер қарастырылмаған. Іздеу PubMed, Scopus, Web of Science дерекқорларында 2024 жылдың 17 қаңтарына дейін, сондай-ақ тиісті мақалалардың сілтемелерінде жүргізілді. Тілдік шектеулер: ағылшын. Деректер базасында іздеу сұраулары келесідей болды «эпилепсия», «фармакорезистентная эпилепсия», «лекарственно-устойчивая эпилепсия», «DRE», «epilepsy treatment», «child epilepsy», «epileptic encephalopathy» және тиісті клиникалық және генетикалық ақпаратты қарастырды.

Нәтижелер: әдебиеттерді іздеу нәтижесінде 1205 мақала табылды ағылшын тілінде ашық қол жетімді. Қайталанатын басылымдар, жануарларға арналған эксперименттік жұмыстар, ағылшын тіліндегі басылымдар одан әрі бағалаудан алынып тасталды. Мұқият шолудан кейін толық талдау үшін 11 мақала қарастырылды.

Түйінді сөздер: фармакорезистентті эпилепсия, дәріге төзімді эпилепсия, эпилепсия, балалар.

Dosbolova M¹., Sakhanova S¹., Ayaganov D¹., Jumasheva B².

¹Non-commercial joint stock company "WKMU named after M.Ospanov"

²Multidisciplinary Regional Children's Hospital

PHARMACORESISTANT EPILEPSY – DEFINITION, CLASSIFICATION, EPIDEMIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY (REVIEW).

Resume. Epilepsy is a common, serious, but treatable neurological disorder. Despite significant advances in epilepsy therapy in recent decades, about a third of patients with newly diagnosed epilepsy become refractory to treatment, which undoubtedly leads to a deterioration in daily activities, social well-being and quality of life in general. The mechanisms underlying the development of drug resistance in epilepsy are complex and currently not fully understood. Drug resistance depends on a number of clinical aspects, including etiology, early age of onset of seizures, as well as the type of epileptic syndrome.

The relevance of the problem of pharmacoresistant epilepsy, which is centered on the multifactorial process, which is based on the etiology, comorbidity and pharmacogenetics of anticonvulsants, is undoubted and of great interest, especially since many aspects have not been sufficiently studied today.

The purpose of this paper is to discuss the definition of pharmacoresistant epilepsy, to explain the biological basis and clinical biomarkers of this condition, and finally, to indicate the limitations of each hypothesis and the relationships between them.

Methods: We conducted a literature review in accordance with the recommendations of PRISMA. Limitations on research designs: clinical trials on animals and pathomorphological studies on a corpse were not included. Data presented in news and press releases, or data collected from websites, were not considered. The search was carried out in the databases PubMed, Scopus, Web of Science until January 17, 2024, as well as links from relevant articles. Language restrictions: English. The search queries in the databases were as follows: "epilepsy", "pharmacoresistant epilepsy", "drug-resistant epilepsy", "DRE", "epilepsy treatment", «child epilepsy», «epileptic encephalopathy» and reviewed the relevant clinical and genetic information.

Results: As a result of a literature search, 1205 articles were found available in open access in English. Repeated publications, experimental work on animals, and publications not in English were excluded from further evaluation. After a thorough review, 11 articles were reviewed for full analysis.

Key words: pharmacoresistant epilepsy, drug-resistant epilepsy, epilepsy, children.

Введение. Эпилепсия — это заболевание головного мозга, определяемое как минимум двумя неспровоцированными (или рефлекторными) припадками, происходящими с интервалом более 24 часов, одним неспровоцированным (или рефлекторный) приступом и вероятностью повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ($\geq 60\%$) после двух спонтанных приступов, в последующие 10 лет, выставленным диагнозом эпилептического синдрома требующее многолетнего, а в 30-40% случаях пожизненного приема противосудорожных препаратов [1]. Эпилепсия и различные эпилептические синдромы являются одним из наиболее частых заболеваний в клинической практике неврологов, психиатров и семейных врачей. Эпилепсия встречается в 10 раз чаще, чем рассеянный склероз, и в несколько десятков раз чаще, чем нервно-мышечные заболевания [2].

По последним данным эпилепсия является наиболее распространенным серьезным неврологическим заболеванием, от которого страдают около 70 миллионов человек во всем мире. Эпилепсия связана с повышенным риском заболеваемости и смертности и может серьезно влиять на качество жизни пациентов [3]. В 2022 году точечная распространенность активной эпилепсии составила 6,38 на 1000 человек, а распространенность в течение жизни — 7,6 на 1000 человек. Распространенность эпилепсии не различалась между полом и возрастной группой [4]. Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечаются среди детей первого года жизни - 23% [5]. У 70% пациентов эпилепсия впервые наблюдается в детском и подростковом возрасте и считается одним из распространенных заболеваний детской неврологии. Эпилептические припадки (непровоцированные и провоцированные) наблюдаются у взрослых – 12% в популяции, у 67% детей в развитых странах и у 714% детей в экономически неразвитых странах [6]. У детей заболеваемость эпилепсией наиболее высока в первый год жизни и снижается до уровня взрослых к концу 10-летнего возраста. Все эти случаи можно объяснить различной структурой групп риска и большей подверженностью перинатальным факторам риска, более высокими показателями инфекций ЦНС и ЧМТ в странах с низким и средним уровнем дохода. Заболеваемость эпилепсией также выше среди представителей самых низких социально-экономических классов в странах с высоким уровнем дохода, а также среди людей различного этнического происхождения в пределах одной и той же популяции [7,8].

По данным Министерства здравоохранения, в стране по состоянию на 1 января 2022 года в Электронном регистре диспансерных больных зарегистрировано 76 678 человек с эпилепсией, из них детей в возрасте до 18 лет – 27545 (35,9%) [9].

Классификация эпилепсии.

Терминология и классификация эпилепсии претерпели значительные изменения в последние годы с появлением в 2017 году пересмотренной классификации эпилепсии Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE). В настоящее время классификация основана на трехуровневой системе, в которой этиологические факторы рассматриваются последовательно (например, структурные, генетические, инфекционные, метаболические, и

неизвестные). Первым шагом является определение типа приступа (фокальный, генерализованный, неизвестный). Вторым шагом является диагностика типа эпилепсии (фокальная, генерализованная, комбинированная генерализованно-фокальная и неизвестная), а заключительным этапом является возможность постановки диагноза синдрома эпилепсии (состояния с узнаваемыми признаками, такими как тип приступа, визуализация и электроэнцефалография).

В классификации эпилепсии ILAE подчеркивается, что рассмотрение этиологических факторов следует начинать с первого приступа. Установлено шесть неиерархических этиологических групп, и пациенты могут входить в более чем одну. Группы следующие: генетические, инфекционные, структурные, метаболические и неизвестные [10]. Самая последняя классификация Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE) включила «иммунную этиологию» наряду с другими хорошо известными причинами эпилепсии [11].

Этиология эпилепсии разнообразна и может быть как генетической (идиопатической), так и приобретенной (симптоматической), что подрывает возможность лечения эпилепсии путем воздействия на процесс генерации эпилептических припадков (эпилептогенез).

Фармакорезистентная эпилепсия.

В настоящее время большинство доступных противосудорожных препаратов (ПСП) направлены на контроль припадков путем снижения возбудимости нейронов или усиления тормозных функций в головном мозге путем воздействия на мембранные ионные каналы и ингибирование или возбуждение нейрональной синаптической передачи. Несмотря на то, что для лечения разных типов эпилепсии доступны десятки ПСП, у одной трети пациентов по-прежнему наблюдаются неблагоприятные исходы и наблюдается устойчивость к ПСП, состоянию, известному как фармакорезистентная эпилепсия [12]. Международная лига борьбы с эпилепсией (ILAE) называет фармакорезистентную эпилепсию неудачей адекватных использовании двух переносимых, правильно выбранных и используемых схем ПСП, будь то в виде монотерапии или в комбинации, для достижения устойчивого отсутствия приступов [13].

Неконтролируемые припадки фармакорезистентной эпилепсии не только приносят существенное экономическое бремя, но и подвергают пациентов риску инвалидности или даже смерти из-за припадков. Примечательно, что у людей с ФРЭ риск внезапной смерти от 2 до 10 раз выше, чем у населения в целом [14].

Помимо внезапной смерти у этих пациентов с фармакорезистентной эпилепсией может наблюдаться множество различных сопутствующих заболеваний. Когнитивные и нервно-психические расстройства, такие как депрессия и тревога у взрослых, дефицит внимания с гиперактивностью, расстройства аутистического спектра и нейроповеденческие проблемы у детей, встречаются чаще, чем в общей популяции [15]. Эти сопутствующие заболевания ухудшают речевые и социальные навыки, отрицательно влияя на долгосрочное психосоциальное функционирование. Спектр нарушений может широко варьироваться в зависимости от основной структурной, функциональной или генетической этиопатологии, которая привела к судорогам или отрицательному эффекту терапии [16]. Важно подчеркнуть, что фармакорезистентная эпилепсия может также вызывать серьезные социально-экономические проблемы. Например, в Испании оценили экономическую стоимость контролируемой и неконтролируемой эпилепсии (участники были моложе 14 лет) и сообщили, что средняя годовая стоимость контролируемой эпилепсии составила 2002,36 долларов США, тогда как стоимость неконтролируемой эпилепсии составила 5348,50 долларов США. Таким образом, неконтролируемая эпилепсия стоила в 2,7 раза дороже, чем контролируемая эпилепсия [17].

Актуальность проблемы фармакорезистентной эпилепсии, в центре которой лежит многофакторность процесса, основу которой составляет этиология, коморбидность и фармакогенетика противосудорожных препаратов, несомненна и представляет большой интерес, тем более многие аспекты на сегодняшний день недостаточно изучены.

По последним данным во всем мире проводятся научно-исследовательские работы по изучению генетического расхождения, лежащих в основе положительного и отрицательного ответа на терапию при фармакорезистентной эпилепсии. Необходимо провести дальнейшие фармакогенетические исследования на больших популяциях, включая различные этнические группы, чтобы закрепить важность генотипирования как стандартной практики у пациентов с эпилепсией.

Фармакорезистентная эпилепсия – сложное многофакторное заболевание и ограниченное количество высококачественных данных по фармакорезистентной эпилепсии подтверждают о недостаточной изученности процесса [18,19].

Эпилепсия - это симптомокомплекс с многочисленными факторами риска и сильной генетической предрасположенностью. В настоящее время прогресс в области геномных технологий раскрывает сложную генетическую архитектуру распространенных типов эпилепсии и являются приоритетным направлением в современной эпилептологии [20].

Достижения в области геномных технологий способствовали общегеномному обнаружению распространенных и редких вариантов и расширили наше понимание генетики эпилепсии [21]; однако механизмы, лежащие в основе фармакологической резистентности, полностью не выяснены [17].

Роль генетических факторов, включая генетический полиморфизм, и, в частности, их влияние на клинические последствия, в настоящее время чрезвычайно широко изучается в контексте лекарственно-устойчивой эпилепсии. Генетический анализ может быть ценным инструментом для прогнозирования реакции на противосудорожные препараты перед началом лечения и может способствовать созданию персонализированной медицины.

Распространенность и прогнозируемые факторы риска.

У большинства пациентов применение одного противосудорожного препарата приводит к удовлетворительному уменьшению числа припадков или даже к их полному разрешению. Однако около 30% больных страдают так называемой лекарственно-устойчивой эпилепсией, недавний эпидемиологический

систематический обзор показал, что общая доля заболеваемости фармакорезистентной эпилепсии варьируется от 0,06 до 0,51%, а распространенность - от 0,11 до 0,58% [22].

Под резистентностью подразумевается конкретное отношение к ЛС или к стратегии лечения. В связи этим «истинная (абсолютная) резистентность» приравнивается к «неэффективности лечения», а «относительная резистентность», чаще всего обусловлена некоторыми субъективными факторами. Резистентность - это 3 и более значимых для пациента припадков, возникших на фоне адекватного медикаментозного лечения [22,23,24].

Относительная резистентность связана с [25]:

- неправильной диагностикой эпилепсии;
- неудачным подбором ПСП;
- выраженными побочными эффектами;
- неправильной дозировкой ПСП;
- нарушением регулярности лечения.

Факторами, предрасполагающими к возникновению этого вида эпилепсии, являются: появление заболевания в возрасте до 1 года, высокая частота приступов до начала лечения и структурные изменения головного мозга, в том числе пороки развития кора головного мозга [26]. Также по данным исследований (систематический обзор и метаанализ) проведенными Сюэпин Ж, Хайцзяо Ж, Лина З, Сюй, Лин Лин показало факторами риска были аномальные ЭЭГ (как медленноволновые, так и эпилептиформные разряды), эпилептический статус, симптоматическая этиология, фебрильные судороги и множественные типы судорог, в то время как плохой краткосрочный результат терапии, задержка нервного развития и высокая начальная частота судорог не были надежными факторами риска ФРЭ из-за высокой гетерогенности, а прогностический эффект приступов с очаговым началом не был стабильным [27].

Начало приступов в неонатальном периоде с большей вероятностью связано с более высоким риском развития фармакорезистентной эпилепсии, чем начало эпилепсии в более позднем возрасте. Идиопатическая эпилепсия имеет более низкий риск фармакорезистентности, чем симптоматическая эпилепсия, что означает эпилепсию с основными структурными аномалиями, такими как кортикальная дисплазия, мезиальный височный склероз, туберозный склероз или сосудистые поражения. Предполагается, что фокальные припадки имеют более высокий риск по сравнению с генерализованными припадками. В фактор риска половая принадлежность не входит, но семейный анамнез, согласно различным зарубежным научным исследованиям, до сих пор остается спорным. По результатам исследований Чена и его коллег, количество приступов, имевших место за год до начала лечения, предшествующий анамнез злоупотребления наркотиками и семейный анамнез эпилепсии у родственников первого поколения родства, были положительно связаны с фармакорезистентной эпилепсией [28].

Патогенез фармакорезистентной эпилепсии.

Патогенез фармакорезистентной эпилепсии до конца не изучен, но вероятно он многофакторен и вариативен, при этом у каждого пациента может быть присутствие одновременно нескольких механизмов [29]. Генетической особенностью человека является однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) в генах, который влияет на фармакологический ответ и кодирует белки участвующие в фармакокинетике и/или фармакодинамике ЛС. Существует несколько гипотез патогенеза фармакорезистентной эпилепсии.

Первый из них гипотеза «белки-переносчики либо белки-транспортёры лекарств». Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), содержащий в гене, который передается из поколения в поколение, на генетическом уровне действует на индивидуальный фармакологический ответ: развитие неблагоприятной побочной реакции и резистентность при применении лекарственных препаратов. В частности, генетический полиморфизм характерен для генов, кодирующих ферменты I фазы метаболизма, главным образом изоферменты цитохрома Р-450, и для транспортёров, основной Р-гликопротеина [30]. Например при эпилепсии стимуляция Р-450 приводит к угнетению функций нейростероидов и биоэлектрической активности мозга, CYP3A2 и CYP3A11 являются медиаторами, регулирующими нейростероидов и активность ЦНС в ответ на антиконвульсанты. Это подтверждает важную роль Р-450 в ЦНС для фармакологического ответа ЛС [31,32,33,34]. Также учитывая научные исследования доказано значение полиморфизма гена цитохромов CYP2C9 и CYP2C19 в метаболизме антиконвульсантов [35,36]. По данным работы Мерве Аричи и Гюль Оджан в метаболизме ПСП принимают участие изоферменты цитохрома Р-450 следующие: CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4 [37]. Межиндивидуальные различия в скорости метаболизма ЛС позволят выделить группы индивидуумов, различающиеся по активности того или иного изофермента метаболизма.

«Экстенсивные» метаболизаторы (extensive metabolism, EM) — лица с «нормальной» скоростью метаболизма определенных ЛС. К экстенсивным метаболизаторам принадлежит большинство населения.

«Медленные» метаболизаторы (poor metabolism, PM) — лица со сниженной скоростью метаболизма определенных ЛС. У этих индивидуумов происходит синтез «дефектного фермента» либо вообще отсутствует синтез фермента метаболизма, результатом чего является снижение ферментативной активности или даже ее отсутствие. У медленных метаболизаторов ЛС накапливается в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению выраженных НЛР, вплоть до интоксикации. В связи с этим для медленных метаболизаторов должен быть осуществлен тщательный подбор дозы ЛС: доза должна быть меньшей, чем для активных метаболизаторов.

«Сверхактивные», или «быстрые», метаболизаторы (ultra extensive metabolism, UM) — лица с повышенной скоростью метаболизма определенных ЛС. Следствием этого является недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация ЛС в крови. Для сверхактивных метаболизаторов доза ЛС должна быть выше, чем для активных метаболизаторов [37].

Транспортер гликопротеин-Р (Р-gr, MDR1) принадлежит к суперсемейству мембранных белков-транспортеров АТФ-связывающей кассеты (ABC). Р-гликопротеин кодируется геном множественной лекарственной устойчивости (MDR1). Этот белок расположен на апикальной мембране эндотелиальных клеток капилляров головного мозга, которые образуют гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), и действует вместе с другими белками множественной лекарственной устойчивости, чтобы защитить мозг от интоксикации липофильными ксенобиотиками, ограничивают проникновение ПСП в мозг [38]. Этот процесс дает важную информацию о его функции естественной защиты клеток от токсичных соединений. Р-gr был впервые описан в исследованиях о неэффективности лечения различных опухолей головного мозга, инфекций головного мозга и ряда других заболеваний головного мозга [39]. Таким образом, этот белок существенно влияет на фармакологические свойства многих лекарственных средств и их метаболитов, изменяя их биодоступность после перорального приема, проникновение в определенные ткани и выведение из организма. Р-gr редко влияет на проницаемость ПСП через гематоэнцефалический барьер, но в случаях врожденной или приобретенной повышенной экспрессии Р-gr, через гематоэнцефалический барьер может возникать серьезное ограничение проникновения ПСП, тем самым инициируется резистентность. Имеется множество данных [40,41,42,43], подтверждающих, что чрезмерная активация Р-gr приводит к развитию резистентности к противосудорожным препаратам за счет избыточного выведения этих соединений через гематоэнцефалический барьер обратно в кровь, что приводит к слишком незначительному проникновению этих препаратов в мозг. Однако доказательства, подтверждающие сверхэкспрессию Р-gr в эпилептогенных тканях головного мозга, противоречивы, а роль других белков множественной лекарственной устойчивости недостаточно изучена. Гипотеза транспортеров все еще спорна, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше оценить клиническую значимость сверхэкспрессии транспортеров в ГЭБ [44].

«Фармакокинетическая гипотеза» предполагает, что сверхэкспрессия эффлюкс-транспортеров локализуется в периферических органах, таких как печень, кишечник и почки, что снижает уровни ПСП в плазме и количество ПСП, доступное для пересечения ГЭБ. В этом отношении экспрессия переносчиков нескольких лекарств не только ограничивается мозгом, но может также происходить в других органах и тканях. Исследования на животных не подтверждают эту гипотезу, и доказательства ее весьма ограничены [14].

«Гипотеза мишени» предполагает, что приобретенные изменения структуры или функции молекул-мишеней ПСП, вызванные эпилепсией, приводят к снижению их реакции на лечение. Эта теория в первую очередь основана на исследованиях с применением карбамазепина на потенциалзависимых натриевых каналах в нейронах гиппокампа пациентов с височной эпилепсией. Зависимая от использования блокада натриевых каналов клеток зубчатых гранул карбамазепина была полностью утрачена у пациентов с эпилепсией, резистентной к карбамазепину, по сравнению с нейронами пациентов без височной эпилепсией [45]. Все еще остается неясным, может ли потеря чувствительности натриевых каналов у пациентов с резистентностью к карбамазепину распространяться на другие ПСП с аналогичными механизмами действия. Таким образом, даже несмотря на то, что «гипотеза мишени» представляется возможной, имеющиеся на данный момент доказательства все еще ограничены.

Также эпилепсия может вызывать структурные изменения, которые включают нейродегенерацию, отращивание аксонов, синаптическую реорганизацию, нейрогенез и глиоз, которые являются основой «гипотезы нейронной сети» [46]. Эти изменения вызывают формирование аномальной нейронной сети, которая может привести к сопротивлению действиям ПСП. Таким образом, считается, что он играет причинную роль в возникновении фармакорезистентности при эпилепсии [47]. Однако изменения в нейронной сети не приводят к рефрактерности у всех больных эпилепсией, что указывает на действия других причинных факторов [48].

А «гипотеза внутренней тяжести» рассматривает фармакорезистентность как неотъемлемое свойство эпилепсии, связанное с тяжестью заболевания. Высокая частота приступов является надежным фактором фармакорезистентности; однако это не единственный предиктор фармакорезистентности. В научной исследовании Рогавского животные модели, демонстрирующие очень высокую частоту припадков, обычно не отвечают на лечение, хотя у некоторых крыс с фармакорезистентной эпилепсией, может также наблюдаться низкая частота приступов. Поэтому мало доказательств подтверждает эту гипотезу [49].

Нейровоспаление и дисфункция ГЭБ могут играть важную роль в качестве потенциальных механизмов стимулирования и поддержания эпилептической активности [50,51]. Дисфункция ГЭБ обычно связана с сопутствующей нейровоспалительной реакцией в тех же участках ткани. Во всех этих условиях происходит индукция Р-gr в сосудах головного мозга и астроцитах. Таким образом, нейровоспаление и дисфункция ГЭБ являются признаками эпилептогенной зоны при различных формах фармакорезистентной эпилепсии [14]. В связи с этим доклинические исследования на экспериментальных моделях острых припадков и хронической эпилепсии показали, что нейровоспаление в областях мозга, ответственных за возникновение и генерализацию припадков, играет ключевую роль в гипервозбудимости нейронов, лежащей в основе возникновения припадков [52]. Все больше данных показывает, что нейровоспаление, изменения проницаемости ГЭБ, астроцитарная дисфункция приводят к эпилептогенезу, прогрессированию эпилепсии и резистентности к ПСП [14,52,53].

Понимание неврологами патогенеза эпилепсии и воздействия ПСП на рецепторы ЦНС приведет к более профессиональному применению новшеств фармакогенетики в эпилептологии [54].

Вариации основных генов, связанных с физиопатологией фармакорезистентной эпилепсии.

Гены, связанные с фармакорезистентной эпилепсией:

1. Субъединица комплекса ремоделирования хроматина BAF BCL11A - Японские пациенты с эпилептической энцефалопатией [55].
2. PCDH19 - мутации выявлены у педиатрических пациентов с фармакорезистентной эпилепсией раннего возраста [56].
3. SCN1A, CDKL5, KCNQ2, SCN2A и SCN8A - мутации выявлены у азиатских пациентов с эпилептическими синдромами [57].

4. SCN1A и CYP3A4 - полиморфизмы были связаны у китайских детей и взрослых с лекарственно-устойчивой генерализованной эпилепсией, получавшей монотерапию вальпроевой кислотой. Кроме того, полиморфизмы гена SCN1A были связаны с фармакорезистентностью у итальянских педиатрических пациентов с эпилепсией [58].
5. ABCB1 - полиморфизмы повышали риск развития лекарственной устойчивости у тунисских больных эпилепсией [59].
6. Субъединица ГАМК $\gamma 2$ - полиморфизмы были связаны с фармакорезистентностью у египетских детей с идиопатической генерализованной эпилепсией [60].
7. MDR1 - полиморфизмы не были связаны с фармакорезистентностью у польских пациентов с рефрактерной эпилепсией [61].
8. CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 – полиморфизмы были связаны с рефрактерной эпилепсией у мексиканских педиатрических пациентов [62].
9. CACNA1A - мутации были выявлены у китайских пациентов с рефрактерной прогрессирующей миоклонической эпилепсией [63].
10. Ядерные рецепторы, подсемейство 1, группа I, член 2 - полиморфизмы были связаны с фармакорезистентностью у польских пациентов с эпилепсией [64].
11. SCN8A - мутации были выявлены в китайской семье, больной эпилепсией [65].
12. KCNA, KCNB, GABR and PNPO - мутации были выявлены у итальянских детей с диагнозом нескольких типов фармакорезистентной эпилепсии [66].
13. SLC35A1 - мутация была выявлена у японской педиатрической пациентки с печеночной энцефалопатией [67].
14. GABRG2 - мутации были выявлены среди пациентов европеоидной расы с эпилептической энцефалопатией [68].
15. CDKL5, KCNQ2, KCNT1, KCNB1 SCN2A, SCN8A и SLC2A1 - мутации были выявлены у китайских пациентов с диагнозом фармакорезистентная эпилепсия [69].
16. SCN1A - вариант был выявлен у австралийского пациента с фармакорезистентной височной эпилепсией [70].
17. Специфический рецептор конечного продукта расширенного гликозилирования - варианты были обнаружены у китайских пациентов и связаны с фармакорезистентной височной эпилепсией [71].
18. MDR1 - варианты были выявлены у польских детей с диагнозом рефрактерная эпилепсия [72].
19. SCN1A и CYP3A5 - полиморфизмы были связаны с фармакорезистентностью у педиатрических пациентов с рефрактерной идиопатической и симптоматической эпилепсией [73].
20. ABCB1 и ABCC2 - варианты были выявлены у китайских пациентов с рефрактерной симптоматической эпилепсией и ассоциированы с фармакорезистентностью [74].
21. Домен тетрамеризации калиевого канала, содержащий 7, сигнальную молекулу Sonic hedgehog, рецептор сглаженного, вьющегося класса, Wnt16 и Wnt2 - мутация была обнаружена в арабской семье с двумя детьми, страдающими фармакорезистентной прогрессирующей миоклонической эпилепсией [75].
22. Член семейства доменов TBC1 24 - мутации были проанализированы у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией из 30 независимых семей. Патогенные мутации были выявлены в первом консервативном мотиве, часть из которых была связана с эпилептическими синдромами [76].

Выводы:

Несмотря на появление новых противосудорожных препаратов с разными механизмами действия, фармакорезистентность остается одной из основных проблем в лечении эпилепсии. У каждого пациента резистентность обусловлена несколькими механизмами. Преодоление резистентности является сложной задачей, несмотря на наличие и развитие нефармакологических методов лечения, таких как хирургия, электростимуляция, диеты, генная терапия, стволовая клеточная терапия, а также паллиативная терапия, генетическая диагностика. Несмотря на все трудности, концепция "рациональной политерапии", объединяющая препараты с разными механизмами действия, все еще может улучшить качество жизни пациентов. Дальнейшие исследования необходимы для поддержки имеющихся данных и гипотез, а также для интеграции текущих теорий с целью разработки более эффективных комплексных методов лечения эпилепсии. Гипотеза о транспорте и гипотеза о мишени не являются взаимоисключающими и могут быть основаны на изменениях в геноме и эпигеноме. В будущем необходимо уделить внимание индивидуальной терапии пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, учитывая факторы, такие как этиология заболевания, медицинская история, ответ на препараты, временные паттерны резистентности, а также многофакторную природу фармакорезистентности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Patel P, Moshé SL. The evolution of the concepts of seizures and epilepsy: What's in a name? *Epilepsia Open*. 2020 Jan 10;5(1):22-35. doi: 10.1002/epi4.12375. PMID: 32140641; PMCID: PMC7049807.
- 2 Hampel KG, Garces-Sanchez M, Gomez-Ibanez A, Palanca-Camara M, Villanueva V. Desafios diagnosticos en epilepsia [Diagnostic challenges in epilepsy]. *Rev Neurol*. 2019 Mar 16;68(6):255-263. Spanish. doi: 10.33588/rn.6806.2018242. PMID: 30855710.
- 3 Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018 Dec;59(12):2179-2193. doi: 10.1111/epi.14596. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30426482.
- 4 McWilliam M, Al Khalili Y. Idiopathic (Genetic) Generalized Epilepsy. 2022 Nov 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 31536218.
- 5 Fisher R.S., van Emde Boas W., W. Elger C., Genton P., Lee P. et al. Epileptic seizures and epilepsy definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) // *Epilepsia*. – 2005. – V. 46. – P. 470-472
- 6 Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185-191. doi: 10.1159/000503831. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31852003.

- 7 McWilliam M, Al Khalili Y. Idiopathic (Genetic) Generalized Epilepsy. 2022 Nov 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 31536218.
- 8 Vogrig A, Gigli GL, Nilo A, Pauletto G, Valente M. Seizures, Epilepsy, and NORSE Secondary to Autoimmune Encephalitis: A Practical Guide for Clinicians. *Biomedicines*. 2022 Dec 25;11(1):44. doi: 10.3390/biomedicines11010044. PMID: 36672553; PMCID: PMC9855825.
- 9 Xu C, Gong Y, Wang Y, Chen Z. New advances in pharmacoresistant epilepsy towards precise management-from prognosis to treatments. *Pharmacol Ther*. 2022 May;233:108026. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108026. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34718071.
- 10 www.ilae.org 2023год
- 11 Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev*. (2020) 72:606–38. 10.1124/pr.120.019539
- 12 Matricardi S, Farrell J, Operto F.F., Coppola G., Verratti A. What are the problems of pharmacological treatment of epilepsy in patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)? *Expopin Pharmacotere* . (2020) 21 :737-9. 10.1080/14656566.2020.1732351
- 13 Nickel S. K.K., Zaccariello M.J., Hamivka L.D., Worrell E.K. Cognitive diseases and concomitant diseases of the nervous system in childhood epilepsy. *Nat is a preparatory Neuro* . (2016) 12 : 465-76. 10.1038/ nov.2016.98
- 14 Cárdenas-Rodríguez N, Carmona-Aparicio L, Pérez-Lozano DL, Ortega-Cuellar D, Gómez-Manzo S, Ignacio-Mejía I. Genetic variations associated with pharmacoresistant epilepsy (Review). *Mol Med Rep*. 2020 Apr;21(4):1685-1701. doi: 10.3892/mmr.2020.10999. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32319641; PMCID: PMC7057824.
- 15 Mesraoua B, Brigo F, Lattanzi S, Abou-Khalil B, Al Hail H, Asadi-Pooya AA. Drug-resistant epilepsy: Definition, pathophysiology, and management. *J Neurol Sci*. 2023 Sep 15;452:120766. doi: 10.1016/j.jns.2023.120766. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37597343.
- 16 Santana-Gomez CE, Engel J Jr, Staba R. Drug-resistant epilepsy and the hypothesis of intrinsic severity: What about the high-frequency oscillations? *Epilepsia Open*. 2022 Aug;7 Suppl 1(Suppl 1):S59-S67. doi: 10.1002/epi4.12565. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34861102; PMCID: PMC9340307.
- 17 Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019 Feb 16;393(10172):689-701. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30686584.
- 18 Myers CT, Mefford HC. The genetic spread of epilepsy in the epoch genome. *Genome Med*. 2015; 7:91 . doi: 10.1186/s13073-015-0214-7.
- 19 Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. Неэпилептические пароксизмальные расстройства сознания у детей. Обзор // Науч.- практич. журн. Нейрохирургия и Неврология дет. возраста. - 2013. - № 2 (36). - С. 98-110.
- 20 Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. Переносимость и комплаентность при антиэпилептической терапии у детей // Эпилепсия: фундаментальные, клинические и социальные аспекты 2013. Москва. - С. 643-650.
- 21 Гузева В.И., Гузева О.В. Результаты исследования концентрации антиэпилептических препаратов в крови // Труд. и ред. клин. случаи. Диагностика и лечение эпилепсии. Сб. докл. Вып. VIII. - СПб., 2013. - С. 36-37.
- 22 Малышев С.М., Алексеева Т.М., Хачатрян В.А., Галагудза М.М. Патогенез фармакорезистентной эпилепсии. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019. -1 №1(1). - С.79-87.
- 23 Smolarz B, Makowska M, Romanowicz H. Pharmacogenetics of Drug-Resistant Epilepsy (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 28;22(21):11696. doi: 10.3390/ijms222111696. PMID: 34769124; PMCID: PMC8584095.
- 24 Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(30):e16402. doi: 10.1097/MD.00000000000016402. PMID: 31348240; PMCID: PMC6708813.
- 25 Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. (2018) 75:279–86. 10.1001/jamaneurol.2017.3949
- 26 Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. (2011) 365:919–26. 10.1056/NEJMra1004418
- 27 Авдеев Р. М., Пирузян А. Л., Саркисова М. К. Генетический полиморфизм и этнические аспекты фармакогенетики // Медицинская генетика. 2010, т. 5. № 6, с. 11–15.
- 28 Potruch A, Khoury ST, Ilan Y. The role of chronobiology in drug-resistance epilepsy: The potential use of a variability and chronotherapy-based individualized platform for improving the response to anti-seizure drugs. // Seizure. 2020. - № 80. -P.201-211.
- 29 Земляная А.А., Федотчев А.И. Персонализированные подходы к диагностике и лечению эпилепсии. // СТМ, 2018, Т.10, № 3, стр. 1-2.
- 30 Зобова С.Н., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Случай фармакорезистентной эпилепсии на фоне фокальной кортикальной дисплазии. // Фармакогенетика и Фармакогеномика. 2018. - №2. С. 50-51.
- 31 Зуев А.А., Головтеев А.Л., Педяш Н.В., Калыбаева Н.А. Возможности хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии с использованием робот-ассистированной имплантации глубинных электродов для проведения инвазивной стереоэлектронцефалографии. // Нейрохирургия. 2020. - №22(1). - С.12-20.
- 32 Suppiej A. et al. Pediatric epilepsy following neonatal seizures symptomatic of stroke // Brain and Development. 2016. - Vol. 38, № 1. - P. 27–31.
- 33 Токарев А.С., Синкин М.В., Степанов В.Н., Синхронная электроэнцефалография и функциональная магнитно-резонансная томография в предоперационной подготовке пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Методология и опыт клинического применения // Лучевая диагностика и терапия. 2018, - №(4). - С.31-38
- 34 Merve Arici, Gül Özhan. CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 gene profiles and gene susceptibility to drug response and toxicity in Turkish population. // Saudi Pharm J. 2017.- №25(3). - P.376-380

- 35 38. König J, Müller F, Fromm MF. Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects. *Pharmacol Rev.* (2013) 65:944–66. 10.1124/pr.113.007518
- 36 Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-resistant epilepsy: multiple hypotheses, few answers. *Front Neurol.* (2017) 8:301. 10.3389/fneur.2017.00301
- 37 Miller D.S., Bauer B., Hartz A.M.B. Modulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: Opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.* 2008;60:196–209. doi: 10.1124/pr.107.07109.
- 38 Kortekaas R., Leenders K.L., van Oostrom J.C., Vaalburg W., Bart J., Willemsen A.T., Hendrikse N.H. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann. Neurol.* 2005;57:176–179. doi: 10.1002/ana.20369.
- 39 Rizzi M., Caccia S., Guiso G., Richichi C., Gorter J.A., Aronica E., Aliprandi M., Bagnati R., Fanelli R., D'Incalci M. Limbic seizures induce P-glycoprotein in rodent brain: Functional implications for pharmacoresistance. *J. Neurosci.* 2002;22:5833–5839. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-14-05833.2002.
- 40 Van Vliet E.A., van Schaik R., Edelbroek P.M., Voskuyl R.A., Redeker S., Aronica E., Wadman W.J., Gorter J.A. Region-specific overexpression of P-glycoprotein at the blood-brain barrier affects brain uptake of phenytoin in epileptic rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007;322:141–147. doi: 10.1124/jpet.107.121178.
- 41 Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, Dell'Isola GB, Di Cara G, Striano P, Verrotti A. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. *Front Neurol.* 2021 Jun 22;12:674483. doi: 10.3389/fneur.2021.674483. PMID: 34239494; PMCID: PMC8258148.
- 42 Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain.* (2006) 129:18–35. 10.1093/brain/awh682
- 43 Fang M, Xi ZQ, Wu Y, Wang XF. A new hypothesis of drug refractory epilepsy: neural network hypothesis. *Med Hypotheses.* (2011) 76:871–6. 10.1016/j.mehy.2011.02.039
- 44 Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia.* (2005) 46:858–77. 10.1111/j.1528-1167.2005.54904.x
- 45 Kwan P, Brodie MJ. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *Epilepsia.* (2005) 46: 224–35. 10.1111/j.0013-9580.2005.31904.x
- 46 Rogawski MA. The intrinsic severity hypothesis of pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *Epilepsia.* (2013) 2:33–40. 10.1111/epi.12182
- 47 Granata T, Fusco L, Matricardi S, Tozzo A, Janigro D, Nabbout R. Inflammation in pediatric epilepsies: update on clinical features and treatment options. *Epilepsy Behav.* (2021) 107959. 10.1016/j.yebeh.2021.107959
- 48 Matricardi S, Farello G, Savasta S, Verrotti A. Understanding childhood neuroimmune diseases of the central nervous system. *Front Pediatr.* (2019) 7:511. 10.3389/fped.2019.00511
- 49 Terrone G, Salamone A, Vezzani A. Inflammation and epilepsy: preclinical findings and potential clinical translation. *Curr Pharm Des.* (2017) 23:5569–76. 10.2174/1381612823666170926113754
- 50 Aronika E., Bauer S., Bozzi Y., Kaleo M., Dingledin R., Carter J. A. et al.. Neuroinflammatory targets and methods of treatment of epilepsy, confirmed in experimental models. *Epilepsy.* (2017) 58 : 27-38. 10.1111/ epi.13783
- 51 Kobow K and Blümcke I. Epigenetics in epilepsy. // *Neurosci Lett* 2018. - №667. - P.40–46
- 52 Trivisano M, Terracciano A, Milano T, Cappelletti S, Pietrafusa N, Bertini ES, Vigeveno F, Specchio N. Mutation of CHRNA2 in a family with benign familial infantile seizures: Potential role of nicotinic acetylcholine receptor in various phenotypes of epilepsy. *Epilepsia.* 2015;56:e53–e57. doi: 10.1111/epi.12967.
- 53 Wang MY, Liu XZ, Wang J, Wu LW. A novel mutation of the nicotinic acetylcholine receptor gene CHRNA4 in a Chinese patient with non-familial nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014;108:1927–1931. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.08.024.
- 54 Villa C, Colombo G, Meneghini S, Gotti C, Moretti M, Ferini-Strambi L, Chisci E, Giovannoni R, Becchetti A, Combi R. CHRNA2 and nocturnal frontal lobe epilepsy: Identification and characterization of a novel loss of function mutation. *Front Mol Neurosci.* 2019;12:17. doi: 10.3389/fnmol.2019.00017.
- 55 Allen NM, Mannion M, Conroy J, Lynch SA, Shahwan A, Lynch B, King MD. The variable phenotypes of KCNQ-related epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55:e99–e105. doi: 10.1111/epi.12715.
- 56 Kurian M, Korff CM, Ranza E, Bernasconi A, Lübbig A, Nangia S, Ramelli GP, Wohlrab G, Nordli DR, Bast T. Focal cortical malformations in children with early infantile epilepsy and PCDH19 mutations: Case report. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60:100–105. doi: 10.1111/dmcn.13595.
- 57 Ko A, Youn SE, Kim SH, Lee JS, Kim S, Choi JR, Kim HD, Lee ST, Kang HC. Targeted gene panel and genotype- phenotype correlation in children with developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res.* 2018;141:48–55. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2018.02.003.
- 58 Margari L, Legrottaglie AR, Vincenti A, Coppola G, Operto FF, Buttiglione M, Cassano A, Bartolomeo N, Mariggio MA. Association between SCN1A gene polymorphisms and drug resistant epilepsy in pediatric patients. *Seizure.* 2018;55:30–35. doi: 10.1016/j.seizure.2018.01.002.
- 59 Ajmi M, Boujaafar S, Zouari N, Amor D, Nasr A, Rejeb NB, Amor SB, Omezzine A, Benammou S, Bouslama A. Association between ABCB1 polymorphisms and response to first-generation antiepileptic drugs in a Tunisian epileptic population. *Int J Neurosci.* 2018;128:705–714. doi: 10.1080/00207454.2017.1412964.
- 60 Abou El Ella SS, Tawfik MA, Abo El Fotoh WMM, Soliman OAM. The genetic variant 'C588T' of GABRG2 is linked to childhood idiopathic generalized epilepsy and resistance to antiepileptic drugs. *Seizure.* 2018;60:39–43. doi: 10.1016/j.seizure.2018.06.004.
- 61 Skalski D, Wendorff J, Romanowicz H, Rysz A, Marchel A, Stasiołek M, Smolarz B. Associations between MDR1 C3435T polymorphism and drug-resistant epilepsy in the Polish population. *Acta Neurol Belg.* 2017;117:153–158. doi: 10.1007/s13760-016-0690-6.

- 62 López-García MA, Fera-Romero IA, Serrano H, Rayo-Mares D, Fagiolino P, Vázquez M, Escamilla-Núñez C, Grijalva I, Escalante-Santiago D, Orozco-Suarez S. Influence of genetic variants of CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 on antiepileptic drug metabolism in pediatric patients with refractory epilepsy. *Pharmacol Rep*. 2017;69:504–511. doi: 10.1016/j.pharep.2017.01.007.
- 63 Lv Y, Wang Z, Liu C, Cui L. Identification of a novel CACNA1A mutation in a Chinese family with autosomal recessive progressive myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2631–2636. doi: 10.2147/NDT.S145774.
- 64 Kozera-Kępnia A, Jastrzębski K, Walenczak J, Klimek A, Głabiński A. 66034T/C polymorphism of the human pregnane X receptor (hPXR) as potential risk factor for drug resistance in epilepsy-Preliminary study. *Neurol Neurochir Pol*. 2017;51:19–23. doi: 10.1016/j.pjnns.2016.10.002.
- 65 Wang J, Gao H, Bao X, Zhang Q, Li J, Wei L, Wu X, Chen Y, Yu S. SCN8A mutations in Chinese patients with early onset epileptic encephalopathy and benign infantile seizures. *BMC Med Genet*. 2017;18:104. doi: 10.1186/s12881-017-0460-1.
- 66 Parrini E, Marini C, Mei D, Galuppi A, Cellini E, Pucatti D, Chiti L, Rutigliano D, Bianchini C, Virdo S, et al. Diagnostic targeted resequencing in 349 patients with drug-resistant pediatric epilepsies identifies causative mutations in 30 different genes. *Hum Mutat*. 2017;38:216–225. doi: 10.1002/humu.23149.
- 67 Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Koike T, Yoshitomi S, Mori T, Yamaguchi T, Ikeda H, Okamoto N, et al. A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for epilepsy. *Brain Dev*. 2017;39:256–260. doi: 10.1016/j.braindev.2016.09.009.
- 68 Shen D, Hernandez CC, Shen W, Hu N, Poduri A, Shiedley B, Rotenberg A, Datta AN, Leiz S, Patzer S, et al. De novo GABRG2 mutations associated with epileptic encephalopathies. *Brain*. 2017;140:49–67. doi: 10.1093/brain/aww272.
- 69 Zhang Q, Li J, Zhao Y, Bao X, Wei L, Wang J. Gene mutation analysis of 175 Chinese patients with early-onset epileptic encephalopathy. *Clin Genet*. 2017;91:717–724. doi: 10.1111/cge.12901.
- 70 Miao P, Peng J, Chen C, Gai N, Yin F. A novel mutation in KCNB1 gene in a child with neuropsychiatric comorbidities with both intellectual disability and epilepsy and review of literature. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2017;55:115–119.
- 71 Perucca P, Scheffer IE, Harvey AS, James PA, Lunke S, Thorne N, Gaff C, Regan BM, Damiano JA, Hildebrand MS, et al. Real-world utility of whole exome sequencing with targeted gene analysis for focal epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017;131:1–8. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.02.001.
- 72 Guo M, Wang J, Qi H, Liu F, Yao L, Zhang S, Li K. Polymorphisms in the receptor for advanced glycation end products gene are associated with susceptibility to drug-resistant epilepsy. *Neurosci Lett*. 2016;619:137–141. doi: 10.1016/j.neulet.2016.01.043.
- 73 Stasiołek M, Romanowicz H, Połatyńska K, Chamielec M, Skalski D, Makowska M, Smolarz B. Association between C3435T polymorphism of MDR1 gene and the incidence of drug-resistant epilepsy in the population of Polish children. *Behav Brain Funct*. 2016;12:21. doi: 10.1186/s12993-016-0106-z
- 74 Abo El Ftooh WM, Abd El Naby SA, Habib MS, Alrefai AA, Kasemy ZA. The potential implication of SCN1A and CYP3A5 genetic variants on antiepileptic drug resistance among Egyptian epileptic children. *Seizure*. 2016;41:75–80. doi: 10.1016/j.seizure.2016.07.005.
- 75 Xue T, Lu ZN. Association between the polymorphisms in the ATP-binding cassette genes ABCB1 and ABCC2 and the risk of drug-resistant epilepsy in a Chinese Han population. *Genet Mol Res*. 2016;15 doi: 10.4238/gmr15048752.
- 76 Moen MN, Fjaer R, Hamdani EH, Laerdahl JK, Menchini RJ, Vigeland MD, Sheng Y, Undlien DE, Hassel B, Salih MA, et al. Pathogenic variants in KCTD7 perturb neuronal K⁺ fluxes and glutamine transport. *Brain*. 2016;139:3109–3120. doi: 10.1093/brain/aww244.

REFERENCES

- 1 Patel P, Moshé SL. The evolution of the concepts of seizures and epilepsy: What's in a name? *Epilepsia Open*. 2020 Jan 10;5(1):22–35. doi: 10.1002/epi4.12375. PMID: 32140641; PMCID: PMC7049807.
- 2 Hampel KG, Garcés-Sánchez M, Gómez-Ibáñez A, Palanca-Camara M, Villanueva V. Desafíos diagnósticos en epilepsia [Diagnostic challenges in epilepsy]. *Rev Neurol*. 2019 Mar 16;68(6):255–263. Spanish. doi: 10.33588/rn.6806.2018242. PMID: 30855710.
- 3 Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018 Dec;59(12):2179–2193. doi: 10.1111/epi.14596. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30426482.
- 4 McWilliam M, Al Khalili Y. Idiopathic (Genetic) Generalized Epilepsy. 2022 Nov 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 31536218.
- 5 Fisher R.S., van Emde Boas W., W. Elger C., Genton P., Lee R. et al. Epileptic seizures and epilepsy definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) // *Epilepsia*. – 2005. – V. 46. – P. 470–472
- 6 Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185–191. doi: 10.1159/000503831. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31852003.
- 7 McWilliam M, Al Khalili Y. Idiopathic (Genetic) Generalized Epilepsy. 2022 Nov 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 31536218.
- 8 Vogrig A, Gigli GL, Nilo A, Pauletto G, Valente M. Seizures, Epilepsy, and NORSE Secondary to Autoimmune Encephalitis: A Practical Guide for Clinicians. *Biomedicine*. 2022 Dec 25;11(1):44. doi: 10.3390/biomedicine11010044. PMID: 36672553; PMCID: PMC9855825.
- 9 Xu C, Gong Y, Wang Y, Chen Z. New advances in pharmacoresistant epilepsy towards precise management-from prognosis to treatments. *Pharmacol Ther*. 2022 May;233:108026. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108026. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34718071.
- 10 www.ilae.org 2023god
- 11 Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev*. (2020) 72:606–38. doi: 10.1124/pr.120.019539

- 12 Matricardi S., Farrell J., Operto F.F., Coppola G., Verratti A. What are the problems of pharmacological treatment of epilepsy in patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)? *Expopin Pharmacotere* . (2020) 21 :737-9. 10.1080/14656566.2020.1732351
- 13 Nickel S. K.K., Zaccariello M.J., Hamivka L.D., Worrell E.K. Cognitive diseases and concomitant diseases of the nervous system in childhood epilepsy. *Nat is a preparatory Neuro* . (2016) 12 : 465-76. 10.1038/ nov.2016.98
- 14 Cárdenas-Rodríguez N, Carmona-Aparicio L, Pérez-Lozano DL, Ortega-Cuellar D, Gómez-Manzo S, Ignacio-Mejía I. Genetic variations associated with pharmacoresistant epilepsy (Review). *Mol Med Rep*. 2020 Apr;21(4):1685-1701. doi: 10.3892/mmr.2020.10999. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32319641; PMCID: PMC7057824.
- 15 Mesraoua B, Brigo F, Lattanzi S, Abou-Khalil B, Al Hail H, Asadi-Pooya AA. Drug-resistant epilepsy: Definition, pathophysiology, and management. *J Neurol Sci*. 2023 Sep 15;452:120766. doi: 10.1016/j.jns.2023.120766. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37597343.
- 16 Santana-Gomez CE, Engel J Jr, Staba R. Drug-resistant epilepsy and the hypothesis of intrinsic severity: What about the high-frequency oscillations? *Epilepsia Open*. 2022 Aug;7 Suppl 1(Suppl 1):S59-S67. doi: 10.1002/epi4.12565. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34861102; PMCID: PMC9340307.
- 17 Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019 Feb 16;393(10172):689-701. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30686584.
- 18 Myers CT, Mefford HC. The genetic spread of epilepsy in the epoch genome. *Genome Med*. 2015; 7:91 . doi: 10.1186/s13073-015-0214-7.
- 19 Guzeva V.I., Guzeva V.V., Guzeva O.V. Nejepilepticheskie paroksizmal'nye rasstrojstva soznaniya u detej. *Obzor // Nauch.-praktich. zhurn. Nejrohirurgija i Nevrologija det. vozrasta*. - 2013. - № 2 (36). - S. 98-110.
- 20 Guzeva V.I., Guzeva V.V., Guzeva O.V. Perenosimost' i komplajentnost' pri antijepilepticheskoj terapii u detej // *Jepilepsija: fundamental'nye, klinicheskie i social'nye aspekty* 2013. Moskva. - S. 643-650.
- 21 Guzeva V.I., Guzeva O.V. Rezul'taty issledovanija koncentracii antijepilepticheskikh preparatov v krovi // *Trud. i red. klin. sluchai. Diagnostika i lechenie jepilepsii*. Sb. dokl. Vyp. VIII. - SPb., 2013. - S. 36-37.
- 22 Malyshev S.M., Alekseeva T.M., Hachatrjan V.A., Galagudza M.M. Patogenez farmakorezistentnoj jepilepsii. // *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. 2019. -1 №1(1). - S.79-87.
- 23 Smolarz B, Makowska M, Romanowicz H. Pharmacogenetics of Drug-Resistant Epilepsy (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 28;22(21):11696. doi: 10.3390/ijms222111696. PMID: 34769124; PMCID: PMC8584095.
- 24 Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(30):e16402. doi: 10.1097/MD.00000000000016402. PMID: 31348240; PMCID: PMC6708813.
- 25 Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. (2018) 75:279-86. 10.1001/jamaneurol.2017.3949
- 26 Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. (2011) 365:919-26. 10.1056/NEJMra1004418
- 27 Avdeev R. M., Piruzjan A. L., Sarkisova M. K. Geneticheskij polimorfizm i jetnicheskie aspekty farmakogenetiki // *Medicinskaja genetika*. 2010, t. 5. № 6, s. 11-15.
- 28 Potruch A, Khoury ST, Ilan Y. The role of chronobiology in drug-resistance epilepsy: The potential use of a variability and chronotherapy-based individualized platform for improving the response to anti-seizure drugs. // *Seizure*. 2020. - № 80. -R.201-211.
- 29 Zemljanaja A.A., Fedotchev A.I. Personalizirovannye podhody k diagnostike i lecheniju jepilepsii. // *STM*, 2018, T.10, № 3, str. 1-2.
- 30 Zobova S.N., Shnajder N.A., Dmitrenko D.V. Sluchaj farmakorezistentnoj jepilepsii na fone fokal'noj kortikal'noj displazii. // *Farmakogenetika i Farmakogenomika*. 2018. - №2. S. 50-51.
- 31 Zuev A.A., Golovtsev A.L., Pedjash N.V., Kalybaeva N.A. Vozmozhnosti hirurgicheskogo lechenija farmakorezistentnoj jepilepsii s ispol'zovaniem robot-assistirovannoj implantacii glubinyh jelektrodov dlja provedenija invazivnoj stereoelektroencefalografii. // *Nejrohirurgija*. 2020. - №22(1). - S.12-20.
- 32 Suppie A. et al. Pediatric epilepsy following neonatal seizures symptomatic of stroke // *Brain and Development*. 2016. - Vol. 38, № 1. - P. 27-31.
- 33 Tokarev A.S., Sinkin M.V., Stepanov V.N., Sinhronnaja jelektroencefalografija i funkcional'naja magnitno-rezonansnaja tomografija v predoperacionnoj podgotovke pacientov s farmakorezistentnoj jepilepsiej. *Metodologija i opyt klinicheskogo primeneniya* // *Luchevaja diagnostika i terapija*. 2018, - №(4). - S.31-38
- 34 Merve Arici., Gül Özhan. CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 gene profiles and gene susceptibility to drug response and toxicity in Turkish population. // *Saudi Pharm J*. 2017.- №25(3). - R.376-380
- 35 38. König J, Müller F, Fromm MF. Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects. *Pharmacol Rev*. (2013) 65:944-66. 10.1124/pr.113.007518
- 36 Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-resistant epilepsy: multiple hypotheses, few answers. *Front Neurol*. (2017) 8:301. 10.3389/fneur.2017.00301
- 37 Miller D.S., Bauer B., Hartz A.M.B. Modulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: Opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev*. 2008;60:196-209. doi: 10.1124/pr.107.07109.
- 38 Kortekaas R, Leenders K.L., van Oostrom J.C., Vaalburg W., Bart J., Willemsen A.T., Hendrikse N.H. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann. Neurol*. 2005;57:176-179. doi: 10.1002/ana.20369.

- 39 Rizzi M., Caccia S., Guiso G., Richichi C., Gorter J.A., Aronica E., Aliprandi M., Bagnati R., Fanelli R., D'Incalci M. Limbic seizures induce P-glycoprotein in rodent brain: Functional implications for pharmacoresistance. *J. Neurosci.* 2002;22:5833–5839. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-14-05833.2002.
- 40 Van Vliet E.A., van Schaik R., Edelbroek P.M., Voskuyl R.A., Redeker S., Aronica E., Wadman W.J., Gorter J.A. Region-specific overexpression of P-glycoprotein at the blood-brain barrier affects brain uptake of phenytoin in epileptic rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007;322:141–147. doi: 10.1124/jpet.107.121178.
- 41 Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, Dell'Isola GB, Di Cara G, Striano P, Verrotti A. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. *Front Neurol.* 2021 Jun 22;12:674483. doi: 10.3389/fneur.2021.674483. PMID: 34239494; PMCID: PMC8258148.
- 42 Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain.* (2006) 129:18–35. doi: 10.1093/brain/awh682
- 43 Fang M, Xi ZQ, Wu Y, Wang XF. A new hypothesis of drug refractory epilepsy: neural network hypothesis. *Med Hypotheses.* (2011) 76:871–6. doi: 10.1016/j.mehy.2011.02.039
- 44 Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia.* (2005) 46:858–77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.54904.x
- 45 Kwan P, Brodie MJ. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *Epilepsia.* (2005) 46: 224–35. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.31904.x
- 46 Rogawski MA. The intrinsic severity hypothesis of pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *Epilepsia.* (2013) 2:33–40. doi: 10.1111/epi.12182
- 47 Granata T, Fusco L, Matricardi S, Tozzo A, Janigro D, Nabbout R. Inflammation in pediatric epilepsies: update on clinical features and treatment options. *Epilepsy Behav.* (2021) 107959. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107959
- 48 Matricardi S, Farello G, Savasta S, Verrotti A. Understanding childhood neuroimmune diseases of the central nervous system. *Front Pediatr.* (2019) 7:511. doi: 10.3389/fped.2019.00511
- 49 Terrone G, Salamone A, Vezzani A. Inflammation and epilepsy: preclinical findings and potential clinical translation. *Curr Pharm Des.* (2017) 23:5569–76. doi: 10.2174/1381612823666170926113754
- 50 Aronika E., Bauer S., Bozzi Y., Kaleo M., Dingleidin R., Carter J. A. et al.. Neuroinflammatory targets and methods of treatment of epilepsy, confirmed in experimental models. *Epilepsy.* (2017) 58 : 27-38. doi: 10.1111/epi.13783
- 51 Kobow K and Blümcke I. Epigenetics in epilepsy. // *Neurosci Lett* 2018. - №667. - R.40–46
- 52 Trivisano M, Terracciano A, Milano T, Cappelletti S, Pietrafusa N, Bertini ES, Vigeveno F, Specchio N. Mutation of CHRNA2 in a family with benign familial infantile seizures: Potential role of nicotinic acetylcholine receptor in various phenotypes of epilepsy. *Epilepsia.* 2015;56:e53–e57. doi: 10.1111/epi.12967.
- 53 Wang MY, Liu XZ, Wang J, Wu LW. A novel mutation of the nicotinic acetylcholine receptor gene CHRNA4 in a Chinese patient with non-familial nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014;108:1927–1931. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.08.024.
- 54 Villa C, Colombo G, Meneghini S, Gotti C, Moretti M, Ferini-Strambi L, Chisci E, Giovannoni R, Becchetti A, Combi R. CHRNA2 and nocturnal frontal lobe epilepsy: Identification and characterization of a novel loss of function mutation. *Front Mol Neurosci.* 2019;12:17. doi: 10.3389/fnmol.2019.00017.
- 55 Allen NM, Mannion M, Conroy J, Lynch SA, Shahwan A, Lynch B, King MD. The variable phenotypes of KCNQ-related epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55:e99–e105. doi: 10.1111/epi.12715.
- 56 Kurian M, Korff CM, Ranza E, Bernasconi A, Lübbig A, Nangia S, Ramelli GP, Wohlrab G, Nordli DR, Bast T. Focal cortical malformations in children with early infantile epilepsy and PCDH19 mutations: Case report. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60:100–105. doi: 10.1111/dmcn.13595.
- 57 Ko A, Youn SE, Kim SH, Lee JS, Kim S, Choi JR, Kim HD, Lee ST, Kang HC. Targeted gene panel and genotype-phenotype correlation in children with developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res.* 2018;141:48–55. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2018.02.003.
- 58 Margari L, Legrottaglie AR, Vincenti A, Coppola G, Operto FF, Buttiglione M, Cassano A, Bartolomeo N, Mariggio MA. Association between SCN1A gene polymorphisms and drug resistant epilepsy in pediatric patients. *Seizure.* 2018;55:30–35. doi: 10.1016/j.seizure.2018.01.002.
- 59 Ajmi M, Boujaafar S, Zouari N, Amor D, Nasr A, Rejeb NB, Amor SB, Omezzine A, Benammou S, Bouslama A. Association between ABCB1 polymorphisms and response to first-generation antiepileptic drugs in a Tunisian epileptic population. *Int J Neurosci.* 2018;128:705–714. doi: 10.1080/00207454.2017.1412964.
- 60 Abou El Ella SS, Tawfik MA, Abo El Fotoh WMM, Soliman OAM. The genetic variant 'C588T' of GABRG2 is linked to childhood idiopathic generalized epilepsy and resistance to antiepileptic drugs. *Seizure.* 2018;60:39–43. doi: 10.1016/j.seizure.2018.06.004.
- 61 Skalski D, Wendorff J, Romanowicz H, Rysz A, Marchel A, Stasiołek M, Smolarz B. Associations between MDR1 C3435T polymorphism and drug-resistant epilepsy in the Polish population. *Acta Neurol Belg.* 2017;117:153–158. doi: 10.1007/s13760-016-0690-6.
- 62 López-García MA, Feria-Romero IA, Serrano H, Rayo-Mares D, Fagiolino P, Vázquez M, Escamilla-Núñez C, Grijalva I, Escalante-Santiago D, Orozco-Suarez S. Influence of genetic variants of CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 on antiepileptic drug metabolism in pediatric patients with refractory epilepsy. *Pharmacol Rep.* 2017;69:504–511. doi: 10.1016/j.pharep.2017.01.007.
- 63 Lv Y, Wang Z, Liu C, Cui L. Identification of a novel CACNA1A mutation in a Chinese family with autosomal recessive progressive myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:2631–2636. doi: 10.2147/NDT.S145774.
- 64 Kozera-Kepniak A, Jastrzębski K, Walenczak J, Klimek A, Głabiński A. 66034T/C polymorphism of the human pregnane X receptor (hPXR) as potential risk factor for drug resistance in epilepsy-Preliminary study. *Neurol Neurochir Pol.* 2017;51:19–23. doi: 10.1016/j.pjnns.2016.10.002.

- 65 Wang J, Gao H, Bao X, Zhang Q, Li J, Wei L, Wu X, Chen Y, Yu S. SCN8A mutations in Chinese patients with early onset epileptic encephalopathy and benign infantile seizures. BMC Med Genet. 2017;18:104. doi: 10.1186/s12881-017-0460-1.
- 66 Parrini E, Marini C, Mei D, Galuppi A, Cellini E, Pucatti D, Chiti L, Rutigliano D, Bianchini C, Virido S, et al. Diagnostic targeted resequencing in 349 patients with drug-resistant pediatric epilepsies identifies causative mutations in 30 different genes. Hum Mutat. 2017;38:216–225. doi: 10.1002/humu.23149.
- 67 Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Koike T, Yoshitomi S, Mori T, Yamaguchi T, Ikeda H, Okamoto N, et al. A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for epilepsy. Brain Dev. 2017;39:256–260. doi: 10.1016/j.braindev.2016.09.009.
- 68 Shen D, Hernandez CC, Shen W, Hu N, Poduri A, Shiedley B, Rotenberg A, Datta AN, Leiz S, Patzer S, et al. De novo GABRG2 mutations associated with epileptic encephalopathies. Brain. 2017;140:49–67. doi: 10.1093/brain/aww272.
- 69 Zhang Q, Li J, Zhao Y, Bao X, Wei L, Wang J. Gene mutation analysis of 175 Chinese patients with early-onset epileptic encephalopathy. Clin Genet. 2017;91:717–724. doi: 10.1111/cge.12901.
- 70 Miao P, Peng J, Chen C, Gai N, Yin F. A novel mutation in KCNB1 gene in a child with neuropsychiatric comorbidities with both intellectual disability and epilepsy and review of literature. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2017;55:115–119.
- 71 Perucca P, Scheffer IE, Harvey AS, James PA, Lunke S, Thorne N, Gaff C, Regan BM, Damiano JA, Hildebrand MS, et al. Real-world utility of whole exome sequencing with targeted gene analysis for focal epilepsy. Epilepsy Res. 2017;131:1–8. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.02.001.
- 72 Guo M, Wang J, Qi H, Liu F, Yao L, Zhang S, Li K. Polymorphisms in the receptor for advanced glycation end products gene are associated with susceptibility to drug-resistant epilepsy. Neurosci Lett. 2016;619:137–141. doi: 10.1016/j.neulet.2016.01.043.
- 73 Stasiołek M, Romanowicz H, Połatyńska K, Chamielec M, Skalski D, Makowska M, Smolarz B. Association between C3435T polymorphism of MDR1 gene and the incidence of drug-resistant epilepsy in the population of Polish children. Behav Brain Funct. 2016;12:21. doi: 10.1186/s12993-016-0106z
- 74 Abo El Fotoh WM, Abd El Naby SA, Habib MS, Alrefai AA, Kasemy ZA. The potential implication of SCN1A and CYP3A5 genetic variants on antiepileptic drug resistance among Egyptian epileptic children. Seizure. 2016;41:75–80. doi: 10.1016/j.seizure.2016.07.005.
- 75 Xue T, Lu ZN. Association between the polymorphisms in the ATP-binding cassette genes ABCB1 and ABCC2 and the risk of drug-resistant epilepsy in a Chinese Han population. Genet Mol Res. 2016;15 doi: 10.4238/gmr15048752.
- 77 Moen MN, Fjaer R, Hamdani EH, Laerdahl JK, Menchini RJ, Vigeland MD, Sheng Y, Undlien DE, Hassel B, Salih MA, et al. Pathogenic variants in KCTD7 perturb neuronal K⁺ fluxes and glutamine transport. Brain. 2016;139:3109–3120. doi: 10.1093/brain/aww244.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Досболова Мәлдір Құрманғалиқызы, ассистент кафедры неврологии с курсом психиатрии и наркологии НАО «Западно-Казахстанский Медицинский Университет имени Марата Оспанова» Актөбе, Казахстан

moldir_dosbolova.k@mail.ru ORCID: 0000-0002-2810-4376

Аяганов Динмухамед Нурныязович, PhD, руководитель кафедры неврологии с курсом психиатрии и наркологии НАО «Западно-Казахстанский Медицинский Университет имени Марата Оспанова» Актөбе, Казахстан

dimash.83@mail.ru ORCID: 000-002-1694-8301

Саханова Светлана Калиуллаевна, д.м.н., доцент, руководитель Научно-практического центра НАО «Западно-Казахстанский Медицинский Университет имени Марата Оспанова» Актөбе, Казахстан

ssk1968@mail.ru ORCID:0000-0001-9786-6326.

Джумашева Багила Игиликовна, к.м.н., заведующий неврологического отделения Многопрофильной областной детской больницы Актөбе, Казахстан Bagilya.d@mail.ru ORCID:0000-0002-3612-1993

Получена: 23.05.2024/ Принята: 07.08.2024/Опубликована online: 29.10.2024

УДК: 616.24:615.35

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.80.45.003](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.80.45.003)

М.М. Аденов¹, Л.Т. Ералиева², С. Ж. Бектасов¹, З.С. Бекбенбетова¹

¹Национальный научный центр фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан¹

²Национальная академия наук при Президенте Республики Казахстан

ВЛИЯНИЕ СУБЛИМИРОВАННОГО КОБЫЛЬЕГО МОЛОКА (БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ NEOSAUMAL) НА ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА

Резюме: В работе показано влияние применения сублимированного кобыльего молока (биологической активной добавки NEOSaumal) в комплексной терапии туберкулезной инфекции у взрослых и у детей. Использование биологической активной добавки NEOSaumal у детей и взрослых обеспечивает возрастание клинической эффективности проводимой терапии, изменяет клиническое течение туберкулезной инфекции, улучшает лабораторные показатели крови (общий анализ крови, биохимический анализ крови). С использованием анализа парных выборок корреляции были оценены связи между уровнями различных биомаркеров до и после лечения. Выявлены значительные положительные корреляции для аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($r = 0.817$, $p < 0.001$) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) ($r = 0.929$, $p < 0.001$), указывающие на существенные изменения этих ферментов печени после лечения. Общий билирубин показал умеренную положительную корреляцию ($r = 0.653$, $p = 0.021$), а уровень глюкозы - умеренную отрицательную корреляцию ($r = -0.612$, $p = 0.034$), что свидетельствует о снижении глюкозы после лечения. Кроме того, были выявлены сильные положительные корреляции для общего белка ($r = 0.808$, $p < 0.001$) и мочевины ($r = 0.723$, $p = 0.008$). Статистически значимых корреляций для креатинина, альбумина, калия и кальция не обнаружено. Полученные результаты демонстрируют, что NEOSaumal существенно влияет на несколько ключевых биохимических показателей крови у детей и взрослых. Дополнительные исследования требуются для выяснения причинно-следственных механизмов этих изменений и дальнейшей валидации терапевтического эффекта NEOSaumal.

Ключевые слова: туберкулезная инфекция, заболеваемость, лечение, дисбактериоз, дети, взрослые.

М.М. Аденов¹, Л.Т. Ералиева², С. Ж. Бектасов¹, З.С. Бекбенбетова¹

¹Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің фтизиопульмонология Ұлттық ғылыми орталығы

²Қазақстан Республикасы Президентінің жанындағы Ұлттық Ғылым академиясы

СУБЛИМИРОВАННОЕ КОБЫЛЬЕ МОЛОКО (БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНАЯ ДОБАВКА NEOSAUMAL) ВЛИЯЕТ НА ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА

Түйін: Жұмыста ересектер мен балалардағы туберкулез инфекциясының кешенді терапиясында сублимированное кобылье молоко (NEOSaumal биологиялық белсенді қоспасы) қолданудың әсері көрсетілген. NEOSaumal биологиялық белсенді қоспасын қолдану жүргізілетін терапияның клиникалық тиімділігінің артуын қамтамасыз етеді, туберкулез инфекциясының клиникалық ағымын өзгертеді, зертханалық көрсеткіштерді жақсартады (жалпы және биохимиялық қан талдаулары). Жұптық үлгілерді талдауды пайдалана отырып, корреляциялар емдеуге дейінгі және кейінгі әртүрлі биомаркерлер деңгейлері арасындағы байланыстарды бағалады. Аланинаминотрансфераза (АЛТ) ($r = 0.817$, $p < 0.001$) және аспартатаминотрансфераза (АСТ) ($r = 0.929$, $p < 0.001$) үшін айтарлықтай оң корреляциялар анықталды, бұл емдеуден кейін бауыр ферменттерінің айтарлықтай өзгеруін көрсетеді. Жалпы билирубин орташа оң корреляцияны көрсетті ($r = 0.653$, $p = 0.021$), ал глюкоза деңгейі орташа теріс корреляцияны көрсетті ($r = -0.612$, $p = 0.034$), бұл емдеуден кейін глюкозаның төмендеуін білдіреді. Сонымен қатар, жалпы ақуыз ($r = 0.808$, $p < 0.001$) және несепнәр ($r = 0.723$, $p = 0.008$) үшін күшті оң корреляциялар анықталды. Креатинин, альбумин, калий және кальций үшін статистикалық маңызды корреляциялар табылған жоқ. Нәтижелер NEOSaumal балалардағы және ересектерде қанның бірнеше негізгі биохимиялық көрсеткіштеріне айтарлықтай әсер ететінін көрсетеді. Осы өзгерістердің себеп-салдарлық механизмдерін анықтау және NEOSaumal терапиялық әсерін одан әрі тексеру үшін қосымша зерттеулер қажет.

Түйінді сөздер: туберкулез инфекциясы, ауру, емдеу, дисбактериоз, балалар, ересектер, қанның зертханалық зерттеулер.

Malik M. Adenov¹, Lyazzat T. Yeraliyeva², Sagit Zh. Bektassov¹, Zere S. Bekbenbetova¹

¹National Scientific Center for Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

²National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan

THE INFLUENCE OF FREEZE-DRIED MARE'S MILK (BIOLOGICALLY ACTIVE SUPPLEMENT NEOSAUMAL) ON THE COURSE AND OUTCOMES OF TUBERCULOSIS

Resume: The study demonstrates the effect of using freeze-dried mare's milk (biologically active supplement NEOSaumal) in the complex therapy of tuberculosis infection in adults and children. The use of the NEOSaumal supplement in children and adults increases the clinical effectiveness of the ongoing therapy, alters the clinical course of tuberculosis infection, and improves blood laboratory parameters (complete blood count, biochemical blood analysis). Using paired sample correlation analysis, relationships between various biomarker levels before and after treatment were assessed. Significant positive correlations were found for alanine aminotransferase (ALT) ($r = 0.817$, $p < 0.001$) and aspartate aminotransferase (AST) ($r = 0.929$, $p < 0.001$), indicating substantial changes in these liver enzymes after treatment. Total bilirubin showed a moderate positive correlation ($r =$

0.653, $p = 0.021$), and glucose levels showed a moderate negative correlation ($r = -0.612$, $p = 0.034$), indicating a decrease in glucose after treatment. In addition, strong positive correlations were identified for total protein ($r = 0.808$, $p < 0.001$) and urea ($r = 0.723$, $p = 0.008$). No statistically significant correlations were found for creatinine, albumin, potassium, and calcium. The results demonstrate that NEOSaunal significantly affects several key biochemical blood indicators in children and adults. Further research is required to clarify the causal mechanisms of these changes and to further validate the therapeutic effect of NEOSaunal.

Keywords: tuberculosis infection, morbidity, treatment, dysbiosis, children, adults, blood testing.

Введение

В Республике Казахстан туберкулез продолжает представлять собой значительную проблему здравоохранения, но следует отметить, что в последние годы наблюдается стабильная положительная динамика в борьбе с этим заболеванием [1,2]. За последние пять лет заболеваемость туберкулезом сократилась с 48,2 случаев на 100 тысяч населения в 2018 году до 36,5 случаев в 2022 году [3]. Смертность также снизилась с 2,4 до 1,4 на 100 тысяч населения [3].

Эффективность лечения больных туберкулезом в Казахстане является одной из самых высоких в мире; среди впервые диагностированных больных с чувствительным к препаратам туберкулезом процент выздоровления составил 85,9% в 2021 году [4].

Несмотря на то, что применение противотуберкулезных препаратов эффективно, у пациентов часто возникают побочные эффекты, такие как потеря аппетита, тошнота, диспептические расстройства в виде рвоты и диареи, а также аллергические реакции. Кроме того, противотуберкулезные препараты могут вызывать изменения в гематологических показателях, такие как снижение уровня эритроцитов и гемоглобина, а также влиять на биохимические параметры, проявляющиеся в повышении уровня печеночных ферментов в крови.

В связи с этим возникает необходимость рассмотрения возможности применения натуральных биологически активных добавок, направленных на смягчение побочных эффектов противотуберкулезной терапии, восстановление организма и улучшение качества жизни пациентов. Существует ряд натуральных биологических продуктов, таких как витамины, кобылье молоко, пробиотики и продукты из меда [5].

Химический состав кобыльего молока отличается от человеческого и коровьего молока. Кобылье молоко является основным и единственным источником питания для жеребенка в течение первых 2-3 месяцев после рождения, и его состав влияет на рост и развитие молодняка лошади. Содержание белка, макро- и микроэлементов в кобыльем молоке зависит от стадии лактации, возраста кобылы и состава рациона кормления.

Кобылье молоко характеризуется высоким содержанием воды и низкой калорийностью. Кобылье молоко содержит меньше жира и минеральных солей по сравнению с коровьим молоком.

Жир в кобыльем молоке состоит главным образом из среднецепочечных жирных кислот, в отличие от человеческого молока, богатого длинноцепочечными жирными кислотами, и коровьего молока, богатого короткоцепочечными жирными кислотами. Кроме того, состав фосфолипидов в кобыльем молоке отличается от состава человеческого и коровьего молока. В кобыльем молоке фосфолипиды представлены в меньшем количестве и имеют другую структурную композицию. Также кобылье молоко содержит меньше холестерина по сравнению с человеческим и коровьим молоком.

Липиды кобыльего молока содержат меньшее количество триглицеридов (81,1%) по сравнению с человеческим молоком (98%) и коровьим молоком (97%). Наличие пальмитиновой кислоты как в кобыльем, так и в человеческом молоке, вероятно, благоприятно влияет на усвоение липидов. Кобылье молоко также содержит значительное количество свободных жирных кислот, в то время как их присутствие в коровьем молоке наблюдается лишь в следовых количествах.

Богатое содержание сывороточного белка и экзогенных аминокислот в кобыльем молоке делает его более питательным источником для человека по сравнению с коровьим молоком [6-8]. Ряд компонентов кобыльего молока, таких как иммуноглобулины, лактоферрин, лактальбумин, гликопептиды и другие, играют важную роль в формировании специфических клеток иммунитета. Например, лактоферрин обладает иммуномодулирующим действием и поддерживает функционирование клеток иммунитета, таких как лейкоциты и макрофаги, что повышает уровень защиты организма и помогает предотвращать инфекции [7].

Кобылье молоко также содержит больше сывороточных белков (0,83%), что способствует наличию большего количества функциональных веществ, гормонов, иммуноглобулинов и азотистых соединений, проявляющих бактерицидную активность, например, лизоцима и лактоферрина. Кроме того, кобылье молоко содержит такие ферменты, как липаза, плазмин, дегидрогеназа, аминотрансфераза [10]. Кобылье молоко богато лактозой, что делает его основным источником углеводов для людей, не страдающих от непереносимости лактозы. В редких случаях могут возникать побочные эффекты, связанные с непереносимостью отдельных компонентов кобыльего молока (саумала), такие как диарея, что может быть вызвано индивидуальной непереносимостью лактозы [10]. Кобылье молоко также является источником многих витаминов — D, D3, E, K2, C, B1, B2, B3 (ниацин), B6, B12, а также таких витаминов, как никотиновая (B3), пантотеновая (B5) и фолиевая кислоты. [11,12].

Для получения сухого молока NEOSaunal используется свежее сборное кобылье молоко Крестьянского хозяйства "Култай Ата" из села Кемертоган, Карасайского района Алматинской области. Это хозяйство обладает породистыми лошадьми джэбэ (джебе, джабе), которые являются одной из древних пород казахских лошадей. Для ферментации кобыльего молока в качестве закваски используются чистые культуры молочнокислых бактерий (болгарские палочки) и молочных дрожжей типа *Torula*, препараты которых получают в Российском НИИ молочной промышленности.

Целью нашего исследования было оценить влияние сублимированного кобыльего молока, представленного в виде биологически активной добавки NEOSaunal, на ход и результаты лечения туберкулеза у взрослых и детей.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Национального научного центра фтизиопульмонологии Республики Казахстан в 2022-2023 годах. В исследование были включены 21 ребенок и 77 взрослых пациентов с туберкулезом. В качестве дополнительного лечения применялся биологически активный добавок (БАД) NEOSaumal.

Характеристика пациентов

Детские пациенты:

- Возраст: от 5 до 17 лет.
- Дети от 5 до 17 лет с туберкулезом получали саумал. Из них 15 детей имели легочные формы туберкулеза: инфильтративный туберкулез легких (13 детей) и первичный туберкулезный комплекс (2 ребенка). Внелегочные формы туберкулеза диагностированы у 5 детей: туберкулез периферических лимфатических узлов (2 ребенка), туберкулез костей (1 ребенок) и туберкулез глаз (2 ребенка).

Взрослые пациенты:

- Возраст: от 18 до 65 лет.
- Все 77 взрослых пациентов имели диагноз инфильтративного туберкулеза легких МБТ(-). Они получали лечение в режиме длительного режима лечения (ДРЛ) с использованием следующих препаратов: бедаквилин (400 мг), линезолид (600 мг), клофазимин (100 мг), левофлоксацин (1000 мг), циклосерин (750 мг). Многие взрослые пациенты имели сопутствующие хронические заболевания, такие как сахарный диабет, гипертония и хронические заболевания легких.

Обследование пациентов

Все пациенты получали БАД в течение 5 месяцев. После получения информированного согласия проводилось обследование пациентов с применением общепринятой методики и заполнением специально разработанной карты, содержащей данные о жалобах, анамнезе, а также субъективных и объективных показателях состояния. Все пациенты прошли стандартные лабораторные исследования, включая общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови.

Результаты

- **Результаты лабораторных анализов после приема NEOSaumal у пациентов детского возраста (биохимический анализ крови)**

Таблица 1 - Корреляции парных выборок

		Корреляция	Значимость	
			Односторонний p-value	Двусторонний p-value
1	АЛТ	.817	<.001	.001
2	АСТ	.929	<.001	<.001
3	Общий билирубин	.653	.011	.021
4	Глюкоза	-.612	.017	.034
5	Общий белок	.808	<.001	.001
6	Мочевина	.723	.004	.008
7	Креатинин	.034	.458	.916
8	Альбумин	.485	.055	.110
9	Калий	.235	.120	.532
10	Кальций	.125	.349	.699

В данном анализе была использована методика корреляции для парных выборок с целью изучения взаимосвязей между переменными, измеренными до и после лечения БАД NEOSaumal на одних и тех же 12 пациентах или объектах. Для количественной оценки силы и направления линейной связи между каждой парой переменных был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона, принимающий значения от -1 до 1. Коэффициенты корреляции, приближающиеся к -1, указывают на сильную отрицательную связь, тогда как значения, близкие к 1, свидетельствуют о сильной положительной связи, а значения около 0 предполагают отсутствие корреляции.

Результаты показали наличие нескольких статистически значимых корреляций. Была обнаружена сильная положительная корреляция ($r = 0,817$, $p < 0,001$) между уровнем АЛТ до лечения и после, что указывает на существенную линейную взаимосвязь между этими переменными. Еще более сильная положительная корреляция ($r = 0,929$, $p < 0,001$) была выявлена между уровнем АСТ до лечения и после, предполагающая высокую степень линейной ассоциации. Кроме того, была обнаружена умеренная положительная корреляция ($r = 0,653$, $p = 0,021$) между общим билирубином до и после лечения БАД NEOSaumal.

Интересно, что между уровнем глюкозы до лечения после лечения БАД NEOSaumal была идентифицирована умеренная отрицательная корреляция ($r = -0,612$, $p = 0,034$), свидетельствующая об обратной взаимосвязи между этими двумя переменными. Более того, были выявлены сильные положительные корреляции между общим белком до и после лечения БАД NEOSaumal ($r = 0,808$, $p = 0,001$), а также между мочевиной ($r = 0,723$, $p = 0,008$).

Следует отметить, что для оставшихся пар переменных, а именно креатинина, альбумина, калия и кальция до и после лечения БАД NEOSaumal, статистически значимые корреляции на основании предоставленной информации обнаружены не были.

Хотя корреляции могут указывать на взаимосвязи между переменными, важно помнить, что корреляция не обязательно предполагает причинно-следственную связь. Для установления причинно-следственных связей между изменениями в исследуемых переменных и лечением БАД NEOSaumal могут потребоваться дополнительные анализы или экспериментальные конструкции.

- **Результаты лабораторных анализов после приема NEOSaumal у пациентов детского возраста (общий анализ крови)**

Таблица 2 - Корреляции парных выборок

Параметр	Корреляция	Односторонний p-value	Двусторонний p-value
HB (гемоглобин)	0.844	<0.001	<0.001
RBC (эритроциты)	0.639	0.003	0.006
WBC (лейкоциты)	0.339	0.092	0.184
PLT (тромбоциты)	0.485	0.024	0.048
Lymph (лимфоциты)	0.628	0.003	0.007
ESR (СОЭ)	0.551	0.011	0.022

Наблюдается очень сильная положительная корреляция между изменениями уровня гемоглобина до и после приема NEOSaunal (корреляция = 0.844), что является статистически значимым результатом ($p < 0.001$ для одностороннего и двустороннего теста). Также существует сильная положительная корреляция между изменениями уровня эритроцитов до и после приема NEOSaunal (корреляция = 0.639), что также является статистически значимым результатом ($p = 0.003$ для одностороннего теста, $p = 0.006$ для двустороннего теста).

Наблюдается слабая положительная корреляция между изменениями уровня лейкоцитов до и после приема (корреляция = 0.339), которая не является статистически значимой ($p = 0.092$ для одностороннего теста, $p = 0.184$ для двустороннего теста). Умеренная положительная корреляция между изменениями уровня тромбоцитов до и после приема NEOSaunal (корреляция = 0.485) является статистически значимой ($p = 0.024$ для одностороннего теста, $p = 0.048$ для двустороннего теста), хотя и приближается к порогу значимости.

Существует сильная положительная корреляция между изменениями уровня лимфоцитов до и после приема (корреляция = 0.628), что является статистически значимым результатом ($p = 0.003$ для одностороннего теста, $p = 0.007$ для двустороннего теста). Умеренная положительная корреляция между изменениями уровня СОЭ до и после приема NEOSaunal (корреляция = 0.551) также является статистически значимой ($p = 0.011$ для одностороннего теста, $p = 0.022$ для двустороннего теста).

Проведенный анализ показывает, что для большинства параметров крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лимфоциты и СОЭ) наблюдаются значительные изменения после лечения, что свидетельствует о положительном влиянии NEOSaunal. Исключением являются лейкоциты, где изменения не являются статистически значимыми. Таким образом, результаты исследования подтверждают значимость лечения, о чем свидетельствуют достоверные изменения большинства исследуемых показателей крови у детей.

Результаты лабораторных анализов после приема NEOSaunal у взрослых пациентов

В этом разделе представлены результаты парного t-теста, который используется для сравнения средних значений двух связанных выборок среди взрослых. Для пары АЛТ до и после приема NEOSaunal значимость (двустороннее p) меньше 0,001, что указывает на статистически значимое различие между средними значениями АЛТ до и после вмешательства на уровне значимости 0,05 (таблица 3).

Таблица 3 - Корреляции парных выборок (АЛТ)

		95% доверительный интервал разницы	t-критерий	df	Значимость	
					Односторонний p-value	Односторонний p-value
1	АЛТ	21.990	20.156	76	<.001	<.001

Таблица 4 - Корреляции парных выборок (гемоглобин)

		95% доверительный интервал разницы	t-критерий	df	Значимость	
					Односторонний p-value	Односторонний p-value
1	Гемоглобин	-26.779	-21.544	76	<.001	<.001

Крайне низкое значение двустороннего p , меньшее 0,001, свидетельствует о статистически значимом различии между средними уровнями гемоглобина до и после терапии БАД NEOSaunal на уровне значимости 0,05 (таблица 4).

У взрослых пациентов, в отличие от пациентов детского возраста, влияние БАД NEOSaunal на биохимические и гематологические показатели было менее значимым, что возможно связано с наличием хронических заболеваний, различным уровнем метаболизма и необходимостью более длительного приема NEOSaunal.

Выводы

Исследование показало значимое влияние БАД NEOSaunal на биохимические и гематологические показатели крови у детей.

Анализ данных выявил сильную положительную корреляцию между уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) до и после лечения ($r = 0.817$, $p < 0.001$), что свидетельствует о значительных изменениях этого показателя под воздействием БАД. Аналогично, очень сильная положительная корреляция была обнаружена для аспартатаминотрансферазы (АСТ) ($r = 0.929$, $p < 0.001$), что также указывает на существенные изменения уровня АСТ после лечения.

Уровень общего билирубина продемонстрировал умеренную положительную корреляцию ($r = 0.653$, $p = 0.021$), что подтверждает наличие изменений в этом показателе под воздействием NEOSaunal. А также, уровень глюкозы показал умеренную отрицательную корреляцию ($r = -0.612$, $p = 0.034$), что свидетельствует о снижении уровня глюкозы после приема БАД.

Дополнительно были выявлены сильные положительные корреляции для общего белка ($r = 0.808$, $p < 0.001$) и мочевины ($r = 0.723$, $p = 0.008$), что подтверждает значительные изменения этих показателей после лечения БАД NEOSaunal. Однако корреляции для таких показателей, как креатинин, альбумин, калий и кальций, не были статистически значимыми, что указывает на отсутствие существенных изменений в этих параметрах.

Проведенный анализ гематологических параметров у больных детей показывает, что для большинства показателей крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лимфоциты и СОЭ) наблюдаются также значительные изменения после лечения, что свидетельствует о положительном влиянии NEOSaunal.

В целом, полученные результаты демонстрируют, что NEOSaunal оказывает значительное влияние на определенные показатели общего анализа и биохимии крови у детей, чем у взрослых пациентов.

Для установления причинно-следственных связей между приемом БАД и изменениями в лабораторных показателях могут потребоваться дальнейшие исследования и дополнительные экспериментальные данные.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Pietrzak-Fiećko, Renata, Ryszard Tomczyński, and Stefan S. Smoczyński. "Effect of lactation period on the fatty acid composition in mares' milk from different breeds." *Archives Animal Breeding* 56.1 (2013): 335-343.
- 2 Potočník, Klemen, et al. "Mare's milk: composition and protein fraction in comparison with different milk species." *Mljekarstvo: časopis za unaprjeđenje proizvodnje i prerade mlijeka* 61.2 (2011): 107-113.
- 3 Статистический сборник "Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения". Доступ: https://nrchd.kz/index.php/ru/?option=com_content&view=article&id=973
- 4 Pecka E, Dobrzański Z, Zachwieja A, Szulc T, Czyż K. Studies of composition and major protein level in milk and colostrum of mares. *Anim Sci J*. 2012 Feb;83(2):162-8. doi: 10.1111/j.1740-0929.2011.00930.x. Epub 2011 Jul 26. PMID: 22339698.
- 5 Sarsekova, F., A. Saparbekova, and L. Mamaeva. "Biochemical and microbiological bases of koumiss production with the introduction of highly active ferment." *Issledovaniya, Resultaty* 3 (2013): 68-74.
- 6 Naert, Lien, et al. "Assessing heterogeneity of the composition of mare's milk in Flanders." *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 82.1 (2013).
- 7 Pieszka, Magdalena, et al. "Is mare milk an appropriate food for people?—a review." *Annals of Animal Science* 16.1 (2016): 33-51.
- 8 Musaev A, Sadykova S, Anambayeva A, Saizhanova M, Balkanay G, Kolbaev M. Mare's Milk: Composition, Properties, and Application in Medicine. *Arch Razi Inst*. 2021 Oct 31;76(4):1125-1135. doi: 10.22092/ari.2021.355834.1725. PMID: 35096348; PMCID: PMC8790991.
- 9 Kocyigit, Emine, Ruslan Abdurakhmanov, and Burhan Fatih Kocyigit. "Potential role of camel, mare milk, and their products in inflammatory rheumatic diseases." *Rheumatology International* (2024): 1-10.
- 10 Cais-Sokolińska, Dorota, Joanna Teichert, and Jolanta Gawalek. "Foaming and Other Functional Properties of Freeze-Dried Mare's Milk." *Foods* 12.11 (2023): 2274.
- 11 Oleinikova, Yelena, et al. "Metagenetic analysis of the bacterial diversity of Kazakh koumiss and assessment of its anti-Candida albicans activity." *World Journal of Microbiology and Biotechnology* 40.3 (2024): 1-15.
- 12 Indershiyev, Vildan, et al. "Application of camel and mare milk in medical practice." *Caspian Journal of Environmental Sciences* (2024): 1-7.

REFERENCES

- 1 Pietrzak-Fiećko, Renata, Ryszard Tomczyński, and Stefan S. Smoczyński. "Effect of lactation period on the fatty acid composition in mares' milk from different breeds." **Archives Animal Breeding** 56.1 (2013): 335-343.
- 2 Potočník, Klemen, et al. "Mare's milk: composition and protein fraction in comparison with different milk species." **Mljekarstvo: časopis za unaprjeđenje proizvodnje i prerade mlijeka** 61.2 (2011): 107-113.
- 3 Statisticheskiy sbornik "Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsiy zdравookhraneniya". Dostup: [nrchd.kz](https://nrchd.kz/index.php/ru/?option=com_content&view=article&id=973)
- 4 Pecka, E., Dobrzański, Z., Zachwieja, A., Szulc, T., and Czyż, K. "Studies of composition and major protein level in milk and colostrum of mares." **Animal Science Journal** 83.2 (2012): 162-168. doi: 10.1111/j.1740-0929.2011.00930.x.
- 5 Sarsekova, F., A. Saparbekova, and L. Mamaeva. "Biochemical and microbiological bases of koumiss production with the introduction of highly active ferment." **Issledovaniya, Resultaty** 3 (2013): 68-74.
- 6 Naert, Lien, et al. "Assessing heterogeneity of the composition of mare's milk in Flanders." **Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift** 82.1 (2013).
- 7 Pieszka, Magdalena, et al. "Is mare milk an appropriate food for people?—a review." **Annals of Animal Science** 16.1 (2016): 33-51.
- 8 Musaev, A., Sadykova, S., Anambayeva, A., Saizhanova, M., Balkanay, G., and Kolbaev, M. "Mare's Milk: Composition, Properties, and Application in Medicine." **Archives of Razi Institute** 76.4 (2021): 1125-1135. doi: 10.22092/ari.2021.355834.1725.
- 9 Kocyigit, Emine, Ruslan Abdurakhmanov, and Burhan Fatih Kocyigit. "Potential role of camel, mare milk, and their products in inflammatory rheumatic diseases." **Rheumatology International** (2024): 1-10.

- 10 Cais-Sokolińska, Dorota, Joanna Teichert, and Jolanta Gawalek. "Foaming and Other Functional Properties of Freeze-Dried Mare's Milk." **Foods** 12.11 (2023): 2274.
- 11 Oleinikova, Yelena, et al. "Metagenetic analysis of the bacterial diversity of Kazakh koumiss and assessment of its anti-Candida albicans activity." **World Journal of Microbiology and Biotechnology** 40.3 (2024): 1-15.
- 12 Indershiyev, Vildan, et al. "Application of camel and mare milk in medical practice." **Caspian Journal of Environmental Sciences** (2024): 1-7.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

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

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

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

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

Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

- 1) Аденов М.М. - к.м.н., директор Национального научного центра фтизиопульмонологии Республики Казахстан, адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, 050010, ул. Бекхожина 5. +7(727) 241 12 43. Адрес электронной почты - malikadenov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0994-2569
- 2) Ералиева Л.Т. – д.м.н., профессор, вице-президент Национальной академии наук Республики Казахстан, адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, 050010, ул. Шевченко, 28. +7(727) 272 55 61. Адрес электронной почты – leralieva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0892-166X
- 3) Бектасов С.Ж. - магистр медицинских наук, руководитель отделения лечения легочного туберкулёза с лекарственной устойчивостью №1 Национального научного центра фтизиопульмонологии Республики Казахстан, адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, 050010, ул. Бекхожина 5. +77025977241. Адрес электронной почты: sagit_bektasov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8096-8497
- 4) Бекбенбетова З.С. - врач фтизиопедиатр, адрес Республика Казахстан, г. Алматы, 050010, ул. Бекхожина, 5. +7(727) 241-11-75. Адрес электронной почты - zere_0707@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9936-8830

Г.О. Есимханова¹, Д.А. Баешева¹, Г.Д. Жумагалиева¹, Б.Р. Турдалина¹,
А.Ш. Каипова¹, А.Ж. Сейдуллаева¹, А.Е. Отарбаева¹

¹НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТА И ТЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ОТЯГОЩЕННЫМ ПРЕМОРБИДНЫМ ФОНОМ

Резюме: В данной статье изучены особенности клинического течения тяжелых острых респираторных инфекций у детей с преморбидным фоном в зависимости от этиологического агента. Проведен ретро- и проспективный анализ клинического течения 681 пациента с тяжелой острой респираторной инфекцией (ТОРИ), госпитализированных в ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская детская больница №3» г. Астана. Изучены клинико-лабораторные проявления у 411 детей с этиологически расшифрованными ТОРИ. Этиологическую верификацию возбудителей гриппа и ОРВИ проводили методом ПЦР. Определена частота встречаемости различных возбудителей тяжелого течения гриппа и ОРВИ у детей с преморбидным фоном. ТОРИ регистрировалась часто в 2,3 раза у младенцев первого года жизни с отягощенным преморбидным фоном с негладким течением с развитием осложнений в ранние периоды заболевания: в 85,7% до 98,4% случаев. При гриппе в основной группе детей пневмония как осложнение отмечалась в 1,7 раз чаще в сравнении с группой контроля, бронхообструктивный синдром в 3 раза выше. При этом среднее значение сатурации у больных составило 92 в основной группе, что было достоверно статистически значимо в сравнении с группой без фоновой патологии ($p < 0.001$). В группе ОРВИ негриппозной этиологии пациенты поступали с пневмонией в 40,1% случаев с явлениями гипоксемии, дыхательная недостаточность за счет развития БОС развивалась в 38% случаев. В данной работе выявлена взаимосвязь факторов преморбидного фона на течение и исход ТОРИ в зависимости от инфекционного агента.

Ключевые слова: Тяжелая острая респираторная инфекция, преморбидный фон, грипп, дети.

Г.О. Есимханова¹, Д.А. Баешева¹, Г.Д. Жумагалиева¹, Б.Р. Турдалина¹,
А.Ш. Каипова¹, А.Ж. Сейдуллаева¹, А.Е. Отарбаева¹

¹ "Астана медицина университеті" КеАҚ, Астана, Қазақстан

ҚОЛАЙСЫЗ ПРЕМОРБИДТІ ФОНЫ БАР БАЛАЛАРДАҒЫ ЭТИОЛОГИЯЛЫҚ АГЕНТ ПЕН АУЫР ЖІТІ РЕСПИРАТОРЛЫҚ ИНФЕКЦИЯЛАР АҒЫМЫНЫҢ ӨЗАРА БАЙЛАНЫСЫ

Түйін: Бұл мақалада қолайсыз преморбидті фоны бар балалардағы ауыр жедел респираторлық инфекциялардың этиологиясына байланысты клиникалық ағымының ерекшеліктері зерттелген. Астана қаласындағы ШЖҚ "№3 көпбейінді қалалық балалар ауруханасы" МКК-на ауыр жедел респираторлық инфекциямен жатқызылған (АЖРИ) 681 науқастың клиникалық ағымына ретро-және проспективті талдау жасалды. Этиологиясы анықталған АЖРИ-сы бар 411 науқаста клиникалық-зертханалық көріністері зерттелді. Тұмау мен жедел респираторлы вирустық инфекция (ЖРВИ) қоздырғышының этиологиясын анықтау ПТР әдісімен жүргізілді. Преморбидті фоны бар балаларда ауыр ағымды тұмау мен ЖРВИ-ның түрлі қоздырғыштарының кездесу жиілігі анықталды. Қолайсыз преморбидті фоны бар бір жасқа дейінгі балаларда АЖРИ-сы аурудың ерте кезеңінде асқынулардың дамуымен сипатталатын қолайсыз ағымымен 85,7%-дан 98,4% - на дейін 2,3 есе жиі тіркелді. Тұмау ауруы анықталған балалардың негізгі тобында асқыну ретінде пневмония бақылау тобымен салыстырғанда 1,7 есе жиі байқалды, бронхо-обструктивті синдром 3 есе жоғары. Бұл ретте пациенттердегі сатурацияның орташа мәні негізгі топта 92 болды, бұл бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық маңызды болды ($p < 0,001$). Этиологиясы тұмау емес ЖРВИ тобында балалар гипоксемия өзгерістері бар пневмониямен 40,1% жағдайда анықталған, бронхообструктивті синдромның дамуына байланысты тыныс алу жеткіліксіздігі 38% жағдайда дамыды. АЖРИ ағымы мен нәтижесіне қолайсыз преморбидті фонның болуы инфекциялық агенттің түріне байланысты кері әсері ететіні анықталды.

Түйінді сөздер: ауыр жедел респираторлық инфекция, қолайсыз преморбидті фон, тұмау, балалар.

G.O. Yessimkhanova¹, D.A. Baesheva¹, G.D. Zhumagalieva¹, B.R. Turdalina¹,
A.S. Kaipova¹, A. Zh. Seidullaeva¹, A. E. Otarbaeva¹

¹Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

THE LINK BETWEEN ETIOLOGICAL AGENT AND COURSE OF SEVERE ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN WITH PREMORBID BACKGROUND

Resume: The features of clinical course of severe acute respiratory infections in children with premorbid background depending on the etiological agent are studied in this article. Retro- and prospective analysis of the clinical course of 681 patients with severe acute respiratory infection (SARI), which were hospitalized in the "Multidisciplinary Children's City Hospital #3" in Astana was carried out. Clinical and laboratory symptoms of 411 children with etiologically decrypted SARI were studied. Etiological verification of influenza and ARVI pathogens was carried out by PCR. The incidence of various pathogens of severe influenza and acute respiratory viral infections in children with premorbid background was determined. SARI was registered frequently in 2.3 times in kids up to a year with a premorbid background with the development of complications in the early periods of the disease: from 85.7 to 98.4% of cases. In influenza in the main group of children

pneumonia as a complication was noted 1.7 times more often in comparison with the control group, bronchoobstructive syndrome was 3 times higher. At the same time, the mean value of saturation in patients was 92 in the main group, which was statistically significant in comparison with the control group ($p < 0.001$). In ARVI group of non-influenza etiology children were admitted with pneumonia in up to 40.1% of cases with phenomena of hypoxaemia, respiratory failure due to the development of bronchial obstructive syndrome developed up to 38%. In this paper, the relationship of premorbid background factors on the course and outcome of SARI depending on the infectious agent was found.

Key words: Severe acute respiratory infection, premorbid background, influenza, children.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп актуальная проблема из-за широкой распространенности среди детского населения. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), грипп, ОРВИ и связанные с ними осложнения занимают лидирующее положение в структуре заболеваемости и летальности среди детей раннего возраста. Ежегодно регистрируется около 1 миллиарда случаев сезонного гриппа, в том числе 3–5 миллионов случаев тяжелой формы заболевания. Ежегодно от респираторных патологий, вызванных вирусами гриппа, умирает от 290 000 до 650 000 человек [1]. В 2018 году во всем мире среди детей в возрасте до 5 лет, было зарегистрировано 109,5 миллионов случаев заболевания вирусом гриппа, около 10 миллионов случаев гриппозно-вирусной ОРВИ, из них 870 000 госпитализаций. Констатировано 15 000 случаев смертей от гриппа и около 35 000 случаев общей смертности от гриппозно-вирусной инфекции [2]. В 2019 году во всем мире острые респираторные инфекции привели к 740 000 смертей среди детей в возрасте до пяти лет [3]. Только на инфекции, вызванные вирусами гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальным вирусом и риновирусом человека, приходится около 35–87% случаев ОРВИ у детей [4].

По данным ВОЗ, повышенный риск развития неблагоприятных исходов при тяжелых острых респираторных инфекциях (ТОРИ) имеют пациенты с отягощенным преморбидным фоном и сопутствующими патологиями. У данной категории пациентов начало заболевания может характеризоваться умеренными клиническими проявлениями, но с риском дальнейшего быстрого ухудшения течения заболевания. Раннее распознавание угрозы неотложного состояния у пациентов позволяет рационально оптимизировать лечение и перевести в специализированный стационар или отделение интенсивной терапии. Следовательно, данная группа больных должна быть своевременно госпитализирована в стационар для мониторингирования состояния [5].

В Республике Казахстан в структуре детской заболеваемости инфекции верхних и нижних дыхательных путей занимают лидирующее место. В категории от 0 до 14 лет доля болезней органов дыхания в 2018–2020 гг. занимала 51,8 % от общего числа случаев заболеваний [6]. Более трети всех случаев ОРВИ в дошкольных учреждениях наблюдается у детей, посещающих ясельные и младшие группы [7]. Известно, что определенная часть детей подвержена повторным острым респираторным заболеваниям с затяжным течением и повышенным риском развития осложнений. Частые ОРВИ могут нарушать защитно-адаптационные механизмы и функционирование основных физиологических систем организма и способствовать снижению иммунорезистентности и развитию хронической патологии [8]. В основе частой заболеваемости и тяжелого течения ОРВИ лежат нарушение иммунного статуса и прежде всего — недостаточность интерферонов-альфа и гамма, IL-2 и антителообразования [9, 10].

Преморбидный фон и сопутствующие патологии у детей в совокупности с незрелостью и/или несостоятельностью иммунной системы могут быть важнейшими настораживающими факторами формирования тяжелых и осложненных форм заболевания.

Материалы и методы исследования

Ретро- и проспективно было проанализировано клиническое течение у 681 пациента с тяжелой острой респираторной инфекцией, госпитализированных в ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская детская больница №3» (МГДБН№3) г. Астана в эпидемический сезон с октября 2022 года по май 2023 года. Материалом для анализа являлись клиничко-лабораторные данные 396 пациентов с этиологически подтвержденным диагнозом. Гендерная характеристика была представлена следующим образом: мальчики – 61%, девочки – 39%. Этиологическую верификацию проводили до начала лечения методом ПЦР мазка из слизистой носоглотки. Из числа идентифицированных ТОРИ больные были подразделены на две группы: в основной группе дети с отягощенным преморбидным фоном – 61% ($n=242$); дети с благополучным фоном составили контрольную группу 39% ($n=154$).

К сопутствующей патологии относились дети с анемией, аномалиями сердечно-сосудистой системы (дилатационная кардиомиопатия, дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки и др.), поражением центральной нервной системы (детский церебральный паралич, симптоматическая эпилепсия, врожденные пороки развития и др.), белково-энергетической недостаточностью, тимомегалией, ожирением, отягощенным аллергологическим анамнезом и др.

Основной контингент заболевших ТОРИ был представлен детьми от 1 месяца до 6 лет (рисунок 1). Сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, эпидемиологический анамнез был собран в полном объеме с актуализацией вакцинального статуса, наследственности и социальных факторов. Всем пациентам проводился комплекс клиничко-диагностических процедур согласно клинического протокола диагностики и лечения «Грипп и острые респираторные инфекции дыхательных путей у детей» от «10» ноября 2017 года (протокол № 32), включая лабораторно-инструментальные методы исследования по показаниям.

Статистическую обработку проводили при помощи пакета прикладных программ статистической обработки данных IBM SPSS Statistics 26, используя критерий согласия Колмогорова - Смирнова, непараметрический критерий Манна - Уитни.

Результаты:

Эпидемический сезон ОРВИ с октября 2022 по май 2023 гг. по г.Астана характеризовался в начале подъемом заболеваемости гриппом В линия В/Victoria, а в последующие месяцы - гриппа А/H1N1. В этот период из числа 681 обследованных на возбудителей ТОРИ результаты были положительными в 58,1% случаев ($n=396$).

От общего количества этиологически подтвержденных ОРВИ (n=396), пролеченных в МГДБН№3, дети с отягощенным преморбидным фоном составили 61% (n=242) случаев. На рисунке 1 представлена структура возбудителей у данной группы пациентов: грипп А с субтипом Н1N1 был определен в 21,5% (n=52) случаев, грипп В линия В/Victoria у 18,2% (n=44) пациентов. Негриппозные ОРВИ в основной группе были представлены следующими агентами: риновирус 18,2% (n=44) случая, метапневмовирус 13,2% (n=32), РС-вирус 4,5 % (n=11) случаев, парагрипп 4,5% (n=11), бокавирус 3,3 % (n=8) случаев, коронавирусы human Cov HKU-1 OC 43, NL-63,229E 2,5% (n=6) случаев, аденовирус 2,1% (n=5) случаев. Сочетанные инфекции встречались в 12% (n=29) случаев, этиологией выступала ассоциация из 2-х и более вирусов, которые были объединены в одну группу. Поэтому, на основании этиологической верификации ТОРИ нами были определены доминирующие три группы больных в зависимости от обнаруженных возбудителей: дети с гриппом, ОРВИ негриппозной этиологией и риновирусной инфекцией.

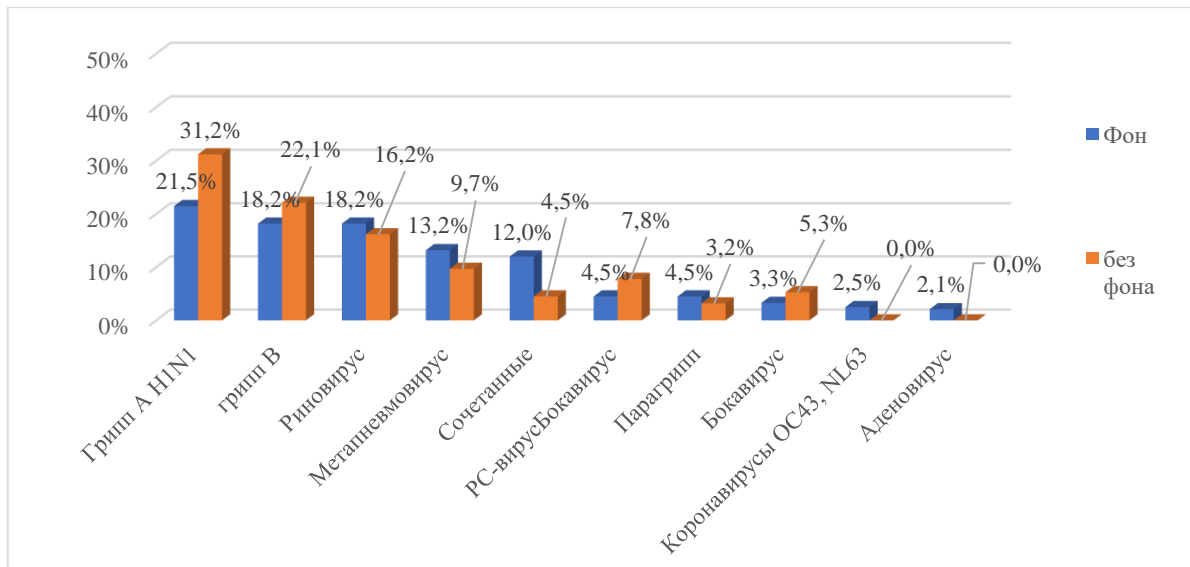


Рисунок 1 – Этиологическая структура ТОРИ у детей

ТОРИ больше были подвержены дети в возрасте от 1 до 6 лет (основная группа - 82,6%, контрольная группа 73,9% без фона) в обеих группах (рисунок 2).

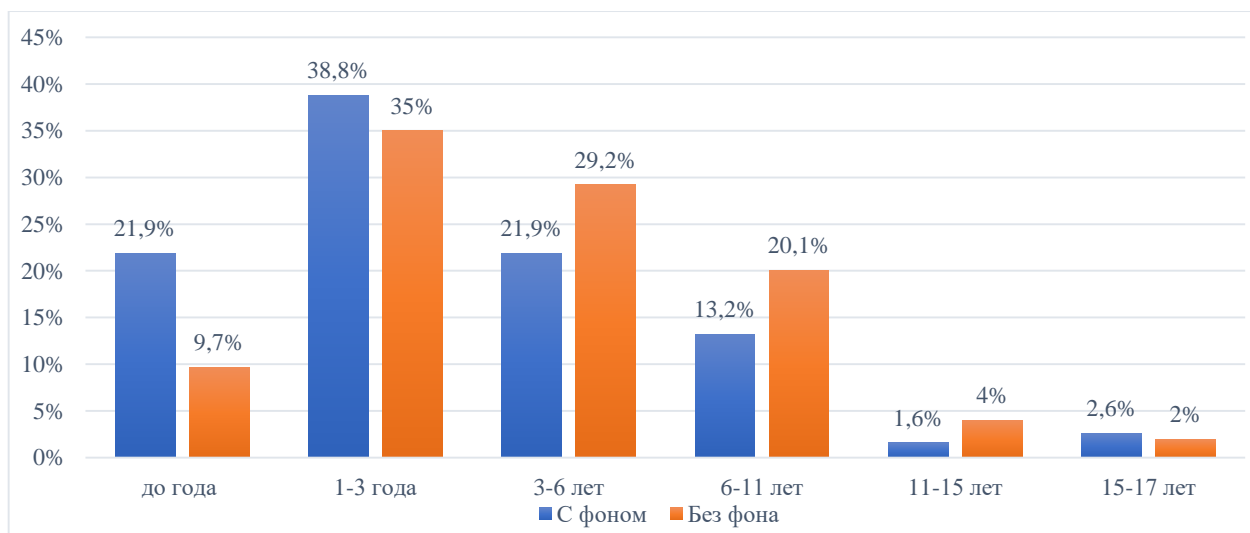


Рисунок 2 – Возрастная структура пациентов с ТОРИ

Острые респираторные инфекции в тяжелой форме протекали преимущественно у детей раннего возраста. Обращает внимание, что ТОРИ регистрировалась часто в 2,3 раза у младенцев первого года жизни с отягощенным преморбидным фоном, чем у пациентов контрольной группы в этой же возрастной категории. В основной группе больше половины (60,7%) составили дети в возрастной категории от 1 месяца до 3 лет, а в группе сравнения у детей с благоприятным фоном ТОРИ болели, преимущественно дети в возрасте 3-11 лет – 49,3%.

Таблица 1 – Течение ТОРИ у детей с сопутствующей патологией

Сопутствующая патология	Всего детей (n=396)	Течение	
		Гладкое	Негладкое
ЦНС	52 (21,5%)	13 (25%)	39 (75%)
ССС	63 (26%)	1 (1,6%)	62 (98,4%)
Анемия	181 (74,8%)	40 (22%)	141 (78%)
Бронхиальная астма	9 (3,7%)	1 (11,1)	8 (88,9%)
Атопический дерматит /аллергологический анамнез	18 (7,4%)	1 (5,6%)	17 (94,4)
ЖКТ, МВС, эндокринная патология	5 (2%)	2 (40%)	3 (60%)
БЭН	56 (23,1%)	8 (14,3%)	48 (85,7%)
Всего с фоновой патологией	242	60 (24,8%)	182(75,2%)
С благополучным фоном	154	46 (29,9%)	108 (70,1%)

У пациентов с ТОРИ с отягощенным преморбидным фоном наблюдали негладкое течение с развитием осложнений в ранние периоды заболевания: в 85,7 до 98,4% случаев в зависимости от преморбидного фона (таблица 1). В то время как осложненное течение отмечалось у 108 больных с благоприятным фоном. Среди сопутствующих патологий лидировали: дефицитная анемия – 74,8%, врожденные аномалии сердечно-сосудистой системы – 26%, белково-энергетическая недостаточность – 23,1% и поражения ЦНС 21,5% случаев. Врожденные аномалии сердечно-сосудистой системы (ССС) включали открытое овальное окно, ДМЖП, ДМПП, вторичную кардиомиопатию. Клиническое течение при которых осложнялось у 62 младенцев и требовало адекватной коррекции в терапии по рекомендациям кардиолога. Также в своевременной нутритивной поддержке нуждались дети с белково-энергетической недостаточностью (БЭН), у которых болезнь осложнялась в 85,7% случаев с пролонгацией инфекционного процесса. Особое внимание заслуживали пациенты с сопутствующей аллергологической патологией, которые в связи с экстренностью переводились в реанимационное отделение.

В отделение реанимации в большей степени переводились дети с БОС, пневмониями с дыхательной недостаточностью (таблица 2). При гриппе в группе детей с неблагоприятным фоном пневмония как осложнение была в 1,7 раз, БОС в 3 раза выше в сравнении с контрольной группой. При этом среднее значение сатурации у больных составило 92 в основной группе, что было достоверно статистически значимо в сравнении с группой без фоновой патологии ($p<0.001$). Явления гипоксемии фиксировали на уровне 93,9 также в группе ОРВИ негриппозной этиологии. Группа ОРВИ негриппозной этиологии была полиэтиологичной в связи с включением инфекций, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом, метапневмовирусом, вирусом парагриппа, бокавируса, аденовируса и др. Именно при гриппе и полинозологических формах ТОРИ на фоне отягощенного анамнеза пациенты поступали с пневмониями (30,2% и 40,1% соответственно). Дыхательная недостаточность развивалась по различным типам одышки. Среди обследованных превалировала экспираторная одышка. При этом значимых различий БОС в сравниваемых группах при риновирусной и ОРВИ негриппозной этиологии не было выявлено. Инспираторная одышка встречалась в меньшей степени 4,3% ($n=17$) независимо от наличия или отсутствия фоновой патологии.

Таблица 2 - Удельный вес детей с поражениями органов дыхания у детей при различных этиологических агентах

Этиологический агент		Удельный вес детей с пневмониями (%)	Удельный вес детей с СЛТ (%)	Удельный вес детей с БОС (%)	Уровень сатурации (Me)
Грипп	Основная (n=96)	30,2% (n=29)	4,1% (n=4)	23,9% (n=23)	92*
	Контрольная (n=82)	17% (n=14)	4,8% (n=4)	7,3% (n=6)	96,3
Риновирус	Основная (n=44)	31,8% (n=14)	9% (n=4)	61,3% (n=27)	94
	Контрольная (n=25)	12% (n=3)	4% (n=1)	48% (n=12)	95,1
Негриппозные ОРВИ	Основная (n= 102)	40,1% (n=41)	0,9% (n=1)	54,9% (n=56)	93,9
	Контрольная (n=47)	36,1% (n=17)	6,3% (n=3)	57,4% (n=27)	95,5
Итого		29,8% (n=118)	4,3% (n=17)	38,1% (n=151)	
* $p < 0.05$					

Вовлечение центральной нервной системы в патологический процесс в виде судорожного синдрома наиболее часто наблюдалось в большей степени при гриппе (в основной группе - 43,7%, контрольной - 32,9%), чем риновирусной и ОРВИ негриппозной этиологии (таблица 3).

Таблица 3 - Клинические проявления общепитоксикационного синдрома у детей с ТОРИ

Этиологический агент		Поступившие в ОАРИТ в первые сутки (%)	Длительная лихорадка (\uparrow 5 суток) (%)	Отказ от еды/питья	Судорожный синдром
Грипп	Основная (n=96)	32,2% (n=31)	24% (n=23)	23% (n=22)	43,7% (n=42)
	Контрольная (n=82)	25,6% (n=21)	17% (n=14)	20,7% (n=17)	32,9% (n=27)
Риновирус	Основная (n=44)	70,4% (n=31)	18% (n=8)	52,2% (n=23)	13,6% (n=6)
	Контрольная (n=25)	80% (n=20)	12% (n=3)	68% (n=17)	12% (n=3)
Негриппозные ОРВИ	Основная (n=102)	64,7% (n=66)	26,4% (n=27)	51% (n=52)	23,5%* (n=24)
	Контрольная (n=47)	31,9% (n=15)	14,8% (n=7)	29,7% (n=14)	8,5% (n=4)
* p < 0.05					

В группе пациентов с полиэтиологичной ТОРИ на фоне отягощенного анамнеза частота развития судорог была почти в 2,8 раза выше, чем у детей без фоновой патологии (p<0.001). У пациентов с гриппом и ОРВИ негриппозной этиологии основных групп лихорадка более 5 дней отмечалась чаще в 1,4 и 1,7 раза соответственно. Отказ от еды/питья, как один из признаков опасности по ИВБДВ (интегрированному ведению болезней детского возраста по ВОЗ) фиксировали во всех мониторируемых группах в пределах 20,7% - 68% случаев. При этом максимальная доля отмечена у детей с риновирусной инфекцией с благоприятным фоном. Обращает внимание, что эти же больные преимущественно поступали в отделение реанимации в первые сутки госпитализации (в основной группе - 70,4%, контрольной - 80%) в сравнении с пациентами с другими нозологиями. При негриппозной ОРВИ количество детей с отягощенным преморбидным фоном в два раза чаще были госпитализированы в палату интенсивной терапии сразу с приемного покоя.

Несмотря на то, что для вирусных инфекциях характерна лейкопения с относительным лимфоцитозом, у обследованных нашего исследования выявляли лабораторные показатели маркеров воспалительной реакции во всех группах сравнения (таблица 4): умеренный лейкоцитоз в первые сутки поступления, ускоренное СОЭ и повышенный уровень С-реактивного белка.

Таблица 4 - Лабораторные данные признаков воспалительной реакции у детей с ТОРИ

Этиологический агент		Лейкоциты (Ме, $n \cdot 10^9$ /л)	Скорость оседания эритроцитов (Ме, мм/час)	С-реактивный белок (Ме, мг/л)
Грипп	Основная (n=96)	12	20,33*	31,5*
	Контрольная (n=82)	10,2	16,6	19,3
Риновирус	Основная (n=44)	12,4	20,2*	29,6*
	Контрольная (n=25)	12,2	17,6	17,1
Негриппозные ОРВИ	Основная (n=102)	12,2	20,1*	29,4*
	Контрольная (n=47)	11	17,4	18,1
* p < 0.05				

Средний показатель уровня скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка был выше практически в два раза в группе у пациентов с отягощенным преморбидным фоном независимо от этиологии, что являлось статистически значимым ($p < 0.05$).

Таким образом, клиническое течение ТОРИ у пациентов с неблагоприятным фоном очень тяжелое с развитием осложнений со стороны дыхательной системы при гриппе и других ОРВИ негриппозной этиологии. В этой группе больных общеинтоксикационный синдром был более выражен в сравнении с контрольной группой, причем вовлечение ЦНС наблюдалось у больных с гриппом часто, чем при риновирусной инфекции.

Все пациенты с ТОРИ получили патогенетическую, симптоматически-посиндромную терапию с учетом фоновой патологии, при гриппе - этиотропную терапию.

Обсуждение. В Казахстане оказание лечебно-диагностической помощи больным с ТОРИ осуществляется в практической деятельности в соответствии с Клиническим протоколом диагностики и лечения «Грипп и острые респираторные инфекции дыхательных путей у детей» от «10» ноября 2017 года (протокол № 32), а также клиническими рекомендациями ВОЗ [11]. Однако тактика ведения пациентов с неблагоприятным фоном затрудняется в виду влияния его на клиническое течение болезни и развития осложнений. В то же время имеется весьма ограниченное количество публикаций, описывающих течение ТОРИ у детей с отягощенным преморбидным фоном. В Казахстане согласно официальной статистике заболеваний не проводится регистрация пациентов раннего возраста с фоновой патологией, несмотря на то что они находятся на диспансерном учете на амбулаторном уровне. Определение в относительном количестве пациентов раннего возраста с фоновой патологией, взаимосвязь клинического течения тяжелых форм в зависимости от инфекционного агента явились предпосылками нашего исследования.

В нашем наблюдении этиологическими агентами ТОРИ дыхательных путей у детей с неблагоприятным фоном были: грипп А с субтипом H1N1 и В линия В/Victoria, аналогично ведущими возбудителями эпидемического сезона ОРВИ по г. Астана 2022 – 2023 гг. Негриппозные ТОРИ были вызваны метапневмо-, бока-, адено-, РС-вирусами как в моно-, так и микст инфекций. Интерес представляет риновирус, который в 11,1% случаев обусловил развитие ТОРИ. Риновирус – причина, по крайней мере, 25–40% всех острых ОРВИ, относится к группе пикорнавирусов, содержащих РНК. Различают свыше 100 серотипов риновирусов [12].

Возрастная категория пациентов характеризовалась вовлечением детей в возрасте от 1 до 6 лет в обеих группах, причем в 2,3 раза часто у младенцев первого года жизни с отягощенным преморбидным фоном. Риск развития ТОРИ объясняется анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания у детей раннего возраста. Небольшой диаметр бронхиол, недостаточная эластичность легких, гиперсекреция вязкой слизи и повышение вязкости при инфекциях верхних дыхательных путей создают для жизни ребенка опасность в связи с развитием обструкции. Значительное сопротивление потоку воздуха из-за узости дыхательных путей, нарушение носового дыхания быстро приводят к развитию респираторных нарушений [13].

Среди сопутствующих патологий лидировали фоновые заболевания, связанные в той или иной степени участием в газообмене. Следовательно, дети с дефицитной анемией тяжелой степени, врожденными аномалиями сердечно-сосудистой системы нуждались в своевременной респираторной, а с белково-энергетической недостаточностью – нутритивной поддержке. Анемия – наиболее частый фактор, отягощающий течение респираторных инфекций в нашем исследовании. Анемия у детей представляет собой серьезную глобальную проблему с существенными последствиями для здоровья и развития. Эпидемиологические данные о распространенности анемии у детей в мире и в Казахстане выявляют важность проблемы и необходимости эффективных мер по предотвращению и лечению. В Казахстане анемия детей остается проблемой общественного здравоохранения, уровень которой в разных регионах страны различается согласно Национальным исследованиям [14].

Пациентам с сопутствующей аллергологической патологией в связи с сенсибилизацией организма, обусловленной бронхиальной астмой, аллергическим дерматитом и других аллергий, необходим был экстренный перевод в реанимационное отделение из-за прогрессирующего нарастания признаков неотложных состояний в виде дыхательной недостаточности. Дыхательная недостаточность развивалась по различным типам одышки: экспираторная - среди обследованных с БОС при риновирусной и полиэтиологичной негриппозной ОРВИ; инспираторная - независимо от наличия или отсутствия фоновой патологии. Пневмония, как частое осложнение у детей с неблагоприятным преморбидным фоном, развивалась в первые сутки заболевания. При этом состоянии требовало определенного алгоритма респираторной поддержки, включая подачу увлажненного кислорода. Обращает внимание, что общеинтоксикационный синдром фиксировался во всех мониторируемых группах, даже у детей с риновирусной инфекцией с благоприятным фоном и поступавших в отделение реанимации в первые сутки госпитализации (в основной группе - 70,4%, контрольной - 80%) в сравнении с пациентами с другими нозологиями. При риновирусной инфекции первичной областью поражения являются слизистые оболочки назофарингеальной области, так как М-клетки лимфоэпителиальной зоны аденоидов содержат рецепторы межклеточных молекул адгезии к риновирусу, что увеличивает вероятность развития воспаления, особенно у детей-аллергиков [15].

Вовлечение ЦНС в патологический процесс в виде судорожного синдрома наиболее часто наблюдалось при гриппе и ТОРИ негриппозной этиологии, причем в полиэтиологичной группе в 2,8 раза выше на фоне отягощенного анамнеза, чем в контрольной группе без фоновой патологии. Именно фебрильные судороги при гриппе чаще всего описываются из всех неврологических симптомов [16]. Это связано не только с прямым повреждающим действием на нейроны вируса гриппа, но и способностью вызывать патологические хемокин-индуцированные реакции. Вирус гриппа может распространения путем ретроградного аксонального транспорта и способен преодолевать гематоэнцефалический барьер, индуцировать выработку цитокинов, а также макрофагальную и лимфоцитарную инфильтрацию нервной ткани [17,18]. Причем РНК вируса гриппа и его антигены еще на самых ранних стадиях инфекции выявляются в клетках головного мозга, а также ганглиях блуждающего и тройничного нервов [19]. Известно, что ключевая роль вируса гриппа заключается в индукции синтеза аутоантител, направленных на

антигены периферической нервной системы. Это подтверждается обнаружением антител к периферическому миелину, способных фиксировать комплемент в крови пациентов [20].

ТОРИ на неблагоприятном фоне, как ДЦП, повышает риск развития неконтролируемых судорожных приступов, усиление слюноотделения, генерализованные тонико-клонические припадки, снижение уровня сознания, которые в совокупности увеличивают риск аспирации. Поэтому при ведении ТОРИ пациентов с неврологической патологией необходимо уделять внимание оптимизации противоэпилептической терапии во избежание вероятности аспирации [21].

Выводы. По результатам проведенного анализа, большую часть (61 %, n=242) госпитализированных детей с ТОРИ составляли пациенты с неблагоприятным преморбидным фоном и сопутствующей патологией (белково-энергетическая недостаточность, эпилепсия, ДЦП, анемия 1 и 2 степеней, бронхиальная астма и др.). При этом часто отмечались осложнения инфекций нижних дыхательных путей. ТОРИ с сопутствующей патологией развивались в тяжелой степени тяжести при гриппе и риновирусной инфекции в связи с быстрым развитием осложнений. Раннее присоединение осложнений с вовлечением дыхательной системы требовало своевременную патогенетическую терапию, включая респираторную поддержку, а пациентам с БЭН и анемией – нутритивную поддержку и коррекцию в лечении. Пациентам с неврологическими патологиями была необходима коррекция лечения во избежание аспирации во время судорожного синдрома. Неблагоприятный фон требует своевременной диагностики и актуализации терапии по профилактике осложнений ТОРИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
- 2 Xin Wang, You Li, Katherine L O'Brien, Shabir A Madhi, Marc-Alain Widdowson, Peter Byass, Saad B Omer, Qalab Abbas, Asad Ali, Alberta Amu, Eduardo Azziz-Baumgartner, Quique Bassat, W Abdullah Brooks, Sandra S Chaves, Alexandria Chung, Cheryl Cohen, Marcela Echavarria, Rodrigo A Fasce, Angela Gentile, Aubree Gordon, Michelle Groome, Terho Heikkinen, Siddhivinayak Hirve, Jorge H Jara, Mark A Katz, Najwa Khuri-Bulos, Anand Krishnan, Oscar de Leon, Marilla G Lucero, John P McCracken, Ainara Mira-Iglesias, Jennifer C Moisi, Patrick K Munywoki, Millogo Ouhiré, Fernando P Polack, Manveer Rahi, Zeba A Rasmussen, Barbara A Rath, Samir K Saha, Eric AF Simões, Viviana Sotomayor, Somsak Thamthitawat, Florette K Treurnicht, Marylene Wamukoya, Lay-Myint Yoshida, Heather J Zar, Harry Campbell, Harish Nair. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e497–510. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30545-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30545-5)
- 3 Perin J., Mulick A., Yeung D., Villavicencio F., Lopez G., Strong K.L., Prieto-Merino D., Cousens S., E Black R., Liu L. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: An updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2022;6:106–115. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00311-4.
- 4 Doan Q., Enarson P., Kissoon N., Klassen T.P., Johnson D.W. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;9:CD006452. doi: 10.1002/14651858.CD006452.pub4.
- 5 Severe acute respiratory infections treatment centre: practical manual to set up and manage a SARI treatment centre and SARI screening facility in health care facilities. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020 (WHO/2019-nCoV/SARI_treatment_center/2020.1). Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 6 Структура заболеваемости среди детей и подростков в Республике Казахстан / Г. Т. Муханова, М. С. Оспаналиева, М. Р. Камалиева и др. // *Journal of Health Development*. – 2022. – Т. 1. – № 45. – С. 36-46.
- 7 Булгакова В. А. Острые респираторные инфекции у часто болеющих детей / В. А. Булгакова, И. И. Балаболкин, Т. Б. Сенцова // *Медицинский совет*. – 2007. – С. 16-22.
- 8 Клинико-иммунологическая характеристика часто болеющих детей раннего возраста / С. К. Каряева, В. Б. Брин, З. Д. Калоева [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2009. – № 6 (111). – С. 114-117.
- 9 Самсыгина Г. А. Еще раз о проблемах понятия «Часто болеющие дети» / Г. А. Самсыгина, Е. Н. Выжлова // *Педиатрия. Журнал Им. Г.н. Сперанского*. – 2016. – Т. 95. – № 4. – С. 209-215.
- 10 Казумян М. А. Современный взгляд на проблему «дети с рекуррентными инфекциями» (часто болеющие дети) и их иммунный статус / М. А. Казумян, А. В. Василенок, Е. Д. Теплякова // *Медицинский вестник юга России*. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 37-43.
- 11 Клинический протокол диагностики и лечения грипп и острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей у детей, одобренный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК от «10» ноября 2017 года, протокол № 32
- 12 Vandini S, Biagi C, Fischer M, Lanari M. Impact of Rhinovirus Infections in Children. *Viruses*. 2019 Jun 5;11(6):521. doi: 10.3390/v11060521. PMID: 31195744; PMCID: PMC6632063.
- 13 Анатомо-физиологические особенности органов и систем у детей: учебное пособие / А.Ф. Бабцева, К.А. Арутюнян, Т.Е. Бойченко, Е.Б. Романцова. – Благовещенск: Буквица, 2010. – 60 с.
- 14 Gretchen A Stevens, Christopher J Paciorek, Monica C Flores-Urrutia, Elaine Borghi, Sorrel Namaste, James P Wirth, Parminder S Suchdev, Majid Ezzati, Fabian Rohner, Seth R Flaxman, Lisa M Rogers. National, regional, and global estimates of anaemia by severity in women and children for 2000–19: a pooled analysis of population-representative data. *The Lancet Global Health*. 2022;10(5):e627–e639. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00084-5).
- 15 Зайцева О.В., Локшина Э.Э., Громадина О.В. и др. Особенности врожденного иммунитета у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом. *Российский аллергологический журнал*. 2013; 1: 78–85.
- 16 Toovey S. Influenza-associated central nervous system dysfunction: A literature review // *Travel Med Infect Dis*. 2008; 6: 114-124
- 17 Bohmwald K, Gálvez N. M. S., Ríos M., Kalergis A. M. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections // *Front Cell Neurosci*. 2018; 12: 386. Published 2018 Oct 26. DOI: 10.3389/fncel.2018.00386.

- 18 Hosseini S., Wilk E., Michaelsen-Preusse K., Gerhauser I., Baumgärtner W., Geffers R., et al. Long-term neuroinflammation induced by influenza A virus infection and the impact on hippocampal neuron morphology and function // J. Neurosci. 2018; 38: 3060-3080. 10.1523/JNEUROSCI.1740-17.2018.
- 19 Park C. H., Ishinaka M., Takada A., Kida H., Kimura T., Ochiai K., et al. The invasion routes of neurovirulent A Hong Kong 483/97 (H5N1) influenza virus into the central nervous system after respiratory infection in mice // Arch. Virol. 2002; 147: 1425-1436. 10.1007/s00705-001-0750-x.
- 20 Hughes R. A., Hadden R. D., Gregson N. A., Smith K. J. Pathogenesis of Guillain-Barré syndrome // J Neuroimmunol. 1999; 100: 74-97.
- 21 Marpole R., Blackmore A. M., Gibson N., Cooper M. S., Langdon K., Wilson A. C.. Evaluation and Management of Respiratory Illness in Children With Cerebral Palsy // Front Pediatr. 2020; 8: 333. Published 2020 Jun 24. DOI: 10.3389/fped.2020.00333.

REFERENCES

- 1 [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
- 2 Xin Wang, You Li, Katherine L O'Brien, Shabir A Madhi, Marc-Alain Widdowson, Peter Byass, Saad B Omer, Qalab Abbas, Asad Ali, Alberta Amu, Eduardo Azziz-Baumgartner, Quique Bassat, W Abdullah Brooks, Sandra S Chaves, Alexandria Chung, Cheryl Cohen, Marcela Echavarría, Rodrigo A Fasce, Angela Gentile, Aubree Gordon, Michelle Groome, Terho Heikkinen, Siddhivinayak Hirve, Jorge H Jara, Mark A Katz, Najwa Khuri-Bulos, Anand Krishnan, Oscar de Leon, Marilla G Lucero, John P McCracken, Ainara Mira-Iglesias, Jennifer C Moisi, Patrick K Munywoki, Millogo Ouhouiré, Fernando P Polack, Manveer Rahi, Zeba A Rasmussen, Barbara A Rath, Samir K Saha, Eric AF Simões, Viviana Sotomayor, Somsak Thamthitawat, Florette K Treurnicht, Marylene Wamukoya, Lay-Myint Yoshida, Heather J Zar, Harry Campbell, Harish Nair. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. Lancet Glob Health. 2020;8:e497-510. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30545-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30545-5)
- 3 Perin J., Mulick A., Yeung D., Villavicencio F., Lopez G., Strong K.L., Prieto-Merino D., Cousens S., E Black R., Liu L. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: An updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. Lancet Child Adolesc. Health. 2022;6:106-115. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00311-4.
- 4 Doan Q., Enarson P., Kisson N., Klassen T.P., Johnson D.W. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. Cochrane Database Syst. Rev. 2014;9:CD006452. doi: 10.1002/14651858.CD006452.pub4.
- 5 Severe acute respiratory infections treatment centre: practical manual to set up and manage a SARI treatment centre and SARI screening facility in health care facilities. Zheneva: Vsemirnaja organizacija zdravoohranjenja; 2020 (WHO/2019-nCoV/SARI_treatment_center/2020.1). Licenzija: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 6 Struktura zbolevalnosti sredi detej i podrozkov v Respublike Kazahstan / G. T. Muhanova, M. S. Ospanaliev, M. R. Kamaliev i dr. // Journal of Health Development. – 2022. – T. 1. – № 45. – S. 36-46.
- 7 Bulgakova V. A. Ostrie respiratornye infekcii u chasto bolejušhiih detej / V. A. Bulgakova, I. I. Balabolkin, T. B. Sencova // Medicinskij sovet. – 2007. – S. 16-22.
- 8 Kliniko-immunologičeskaja harakteristika chasto bolejušhiih detej rannego vozrasta / S. K. Karjaeva, V. B. Brin, Z. D. Kaloeva [i dr.] // Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. – 2009. – № 6 (111). – S. 114-117.
- 9 Samsygina G. A. Eshhe raz o problemah ponjatija «Chasto bolejušhie deti» / G. A. Samsygina, E. N. Vyzhlova // Pediatrija. Zhurnal Im. G.n. Speranskogo. – 2016. – T. 95. – № 4. – S. 209-215.
- 10 Kazumjan M. A. Sovremennij vzgljad na problemu «deti s rekurentnymi infekcijami» (chasto bolejušhie deti) i ih immunnyj status / M. A. Kazumjan, A. V. Vasilenok, E. D. Tepljakova // Medicinskij vestnik juga Rossii. – 2018. – T. 9. – № 3. – S. 37-43.
- 11 Kliničeskij protokol diagnostiki i lečenija gripp i ostrie respiratornye infekcii verhnih dyhatel'nyh putej u detej, odobrennyj Obšedinennoj komissiej po kachestvu medicinskih uslug MZ RK ot «10» nojabrja 2017 goda, protokol № 32
- 12 Vandini S, Biagi C, Fischer M, Lanari M. Impact of Rhinovirus Infections in Children. Viruses. 2019 Jun 5;11(6):521. doi: 10.3390/v11060521. PMID: 31195744; PMCID: PMC6632063.
- 13 Anatomo-fiziologičeskie osobennosti organov i sistem u detej: učebnoe posobie /A.F. Babceva, K.A. Arutjunjan, T.E. Bojchenko, E.B. Romancova. – Blagoveshhensk: Bukvica, 2010. – 60 s.
- 14 Gretchen A Stevens, Christopher J Paciorek, Monica C Flores-Urrutia, Elaine Borghi, Sorrel Namaste, James P Wirth, Parminder S Suchdev, Majid Ezzati, Fabian Rohner, Seth R Flaxman, Lisa M Rogers. National, regional, and global estimates of anaemia by severity in women and children for 2000-19: a pooled analysis of population-representative data. The Lancet Global Health. 2022;10(5):e627-e639. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00084-5).
- 15 Zajceva O.V., Lokshina Je.Je., Gromadina O.V. i dr. Osobennosti vrozhdennogo immuniteta u detej s recidivirujušhim bronhoobstruktivnym sindromom. Rossijskij allergologičeskij zhurnal. 2013; 1: 78-85.
- 16 Toovey S. Influenza-associated central nervous system dysfunction: A literature review // Travel Med Infect Dis. 2008; 6: 114-124
- 17 Bohmwald K., Gálvez N. M. S., Ríos M., Kalergis A. M. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections // Front Cell Neurosci. 2018; 12: 386. Published 2018 Oct 26. DOI: 10.3389/fncel.2018.00386.
- 18 Hosseini S., Wilk E., Michaelsen-Preusse K., Gerhauser I., Baumgärtner W., Geffers R., et al. Long-term neuroinflammation induced by influenza A virus infection and the impact on hippocampal neuron morphology and function // J. Neurosci. 2018; 38: 3060-3080. 10.1523/JNEUROSCI.1740-17.2018.
- 19 Park C. H., Ishinaka M., Takada A., Kida H., Kimura T., Ochiai K., et al. The invasion routes of neurovirulent A Hong Kong 483/97 (H5N1) influenza virus into the central nervous system after respiratory infection in mice // Arch. Virol. 2002; 147: 1425-1436. 10.1007/s00705-001-0750-x.
- 20 Hughes R. A., Hadden R. D., Gregson N. A., Smith K. J. Pathogenesis of Guillain-Barré syndrome // J Neuroimmunol. 1999; 100: 74-97.

21 Marpole R., Blackmore A. M., Gibson N., Cooper M. S., Langdon K., Wilson A. C.. Evaluation and Management of Respiratory Illness in Children With Cerebral Palsy // Front Pediatr. 2020; 8: 333. Published 2020 Jun 24. DOI: 10.3389/fped.2020.00333.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

No conflicts of interest have been declared. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Есимханова Гульжан Омиртасовна¹ – <https://orcid.org/0000-0001-7119-0831> магистрант 2 курса, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, gulzhan.yessimkhanova@gmail.com +7 707 368 6360

Баешева Динагуль Аяпбековна¹ – <https://orcid.org/0000-0002-3955-4903> доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, baesheva.dina@mail.ru +7 701 380 6010

Жумагалиева Галина Даутовна¹ – <https://orcid.org/0000-0002-5448-072X> кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор кафедры детских инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, galdau@mail.ru +7 707 825 8977

Турдалина Баян Рысбековна¹ – <https://orcid.org/0000-0001-5672-7370> PhD, доцент кафедры детских инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, turdalina.b@amu.kz +7 747 268 66 32

Каипова Асемгуль Шабиденовна¹ – <https://orcid.org/0000-0002-2538-3007> старший преподаватель кафедры биостатистики, биоинформатики и информационных технологий НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, aru.as@mail.ru + 7 701 185 6694

Сейдуллаева Алия Жалдыбаевна – <https://orcid.org/0000-0002-7513-5677> PhD, доцент кафедры детских инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, seidullayeva.aliya@gmail.com +7 701 186 0303

Отарбаева Айсулу Есимхановна¹ – <https://orcid.org/0000-0002-5873-0626> ассистент кафедры детских инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, Otarbaevaa7@gmail.com +7 702 498 3753

Получена: 21/01/2024 Принята: 23.09.2024/ Опубликовано online: 29.10.2024
 УДК 612.821.2:616.9:578.834.1-036.8
 DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.89.79.005](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.89.79.005)

И.К. Жумабекова¹, В. Б. Молотов-Лучанский², Л.Л.Мацевская²

¹ Медицинский университет Астана, Астана, Республика Казахстан

² Медицинский университет Караганды, Караганда, Республика Казахстан

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАМЯТИ И УСТОЙЧИВОСТИ ВНИМАНИЯ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Цель: оценить значение эквивалентного показателя памяти по шкале Векслера, а также интегрального показателя устойчивости внимания по корректурной пробе Бурдона у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию

Материалы и методы: За февраль 2021 - апрель 2022 года было обследовано 84 пациента, проходящих реабилитационное лечение в лечебно-профилактических учреждениях г. Караганды. Возраст обследуемых составил от 24 до 77 лет. Пациенты были распределены по 3 группам, в зависимости от давности COVID-19. В ходе проспективного исследования для изучения состояния памяти и устойчивости внимания были применены шкала памяти Векслера и корректурная проба Бурдона (показатели тестов) на разных периодах после перенесённой коронавирусной инфекции. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ IBM SPSS Statistics, версия 27 и Statistica 10.

Результаты. В статье представлены результаты проведенного исследования, в котором изучены состояние памяти и устойчивость внимания на разных временных промежутках после перенесённого COVID-19. В результате проведенного исследования выявлены средние групповые показатели со снижением памяти и уровня внимания сразу после перенесенного COVID-19. Кроме того, отмечена тенденция к улучшению показателей памяти и устойчивости внимания через 3-6 месяцев после перенесенного COVID-19 с 87 до 89 и с 5,5 до 10 единиц соответственно, $p < 0,05$. Кроме того, выявлено повышение данных показателей в периоде 6-12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции: эквивалентного показателя памяти до 93, а устойчивости внимания до 13 ($p = 0,0093$). Также выявлена взаимосвязь показателей памяти, устойчивости внимания и периода после перенесенного COVID-19 ($r=0,32$ и $r=0,80$ соответственно, $p<0,05$).

Выводы: показатели памяти и внимания зависят от времени после перенесенного COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, эквивалентный показатель памяти, интегральный показатель устойчивости внимания

И.К. Жумабекова¹, В. Б. Молотов-Лучанский², Л.Л.Мацевская²

¹Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан Республикасы

²Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

COVID-19 АУЫРҒАН АДАМДАРДЫҢ ЕСТЕ САҚТАУ ЖӘНЕ НАЗАР АУДАРУ ТҰРАҚТЫЛЫҒЫ КӨРСЕТКІШТЕРІНІҢ ДИНАМИКАСЫ

Мақсаты: Векслер шкаласы бойынша эквивалентті жад индексін мәндерін, сондай-ақ коронавирустық инфекциямен ауыратын науқастарда Бурдон түзету сынағы бойынша зейін тұрақтылығының интегралды көрсеткішін бағалау.

Материалдар мен әдістер: 2021 жылғы ақпан - 2022 жылғы сәуір аралығында Қарағанды қаласындағы емдеу-алдын алу мекемелерінде оңалту емінен өтіп жатқан 84 науқас тексерілді. Зерттелушілердің жасы 24-тен 77-ге дейін болды. Пациенттер COVID-19 ұзақтығына байланысты 3 топқа бөлінді.

Проспективті зерттеу барысында есте сақтау жағдайын және назардың тұрақтылығын зерттеу үшін Векслердің есте сақтау шкаласы және коронавирустық инфекциядан кейінгі әр түрлі кезеңдерде Бурдонның түзету (коррекция) сынағасы (тест көрсеткіштері) қолданылды. Деректерді статистикалық өңдеу IBM SPSS Statistics, 27 нұсқасы және Statistica 10 бағдарламаларының көмегімен жүргізілді.

Нәтижелер. Мақалада COVID-19-дан зардап шеккеннен кейінгі әртүрлі уақыт кезеңдеріндегі есте сақтау және зейіннің тұрақтылығының жай-күйін зерттеген зерттеу нәтижелері берілген. Зерттеу нәтижесінде COVID-19-дан зардап шеккеннен кейін бірден есте сақтау қабілеті мен зейін деңгейінің төмендеуімен топтық орташа көрсеткіштер анықталды. Сонымен қатар, COVID-19-дан кейін 3-6 айдан кейін есте сақтау мен зейіннің жақсару үрдісі байқалды, сәйкесінше 87-ден 89-ға және 5,5-тен 10 бірлікке дейін, $p < 0,05$. Сонымен қатар, бұл көрсеткіштердің жоғарылауы коронавирустық инфекциядан кейінгі 6-12 айлық кезеңде анықталды: баламалы жады көрсеткіші 93-ке дейін, ал зейіннің тұрақтылығы 13-ке дейін болды ($p = 0,0093$). Сондай-ақ есте сақтау көрсеткіштері, назар аудару және COVID-19-дан кейінгі кезең арасында байланыс анықталды (сәйкесінше $r=0,32$, $r=0,80$, $p<0,05$).

Қорытынды: есте сақтау және назар аудару көрсеткіштері COVID-19-дан кейінгі уақытқа байланысты.

Түйінді сөздер: COVID 19, интеллектке тең жад көрсеткіші, зейіннің тұрақтылығының интегралды көрсеткіші

I.K. Zhumabekova¹, V.B.Molotov-Luchanskiy², L.L.Macievskaya²

¹Medical University of Astana, Astana,

²Medical University of Karaganda, Karaganda

DYNAMICS OF MEMORY AND ATTENTION STABILITY INDICATORS IN PEOPLE WHO HAVE HAD COVID-19

Objective: to evaluate the values of the equivalent memory index according to the Wechsler scale, as well as the integral indicator of attention stability according to the Bourdon correction test in patients who have suffered coronavirus infection

Materials and methods: in February 2021 - April 2022, 84 patients undergoing rehabilitation treatment in medical and preventive institutions of Karaganda were examined. The age of the subjects ranged from 24 to 77 years. Patients were divided into 3 groups, depending on the duration of COVID-19. In the course of a prospective study to study the state of memory and attention stability, the Wexler memory scale and the Bourdon correction test (test indicators) were used for different periods after a coronavirus infection. Statistical data processing was carried out using IBM SPSS Statistics, version 27 and Statistica 10 programs. **Results.** The article presents the results of a study that examined the state of memory and stability of attention at different time periods after suffering from COVID-19. As a result of the study, group average indicators were identified with a decrease in memory and level of attention immediately after suffering from COVID-19. In addition, there was a trend toward improvement in memory and attention span 3-6 months after COVID-19 from 87 to 89 and from 5,5 to 10 units, respectively, $p < 0,05$. In addition, an increase in these indicators was revealed in the period 6-12 months after coronavirus infection: the equivalent memory indicator was up to 93, and the stability of attention was up to 13 ($p = 0,0093$). A relationship was also found between memory indicators, attention span and the period after COVID-19 ($r = 0,32$, $r = 0,80$, respectively, $p < 0,05$).

Conclusions: Memory and attention indicators depend on the time after COVID-19.

Key words: COVID 19, equivalent memory indicator, integral indicator of attention stability

Введение

COVID-19 - является глобальной проблемой для всего мира [1]. В конце декабря 2019 г. заявлено о широком распространении нового коронавируса, который впервые выявлен в городе Ухань Китайской Народной Республики. В январе 2020 года коронавирусная инфекция очень быстро распространилась и была зафиксирована в странах Евразии и Америки. 11 февраля 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения было официально утверждено название нового заболевания - COVID-19 (COronaVirusDisease). 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения официально объявила COVID-19 пандемией [2]. В настоящее время COVID-19 - продолжающаяся общемировая чрезвычайная ситуация, вызванная вирусом SARS-CoV-2.

Особенностью, отличающей вирус SARS-CoV-2 от вируса гриппа, является способность длительной персистенции. SARS-CoV-2 состоит из 4 основных структур: мембраны, оболочки, нуклеокапсида и шипов (S), с помощью которых вирус прикрепляется и проникает в клетки-мишени. Далее происходит связывание белка S с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2, находящегося на поверхности клеток, что ведет к соединению вирусной и плазматической мембран, вследствие чего происходит эндоцитоз и инфицирование клетки [3]. В обзорной статье А. И. Щеголева и У.Н. Туманова описаны ряд исследований о длительном нахождении вируса в организме человека [4]. Влиянию коронавирусной инфекции на центральную нервную систему, в частности, на головной мозг, посвящено много исследований, одно из наиболее широко цитируемых - это неврологические проявления COVID-19, в том числе сонливость, бред, сообщив о них как о "нарушенном сознании" [5]. В некоторых исследованиях отмечено, что некоторые вирусные инфекции или воспалительные процессы могут влиять на когнитивные функции [6, 7].

Некоторые авторы отмечают, что повышение уровня одного из маркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ) или ИЛ-6) сопровождается когнитивными нарушениями [8-11].

Более того, IL-6 и TNF α могут проникать через гематоэнцефалический барьер, при этом активируя микроглию [11]. Активированные клетки высвобождают IL-1 β , рецепторы к которому сосредоточены в основном в постсинаптических отделах нейронов гиппокампа. Гиппокамп восприимчив к ИЛ-1 β , который, в свою очередь, способствует нарушению памяти [12]. В настоящее время известно, что SARS-CoV-2 снижает активность BDNF (нейротрофический фактор мозга), опосредованную АПФ2. Независимо от механизма, с помощью которого SARS-CoV-2 ингибирует ИАПФ2, в результате чего снижается BDNF, вероятно, вызовет когнитивные нарушения [13].

Мозг особенно уязвим к гипоксии, потому что когнитивные нейронные процессы плохо приспособлены к гипоксическим условиям. По мере увеличения вирусной нагрузки возрастают когнитивные нарушения. Исходя из того, что имеется зависимость нервной ткани и уровня кислорода, митохондриальная дисфункция, вызванная инфекцией SARS-CoV-2, могут быть основой неврологических последствий, связанных с COVID-19.

Нарушение памяти и когнитивные нарушения наряду с другими психоневрологическими симптомами могут указывать на более серьезные неврологические проблемы, связанные как с центральной, так и с периферической нервной системой. Снижение трудоспособности из-за когнитивной дисфункции в дополнение к другим изнуряющим симптомам привело к потере работоспособности, рабочих мест и трудоспособности по сравнению с уровнем до болезни.

Больные с нейрокогнитивным дефицитом жалуются на возникновение проблем с выполнением повседневной деятельности, общением с окружающими, усвоением новой информации, пониманием и воспроизведением информации. При нейропсихологическом тестировании и оценке двигательной активности выявляются проблемы с вниманием, пониманием, запоминанием и воспроизведением ряда слов, цифр, фигур. Страдают приспособительное поведение, познавательная деятельность, работоспособность, осмысливание, эпизодическая, процедурная, семантическая, оперативная, фиксационная и кратковременная память [14,-15].

В настоящее время было проведено ряд исследований, в которых выявлено, что вирус SARS-CoV-2 оказывает влияние на когнитивные функции, концентрацию внимания, вызывая спутанность сознания, депрессию, функциональными изменения ЦНС [16-19].

На настоящий момент накоплено мало данных о таком грозном последствии перенесенного COVID-19 как когнитивные нарушения, а именно: нарушении памяти и внимания. Требуется больше наблюдений и тщательно спланированных исследований, которые позволили бы выявить факторы риска, механизмы развития нарушений памяти и внимания, а также тактику ведения подобных пациентов.

Цель исследования: изучить состояния памяти и внимания по значениям эквивалентного интеллекту показателя памяти (ЭИПП) (шкала памяти Векслера) и интегрального показателя устойчивости внимания (корректирующая проба Бурдона) у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.

Материалы и методы: Инструментом исследования выбраны шкалы памяти Векслера и корректирующая проба Бурдона (показатели тестов), которые применялись для опроса респондентов в лечебно-профилактических учреждениях г. Караганды. Обследовано 84 пациента (мужчин и женщин), в возрасте от 24 до 77 лет. Средний возраст пациентов – $51,52 \pm 10,8$. Каждый пациент подписал информированное согласие перед участием в исследовании.

Критерии включения в исследование: в анамнезе перенесенная коронавирусная инфекция, наличие субъективных жалоб пациентов на нарушение памяти и внимания. Критерии невключения: наличие в анамнезе когнитивных нарушений, психических нарушений. Исследование соответствует всем положениям Хельсинкской декларации и было одобрено Комитетом по биоэтике НАО «Медицинский университет Караганды» №16 от 15.03.21.

Шкала памяти Векслера состоит из семи методик-субтестов. Исследование проводится в один прием и регистрируются на специальном бланке. Получаемые с их помощью результаты суммируются, при этом учитывается специальная поправка на возраст. Исследователь получает возможность оценить память не только по суммарным показателям, но и по разбросу, по отклонению результатов выполнения отдельных заданий от каких-то средних величин.

V I субтесте проводится проверка знания обследуемым личных и общественных сведений.

II субтест способствует определению ориентировки.

III субтест — психический контроль.

IV субтест - направлен на проверку логической памяти и сводится к запоминанию двух рассказов.

V субтест - воспроизведение цифр в прямом и обратном порядке.

VI субтест — визуальная репродукция.

VII субтест—парные ассоциации.

Затем результаты по всем субтестам суммируются, сумма составляет абсолютный показатель (АП). По специальной таблице производится поправка на возраст. Таким образом, учитывая результаты абсолютного показателя по Шкале памяти Векслера, определяется эквивалентный показатель памяти (ЭИПП), норма которого составляет – более 90 баллов, снижение памяти – 70-89 баллов, нарушение памяти – менее 69 баллов.

Для исследования индивидуальных особенностей устойчивости и концентрации произвольного внимания проведена корректирующая проба Бурдона. Каждому испытуемому предложена таблица с различными буквами, расположенными в случайном порядке, в которой он должен согласно инструкции, вычеркивать определенную букву. Целью исследования является: изучение индивидуальных особенностей устойчивости и концентрации произвольного внимания. После окончания теста проводится проверка правильности выполнения задания по заранее изготовленному «ключу». Основные показатели для обработки данных являются – скорость и точность. Показателем скорости является количество букв, просмотренных испытуемым в течение каждого временного интервала и за весь эксперимент в целом.

Интерпретация результатов корректирующей пробы Бурдона: 0-3 - низкая устойчивость внимания; 4-7 - ниже среднего устойчивость внимания; 8-11 - средняя устойчивость внимания; 12-15- выше среднего устойчивость внимания; 16-19 - высокая устойчивость внимания.

Статистический анализ проводился в три этапа. Первый этап включал описательную статистику, которая была представлена в виде средних значений (M) и стандартных отклонений (SD) для непрерывных данных с симметричным распределением, тогда как медианы (Mdn) и процентиля (Q25 и Q75) отображались для данных с несимметричным распределением. Симметричное распределение оценивали путем анализа перегиба и эксцесса, а также визуального осмотра гистограмм. Частоты (n) и проценты (%) были представлены для категориальных данных [20].

На втором этапе проводились попарные сравнения результатов по шкале памяти Векслера, а также корректирующей пробы Бурдона; оценивались с помощью критерия Краскела-Уолиса, критерия Манна-Уитни для попарного сравнения выборок. Для оценки взаимосвязи эквивалентного показателя памяти, устойчивости внимания с временем после перенесенной коронавирусной инфекции использовали коэффициент корреляции Спирмена. Статистический уровень значимости был принят за $p < 0,05$.

Для измерения многомерных ассоциаций статистически значимых предикторов с результатами по шкале памяти Векслера и Корректирующей пробы Бурдона использована множественная линейная регрессия (MLR). Иерархический метод был использован для разработки модели линейной регрессии. Предположения о нормальности остатков и гомоскедастичности были оценены путем анализа гистограммы и графика стандартизованных остатков и прогнозируемых значений. Для подтверждения отсутствия автокорреляции в модели был проведен тест Дурбина-Уотсона. Мультиколлинеарность проверяли путем вычисления значения допуска и коэффициента инфляции дисперсии (VIF). Статистический уровень значимости был принят как $p < 0,001$ [21]

Статистический анализ проводился с использованием IBM SPSS Statistics, версия 27 (корпорация IBM, 2020) и Statistica 10 (Trial Version).

Результаты. Все группы сопоставимы по полу, возрасту и проценту поражения легких после перенесенной коронавирусной инфекции. Средний возраст исследуемых составил – 51,5 лет. Средний показатель по Шкале памяти Векслера составил – $89,26 \pm 11,5$, что относится фактически к норме памяти. Средний показатель результатов по корректирующей пробе Бурдона – $8,89 \pm 3,8$, также находится в зоне средней устойчивости внимания.

Пациенты в исследовании были распределены на 3 группы, из них: 1 группа состояла из 30 человек, перенесших коронавирусную инфекцию менее 3 месяцев назад; 2 группа – 29 человек – переболевшие COVID-19 3-6 месяцев назад; 3 группа (25 человек) – пациенты, которые перенесли COVID-19 6-12 месяцев назад.

В таблице 1 отображена характеристика респондентов по группам. Группы сопоставимы по возрасту, полу.

Таблица 1 - **Возрастная и гендерная характеристика обследуемых групп**

Группа	Количество человек в группе	Средний возраст, M±m	Процент поражения, %	Распределение по полу
I	30	52,1±11,74	38,6	♂14
				♀16
II	29	52,4±9,27	37,9	♂13
				♀16
III	25	49,8±11,53	35,8	♂12
				♀13

В соответствии с полученными данными, представленными на рисунке 1, выявлено, что интегральный показатель памяти у пациентов в течение первых 3 месяцев после перенесенного COVID-19 составил Медиана (Q25-75) - 87 (75-90); устойчивость внимания - 5,5 (3-7). Однако через 3-6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции эквивалентный показатель памяти и устойчивости внимания увеличились и Медиана(Q25-75) равны 89 (86-99), 10 (7-11) соответственно. Через 6-12 месяцев данная тенденция сохраняется: эквивалентный показатель памяти составил - 93 (87; 106), а значения устойчивости внимания - 13 (10; 15), выявлено статистически значимое увеличение по сравнению со значениями данных показателей во 2 группе, $p < 0,05$. Как видно из данных, эквивалентный показатель памяти и устойчивость внимания имеет тенденцию к улучшению в зависимости от удаленности периода обследования от времени перенесенной коронавирусной инфекции. Имеющиеся различия показателей памяти в зависимости от времени после перенесенной коронавирусной инфекции являются статистически значимыми ($p = 0,0093$). При сравнении полученных данных интегральный показатель устойчивости внимания у пациентов в зависимости от периода после перенесенного COVID-19 имел статистически значимые различия ($p=0,0000$).

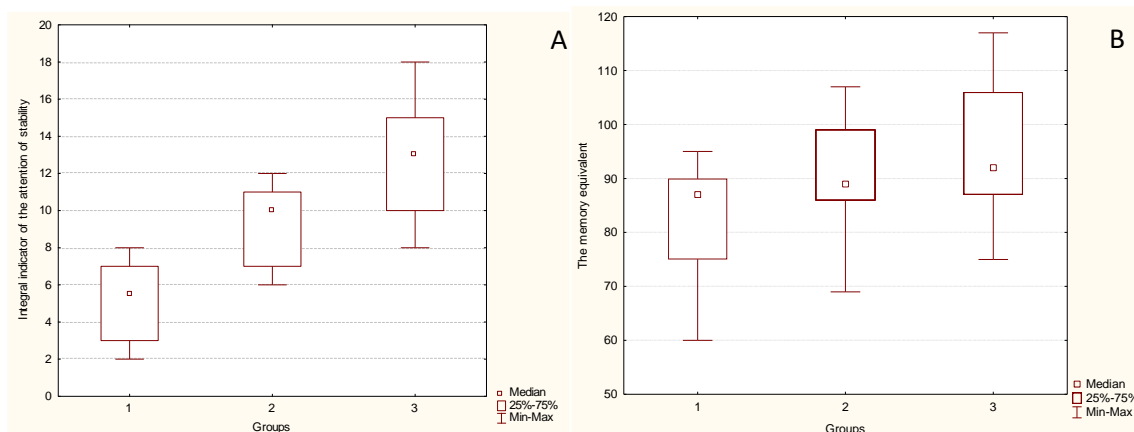


Рисунок 1 - **Результаты сравнительного анализа показателей внимания и памяти в разные периоды постковида**

А) Интегральный показатель устойчивости внимания В) Эквивалентный показатель памяти

Как видно из представленной таблицы 2, статистически значимые изменения рангов Эквивалентного показателя памяти обнаружены между группами 1 и 2 ($p=0,037091$), группами 1 и 3 ($p=0,004516$). Также выявлена статистически значимые различия между интегральным показателем устойчивости внимания между 1 и 2 группами ($p=0,000000$), 1 и 3 группами ($p=0,000000$), 2 и 3 группами ($p=0,000011$).

Таблица 2 - **Попарный сравнительный анализ значений эквивалентного показателя памяти и устойчивости внимания в исследуемых группах с помощью критерия Манна-Уитни**

Группы	Показатель	Статистика U Манна-Уитни	Z	p*
1 группа	ЭИПП	297,5	-2,08477	0,037091**
2 группа				
1 группа	ЭИПП	207	-2,83972	0,004516**
3 группа				
2 группа	ЭИПП	293	-1,20566	0,227949
3 группа				
1 группа	Устойчивость	89	-5,24604	0,000000**

2 группа	внимания			
1 группа	Устойчивость внимания	2	-6,30485	0,000000**
3 группа				
2 группа	Устойчивость внимания	108,5	-4,40630	0,000011**
3 группа				

При проведении корреляционного анализа для установления взаимосвязей между показателями ЭИПП, устойчивости внимания и периода после перенесенного COVID-19 с использованием коэффициента Корреляции Спирмена были выявлены положительные взаимодействия (таблица 3). Слабая положительная корреляционная взаимосвязь была установлена между ЭИПП и периодом после перенесенного заболевания ($r=0,32$, $p<0,05$). Сильная положительная корреляционная связь была выявлена между показателем устойчивости внимания и периодом после перенесенной коронавирусной инфекции ($r=0,80$, $p<0,05$). Кроме того, при сравнении значений показателей памяти по Шкале памяти Векслера и устойчивости внимания по результатам корректурной пробы Бурдона была выявлена средняя положительная связь ($r=0,63$, $p<0,05$).

Таблица 3 – Взаимосвязь показателей памяти, устойчивости внимания с временем после перенесенного COVID-19

Показатель	Период заболевания, месяцев
Эквивалентный показатель памяти (по шкале памяти Векслера)	0,321455
Интегральный показатель устойчивости внимания (шкальная оценка)	0,801805

В таблице 4 описаны результаты анализа множественной линейной регрессии, в котором исследовались многомерные ассоциации показателей по шкале памяти Векслера с ранее выявленными статистически значимыми предикторами. Результаты показывают, что коэффициент детерминации (R^2) составил 0.705, что означает, что модель объяснила 70,5% дисперсии показателей шкалы памяти Векслера, то есть в рамках данной линейной модели более 70 % позитивных изменений показателей шкалы памяти Векслера может быть объяснено снижением процента поражения легких и временем после перенесенной коронавирусной инфекции. Статистический показатель теста Дурбина-Уотсона составил 1,692, что означает, что модель не показала автокорреляции остатков. Что касается мультиколлинеарности, то значения допуска и коэффициент инфляционного отклонения the Tolerance value and Variance Inflation Factor (VIF) для всех переменных были больше 0,1 и меньше 2 соответственно. Это означает, что модель не показала мультиколлинеарности предикторов.

Результаты демонстрируют статистически значимую корреляцию с показателями по шкале памяти Векслера после включения предикторов в модель множественной линейной регрессии. К ним относятся: время после перенесенной коронавирусной инфекции -3-6 месяцев ($B = 10,39$; $p<0,001$) и 6-12 месяцев ($B = 12,41$; $p<0,001$)

Таблица 4 – Многомерные ассоциации со шкалой памяти Векслера

Период	B^*	SE^*	95% ДИ		p -value
			Нижний квартиль	Верхний квартиль	
Константа	80,68	1,31	78,09	83,27	<0,001
Период (до 3 месяцев)	2,07	1,85	-1,60	5,74	0,266
Период (3-6 месяцев)	10,39	1,73	6,97	13,83	<0,001
Период (6-12 месяцев)	12,41	1,83	8,79	16,03	<0,001

$R^2=0,705$; $F(7,106)=36,16$ ($p<0,001$); $Tolerance>0,1$; $VIF<2$

* B -коэффициент регрессии, SE - стандартная ошибка

В таблице 5 описаны результаты анализа множественной линейной регрессии, в котором исследовались многомерные ассоциации значений устойчивости внимания, определенных с помощью корректурной пробы Бурдона, с ранее выявленными статистически значимыми предикторами. Результаты показывают, что коэффициент детерминации (R^2) составил 0.801, подразумевая, что модель объяснила 80,1% дисперсии. Статистический показатель теста Дурбина-Уотсона составил 1.729, что означает, что модель не показала автокорреляции остатков. Что касается мультиколлинеарности, то значения допуска и коэффициент инфляционного отклонения the Tolerance value and Variance Inflation Factor (VIF) для всех переменных были больше 0,1 и меньше 2 соответственно. Это означает, что модель не показала коллинеарности предикторов.

Результаты демонстрируют статистически значимую корреляцию с результатами устойчивости внимания, полученными с помощью корректурной пробы Бурдона, после включения предикторов в модель множественной линейной регрессии. К ним относятся: период после заболевания COVID-19 менее 3 месяцев ($B = -5,43$; $p < 0,001$), от 3-6 месяцев ($B = -1,45$; $p = 0,002$), 6-12 месяцев ($B = 1,51$; $p = 0,003$).

Таблица 5 - Многомерные ассоциации с результатами корректурной пробой Бурдона

Период	B	SE	95% ДИ		p-value
			Нижний квартиль	Верхний квартиль	
Константа	12,21	0,74	10,73	13,68	<0,001
Период (до 3 месяцев)	-5,43	0,48	-6,39	-4,48	<0,001
Период (3-6 месяцев)	-1,45	0,45	-2,35	-0,55	0,002
Период (6-12 месяцев)	1,51	0,49	0,53	2,49	0,003

$R^2=0,815$; $F(8,105)=57,82$ ($p < 0,001$); Tolerance>0,1; VIF<2

Обсуждение.

В зависимости от периода времени после перенесенной коронавирусной инфекции средние показатели ЭИПП у пациентов в течение первых 3 месяцев после перенесенного COVID-19 составил – $83,16 \pm 9,68$, через 3-6 месяцев – $89,44 \pm 9,83$; через 6-12 месяцев – $94,88 \pm 12,77$, имеющиеся различия – статистически значимые ($p = 0,00718$). Показатели 1й и 2й групп исследования (интегральный показатель устойчивости внимания у пациентов в течение первых 3 месяцев после перенесенного составил $5,12 \pm 2,08$ (ниже среднего уровня), через 3-6 месяцев – $8,8 \pm 2,02$ (соответствует среднему уровню устойчивости внимания) свидетельствуют о более низком когнитивном функционировании пациентов этих групп как об ожидаемом феномене в период сразу после перенесенного COVID-19, а в сравнении с показателями третьей группы (через 6-12 месяцев – $13,0 \pm 2,83$ (выше среднего уровня) о позитивной тенденции улучшения показателей памяти и внимания и достижения средненормативных значений в зависимости от удаленности исследования от времени перенесенного COVID-19.

При сравнении значений памяти и временем после перенесенной коронавирусной инфекции была выявлена слабая положительная связь ($r=0,321455$, $p < 0,05$); а также сильная положительная связь между показателями устойчивости внимания и периодом после перенесенного COVID-19 ($r=0,801805$, $p < 0,05$)

По результатам множественной линейной регрессии выявлены статистически значимые предикторы, ассоциированные с показателями по шкале памяти Векслера, при этом коэффициент детерминации (R^2) составил 0,705, что означает, что модель объяснила 70,5% дисперсии показателей шкалы памяти Векслера. $F(7,106) = 36,16$ ($p < 0,001$); Tolerance>0,1; VIF<2

По результатам множественной линейной регрессии выявлены статистически значимые предикторы, ассоциированные со значениями корректурной пробы Бурдона, при этом коэффициент детерминации (R^2) составил 0,801, подразумевая, что модель объяснила 80,1% дисперсии корректурной пробы Бурдона. $R^2=0,815$; $F(8,105) = 57,82$ ($p < 0,001$); Tolerance> 0,1; VIF<2

Выводы:

Выбор нетрадиционных когнитивных тестов обусловлен необходимостью идентифицировать у пациентов, перенесших COVID-19, общее когнитивное функционирование, в том числе легкие когнитивные и преддементные расстройства.

Таким образом, статистическая обработка результатов исследования подтверждает достоверность полученных в исследовании результатов оценки когнитивной сферы (оценка памяти и внимания) пациентов, перенесших COVID-19: зафиксированы средние групповые показатели со снижением памяти и уровня внимания сразу после перенесенного COVID-19, наблюдается тенденция к восстановлению нормативных результатов памяти и устойчивости внимания через 3 месяца после перенесенного COVID-19, с повышением показателей в периоде 6-12 месяцев после перенесенного COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ong X.W., Tan K., Chia Y.P., et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient [Internet]. 2020; 323(16):1610–1612. doi:10.1001/jama.2020.3227.
- 2 Du Toit A. Outbreak of a novel coronavirus. Nat Rev Microbiol. 2020; 18 (3): 123
- 3 He F., Deng Y., Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? J Med Virol. 2020; 92 (7): 719–725.
- 4 Щеголев А. И., Туманова У. Н. Персистенция коронавируса SARS-CoV-2 в телах умерших и меры защиты от инфицирования. Вестник РГМУ. НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ РНИМУ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА. [Internet] Опубликовано online: 18.06.2021. DOI: 10.24075/vrgmu.2021.029.
- 5 Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020; 77(6):1–9. 10–13. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- 6 Lee Y., Subramaniapillai M., Brietzke E., Mansur R.B., Ho R.C., Yim S.J., et al. Anti-cytokine agents for anhedonia: targeting inflammation and the immune system to treat dimensional disturbances in depression. The Adv Psychopharmacol. 2018; 8:337–348. doi: 10.1177/2045125318791944.
- 7 Dalkner N., Reininghaus E., Schwalsberger K., Rieger A., Hamm C., Pilz R., et al. C-Reactive protein as a possible predictor of trail-making performance in individuals with psychiatric disorders. Nutrients. 2020; 12: 3019. doi: 10.3390/nu12103019.

- 8 Zhou H., Lu S., Chen J., Wei N., Wang D., Lyu H., et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res.* 2020; 129: 98–102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.
- 9 Helms J., Kremer S., Merdji H., Schenck M., Severac F., Clere-Jehl R., et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care.* 2020; 24:491. doi: 10.1186/s13054-020-03200-1.
- 10 Pinna P., Grewal P., Hall J.P., Tavarez T., Dafer R.M., Garg R., et al. Neurological manifestations and COVID-19: experiences from a tertiary care center at the Frontline. *J Neurol Sci.* 2020; 415:1169. doi: 10.1016/j.jns.2020.116969.
- 11 Knopp P., Miles A., Webb T.E., Mcloughlin B.C., Mannan I., Raja N., et al. Presenting features of COVID-19 in older people: relationships with frailty, inflammation and mortality. *EurGeriatr Med.* 2020; 11:1089–1094. doi: 10.1007/s41999-020-00373-4.
- 12 Prieto G.A., Tong L., Smith E.D., Cotman C.W. TNF α and IL-1 β but not IL-18 suppresses hippocampal long-term potentiation directly at the synapse. *Neurochem Res.* 2019; 44:49–60. doi: 10.1007/s11064-018-2517-8
- 13 Motaghinejad M., Gholami M. Possible neurological and mental outcomes of COVID-19 infection: a hypothetical role of ACE-2/Mas/BDNF signaling pathway. *Int J PrevMed.* 2020; 11: 84. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_114_20.
- 14 Whiteside D.M., Oleynick V., Holker E., et al. Neurocognitive deficits in severe COVID-19 infection: Case series and proposed model. *ClinNeuropsychol.* 2021;1: 20. doi: 10.1080/13854046.2021.1874056.
- 15 Stracciari A., Bottini G., Guarino M.; Cognitive and Behavioral Neurology Study Group of the Italian Neurological Society. Cognitive and behavioral manifestations in SARS-CoV-2 infection: not specific or distinctive features? *NeurolSci.* 2021; 1: 1–9. doi: 10.1007/s10072-021-05231-0.
- 16 Correa-Palacio A.F., Hernandez-Huerta D., Gomez-Arnau J. et al: Affective psychosis after COVID-19 infection in a previously healthy patient: A case report. *Psychiatry Res.* 2020; 290: 113–115.
- 17 Chandra P.S., Shiva L., Nagendrappa S. et al: COVID 19 related psychosis as an interface of fears, socio-cultural issues and vulnerability – case report of two women from India. *Psychiatry Res.* 2020; 290: 113–136.
- 18 Beach S.R., Praschan N.C., Hogan C. et al: Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry.* 2020; 65: 47–53.
- 19 Epstein D., Andrawis W., Lipsky A.M. et al: Anxiety and suicidality in a hospitalized patient with COVID-19 infection. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020; 7(5): 651.
- 20 Prabhaker Mishra, Uttam Singh, Chandra M Pandey, Priyadarshni Mishra, Gaurav Pandey Application of student's *t*-test, analysis of variance, and covariance. *Affiliations expand. Ann Card Anaesth.* 2019 Oct-Dec; 22(4):407–411.
- 21 Keith A Marill. *Advanced statistics: linear regression, part I: simple linear regression Acad Emerg Med.* 2004 Jan; 11 (1):87–93.

REFERENCES

- 1 Ong X.W., Tan K., Chia Y.P., et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient [Internet]. 2020; 323(16):1610–1612. doi:10.1001/jama.2020.3227.
- 2 Du Toit A. Outbreak of a novel coronavirus. *Nat Rev Microbiol.* 2020; 18 (3): 123
- 3 He F., Deng Y., Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020; 92 (7): 719–725.
- 4 Shhegolev A. I., Tumanova U. N. Persistenciya koronavirusa SARS-CoV-2 v telah umershih i mery zashhity ot inficirovaniya. *Vestnik RGMU. NAUCHNYJ MEDICINSKIY ZhURNAL RNIMU IMENI N. I. PIROGOVA.* [Internet] Opublikovano online: 18.06.2021. DOI: 10.24075/vrgmu.2021.029.
- 5 Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6):1–9. 10–13. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- 6 Lee Y., Subramaniapillai M., Brietzke E., Mansur R.B., Ho R.C., Yim S.J., et al. Anti-cytokine agents for anhedonia: targeting inflammation and the immune system to treat dimensional disturbances in depression. *The Adv Psychopharmacol.* 2018; 8:337–348. doi: 10.1177/2045125318791944.
- 7 Dalkner N., Reininghaus E., Schwalsberger K., Rieger A., Hamm C., Pilz R., et al. C-Reactive protein as a possible predictor of trail-making performance in individuals with psychiatric disorders. *Nutrients.* 2020; 12: 3019. doi: 10.3390/nu12103019.
- 8 Zhou H., Lu S., Chen J., Wei N., Wang D., Lyu H., et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res.* 2020; 129: 98–102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.
- 9 Helms J., Kremer S., Merdji H., Schenck M., Severac F., Clere-Jehl R., et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care.* 2020; 24:491. doi: 10.1186/s13054-020-03200-1.
- 10 Pinna P., Grewal P., Hall J.P., Tavarez T., Dafer R.M., Garg R., et al. Neurological manifestations and COVID-19: experiences from a tertiary care center at the Frontline. *J Neurol Sci.* 2020; 415:1169. doi: 10.1016/j.jns.2020.116969.
- 11 Knopp P., Miles A., Webb T.E., Mcloughlin B.C., Mannan I., Raja N., et al. Presenting features of COVID-19 in older people: relationships with frailty, inflammation and mortality. *EurGeriatr Med.* 2020; 11:1089–1094. doi: 10.1007/s41999-020-00373-4.
- 12 Prieto G.A., Tong L., Smith E.D., Cotman C.W. TNF α and IL-1 β but not IL-18 suppresses hippocampal long-term potentiation directly at the synapse. *Neurochem Res.* 2019; 44:49–60. doi: 10.1007/s11064-018-2517-8
- 13 Motaghinejad M., Gholami M. Possible neurological and mental outcomes of COVID-19 infection: a hypothetical role of ACE-2/Mas/BDNF signaling pathway. *Int J PrevMed.* 2020; 11: 84. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_114_20.
- 14 Whiteside D.M., Oleynick V., Holker E., et al. Neurocognitive deficits in severe COVID-19 infection: Case series and proposed model. *ClinNeuropsychol.* 2021;1: 20. doi: 10.1080/13854046.2021.1874056.
- 15 Stracciari A., Bottini G., Guarino M.; Cognitive and Behavioral Neurology Study Group of the Italian Neurological Society. Cognitive and behavioral manifestations in SARS-CoV-2 infection: not specific or distinctive features? *NeurolSci.* 2021; 1: 1–9. doi: 10.1007/s10072-021-05231-0.
- 16 Correa-Palacio A.F., Hernandez-Huerta D., Gomez-Arnau J. et al: Affective psychosis after COVID-19 infection in a previously healthy patient: A case report. *Psychiatry Res.* 2020; 290: 113–115.

- 17 Chandra P.S., Shiva L., Nagendrappa S. et al: COVID 19 related psychosis as an interface of fears, socio-cultural issues and vulnerability – case report of two women from India. *Psychiatry Res*, 2020; 290: 113-136.
- 18 Beach S.R., Praschan N.C., Hogan C. et al: Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry*, 2020; 65: 47–53.
- 19 Epstein D., Andrawis W., Lipsky A.M. et al: Anxiety and suicidality in a hospitalized patient with COVID-19 infection. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2020; 7(5): 651.
- 20 Prabhaker Mishra, Uttam Singh, Chandra M Pandey, Priyadarshni Mishra, Gaurav Pandey Application of student's *t*-test, analysis of variance, and covariance. *Affiliations expand. Ann Card Anaesth*. 2019 Oct-Dec; 22(4):407-411.
- 21 Keith A Marill. *Advanced statistics: linear regression, part I: simple linear regression Acad Emerg Med*. 2004 Jan; 11 (1):87-93.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар тұжырымдаманы әзірлеуге, орындауға, нәтижелерді өңдеуге және мақаланы жазуға бірдей үлес қосты. Біз бұл материалдың бұрын жарияланбағанын және жарияланбағанын мәлімдейміз басқа баспагерлерде қарастырылуда.

Мүдделер қақтығысы. Біз мүдделер қақтығысы жоқ деп мәлімдейміз.

Қаржыландыру: жоқ

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

Конфликт интересов. Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: отсутствует

Authors' Contributions. All authors made equal contributions to the concept development, execution, processing of results and writing of the article. We declare that this material has not been published before and is not is under consideration by other publishers.

Conflicting interests. We declare no conflict of interest.

Funding: none

Сведения об авторах:

1. Жумабекова Индира Кайратовна (автор, ответственный за переписку), ассистент кафедры реабилитологии и спортивной медицины НАО «Медицинский университет Астана». г. Астана, Казахстан. <https://orcid.org/0000-0001-9285-887X>. E-mail: Indira.z@mail.ru. Контактный телефон: 8-775-95-14-813
2. Молотов-Лучанский Вилен Борисович, доктор медицинских наук, профессор. НАО «Медицинский университет Караганды». E-mail: Molotov-luchanskiy@qmu.kz. г. Караганда, Казахстан. <https://orcid.org/0000-0001-8473-4375>.
3. Мациевская Лариса Леонардовна, Ассоциированный профессор кафедры неврологии, психиатрии и реабилитологии. НАО «Медицинский университет Караганды». E-mail: Macievszkaya@qmu.kz. г. Караганда, Казахстан.

Алынды: 24.07.2024 Қабылданды: 02.10.2024 Онлайн жарияланды: 29.10.2024

УДК: 616.5-002

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.62.25.006](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.62.25.006)

И.Б. Кайбагарова¹, Н.М. Мавлюдова¹, Ж.Ж. Нурғалиева¹, А.К. Овсянникова², М.Ж. Калжанова³

¹Марат Оспанов атындағы Батыс-Қазақстан медициналық университеті КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан

²Терапия және профилактикалық медицина ғылыми-зерттеу институты - "Ресей ғылым академиясының сібір филиалының цитология және генетика федералдық ғылыми-зерттеу орталығы" Федералды мемлекеттік бюджеттік ғылыми мекемесінің филиалы, Новосібір, Ресей

³Марат Оспанов атындағы Батыс-Қазақстан медициналық университетінің Отбасылық медицина клиникасы КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан

ҮЗДІКСІЗ ГЛИКЕМИЯЛЫҚ МОНИТОРИНГ – ДИАБЕТОЛОГИЯДАҒЫ ЖАҢА ТЕХНОЛОГИЯЛАР (әдеби шолу)

Түйін: Қант диабеті (ҚД) тез дамып келе жатқан ауру, ол дүние жүзінде орта есеппен әр 15 жыл сайын екі еселенеді. Глюкоза деңгейін бақылау қант диабетін диагностикалау мен емдеудің маңызды құрамдас бөлігі болып табылады. Дегенмен, пациенттердің айтарлықтай бөлігі гликемиялық көрсеткіштерге қол жеткізе алмайды, нәтижесінде асқынулар және денсаулық сақтау ұйымының шығындары артады. Әдебиеттерге шолу мақаласы дәстүрлі тәсілдермен салыстырғанда жоғары тиімді және дәл болып табылатын үздіксіз гликемиялық мониторинг (ҮГМ) жүйелерін - жаңа технологияларды енгізу мәселесіне арналған. ҮГМ әлемдік тәжірибеде кең қолданыс тапты, алайда Қазақстанда ол жеткілікті түрде қолданылмайды. Қазақстанның денсаулық сақтау тәжірибесіне үздіксіз мониторинг жүйесін енгізу гликемиялық көрсеткіштерді жақсарту және қант диабеті асқынуларының алдын алу, науқастардың өмір сүру сапасы арттыру мен экономикалық тиімділік үшін үлкен қадам болар еді. Мониторинг жүйелерін пайдалану дағдыларын жүзеге асыру үшін көрсеткіштерін интерпретациялауды үйрету жұмыстарын жүргізу қажет.

Зерттеудің мақсаты: гликемияның үздіксіз мониторингі бойынша әдебиет деректерін талдау, диабетологиядағы бақылаудың инновациялық әдісі ретінде мониторинг жүйелерінің негізгі артықшылықтарын көрсету және гликемиялық өзгергіштікті сипаттайтын негізгі көрсеткіштерді ұсыну.

Зерттеу әдістері: GoogleScholar, Medline, Elibrary, Pubmed, Web of Science, CochraneLibrary, Cyberleninka дерекқорларынан іздеу арқылы толық мәтінді дереккөздерге талдау жасалды. Зерттеу жұмыстары соңғы 5 жылдықты, яғни 2019 жылдан 2024 жылға дейін аралықты қамтыды. Сонымен қатар, реттеуші агенттіктердің веб-сайттарында (IDF, FDA) іздеулер жүргізілді.

Түйінді сөздер: қант диабеті, гликемиялық бақылау, глюкозаны үздіксіз бақылау, бақылау түрлері, CGM көрсеткіштерінің сипаттамалары, гликемиялық өзгергіштік, гипергликемия, гипогликемия.

И.Б. Кайбагарова¹, Н.М. Мавлюдова¹, Ж.Ж. Нурғалиева¹, А.К. Овсянникова², М.Ж. Калжанова³

¹Западно-Казахстанский Медицинский Университет им. М. Оспанова, Ақтөбе, Казахстан

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

³Клиника Семейной Медицины НАО Западно-Казахстанского Медицинского Университета им. Марата Оспанова, Ақтөбе, Казахстан

НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ ГЛИКЕМИИ - НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАБЕТОЛОГИИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Резюме: Сахарный диабет (СД) – быстрорастущее заболевание, которое в среднем в мире удваивается каждые 15 лет. Контроль уровня глюкозы – важнейшая составляющая диагностики и терапии сахарного диабета. Однако значительная часть пациентов не достигает целевых показателей гликемии, что приводит к увеличению осложнений и связанных с ними затрат на здравоохранение. Обзорная статья посвящена проблеме внедрения новых технологий - систем непрерывного мониторингирования гликемии (НМГ), который отличается высокой эффективностью и точностью по сравнению с традиционными подходами. НМГ нашел широкое применение в мировой практике, однако, в Казахстане используется недостаточно. Внедрение системы непрерывного мониторинга в практику здравоохранения Казахстана было бы большим шагом для улучшения гликемических показателей и предотвращения осложнений диабета, качества жизни пациентов и экономической выгоды. Для успешной реализации необходимо повысить знания, интерпретацию показателей и навыков применения систем мониторингирования.

Цель исследования: провести анализ литературных данных о непрерывном мониторинге гликемии, отразить основные преимущества систем как инновационного метода контроля в диабетологии и представить основные показатели, характеризующие гликемическую вариабельность.

Методы: Был проведен анализ полнотекстных источников с поиском из баз данных GoogleScholar, Medline, Elibrary, Pubmed, Web of Science, CochraneLibrary, Cyberleninka. Глубина поиска составила 5 лет, с 2019 по 2024 годы. Вели поиск в веб-сайтах регулирующих органов (IDF, FDA).

Ключевые слова: сахарный диабет, гликемический контроль, непрерывный мониторинг уровня глюкозы, типы мониторинга, характеристика показателей НМГ, вариабельность гликемии, гипергликемия, гипогликемия.

I.B. Kaibagarova¹, N.M. Mavlyudova¹, Zh.Zh. Nurgalieva¹, A.K. Ovsiannikova², M.Zh. Kalzhanova³¹West Kazakhstan Medical University. M. Ospanova, Aktobe, Kazakhstan² The Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a federal publicly funded scientific institution, the federal research center Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia³Clinic of Family Medicine of Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan

CONTINUOUS GLYCEMIA MONITORING - NEW TECHNOLOGIES IN DIABETOLOGY (LITERATURE REVIEW)

Resume: Diabetes mellitus (DM) is a rapidly growing disease, which on average doubles every 15 years worldwide. Glucose level control is an essential component of the diagnosis and treatment of diabetes mellitus. However, a significant proportion of patients do not achieve glycemic targets, resulting in increased complications and associated healthcare costs. The review article is devoted to the problem of introducing new technologies - continuous glycemic monitoring (CGM) systems, which are highly effective and accurate compared to traditional approaches. CGM has found widespread use in world practice, however, it is not used enough in Kazakhstan. The introduction of a continuous monitoring system into healthcare practice in Kazakhstan would be a big step to improve glycemic indicators and prevent diabetes complications, patient quality of life and economic benefits. For successful implementation, it is necessary to increase knowledge, interpretation of indicators and skills in using monitoring systems.

Objective: to analyze the literature data on continuous monitoring of glycemia, reflect the main advantages of the systems as an innovative method of control in diabetology and present the main indicators characterizing glycemic variability.

Methods: An analysis of full-text sources was carried out with a search from the GoogleScholar, Medline, Elibrary, Pubmed, Web of Science, CochraneLibrary, Cyberleninka databases. The search depth was 5 years, from 2019 to 2024. Conducted searches on regulatory agency websites (IDF, FDA).

Key words: diabetes mellitus, glycemic control, continuous glucose monitoring, types of monitoring, characteristics of CGM indicators, glycemic variability, hyperglycemia, hypoglycemia.

Қазіргі уақытта «Қазақстан Республикасында денсаулық сақтауды дамытудың 2026 жылға дейінгі тұжырымдамасын бекіту туралы» Үкімет қаулысына (2022 жылғы 24 қарашадағы № 945) сәйкес «Медициналық көмекті ұйымдастыруды жетілдіру» бағыты бойынша «Ауруларды диагностикалау мен емдеудің инновациялық технологияларын енгізу» жобасы жүзеге асырылуда. Ол медициналық құрылғылардан алынған науқастардың функционалдық параметрлері туралы ақпаратпен алмасу мен өңдеу үшін цифрлық платформа құруды көздейді. Цифрлық денсаулық саласындағы ең маңызды тақырыптардың бірі - қашықтықтан бақылау.

Тәулік бойы бақылаудың заманауи технологиялары медициналық тәжірибенің көптеген салаларында пайдаланылады және де бұл көрсеткіштерді үздіксіз/ұзақ мерзімді тіркеуге бағытталған, сондай-ақ дәстүрлі әдістерді қолданғанда анықталмаған күрделі жағдайларды болжауға, анықтауға және алдын алуға мүмкіндік береді. Инновациялық технологиялар жүрек-тамыр жүйесі, асқазан-ішек жолдары аурулары, зат алмасуының бұзылыстары, жүйке жүйесі мен психикалық бұзылулар кезінде, акушер-гинекологиялық тәжірибеде, пульмонология және басқа салаларда қолданылады [1, 2]. Бұл науқастардың күнделікті өмірінде қолдануға ыңғайлы ықшам және дәл бақылау құрылғыларын жасаудың жаңа мүмкіндіктеріне жол ашқан электроника мен сенсорлық технологиялар саласындағы жетістіктердің бірі [3]. Холтерлік мониторинг (ХМ) және басқа портативті құрылғылар, смартфондар/сағаттар, жүрек ырғағы мен өткізгіштігінің бұзылуын зерттеуде қолданылатын күрделі имплантацияланатын кардиохирургиялық мониторлар өте маңызды және де оны бағалау қиын болып саналады. 24 сағаттық ХМ диагностикалық тиімділігі қазіргі уақытта ЭКГ мониторингінің альтернативті әдістерінен жоғары екендігі дәлелденді [4 - 8]. Электрокардиосигналдың ұзақ мерзімді жазылуы сирек аритмияларды анықтауды қамтамасыз етеді, бұл дифференциалды диагностика және емдеу тактикасын әзірлеу мүмкіндіктерін жақсартады. Caggington M. және басқа ғалымдар үздіксіз ұзақ мерзімді бақылау жасырын жүрек-қантaмыр патологияларын, атап айтқанда, ишемиялардың жасырын түрлерін, ырғақтық бұзылуларды және жасырын (баяу) стенокардияны диагностикалауға мүмкіндік беретінін көрсетті [4].

Қант диабеті бүкіл әлемде күрделі медициналық және әлеуметтік мәселе болып қала береді. Дамушы елдерде оның таралуының жыл сайын 10%-ға дейін тұрақты өсуі байқалады. Жалпы, IDF мәліметтері бойынша (Халықаралық Қант диабеті Федерация), 2045 жылға қарай қант диабетінің 2-ші түрімен ауыратын науқастардың саны 600 миллион адамға дейін артады деп күтілуде [9, 10]. Қант диабетімен ауыратын адамдар санының өсуін ескере отырып, глюкозаны тиімді, сапалы басқаруға және бақылауға ұмтылу, ерекше маңызды болып табылады.

Дәстүрлі түрде қант диабетімен ауыратын науқастарды диагностикалау мен бақылаудың негізгі әдістері автоанализатор және глюкометрлер арқылы қандағы глюкозаны өзін-өзі бақылау болды, қант диабетімен ауыратын науқастар үшін сынама алу жиілігі туралы нақты консенсус жоқ, бірақ та күніне 4-тен 10 ретке дейін сынама алынады. Сонымен қатар, бірқатар авторлар жеке глюкометрлердің дәлдігі бойынша аутоанализаторлардан төмен екенін атап өтеді [11]. Глюкометрлерге қанның өте аз көлемін пайдаланады, бұл электрохимиялық реакциядағы қателердің ықтималдығын арттырады. Сонымен қатар, сынақ жолағында электрохимиялық реакция автоанализаторларға қарағанда 2 есе жылдам жүреді. Ол 2000 жылдардың басында электрохимиялық реакцияның ұзақтығы неғұрлым қысқа болса, өлшеу қателігі соғұрлым көп болатыны дәлелденді. Өлшеу қатесінің тағы бір себебі, сынақ жолақтарының біркелкі еместігі (тіпті бір партияның ішінде), өйткені әртүрлі сынақ жолақтарындағы реагенттер мөлшерінің шамалы өзгеруі өлшеу нәтижелерінің үлкен ауытқуларына әкеледі. Анализаторларда глюкозаны өлшеудің дәлдігі өлшеу құрылғысына және реагент концентрациясын таңдауға, атап айтқанда оның электрохимиялық реакция кезінде пайда болатын тоқты қаншалықты дұрыс өлшейтініне байланысты [11, 12, 13].

Қант диабетін диагностикалаудың алтын стандарты соңғы 3 айдағы глюкоза деңгейін көрсететін гликирленген гемоглобин (HbA1c) болып табылады. Бірақ, бұл әдістің кемшіліктері бар, ол гипо- немесе гипергликемияны анықтамайды, сонымен қатар анемия, гемоглобинопатия немесе темір тапшылығы бар науқастарда және жүктілік кезінде өзгереді [11, 14, 15].

Қазіргі уақытта диабетологтар ауруларды тиімдірек бақылау үшін заманауи технологияларға көбірек жүгінеді, соның ішінде үздіксіз глюкоза мониторингі (CGM) жүйелерін қолдану [16, 17]. Мониторингтің бұл түрі тәулік бойы глюкоза деңгейінің өзгеру динамикасы туралы құнды ақпаратпен қамтамасыз етеді, сондай-ақ шамалы ауытқуларды да анықтауға мүмкіндік береді, бұл метаболизмді бақылауға, гипо- және гипергликемияның дамуына алдын алуға және пациенттердің өмір сүру сапасын жақсартуға көп көмек береді. Гликемиялық бақылау құрылғылары интерстициальды сұйықтықтағы глюкозаның концентрациясын бағалайды, бұл қандағы глюкозаның нақты деңгейін көрсетуде, әсіресе қандағы глюкоза мөлшерінің жылдам өзгеруінде 15 минуттық кешігумен бірге жүруі мүмкін. Құрылғылардың жұмыс принципі глюкозаны глюкозаоксидаза әдісімен электрохимиялық реакция арқылы анықтауға негізделген [18].

Өткен ғасырдың 70-жылдарында жасалған үздіксіз гликемиялық бақылауға арналған алғашқы сенсорлардың бірі (A. Kadish) клиникалық қолдануда шектеулерге ие болды, өйткені көлемді, енгізгендегі ауырсыну, дәлдігі төмен және бағасының қымбат болуы, тиімділігінің анықталмауы мен құрылғыны бірнеше рет калибрлеу қажеттілігі, оның кең таралуына мүмкіндік бермеді. Кең тараған, алғашқы ұзақ мерзімді глюкоза сенсорларын 1999 жылы MiniMed (қазіргі Medtronic) шығарды және оларды пайдалануда кездесетін көптеген кедергілерді жеңді. Датчиктерді енгізу ауырсынусыз, өлшемі кішкентай, киім астында көрінбейді, теріде 7-ден 14 күнге дейін қалуы мүмкін және FDA жеткілікті дәл деп бекітті [11, 19], сондықтан оларды сынақ жолақтарының орнына қолдануға болады. Артықшылығы - пайдаланушының смартфонна сымсыз желі арқылы бұлтқа деректерді үздіксіз жүктеп салу мүмкіндігі. Әр бақылау жүйесі үшін әрі қарай жазу және сақтау үшін компьютерлік бағдарламалар мен мобильді қосымшалар әзірленеді.

Сыртқы контроллер модульмен өнімге байланысты иықтың артқы жағына немесе ішіне бекітіледі, оған өлшеуіш жіп бекітіледі, ол орнату құрылғысының көмегімен тері астындағы майлы тіндерге енгізіледі. Мұнда сенсорлық жіп шамамен әрбір 5 минут сайын интерстициальды сұйықтықтағы қант мөлшерін өлшейді. YGM екі түрі бар:

1. Үздіксіз осы уақыттағы глюкоза мониторингі немесе YGM -OU (rtCGM - осы уақыттағы Үздіксіз Глюкоза Мониторингі).

2. Мерзімді сканерлеу арқылы глюкозаны үздіксіз бақылау немесе флеш глюкоза мониторингі, FMG / Flash глюкоза мониторингі, (iscCGM - үзіліссіз сканерлеу үздіксіз глюкоза мониторингі), ол Пайдаланушы осы мәнді белсенді түрде сұраса ғана қолданбада сенсорлық глюкоза деректерін көрсетеді [20, 21].

YGM жүйелерін әзірлейтін көптеген компаниялар бар - Dexcom Inc., Abbott Diabetes Care Inc., Medtronic Minimed Inc., Roche Diabetes Care Inc., Roche Diagnostics Operations Inc., Roche Diabetes Care GmbH, Ascensia Diabetes Care Holdings Ag және т.б. 2023 жылы ATTD Senseonics Holdings-тің (АҚШ) жақсартылған YGM-ын мақұлдады, оның көлемі шағын, инвазивті және глюкоза деңгейі туралы деректерді 180 күнге дейін жазады [61, 62]. Әдебиеттерге сәйкес, сенсорлардың ішінде функционалдық және ақпараттық мазмұн бойынша қазіргі уақытта ең кең таралғандары - FreeStyle Libre және Dexcom болып саналады [22,23,24] .

Үздіксіз глюкоза мониторингі жүйелерінің өлшемдерін сипаттау үшін салыстырмалы қатенің орташа абсолютті мәнінің параметрлеріндегі айырмашылықтар жиі қолданылады (MARD - meanabsoluterelatedifference). YGM жүйелері тері астындағы тіннің интерстициальды сұйықтығындағы глюкозаны, ал глюкометр капиллярлық қандағы глюкозаны өлшейтіндіктен, метрологиялық салыстыру қант диабетімен ауыратын науқастардың көпшілігінде байқалмайтын тек тұрақты жағдай үшін ғана жарамды. MARD неғұрлым төмен болса, бақылау құрылғылары мен анализатор немесе глюкометр арасындағы байланыс соғұрлым жақсы болады. Бұл параметрді есептеу салыстырмалы түрде қарапайым және берілген YGM жүйесінің MARD-ын оңай түсіндіруге және әртүрлі өндірушілердің жүйелерін салыстыруға мүмкіндік береді. Сондай-ақ клиникалық жағдайларда қолдану үшін клиницисттерге және науқастарға үздіксіз гликемиялық бақылауды таңдауға көмектеседі [25].

Tsoukas M., басқада авторлармен Libre және Dexcom G5 сенсорлар мен плазмадағы глюкоза деңгейлері арасындағы салыстырмалы қатенің орташа абсолютті мәнін пайдаланып, сенсорлардың дәлдігін бағалады. 14 күн ішінде 1930 жұп өлшеу жүргізілді. Қан плазмасындағы глюкоза деңгейі YSI2300 STAT Plus анализаторы арқылы әрбір 10-30 минут сайын өлшенді. Зерттеу нәтижесінде салыстырылған сенсорлардың MARD бірдей болды [26] .

Boscari F. және басқалар қант диабетінің 1 түрімен ауыратын 22 науқасқа 14 күн бойы бір уақытта екі сенсорды (FreeStyle Libre және Dexcom) енгізу арқылы зерттеу жүргізген. Клиникалық зерттеу орталығында глюкоза деңгейінде үлкен ауытқуларды тудыру үшін стандартты инсулин болысымен бірге немесе кешіктірілген және жоғарылатылған бірдей таңғы ас қабылдаған субъектілерге рандомизацияланды. MARD глюкоза деңгейлерінің айырмашылығы глюкометр мен YSI (CRC) эталонды анализаторын салыстыру арқылы бағаланды. Екі жүйеде де MARD гипогликемия кезінде жоғарылады және гипергликемия кезінде төмендеді, сенсорлар арасында айтарлықтай айырмашылықтар байқалмайды. Осылайша, сенсорлар 7 күн бойы бірдей нәтиже көрсетті. Гипогликемия кезінде екі сенсор да нашар жұмыс істеді, бірақ FreeStyle жүйесі глюкозаның ауытқуы кезінде дәлірек болды [27].

Hanson K. және басқаларының көп орталықты, бір топты, проспективті зерттеуінде Dexcom G7 (Dexcom, Inc., Сан-Диего, Калифорния, АҚШ) және FreeStyle Libre 3 (Abbott Diabetes Care, Аламеда, Калифорния, АҚШ) жүйелерінің дәлдігін анализатор (YSI) мен глюкометрдің эталонды тәжірибелік көрсеткіштерімен салыстырды. Нәтижелер өлшеудің алғашқы 12 сағатында ұқсас болды, бірақ кейінгі нәтижелер сенсорларды тағып жүру ұзақтығында және барлық гликемиялық диапазондарда FreeStyle жоғары дәлдікті көрсететін сенсорлар арасындағы айқын айырмашылықтарды көрсетті [28].

АҚШ-тағы 15 орталықта жүргізілген қант диабетінің 2 түрімен ауыратын науқастарды клиникалық зерттеу нәтижелері 8 ай үздіксіз бақылаудан кейін HbA1c орташа деңгейінің глюкометрді пайдаланған науқастардың деректерімен (9,0%-дан 8,4%-ға дейін) салыстырғанда айтарлықтай (бастапқы 9,1%-дан 8,0%-ға дейін) төмендеуіне әкелгені анықталды [29] .

Yaron M. және басқа ғалымдар клиникалық зерттеуде қант диабетінің 2 түрімен ауыратын 101 науқас FreeStyle сенсорын 10 апта пайдаланғаннан кейін HbA1c еркін деңгейі глюкометр көрсеткіштерімен салыстырғанда 2,5 есе төмен болатынын дәлелдеді. Дегенмен, алты ай ішінде 224 науқасты қамтитын ұқсас зерттеуде Naak T. және

басқалары HbA1C төмендеуінде айырмашылықты таппады, бірақ FreeStyle Libre сенсоры пайдаланылған топта гипогликемия уақытының 53% қысқарғанын көрсетті [30, 31].

Осылайша, әдебиет деректерін талдау FreeStyle Libre - ең дәл, тиімді және қауіпсіз жүйе екенін байқатты. Дегенмен, қант диабетінің 2 түрінде үздіксіз гликемиялық бақылау әдісі жаттығулар бойынша ұсыныстарды жақсы орындайтын, калорияларды тұтынуды азайтатын, гипогликемия аз болатын және қолданыстағы емдеуді күшейтпей HbA1C төмендеуін сезінетін науқастардың мінез-құлқын басқару мен өзгерту үшін қуатты құрал болып табылады [32, 33].

ҚД 2 түрімен ауыратын науқастарда YGM қолдану гликемиялық өзгергіштікті сипаттайтын жаңа көрсеткіштердің пайда болуына әкелді. Оларды есептеу үшін қандағы глюкозаны өзі бақылау деректері және YGM нәтижелері пайдаланылады, содан кейін талдау жасалады. Осылайша, 2017 жылы қант диабетін емдеудің озық технологиялары (ATTD - Advanced Technologies & Treatments for Diabetes) мен конгресі үздіксіз гликемиялық бақылауды қолдану, түсіндіру және есеп беру бойынша нұсқаулықты қамтамасыз етті. Бұрын ұсынылған 30 индикатордың 14 негізгі көрсеткіші анықталды. Алайда олардың бір бөлігі ғана бағаланып, нақты клиникалық тәжірибеде қолданылған. Осыған сәйкес, 2019 жылы параметрлер қайта қаралды және YGM көмегімен алынған деректерді түсіндіру жеңілдетілді, комиссия клиникалық тәжірибеде ең қолайлы және маңызды болып табылатын 10 көрсеткішті таңдады. Оларға мыналар жатады:

1. YGM қолдану күндер саны (ұсынылатын 14 күн)
2. YGM пайдаланатын белсенді уақыттың пайызы (14 күннен бастап ұсынылатын деректердің 70%-ы)
3. Глюкозаның орташа мәні.
4. Глюкозаны басқару көрсеткіші (GMI, %)
5. Вариация коэффициенті (coefficient of variation - CV, %), деңгей $\leq 36\%$
6. Мақсатты диапазоннан жоғары жұмсалған уақыт (TAR, %): 2 деңгей $>13,9$ ммоль /л
7. Мақсатты диапазоннан жоғары жұмсалған уақыт (TAR, %): 1 деңгей - $10,1-13,9$ ммоль /л
8. Мақсатты диапазонда жұмсалған уақыт (TIR, %) - $3,9-10,0$ ммоль /л
9. Мақсатты диапазоннан төмен жұмсалған уақыт (TBR, %): 1 деңгей - $3,0-3,8$ ммоль /л
10. Мақсатты диапазоннан төмен жұмсалған уақыт (TBR, %): 2 деңгей - $<3,0$ ммоль /л

Глюкоза деңгейінің көрсеткіші (глюкоза басқару көрсеткіші, GMI) зертханалық HbA1c шатастыруды болдырмау үшін ұсынылады. Көрсеткіш глюкозаның орташа деңгейіне сүйене отырып, YGM деректеріне сәйкес, кем дегенде 10, жақсырақ 14 немесе одан да көп күн үшін келесі формуланы қолдана отырып, есептеу арқылы анықталады [34]: $GMI (\%) = 3,31 + 0,02392 \times \text{глюкозаның орташа мәні мг/дл}$, немесе $GMI (\text{ммоль/моль}) = 12,71 + 4,70587 \times \text{глюкозаның ммоль/л -дегі орташа мәні}$.

GMI калькуляторы www.jaeb.org/gmi және www.AGPreport.org/agp/links сайттарында қолжетімді.

GMI мәні зертханада анықталған HbA1c деңгейіне тең, одан жоғары немесе одан төмен болуы да мүмкін. Айта кету керек, бұл айырмашылықтар науқастың жеке ерекшеліктерін (эритроциттердің өмір сүру ұзақтығы, глюкозаның гемоглобин молекуласымен байланысу ерекшеліктері) көрсетеді және глюкозаның қысқа мерзімді ауытқуымен (стресс, жедел қабыну ауруы және т.б.) байланысты болуы мүмкін. GMI-дің HbA1c-тен айырмашылығы, қысқа уақыт аралығындағы өзгерістерді көрсетеді. Орташа глюкозаның әрбір 1,4 ммоль /л жоғарылауы глюкоза бақылау индикаторының 0,6% -ға артуына сәйкес келеді [35].

K вариация коэффициенті (коэффициентның вариация - CV) орташа гликемиялық мәннен стандартты ауытқудың (Standard Ауытқу - SD) пайызын көрсетеді және мына формуламен есептеледі:

$CV = SD / n \times 100\%$, мұндағы n – орташа гликемия мәні.

Егер мән $<36\%$ болса, бұл тұрақты, ал $\geq 36\%$ болса - тұрақсыз гликемиялық деңгейге сәйкес келеді. SD гликемиялық өзгергіштіктің арнайы емес өлшемі болып табылады. CV және SD көрсеткіштері есептеудің қарапайымдылығына және өлшеулер саны мен бақылау ұзақтығына қойылатын талаптардың болмауына байланысты қолдануға ыңғайлы [36, 37].

Көптеген елдердің ғалымдары нақты жағдайларда сынақ жиілігі мен гликемиялық параметрлер арасындағы байланысты зерттеді. Жоғары сканерлеу жиілігі диапазондағы уақыттың ұлғаюы және гипергликемия, гипогликемия кезіндегі уақыттың қысқаруы сияқты қолайлы гликемиялық маркерлерді анықтады [38-41].

Мақсатты диапазондағы уақыт (TIR) халықаралық консенсус бойынша 24 сағаттық кезеңде $3,9-10,0$ ммоль/л мақсатты глюкоза диапазонында жұмсалған уақыт пайызы ретінде, TBR - $3,9$ ммоль/л мақсатты глюкоза диапазонындағы уақыт пайызы ретінде, ал TAR - $10,0$ ммоль/л жоғары мәндер диапазонында анықталды [42]. Кейіннен TIR гликемиялық өзгергіштікті, гипо- және гипергликемияны көрсететін емдеудегі өзгерістерге тезірек жауап беретін жаңа «биомаркер» ретінде бірнеше ғылыми жұмыстар тобымен ұсынылды. Көрсеткіштің тиімдірек пайдалануға мүмкіндік беретін есептеу мен түсіндірудің жеңілдігінің артықшылықтары бар. HbA1c концентрациясы сияқты TIR-ға физиологиялық және патологиялық факторларға әсер етпейді [43, 44].

Американдық қант диабеті қауымдастығының (ADA) және Еуропалық қант диабетін зерттеу қауымдастығының (EASD) бірлескен мәлімдемесіне сүйене отырып, халықаралық гипогликемияны зерттеу тобының (IHSG) гипогликемия және гипергликемиялық диапазондағы ұсыныстарына сәйкес қосымша деңгейлер анықталды. TIR үшін жоғарғы диапазон $10,0$ ммоль /л деңгейінде белгіленді, бұл қант диабеті бар емделушілерде тамақтан кейінгі глюкоза деңгейі үшін ұсынылған мақсатты мәнге сәйкес келеді. TIR мәнінің төменгі диапазоны ($3,9$ ммоль/л) контринсулярлық гормондардың бөлінуі басталатын гипогликемия деңгейіне сәйкес келеді. TAR және TBR деңгейлеріне бөлу гликемиялық мәндердің $<3,0$ ммоль/л (симптомдар туралы хабардар болуды азайту, ауыр гипогликемия қаупінің жоғарылауы және өлім қаупі) немесе $>13,9$ ммоль/л (диабеттік кетоацидоздың даму қаупі ұзақ мерзімді асқинулардың жоғары ықтималдығы) жағымсыз себептеріне байланысты ұсыныстарға негізделген. Глюкозаны тиімді және қауіпсіз бақылаудың негізгі мақсаты - TBR төмендету кезінде TIR-ді арттыру [43,45].

Бірқатар елдердегі ғалымдардың зерттеулеріне сәйкес, TIR клиникалық тәжірибеде оның өсіп келе жатқан рөлін растайтын ең дәйекті шараға айналды. Көрсеткіш HbA1c-ге қарағанда орташа глюкоза деңгейімен әлдеқайда жоғары корреляцияны көрсетеді, бұл диагностикалық әдістің тиімділігін көрсетеді және қант диабетін емдеудегі

нәтиже критерийі ретінде қарастырылады [46-49] . DCCT (DiabetesControlandComplicationsTrial) микро- және макроваскулярлық асқынулардың дамуымен TIR байланысын анықтады, жекелендірілген гликемиялық бақылауды және қант диабетінің нәтижелерін бағалауда бұл көрсеткіштің маңыздылығын арттырды [50-58]. Өкінішке орай, бүгінгі күні қант диабетімен ауыратын адамдардың айтарлықтай бөлігі гликемиялық көрсеткіштерге қол жеткізе алмайды, бұл жедел және созылмалы асқынулардың, сондай-ақ онымен байланысты денсаулық сақтау шығындары үлесінің артуына әкеледі. ҚД 1-ші және 2-ші түрі бар ересектердегі глюкоза деңгейін бақылау үшін ҮГМ жүйесін пайдалану гипогликемияның жиілігін және сәйкесінше ауруханаға жатқызуды азайтады, ал бұл денсаулық сақтау шығындарын үнемдеуге әкеледі. Бұл тұжырымға Испанияда (2020, 2021) дәстүрлі өзі бақылайтын глюкометрі бар FreeStyle Libre 2 жүйесін пайдалана отырып, глюкозаны бақылауға байланысты жылдық шығындарды бағалау бойынша I. Oyagüez және т.б. авторлар жүргізген зерттеулері дәлел [59, 60]. Шығындар сметасына глюкозаны бақылауға (жолақтар, ланцеттер және зондтар) және ауыр гипогликемияны басқаруға арналған жылдық шығындар кіреді. Дәстүрлі өзі бақылау тобындағы ҚД 1-ші түрі бар 1 науқастың жалпы жылдық шығыны - 4437 еуро, ал ҮГМ - 2526 еуро құрады. ҚД 2-ші түрі үшін глюкометрді және FreeStyle Libre 2 құралын пайдаланатын емделуші үшін жылына € 2,700 және 2,120 еуро құрады.

ҮГМ қолдану гипогликемияны бақылау және емдеу құнын жыл сайын ҚД 1 түрі бар емделушіге €1911 мөлшерінде үнемдеумен байланысты болды. 1000 пациенттен тұратын гипотетикалық когортта ҮГМ 4900 бастапқы госпитализацияны және жылына 93 қайта қабылдауды, ал жалпы үнемдеуді 370 000 еуродан 1 760 000 еуроға дейін азайтады [61, 62].

Қорытындылар. Гликемияның тұрақты өзі бақылауымен көмірсулар алмасуының өтемақысына қол жеткізу әрдайым мүмкін емес. Қазіргі уақытта диабетологияда жаңа технологиялар қолданылады, ол - ҮГМ. Дүниежүзілік тәжірибеде үздіксіз мониторинг жүйесін енгізу диагностикалық мүмкіндіктерді (преддиабет, инсулинге төзімділікті анықтау, гипо- және гипергликемия жағдайларын азайту) арттыруға, қант диабеті асқынуларының алдын алуға және науқастардың өмір сүру сапасын жақсартуға әкелетіні дәлелденді. Сонымен қатар, ҮГМ дәстүрлі әдістерге қарағанда айқын экономикалық тиімділікті көрсете отырып, қант диабетімен ауыратын науқастардың өмір салтын басқаруды жақсарту үшін білім беру құралы ретінде қызмет етеді. Алайда, Қазақстанда халыққа медициналық көмек көрсету аясында мемлекеттік деңгейде қабылданған үздіксіз гликемиялық мониторинг стандарттары жоқ. Сонымен қатар, үздіксіз мониторинг күнделікті өмірдің бір бөлігіне айналуға және қант диабетін диагностикалау мен емдеуге неғұрлым жеке көзқарасты қамтамасыз етуге құрылғыдан алынған деректерді түсіндіру мақсатында білімді жетілдіру қажеттілігін талап етеді.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1Dunn J, Runge R, Snyder M. Wearables and the medical revolution. *Per Med*. 2018 Sep;15(5):429-448. doi: 10.2217/pme-2018-0044. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30259801
- 2Canali S, Schiaffonati V, Aliverti A. Challenges and recommendations for wearable devices in digital health: Data quality, interoperability, health equity, fairness. *PLOS Digit Health*. 2022 Oct 13;1(10):e0000104. doi: 10.1371/journal.pdig.0000104. PMID: 36812619; PMCID: PMC9931360
- 3Sana F, Isselbacher EM, Singh JP, Heist EK, Pathik B, Armondas AA. Wearable Devices for Ambulatory Cardiac Monitoring: JACC State-of-the-Art Review. *J Am CollCardiol*. 2020 Apr 7;75(13):1582-1592. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.046. PMID: 32241375; PMCID: PMC7316129
- 4Carrington M, Providência R, Chahal CAA, Ricci F, Epstein AE, Gallina S, Fedorowski A, Sutton R, Khanji MY. Monitoring and diagnosis of intermittent arrhythmias: evidence-based guidance and role of novel monitoring strategies. *Eur Heart J Open*. 2022 Nov 12;2(6):oeac072. doi: 10.1093/ehjopen/oeac072. PMID: 36440351; PMCID: PMC9683599
- 5Bazan V, Cedié G, Libre C, Sarrias A, Romeo I, Ibars S, Escudero F, Valdivielso S, Bisbal F, Villuendas R, Bayes-Genis A, Padilla F. Contemporary Yield of 24-hour Holter Monitoring: Role of Inter-Atrial Block Recognition. *J Atr Fibrillation*. 2019 Aug 31;12(2):2225. doi: 10.4022/jafib.2225. PMID: 32002114; PMCID: PMC6990051
- 6Sanders D, Ungar L, Eskander MA, Seto AH. Ambulatory ECG monitoring in the age of smartphones. *CleveClinJMed*. 2019 Jul;86(7):483-493. doi: 10.3949/ccjm.86a.18123. PMID: 31291182
- 7Горожанцев Ю.Н., Сергиенко С.Г., Воротынцева Е.А. Емельяненко Ю.В. Дистанционное холтеровское мониторирование как одно из перспективных направлений в развитии телемедицины. 2019 Апрель; 24 (с.39)
- 8Лебедев Г.С., Шадркин И.А., Порубаева Э.Э., Шадркина А.И. Технологии продолжительного мониторинга артериального давления: перспективы практического применения. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения* 2020; (1):3-20
- 9ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* (2019) 00, 1-69. doi:10.1093/eurheartj/ehz486 2. 2019
- 10International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (June 14 2019)
- 11Кузина И.А., Гончарова Е.В., Мартиросян Н.С., Тельнова М.Э., Недосугова Л.В., Тульский А.А., Петунина Н.А. Исторические аспекты диагностики и контроля сахарного диабета. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1216-1220.DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201890
- 12Tonyushkina K, Nichols JH. Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 Jul 1;3(4):971-80. doi: 10.1177/193229680900300446. PMID: 20144348; PMCID: PMC2769957
- 13Baumstark A, Pleus S, Schmid C, Link M, Haug C, Freckmann G. Lot-to-lot variability of test strips and accuracy assessment of systems for self-monitoring of blood glucose according to ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol*. 2012 Sep 1;6(5):1076-86. doi: 10.1177/193229681200600511. PMID: 23063033; PMCID: PMC3570841
- 14Pohanka M. Glycated Hemoglobin and Methods for Its Point of Care Testing. *Biosensors (Basel)*. 2021 Mar 4;11(3):70. doi: 10.3390/bios11030070. PMID: 33806493; PMCID: PMC8000313

- 15Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care*. 2017 Aug;40(8):994-999. doi: 10.2337/dc17-0636. PMID: 28733374; PMCID: PMC5521971
- 16Зеленский М.М., Грицкевич Е.Ю. Мониторинг уровня глюкозы крови: возможности современных глюкометров. *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения* 2022;8(3)28-44; <https://doi.org/10.29188/2712-9217-2022-8-3-28-44>
- 17Kim YI, Choi Y, Park J. The role of continuous glucose monitoring in physical activity and nutrition management: perspectives on present and possible uses. *Phys Act Nutr*. 2023 Sep;27(3):44-51. doi: 10.20463/pan.2023.0028. Epub 2023 Sep 30. PMID: 37946446; PMCID: PMC10636508
- 18Yadegarfar G., Anderson S.G., Khawaja Z., Cortes G., Leivesley K., Metters A., et al. The FreeStyle Libre flash glucose monitoring system: how it has improved glycaemic control for people with type 1 diabetes in Eastern Cheshire, UK. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2020; 9 (4): 171-6. DOI: <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000216>.
- 19Didyuk O, Econom N, Guardia A, Livingston K, Klueh U. Continuous Glucose Monitoring Devices: Past, Present, and Future Focus on the History and Evolution of Technological Innovation. *J Diabetes Sci Technol*. 2021 May;15(3):676-683. doi: 10.1177/1932296819899394. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31931614; PMCID: PMC8120065
- 20Таранушенко Т.Е. Новые технологии в контроле течения сахарного диабета у детей (непрерывный мониторинг гликемии): о чем должен знать педиатр. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;4:351-356. DOI: 10.26442/26586630.2021.4.201335
- 21Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р. и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021;(1S):1-148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>
- 22Heinemann L, Schoemaker M, Schmelzeisen-Redecker G, Hinzmann R, Kassab A, Freckmann G, Reiterer F, Del Re L. Benefits and Limitations of MARD as a Performance Parameter for Continuous Glucose Monitoring in the Interstitial Space. *J Diabetes Sci Technol*. 2020 Jan;14(1):135-150. doi: 10.1177/1932296819855670. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31216870; PMCID: PMC7189145
- 23Freckmann G, Mende J, Pleus S, Waldenmaier D, Baumstark A, Jendrike N, Haug C. Mean Absolute Relative Difference of Blood Glucose Monitoring Systems and Relationship to ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol*. 2022 Sep;16(5):1089-1095. doi: 10.1177/19322968211001402. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33759584; PMCID: PMC9445334
- 24Evans M, Welsh Z, Ells S, Seibold A. The Impact of Flash Glucose Monitoring on Glycaemic Control as Measured by HbA1c: A Meta-analysis of Clinical Trials and Real-World Observational Studies. *Diabetes Ther*. 2020 Jan;11(1):83-95. doi: 10.1007/s13300-019-00720-0. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31673972; PMCID: PMC6965602
- 25Kirchsteiger H, Heinemann L, Freckmann G, Lodwig V, Schmelzeisen-Redecker G, Schoemaker M, Del Re L. Performance Comparison of CGM Systems: MARD Values Are Not Always a Reliable Indicator of CGM System Accuracy. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 Sep 1;9(5):1030-40. doi: 10.1177/1932296815586013. PMID: 26330485; PMCID: PMC4667347
- 26Tsoukas M, Rutkowski J, El-Fathi A, Yale JF, Bernier-Twardy S, Bossy A, Pytko E, Legault L, Haidar A. Accuracy of FreeStyleLibre in Adults with Type 1 Diabetes: The Effect of Sensor Age. *DiabetesTechnolTher*. 2020 Mar;22(3):203-207. doi: 10.1089/dia.2019.0262. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31613140
- 27Boscari F, Galasso S, Facchinetti A, Marescotti MC, Vallone V, Amato AML, Avogaro A, Bruttomesso D. FreeStyleLibre and Dexcom G4 Platinum sensors: Accuracy comparisons during two weeks of home use and use during experimentally induced glucose excursions. *NutrMetabCardiovasc Dis*. 2018 Feb;28(2):180-186. doi: 10.1016/j.numecd.2017.10.023. Epub 2017 Nov 11. PMID: 29258716
- 28Hanson K, Kipnes M, Tran H. Comparison of Point Accuracy Between Two Widely Used Continuous Glucose Monitoring Systems. *J Diabetes Sci Technol*. 2024 Jan 8;19322968231225676. doi: 10.1177/19322968231225676. Epub ahead of print. PMID: 38189290
- 29Martens T, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, Pop-Busui R, Philis-Tsimikas A, Bao S, Umpierrez G, Davis G, Kruger D, Bhargava A, Young L, McGill JB, Aleppo G, Nguyen QT, Orozco I, Biggs W, Lucas KJ, Polonsky WH, Buse JB, Price D, Bergenstal RM; MOBILE Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jun 8;325(22):2262-2272. doi: 10.1001/jama.2021.7444. PMID: 34077499; PMCID: PMC8173473
- 30Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, et al. Effect of flash glucose monitoring technology on glycemic control and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1178-1184
- 31Haak T, Hanaire H, Ajjan R, et al. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther*. 2017;8(1):55-73
- 32Alyson Blum. Freestyle Libre Glucose Monitoring System. *Clinical diabetes journals*. 2018; 36 (2), <https://doi.org/10.2337/cd17-0130>
- 33Litvinova O, Eitenberger M, Bilir A, Yeung AWK, Parvanov ED, MohanaSundaram A, Horbańczuk JO, Atanasov AG, Willschke H. Patent analysis of digital sensors for continuous glucose monitoring. *Front Public Health*. 2023 Aug 9;11:1205903. doi: 10.3389/fpubh.2023.1205903. PMID: 37621612; PMCID: PMC10445130
- 34Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, Brown AS, Heinemann L, Aleppo G, Ryan DB, Riddlesworth TD, Cefalu WT. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018 Nov;41(11):2275-2280. doi: 10.2337/dc18-1581. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30224348; PMCID: PMC6196826
- 35Суплотова Л.А., Судницына А.С., Романова Н.В., Сидоренко К.А., Радионова Л.Ю., Грачева Т.В., Плотников Н.В., Хиева Е.В., Шабельникова О.Ю., Ипатко И.А., Жуковец Г.В., Чередникова М.А. Анализ времени нахождения в целевом диапазоне в зависимости от метода оценки уровня глюкозы. *Медицинский совет*. 2021;(7):46-55 doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-46-55

- 36 Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(7):832-838. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1769>
- 37 Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-1640. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>
- 38 Al-Harbi MY, Albunyan A, Alnahari A, Kao K, Brandner L, El Jammal M, Dunn TC. Frequency of flash glucose monitoring and glucose metrics: real-world observational data from Saudi Arabia. *Diabetol Metab Syndr*. 2022 May 3;14(1):66. doi: 10.1186/s13098-022-00831-y. PMID: 35501880; PMCID: PMC9063302
- 39 Gomez-Peralta F, Dunn T, Landuyt K, Xu Y, Merino-Torres JF. Flash glucose monitoring reduces glycemic variability and hypoglycemia: real-world data from Spain. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Mar;8(1):e001052. doi: 10.1136/bmjdr-2019-001052. PMID: 32198165; PMCID: PMC7103828
- 40 Hohendorff J, Gumprecht J, Mysliwiec M, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Malecki MT. Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring Data of Polish Patients from Real-Life Conditions: More Scanning and Better Glycemic Control Compared to Worldwide Data. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Aug;23(8):577-585. doi: 10.1089/dia.2021.0034. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33794101; PMCID: PMC8377514
- 41 Eldor R, Roitman E, Merzon E, Toledano Y, Alves C, Tsur A. Flash Glucose Monitoring in Israel: Understanding Real-World Associations between Self-Monitoring Frequency and Metrics of Glycemic Control. *Endocr Pract*. 2022 May;28(5):472-478. doi: 10.1016/j.eprac.2022.02.004. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35167952
- 42 Суплотова Л.А., Судницына А.С., Романова Н.В., Сидоренко К.А., Радионова Л.Ю., Грачева Т.В., Плотников Н.В., Хиева Е.В., Шабельникова О.Ю., Ипатко И.А., Жуковец Г.В., Чередникова М.А. Анализ времени нахождения в целевом диапазоне в зависимости от метода оценки уровня глюкозы. *Медицинский совет*. 2021;(7):46-55 doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-46-55
- 43 Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA 1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the End. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1622-1630. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1624>
- 44 Rodbard D. Continuous glucose monitoring metrics (Mean Glucose, time above range and time in range) are superior to glycated haemoglobin for assessment of therapeutic efficacy. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Feb;25(2):596-601. doi: 10.1111/dom.14906
- 45 Rodbard D. Continuous glucose monitoring metrics (Mean Glucose, time above range and time in range) are superior to glycated haemoglobin for assessment of therapeutic efficacy. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Feb;25(2):596-601. doi: 10.1111/dom.14906
- 46 Advani A. Positioning time in range in diabetes management. *Diabetologia*. 2020 Feb;63(2):242-252. doi: 10.1007/s00125-019-05027-0. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31701199
- 47 Wright LA, Hirsch IB. Metrics Beyond Hemoglobin A1C in Diabetes Management: Time in Range, Hypoglycemia, and Other Parameters. *Diabetes Technol Ther*. 2017 May;19(S2):S16-S26. doi: 10.1089/dia.2017.0029. PMID: 28541136; PMCID: PMC5444503
- 48 Древалъ АВ, Шестакова ТП, Манукян АА, Брежнева ОГ. Индивидуализированный статистический анализ массива данных непрерывного мониторингирования глюкозы. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(7):459-68. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-068
- 49 Patel PM, Abaniel RM, Dogra N, Lo CB, Frazzitta MA, Viridi NS. Trends in Time in Range-Related Publications and Clinical Trials: A Bibliometric Review. *Diabetes Spectr*. 2023 Fall;36(4):337-344. doi: 10.2337/ds22-0085. Epub 2023 May 11. PMID: 38024223; PMCID: PMC10654124
- 50 Patel PM, Abaniel RM, Dogra N, Lo CB, Frazzitta MA, Viridi NS. Trends in Time in Range-Related Publications and Clinical Trials: A Bibliometric Review. *Diabetes Spectr*. 2023 Fall;36(4):337-344. doi: 10.2337/ds22-0085. Epub 2023 May 11. PMID: 38024223; PMCID: PMC10654124
- 51 Mayeda L, Katz R, Ahmad I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e000991. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000991>
- 52 Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, Lu W, Zhu W, Bao Y, Vigersky RA, Jia W. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Nov;41(11):2370-2376. doi: 10.2337/dc18-1131. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30201847
- 53 Bergenstal RM, et al. Presented at the American Diabetes Association, 80th Scientific Sessions. June 12-16, 2020. Poster 21-LB
- 54 Lanspa MJ, Krinsley JS, Hersh AM, et al. Percentage of Time in Range 70 to 139 mg/dL Is Associated With Reduced Mortality Among Critically Ill Patients Receiving IV Insulin Infusion. *Chest*. 2019;156(5):878-886. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.05.016>
- 55 Л.А. Суплотова, А.С. Судницына, Н.В. Романова, М.В. Шестакова. Время нахождения в целевом диапазоне гликемии — инструмент оценки качества гликемического контроля при Сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):282-290. doi: 10.14341/DM12703.
- 56 Суплотова Л.А., Судницына А.С., Душина Т.С. Роль показателя времени нахождения в целевом диапазоне (Time in range) в зависимости от метода оценки гликемического контроля при сахарном диабете. *Consilium Medicum*. 2022;24(4):247-251. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201674
- 57 Wright E.E. Jr, Morgan K, Fu D.K. et al. Time in Range: how to measure it, how to report it, and its practical application in clinical decision-making. *Clin. Diabetes*. 2020; 38(5): 439-48. DOI: 10.2337/cd20-0042
- 58 Beck R.W., Bergenstal R.M., Cheng P. et al. The relationships between Time in Range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J. Diabetes Sci. Technol*. 2019; 13(4): 614-26. DOI: 10.1177/1932296818822496

- 59Oyagüez I, Merino-Torres JF, Brito M, Bellido V, Cardona-Hernandez R, Gomez-Peralta F, Morales-Perez F. Cost analysis of the flash monitoring system (FreeStyleLibre 2) in adults with type 1 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Jul;8(1):e001330. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001330. PMID: 32699114; PMCID: PMC7375427
- 60Oyagüez I, Gómez-Peralta F, Artola S, Carrasco FJ, Carretero-Gómez J, García-Soidan J, Gómez-Huelgas R, Merino-Torres JF, Pérez A. Cost Analysis of FreeStyleLibre® 2 System in Type 2 Diabetes Mellitus Population. *Diabetes Ther*. 2021 Sep;12(9):2329-2342. doi: 10.1007/s13300-021-01064-4. Epub 2021 May 4. Erratum in: *Diabetes Ther*. 2021 Jul 9; PMID: 33948909; PMCID: PMC8096131
- 61Irace C, Cutruzzola A, Tweden K, Kaufman FR. Device profile of the eversense continuous glucose monitoring system for glycemic control in type-1 diabetes: overview of its safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices*. 2021 Oct;18(10):909-914. doi: 10.1080/17434440.2021.1982380. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34528851
- 62Oppel E, Kamann S, Heinemann L, Reichl FX, Högg C. The implanted glucose monitoring system Eversense: An alternative for diabetes patients with isobornyl acrylate allergy. *Contact Dermatitis*. 2020 Feb;82(2):101-104. doi: 10.1111/cod.13392. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31463958

REFERENCES

- 1Dunn J, Runge R, Snyder M. Wearables and the medical revolution. *Per Med*. 2018 Sep;15(5):429-448. doi: 10.2217/pme-2018-0044. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30259801
- 2Canali S, Schiaffonati V, Aliverti A. Challenges and recommendations for wearable devices in digital health: Data quality, interoperability, health equity, fairness. *PLOS Digit Health*. 2022 Oct 13;1(10):e0000104. doi: 10.1371/journal.pdig.0000104. PMID: 36812619; PMCID: PMC9931360
- 3Sana F, Isselbacher EM, Singh JP, Heist EK, Pathik B, Arroundas AA. Wearable Devices for Ambulatory Cardiac Monitoring: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 7;75(13):1582-1592. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.046. PMID: 32241375; PMCID: PMC7316129
- 4Carrington M, Providência R, Chahal CAA, Ricci F, Epstein AE, Gallina S, Fedorowski A, Sutton R, Khanji MY. Monitoring and diagnosis of intermittent arrhythmias: evidence-based guidance and role of novel monitoring strategies. *Eur Heart J Open*. 2022 Nov 12;2(6):oeac072. doi: 10.1093/ehjopen/oeac072. PMID: 36440351; PMCID: PMC9683599
- 5Bazan V, Cedié G, Llibre C, Sarrias A, Romeo I, Ibars S, Escudero F, Valdivielso S, Bisbal F, Villuendas R, Bayes-Genis A, Padilla F. Contemporary Yield of 24-hour Holter Monitoring: Role of Inter-Atrial Block Recognition. *J Atr Fibrillation*. 2019 Aug 31;12(2):2225. doi: 10.4022/jafib.2225. PMID: 32002114; PMCID: PMC6990051
- 6Sanders D, Ungar L, Eskander MA, Seto AH. Ambulatory ECG monitoring in the age of smartphones. *CleveClinJMed*. 2019 Jul;86(7):483-493. doi: 10.3949/ccjm.86a.18123. PMID: 31291182
- 7Gorozhancev Ju.N., Sergienko S.G., Vorotynceva E.A., Emel'janenko Ju.V. Distancionnoe holterovskoe monitorirovanie kak odno iz perspektivnyh napravlenij v razvitii telemediciny. 2019 Aprel'; 24 (s.39)
- 8Lebedev G.S., Shaderkin I.A., Porubaeva Je.Je., Shaderkina A.I. Tehnologii prodolzhitel'nogo monitoringa arterial'nogo davlenija: perspektivy prakticheskogo primenenija. *Zhurnal telemediciny i jelektronnoho zdavoohranenija* 2020; (1):3-20
- 9ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* (2019) 00, 1-69. doi:10.1093/eurheartj/ehz486 2. 2019
- 10International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (June 14 2019)
- 11Kuzina I.A., Goncharova E.V., Martirosjan N.S., Tel'nova M.Je., Nedosugova L.V., Tul'skij A.A., Petunina N.A. Istoricheskie aspekty diagnostiki i kontrolja saharnogo diabeta. *Terapevticheskij arhiv*. 2022;94(10):1216-1220.DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201890
- 12Tonyushkina K, Nichols JH. Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 Jul 1;3(4):971-80. doi: 10.1177/193229680900300446. PMID: 20144348; PMCID: PMC2769957
- 13Baumstark A, Pleus S, Schmid C, Link M, Haug C, Freckmann G. Lot-to-lot variability of test strips and accuracy assessment of systems for self-monitoring of blood glucose according to ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol*. 2012 Sep 1;6(5):1076-86. doi: 10.1177/193229681200600511. PMID: 23063033; PMCID: PMC3570841
- 14Pohanka M. Glycated Hemoglobin and Methods for Its Point of Care Testing. *Biosensors (Basel)*. 2021 Mar 4;11(3):70. doi: 10.3390/bios11030070. PMID: 33806493; PMCID: PMC8000313
- 15Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care*. 2017 Aug;40(8):994-999. doi: 10.2337/dc17-0636. PMID: 28733374; PMCID: PMC5521971
- 16Zelenskij M.M., Grickevich E.Ju. Monitoring urovnja glukozy krovi: vozmozhnosti sovremennyh gljukometrov. *Rossijskij zhurnal telemediciny i jelektronnoho zdavoohranenija* 2022;8(3)28-44; <https://doi.org/10.29188/2712-9217-2022-8-3-28-44>
- 17Kim YI, Choi Y, Park J. The role of continuous glucose monitoring in physical activity and nutrition management: perspectives on present and possible uses. *Phys Act Nutr*. 2023 Sep;27(3):44-51. doi: 10.20463/pan.2023.0028. Epub 2023 Sep 30. PMID: 37946446; PMCID: PMC10636508
- 18Yadegarfar G., Anderson S.G., Khawaja Z., Cortes G., Leivesley K., Metters A., et al. The FreeStyle Libre flash glucose monitoring system: how it has improved glycaemic control for people with type 1 diabetes in Eastern Cheshire, UK. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2020; 9 (4): 171-6. DOI: <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000216>.
- 19Didyuk O, Econom N, Guardia A, Livingston K, Klueh U. Continuous Glucose Monitoring Devices: Past, Present, and Future Focus on the History and Evolution of Technological Innovation. *J Diabetes Sci Technol*. 2021 May;15(3):676-683. doi: 10.1177/1932296819899394. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31931614; PMCID: PMC8120065
- 20Taranushenko T.E. Novye tehnologii v kontrole techenija saharnogo diabeta u detej (nepriyvnyj monitoring glikemii): o chem dolzhen znat' pediater. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;4:351-356. DOI: 10.26442/26586630.2021.4.201335

- 21Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Ju., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galstjan G.R. i dr. «Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharным diabetom». Pod redakciej I.I. Dedova, M.V. Shestakovoj, A.Ju. Majorova. 10-j vypusk. Saharnyj diabet. 2021;(1S):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>
- 22Heinemann L, Schoemaker M, Schmelzeisen-Redecker G, Hinzmann R, Kassab A, Freckmann G, Reiterer F, Del Re L. Benefits and Limitations of MARD as a Performance Parameter for Continuous Glucose Monitoring in the Interstitial Space. J Diabetes Sci Technol. 2020 Jan;14(1):135-150. doi: 10.1177/1932296819855670. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31216870; PMCID: PMC7189145
- 23Freckmann G, Mende J, Pleus S, Waldenmaier D, Baumstark A, Jendrike N, Haug C. Mean Absolute Relative Difference of Blood Glucose Monitoring Systems and Relationship to ISO 15197. J Diabetes Sci Technol. 2022 Sep;16(5):1089-1095. doi: 10.1177/19322968211001402. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33759584; PMCID: PMC9445334
- 24Evans M, Welsh Z, Ells S, Seibold A. The Impact of Flash Glucose Monitoring on Glycaemic Control as Measured by HbA1c: A Meta-analysis of Clinical Trials and Real-World Observational Studies. Diabetes Ther. 2020 Jan;11(1):83-95. doi: 10.1007/s13300-019-00720-0. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31673972; PMCID: PMC6965602
- 25Kirchsteiger H, Heinemann L, Freckmann G, Lodwig V, Schmelzeisen-Redecker G, Schoemaker M, Del Re L. Performance Comparison of CGM Systems: MARD Values Are Not Always a Reliable Indicator of CGM System Accuracy. J Diabetes Sci Technol. 2015 Sep 1;9(5):1030-40. doi: 10.1177/1932296815586013. PMID: 26330485; PMCID: PMC4667347
- 26Tsoukas M, Rutkowski J, El-Fathi A, Yale JF, Bernier-Twardy S, Bossy A, Pytka E, Legault L, Haidar A. Accuracy of FreeStyleLibre in Adults with Type 1 Diabetes: The Effect of Sensor Age. DiabetesTechnolTher. 2020 Mar;22(3):203-207. doi: 10.1089/dia.2019.0262. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31613140
- 27Boscari F, Galasso S, Facchinetti A, Marescotti MC, Vallone V, Amato AML, Avogaro A, Bruttomesso D. FreeStyleLibre and Dexcom G4 Platinum sensors: Accuracy comparisons during two weeks of home use and use during experimentally induced glucose excursions. NutrMetabCardiovasc Dis. 2018 Feb;28(2):180-186. doi: 10.1016/j.numecd.2017.10.023. Epub 2017 Nov 11. PMID: 29258716
- 28Hanson K, Kipnes M, Tran H. Comparison of Point Accuracy Between Two Widely Used Continuous Glucose Monitoring Systems. J Diabetes Sci Technol. 2024 Jan 8;19322968231225676. doi: 10.1177/19322968231225676. Epub ahead of print. PMID: 38189290
- 29Martens T, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, Pop-Busui R, Philis-Tsimikas A, Bao S, Umpierrez G, Davis G, Kruger D, Bhargava A, Young L, McGill JB, Aleppo G, Nguyen QT, Orozco I, Biggs W, Lucas KJ, Polonsky WH, Buse JB, Price D, Bergenstal RM; MOBILE Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Jun 8;325(22):2262-2272. doi: 10.1001/jama.2021.7444. PMID: 34077499; PMCID: PMC8173473
- 30Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, et al. Effect of flash glucose monitoring technology on glycemic control and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2019;42(7):1178-1184
- 31Haak T, Hanaire H, Ajjan R, et al. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. Diabetes Ther. 2017;8(1):55-73
- 32Alyson Blum. Freestyle Libre Glucose Monitoring System. Slinical diabetes journals. 2018; 36 (2), <https://doi.org/10.2337/cd17-0130>
- 33Litvinova O, Eitenberger M, Bilir A, Yeung AWK, Parvanov ED, MohanaSundaram A, Horbańczuk JO, Atanasov AG, Willschke H. Patent analysis of digital sensors for continuous glucose monitoring. Front Public Health. 2023 Aug 9;11:1205903. doi: 10.3389/fpubh.2023.1205903. PMID: 37621612; PMCID: PMC10445130
- 34Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, Brown AS, Heinemann L, Aleppo G, Ryan DB, Riddlesworth TD, Cefalu WT. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care. 2018 Nov;41(11):2275-2280. doi: 10.2337/dc18-1581. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30224348; PMCID: PMC6196826
- 35Suplotova L.A., Sudnicyna A.S., Romanova N.V., Sidorenko K.A., Radionova L.Ju., Gracheva T.V., Plotnikov N.V., Hieva E.V., Shabel'nikova O.Ju., Ipatko I.A., Zhukovec G.V., Cherednikova M.A. Analiz vremeni nahozhdeniya v celevom diapazone v zavisimosti ot metoda ocenki urovnja glukozy.Medicinskij sovet. 2021;(7):46–55 doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-46-55
- 36Monnier L, Colette C, Wojtuszczyk A, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. Diabetes Care. 2017;40(7):832-838. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1769>
- 37Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. DiabetesCare. 2017;40(12):1631-1640. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>
- 38Al-Harbi MY, Albunyan A, Alnahari A, Kao K, Brandner L, El Jammal M, Dunn TC. Frequency of flash glucose monitoring and glucose metrics: real-world observational data from Saudi Arabia. DiabetolMetabSyndr. 2022 May 3;14(1):66. doi: 10.1186/s13098-022-00831-y. PMID: 35501880; PMCID: PMC9063302
- 39Gomez-Peralta F, Dunn T, Landuyt K, Xu Y, Merino-Torres JF. Flash glucose monitoring reduces glycemic variability and hypoglycemia: real-world data from Spain. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020 Mar;8(1):e001052. doi: 10.1136/bmjdr-2019-001052. PMID: 32198165; PMCID: PMC7103828
- 40Hohendorff J, Gumprecht J, Mysliwiec M, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Malecki MT. Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring Data of Polish Patients from Real-Life Conditions: More Scanning and Better Glycemic Control Compared to Worldwide Data. Diabetes TechnolTher. 2021 Aug;23(8):577-585. doi: 10.1089/dia.2021.0034. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33794101; PMCID: PMC8377514
- 41Eldor R, Roitman E, Merzon E, Toledano Y, Alves C, Tsur A. Flash Glucose Monitoring in Israel: Understanding Real-World Associations between Self-Monitoring Frequency and Metrics of Glycemic Control. EndocrPract. 2022 May;28(5):472-478. doi: 10.1016/j.eprac.2022.02.004. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35167952

- 42Suplotova L.A., Sudnicyna A.S., Romanova N.V., Sidorenko K.A., Radionova L.Ju., Gracheva T.V., Plotnikov N.V., Hieva E.V., Shabel'nikova O.Ju., Ipatko I.A., Zhukovec G.V., Cherednikova M.A. Analiz vremeni nahozhdenija v celevom diapazone v zavisimosti ot metoda ocenki urovnja glukozy. Medicinskij sovet. 2021;(7):46–55 doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-46-55
- 43Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA 1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the End. Diabetes Care. 2017;40(12):1622-1630. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1624>
- 44Rodbard D. Continuous glucose monitoring metrics (Mean Glucose, time above range and time in range) are superior to glycated haemoglobin for assessment of therapeutic efficacy. Diabetes ObesMetab. 2023 Feb;25(2):596-601. doi: 10.1111/dom.14906
- 45Rodbard D. Continuous glucose monitoring metrics (Mean Glucose, time above range and time in range) are superior to glycated haemoglobin for assessment of therapeutic efficacy. Diabetes ObesMetab. 2023 Feb;25(2):596-601. doi: 10.1111/dom.14906
- 46Advani A. Positioning time in range in diabetes management. Diabetologia. 2020 Feb;63(2):242-252. doi: 10.1007/s00125-019-05027-0. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31701199
- 47Wright LA, Hirsch IB. Metrics Beyond Hemoglobin A1C in Diabetes Management: Time in Range, Hypoglycemia, and Other Parameters. Diabetes TechnolTher. 2017 May;19(S2):S16-S26. doi: 10.1089/dia.2017.0029. PMID: 28541136; PMCID: PMC5444503
- 48Dreval' AV, Shestakova TP, Manukjan AA, Brezhneva OG. Individualizirovannyj statisticheskij analiz massiva dannyh nepreryvnogo monitorirovaniya glukozy. Al'manah klinicheskoy mediciny. 2020;48(7):459–68. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-068
- 49Patel PM, Abaniel RM, Dogra N, Lo CB, Frazzitta MA, Viridi NS. Trends in Time in Range-Related Publications and Clinical Trials: A Bibliometric Review. Diabetes Spectr. 2023 Fall;36(4):337-344. doi: 10.2337/ds22-0085. Epub 2023 May 11. PMID: 38024223; PMCID: PMC10654124
- 50Patel PM, Abaniel RM, Dogra N, Lo CB, Frazzitta MA, Viridi NS. Trends in Time in Range-Related Publications and Clinical Trials: A Bibliometric Review. Diabetes Spectr. 2023 Fall;36(4):337-344. doi: 10.2337/ds22-0085. Epub 2023 May 11. PMID: 38024223; PMCID: PMC10654124
- 51Mayeda L, Katz R, Ahmad I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1):e000991. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000991>
- 52Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, Lu W, Zhu W, Bao Y, Vigersky RA, Jia W. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2018 Nov;41(11):2370-2376. doi: 10.2337/dc18-1131. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30201847
- 53Bergenstal RM, et al. Presented at the American Diabetes Association, 80th Scientific Sessions. June 12–16, 2020. Poster 21-LB
- 54Lanspa MJ, Krinsley JS, Hersh AM, et al. Percentage of Time in Range 70 to 139 mg/dL Is Associated With Reduced Mortality Among Critically Ill Patients Receiving IV Insulin Infusion. Chest. 2019;156(5):878-886. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.05.016>
- 55L.A. Suplotova, A.S. Sudnicyna, N.V. Romanova, M.V. Shestakova. Vremja nahozhdenija v celevom diapazone glikemii — instrument ocenki kachestva glikemicheskogo kontrolja pri Saharnom diabete. Saharnyj diabet. 2021;24(3):282-290. doi: 10.14341/DM12703.
- 56Suplotova L.A., Sudnicyna A.S., Dushina T.S. Rol' pokazatelja vremeni nahozhdenija v celevom diapazone (Time in range) v zavisimosti ot metoda ocenki glikemicheskogo kontrolja pri saharom diabete. Consilium Medicum. 2022;24(4):247–251. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201674
- 57Wright E.E. Jr, Morgan K, Fu D.K. et al. Time in Range: how to measure it, how to report it, and its practical application in clinical decision-making. Clin. Diabetes. 2020; 38(5): 439–48. DOI: 10.2337/cd20-0042
- 58Beck R.W., Bergenstal R.M., Cheng P. et al. The relationships between Time in Range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. J. Diabetes Sci. Technol. 2019; 13(4): 614–26. DOI: 10.1177/1932296818822496
- 59Oyagüez I, Merino-Torres JF, Brito M, Bellido V, Cardona-Hernandez R, Gomez-Peralta F, Morales-Perez F. Cost analysis of the flash monitoring system (FreeStyleLibre 2) in adults with type 1 diabetes mellitus. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020 Jul;8(1):e001330. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001330. PMID: 32699114; PMCID: PMC7375427
- 60Oyagüez I, Gómez-Peralta F, Artola S, Carrasco FJ, Carretero-Gómez J, García-Soidan J, Gómez-Huelgas R, Merino-Torres JF, Pérez A. Cost Analysis of FreeStyleLibre® 2 System in Type 2 Diabetes Mellitus Population. Diabetes Ther. 2021 Sep;12(9):2329-2342. doi: 10.1007/s13300-021-01064-4. Epub 2021 May 4. Erratum in: Diabetes Ther. 2021 Jul 9; PMID: 33948909; PMCID: PMC8096131
- 61Irace C, Cutruzzola A, Tweden K, Kaufman FR. Device profile of the eversense continuous glucose monitoring system for glycemic control in type-1 diabetes: overview of its safety and efficacy. Expert Rev Med Devices. 2021 Oct;18(10):909-914. doi: 10.1080/17434440.2021.1982380. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34528851
- 62Oppel E, Kamann S, Heinemann L, Reichl FX, Högg C. The implanted glucose monitoring system Eversense: An alternative for diabetes patients with isobornyl acrylate allergy. Contact Dermatitis. 2020 Feb;82(2):101-104. doi: 10.1111/cod.13392. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31463958

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

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Кайбагарова Индира Боранбаевна - докторант 2-го года обучения, преподаватель кафедры фармакологии НАО «Западно-Казахстанский Медицинский Университет имени Марата Оспанова» г. Актобе, Казахстан

mail: utesheva.indira@mail.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0155-7663>

Мавлюдова Надия Маликовна – профессор кафедры фармакологии НАО «Западно-Казахстанский Медицинский Университет имени Марата Оспанова» г. Актобе, Казахстан mavlyudova@mail.ru ORCID <https://orcid.org/0009-0002-8141-141X>

Нурғалиева Ж.Ж. - к.м.н., доцент кафедры фармакологии НАО «Западно-Казахстанский Медицинский Университет имени Марата Оспанова» г. Актобе, Казахстан nzhansulu@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8732-5833>

Овсянникова А.К. - д.м.н., старший научный сотрудник, пресс-секретарь НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН, эндокринолог-эксперт высшей категории Овсянникова А.К. aknikolaeva@bk.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9669>

Калжанова М.Ж. – врач-эндокринолог Клиники Семейной Медицины НАО ЗКМУ им. М.Оспанова, marina.kalzhanova@mail.ru ORCID <https://orcid.org/0009-0002-7316-3532>

Получена: 09.10.2024 Принята: 07.10.2024 Опубликовано online: 29.10.2024

УДК: 616.5-002

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.56.50.007](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.56.50.007)

С.В. Ким¹, В.М. Делягин², А.Ж. Досимов¹, Г.А. Тулегенова¹, Ж.Х. Исангужина¹, Г.А. Кульдеева¹

¹ НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г.Актобе, Казахстан

² Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, г. Москва, Россия

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СУЩНОСТЬ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Введение. Обзор посвящен клинико-патогенетическим аспектам кардиоваскулярных нарушений у детей, связанных с коронавирусной инфекцией. Пандемия, начавшаяся в декабре 2019 года, показала, что дети подвержены SARS-CoV-2. Несмотря на то, что у большинства детей заболевание протекает легко или бессимптомно, тяжелые случаи, включая мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C), сопровождаются значительными осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований для улучшения диагностики и прогноза.

Методы. Проведен систематический анализ современной научной литературы, включая эпидемиологические и клинико-патологические данные о кардиоваскулярных поражениях у детей с COVID-19. В обзоре использованы результаты международных исследований и метаанализов, выявляющих закономерности клинического течения таких нарушений.

Результаты. Кардиоваскулярные поражения у детей с COVID-19 встречаются редко (0,5%), но их частота значительно возрастает при тяжелом течении, например, при MIS-C (до 79,3% случаев). Основные проявления включают миокардит, снижение фракции выброса левого желудочка и аневризмы коронарных артерий. У большинства пациентов наблюдается обратимое течение нарушений, но тяжелые формы требуют интенсивной терапии и длительного наблюдения.

Обсуждение. Результаты подчеркивают гетерогенность клинических проявлений — от легких симптомов до тяжелых полиорганных поражений. Среди факторов риска — хронические заболевания и иммунологические механизмы. Обсуждаются современные подходы к диагностике и лечению, а также необходимость усовершенствования методов прогноза и терапии.

Заключение. Кардиоваскулярные осложнения у детей с COVID-19 остаются важной медицинской проблемой. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на углубленное изучение патофизиологии и разработку эффективных методов клинического управления. Международное сотрудничество является ключевым для решения этих задач.

Ключевые слова: COVID-19, дети, кардиоваскулярные нарушения, мультисистемный воспалительный синдром, миокардит.

С.В. Ким¹, В.М. Делягин², А.Ж. Досимов¹, Г.А. Тулегенова¹, Ж.Х. Исангужина¹, Г.А. Кульдеева¹

¹Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Қазақстан, Ақтөбе қ.

²Дмитрий Рогачев атындағы балалар гематологиясы, онкология және иммунология ұлттық медициналық ғылыми орталығы, Ресей Федерациясы, Мәскеу қ.

БАЛАЛАРДАҒЫ КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСЫМЕН АССОЦИИЛАНҒАН КАРДИОВАСКУЛЯРЛЫ БҰЗЫЛЫСТАРДЫҢ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ МӘНІ (ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ)

Кіріспе. Бұл шолу балаларда коронавирустық инфекциямен байланысты жүрек-қан тамырлары жүйесі бұзылыстарының клиникалық және патогенетикалық аспектілеріне арналған. 2019 жылдың желтоқсанында басталған пандемия SARS-CoV-2 вирусының балаларға да әсер ететінін көрсетті. Көп жағдайда инфекция жеңіл немесе симптомсыз өтеді, алайда ауыр жағдайларда, оның ішінде мультисистемалық қабыну синдромы (MIS-C), жүрек-қан тамырлық асқынулар кездеседі. Бұл мәселені тереңірек зерттеу қажеттілігін көрсетеді.

Әдістер. COVID-19-мен ауыратын балаларда жүрек-қан тамырлары жүйесінің зақымдануы туралы эпидемиологиялық және клинико-патологиялық деректерді қамтитын заманауи ғылыми әдебиеттерге жүйелі талдау жасалды. Халықаралық зерттеулер мен мета-анализдердің нәтижелері аурудың клиникалық барысын анықтады.

Нәтижелер. COVID-19-мен балаларда жүрек-қан тамырларының зақымдануы сирек кездеседі (0,5%), бірақ ауыр жағдайларда, мысалы, MIS-C кезінде, олардың жиілігі 79,3%-ға дейін артады. Негізгі көріністерге миокардит, сол жақ қарыншаның лақтыру фракциясының төмендеуі және коронарлық артериялардың аневризмалары кіреді. Көптеген науқастарда бұзылулар қайтымды сипатта болады, бірақ ауыр формалар қарқынды терапия мен ұзақ бақылауды талап етеді.

Талқылау. Зерттеу нәтижелері клиникалық көріністердің әртүрлілігін көрсетеді — жеңіл симптомдардан бастап ауыр полиоргандық зақымдануларға дейін. Қауіп факторларының ішінде созылмалы аурулар мен иммунологиялық механизмдер бар. Заманауи диагностикалық және емдеу тәсілдерін жетілдіру қажеттілігі талқыланады.

Қорытынды. COVID-19-мен балалардағы жүрек-қан тамырлары асқынулары маңызды медициналық мәселе болып қала береді. Патофизиологияны терең зерттеу және тиімді емдеу әдістерін әзірлеу бойынша қосымша зерттеулер қажет. Осы міндеттерді тиімді шешу үшін халықаралық ынтымақтастық маңызды.

Түйінді сөздер: COVID-19, балалар, жүрек-қан тамырлары бұзылыстары, мультисистемалық қабыну синдромы, миокардит.

S.V. Kim¹, V.M. Delyagin², A.Zh. Dosimov, G.A. Tulegenova¹, ZH. Issanguzhina¹, G.A. Kuldeeva¹¹West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University Kazakhstan, Aktobe²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

CLINICAL AND PATHOGENETIC NATURE OF CARDIOVASCULAR DISORDERS IN CHILDREN ASSOCIATED WITH CORONAVIRUS INFECTION (THE LITERATURE REVIEW)

Introduction: The study reviews the clinical and pathogenetic aspects of cardiovascular disorders in children associated with coronavirus infection. The pandemic, which began in December 2019, highlighted the susceptibility of the pediatric population to SARS-CoV-2. While most infections in children present as mild or asymptomatic, severe cases, including multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), have been linked to significant cardiovascular complications. These findings underline the need for further research to improve clinical diagnostics and prognostics.

Methods: A systematic analysis of recent scientific literature was conducted, focusing on epidemiological and clinicopathological data regarding cardiovascular involvement in children with COVID-19. The review incorporates international studies and meta-analyses to identify patterns in the clinical progression of cardiovascular disorders linked to coronavirus infection.

Results: The review identifies that cardiovascular involvement in children with COVID-19 is rare (0.5%) but significantly increases in severe cases like MIS-C, affecting up to 79.3% of patients. Common manifestations include myocarditis, reduced left ventricular ejection fraction, and coronary artery aneurysms. Subclinical cases often exhibit transient cardiovascular dysfunction that resolves within weeks, whereas severe complications necessitate intensive care and long-term monitoring.

Discussion: The findings emphasize the heterogeneity of clinical presentations, from mild symptoms to severe multisystem involvement. Key factors contributing to the disease severity include underlying chronic conditions and immune-mediated mechanisms. The study discusses the need for advanced diagnostic tools and therapeutic interventions tailored for pediatric cardiovascular complications in the context of COVID-19.

Conclusion: Cardiovascular complications in pediatric COVID-19 cases remain a critical area of medical research. Understanding the pathophysiological mechanisms and improving clinical management strategies are vital for mitigating long-term impacts on child health. Continued international collaboration and research are recommended to address these challenges effectively.

Keywords: COVID-19, children, cardiovascular disorders, multisystem inflammatory syndrome, myocarditis.

Цель обзора: на основании результатов анализа научных публикаций в международных изданиях систематизировать эпидемиологические и клиничко- патогенетические аспекты поражений кардиоваскулярной системы, ассоциированных с течением коронавирусной инфекции у детей.

Материалы и методы:

В рамках подготовки данного обзора был проведен анализ содержания современных публикаций в международных научных изданиях, тематика которых посвящена описанию полиорганных нарушений, в частности поражения сердечно-сосудистой системы, ассоциированного с коронавирусной инфекцией у детей. Анализ содержания результатов научных исследований позволил констатировать незначительный удельный вес документированных сердечно-сосудистых нарушений у детей с коронавирусной инфекцией, представленных в большинстве случаев мультисистемным воспалительным синдромом.

Первая декада декабря 2019 года ознаменовала собой начало эпидемии коронавирусной инфекции, которая впоследствии была обозначена Международным комитетом по таксономии вирусов (International Committee of Taxonomy of Viruses, ICTV) под постоянной официальной аббревиатурой SARS-Cov-2 («Severe Acute Respiratory Syndrome») [1].

В дальнейшем на основании результатов оценки динамики распространения инфекции и неуправляемого увеличения количества инфицированных с выраженным полиморфизмом клинических проявлений и особенностей клинического течения коронавирусной инфекции Всемирная организация здравоохранения констатировала и документировала факт пандемии, представляющей глобальную угрозу общественному здоровью населения планеты [1].

На инициальных этапах неконтролируемого трансконтинентального распространения коронавирусной инфекции существовали представления, исключающие возможность инфицирования и развития специфического инфекционного заболевания у детей [1,2].

По мере дальнейшего изучения микробиологических и эпидемиологических аспектов сложившейся глобальной медико-социальной проблемы, накопления международного опыта был констатирован факт, свидетельствующий о возможности инфицирования коронавирусом детей практически всех возрастных групп, у большинства которых заболевание протекает в легкой и бессимптомных формах [1,2].

Международный опыт, накопленный специалистами в вопросах диагностики и лечения коронавирусной инфекции, убедительно свидетельствует о том, что дети заслуживают самого пристального внимания, главным образом с эпидемиологической точки зрения, поскольку в большинстве случаев, будучи носителями, пациенты детского возраста являются активными участниками распространения коронавирусной инфекции в популяции.

В настоящее время на основании результатов длительного наблюдения установлено, что дети являются источником распространения инфекции среди взрослых, преимущественно находящихся в тесном жилищном и бытовом контакте родственников пожилого возраста с рядом хронических заболеваний, детерминирующих потенциальный риск тяжелого течения коронавирусной инфекции [3-8].

В равной мере, у большинства детей с доказанной коронавирусной инфекцией констатирован факт субклинического и легкого течения инфекционного процесса, в отличие от взрослых, у большинства из которых презентация заболевания сопровождается развитием манифестных форм заболевания [9].

Результаты систематического обзора полнотекстовых данных электронной поисковой платформы PubMed, включающих более 60 исследований с общим количеством клинических случаев 7480, позволили документировать бессимптомное течение коронавирусной инфекции у 15% детей; у 42,5% пациентов был констатирован клинический вариант легкого течения, у 39,6% больных верифицирован факт среднетяжелого течения и лишь у 2% детей в клинике доминировали проявления тяжелого инфекционно-воспалительного процесса. В рамках выполненного систематического обзора выявлены единичные случаи (0,7%) заболевания, тяжесть течения которых продиктовала необходимость проведения интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения [10].

В данном контексте, одними из факторов, способствующих в большинстве клинических случаев легкому течению, благоприятному прогнозу и исходу заболевания, вероятно, является отсутствие фоновых хронических заболеваний, возрастная особенность иммунологической реактивности в виде относительной сниженной активности факторов врожденного иммунного ответа, лимитирующей вероятность развития каскада гипериммунных эффекторных реакций, нередко встречающихся у взрослого населения [10,11,12].

Одновременная колонизация ассоциацией различных респираторных вирусов слизистой дыхательного тракта с последующей возможностью развертывания феномена «вирус-вирусного взаимодействия» и «конкурентного ингибирования» коронавируса активно обсуждается в качестве фактора, потенциально препятствующего развитию тяжелых форм заболевания при естественном течении коронавирусной инфекции в детской популяции [1].

Несмотря на то, что общепризнанным является факт преимущественного вовлечения в патологический процесс респираторной системы, анализ содержания доступных источников свидетельствует о полиморфизме и гетерогенности клинических проявлений коронавирусной инфекции, представленных широким спектром висцеральных поражений кардиоваскулярной, гастроинтестинальной, неврологической и других функциональных систем.

Структура клинических проявлений манифестных форм коронавирусной инфекции у детей характеризуется выраженной гетерогенностью и полиморфизмом; варьирует в широком диапазоне от симптоматики респираторной вирусной инфекции легкого течения до развития пневмонии, осложненной формированием дыхательной недостаточности, респираторного дистресс-синдрома, мультисистемного воспалительного синдрома, сепсиса и др.

В настоящее время в качестве критериев для оценки тяжести и вариантов клинического течения коронавирусной инфекции в большинстве стран используется совокупность клинко-лабораторных и инструментальных показателей, таких как выраженность симптомов дыхательной недостаточности, развитие пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), с четким разделением на бессимптомные, легкие, среднетяжелые, тяжелые и критические формы заболевания.

В настоящее время общеизвестным является факт редкости специфического поражения сердечно-сосудистой системы у детей, обусловленного естественным течением инфекционно-воспалительного процесса, индуцированного коронавирусной инфекцией.

Вовлечение кардиоваскулярной системы в патологический процесс рассматривается в качестве важного прогностического фактора, определяющего риск осложненного течения и ухудшения прогноза при манифестных формах коронавирусной инфекции у детей [13].

В соответствии с данными Rodionovskaya S.R. и Levi H. с соавторами, распространенность изолированного или сочетанного поражения кардиоваскулярной системы, ассоциированного с коронавирусной инфекцией, составляет всего лишь 0,5% случаев, что обусловлено особенностями течения заболевания в асимптоматической и легкой формах [14,15].

В тоже время, частота кардиоваскулярных проявлений многократно увеличивается при осложненных вариантах течения коронавирусной инфекции (тяжелая, крайне тяжелая форма заболевания, мультисистемный воспалительный синдром) и регистрируется до 79,3% случаев [20].

Анализ ряда литературных источников позволил констатировать роль тяжелых форм хронической соматической патологии у детей, инфицированных коронавирусной инфекцией, в развитии осложненных форм заболевания [16,17].

В соответствии с результатами исследований, тематика которых посвящена описанию серии клинических случаев ретроспективно установлено, что дети с документированным мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с коронавирусной инфекцией, не имели инициальных отклонений в состоянии здоровья и кардиоваскулярной системы [16,17].

С практических и прогностических позиций представляется обоснованным выделение заболеваний кардиоваскулярной системы, определяющих преморбидный фон и риск тяжелого течения коронавирусной инфекции.

В соответствии с результатами проведенного европейского метаанализа в структуре кардиоваскулярных осложнений коронавирусной инфекции у детей, в особенности в условиях мультисистемного синдрома, преобладает миокардит (в 41% случаев), морфологически представляющий воспалительное заболевание миокарда, сопровождающееся увеличением размеров сердца и формированием сердечной недостаточности. Патоморфологическим субстратом миокардита, ассоциированного с коронавирусной инфекцией, наряду с рецептор-опосредованным повреждением миокарда, дискутируется патогенетическая значимость иммуно-опосредованных механизмов. Одним из инициальных событий каскада иммунологических реакций является активная миграция CD8-лимфоцитов к кардиомиоцитам, закономерным следствием которой является развитие воспаления миокарда [17].

В доступных литературных источниках имеется описание клинического случая формирования у новорожденного дилатационной кардиомиопатии, ассоциированной с течением документированной коронавирусной инфекции. В публикации, выполненной бразильскими исследователями, представлена информация о 23-дневном новорожденном, у которого наблюдалась диарея, рвота, вялость, дыхательная недостаточность, потребовавшая проведения респираторной поддержки в условиях реанимационного отделения.

При проведении компьютерной томографии грудной клетки выявлен двусторонний пневмоторакс. Полимеразная цепная реакция мазка из носоглотки выявила положительный результат на коронавирус. При проведении эхокардиографии констатирована умеренная фракция выброса (49%) без структурно-морфологических изменений, что было расценено как проявление вирусного миокардита, в связи с чем проведен необходимый объем терапевтических

вмешательств. По мере достижения стабилизации состояния и нормализации клинико-лабораторных показателей ребенок выписан под динамическое наблюдение. На 55-й день жизни новорожденный доставлен в стационар с жалобами на учащенное дыхание, тахикардию, вялость, диарею, рвоту и затруднения при грудном вскармливании. В соответствии с тяжестью состояния ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких и результаты проведенного комплекс диагностических процедур позволили верифицировать дилатационную кардиомиопатию [18]. В первой половине 2020г. был опубликован ряд сообщений, содержащих описание серии случаев развития у детей школьного и подросткового возраста лихорадочных состояний в сочетании с гастроинтестинальными синдромами, экзантемой, артериальной гипотензией, осложненными развитием симптомов сердечной недостаточности. Описанные клинические случаи сопровождались положительными результатами серологических и иммунологических тестов на коронавирус, лабораторными маркерами неконтролируемой активации иммунной системы, высвобождением провоспалительных цитокинов (TNF α , IL1, IL2, IL6, IL8, IL10) и биомаркеров воспаления (СРБ, сывороточный ферритин), что может приводить к развитию острого респираторного дистресс- синдрома, полиорганной недостаточности и быть причиной летального исхода [9,19].

В соответствии с согласованной позицией большинства исследователей описанный патологический симптом комплекс с характерными клинико- прогностическими критериями был обозначен термином мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2» [19]. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2 (Pediatric inflammatory multisystem syndrome, PIMS или PIM-S,) по клинико-прогностической сущности является абсолютным эквивалентом тяжелого течения коронавирусной инфекции у взрослых («цитокиновый шторм») и встречается в детской популяции в единичных случаях [9].

Развитие мультисистемного воспалительного синдрома хронологически приходится на поздние стадии болезни (после наступления вирусемической фазы, через 1-6 недель от начала манифестации заболевания), в связи с чем, положительные результаты полимеразной цепной реакции на генетический материал коронавирусной инфекции документируются не у всех пациентов, но позитивные серологические тесты выявляются у подавляющего большинства [9,19].

По данным, представленным рядом исследователей осложнения при мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированные с поражением сердечно-сосудистой системы в детской популяции, возникают в 58,0–86,5% случаев. В данном контексте представляются актуальными результаты метаанализа, проведенного бельгийскими специалистами на основании изучения 953 случаев мультисистемного воспалительного синдрома, в структуре которых специфическое поражение сердечно-сосудистой системы выявлено в 79,3% случаев [20].

В соответствии с содержанием представленных данных клиническая картина мультисистемного воспалительного синдрома характеризовалась развитием ряда синдромов поражения сердечно-сосудистой системы, таких как, тахикардия (76,7%), гемодинамический шок с критической гипотензией (59,9%), миокардит (41,4%), снижение фракции выброса левого желудочка от 30 до 55% (40,4%), выпот в перикардальную полость (22,3%) [20].

Вместе с тем, представленные данные свидетельствуют о значительно меньшей регистрации таких тяжелых осложнений, как снижение фракции выброса левого желудочка <30% (7,1%), дилатация коронарных артерий (z-фактор +2,0–2,5; 11,6%) и аневризмы коронарных артерий (z-фактор >+2,5; 10,3%).

По данным ряда авторов, изменения, установленные при электрокардиографическом исследовании в момент поступления в стационар выявлены почти у трети пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом и представлены нарушением процессов реполяризации желудочков, удлинением интервала P–R, удлинением скорректированного Q–T-интервала (Q– Tc), преждевременными предсердными или желудочковыми сокращениями, атриовентрикулярной блокадой I и II степени. Динамический мониторинг за показателями контрольного электрокардиографического исследования, позволил констатировать транзиторный характер инициальных изменений [6].

Спектр морфологических изменений, выявленных у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом в рамках проведения эхокардиографического исследования характеризовался выраженным полиморфизмом и варьировал в широком диапазоне от дисфункции миокарда со снижением фракции выброса различной степени выраженности, митральной и трикуспидальной регургитацией различной тяжести до развития экссудативного перикардита и аневризм коронарных артерий с преимущественной локализацией на левой главной коронарной артерии.

Из содержания представленных исследователями данных следует, что дисфункция левого желудочка, выявленная в 53% случаев развития мультисистемного воспалительного синдрома, носила обратимый характер и характеризовалась быстрой регрессией и полным восстановлением функции миокарда на момент выписки (примерно к 8–11-му дню). В равной мере, содержание представленных результатов свидетельствует о наступлении значительного клинического улучшения в состоянии больных в течение 30- дневного периода наблюдения; в ряде случаев наблюдения резидуальное снижение фракции выброса левого желудочка сохранялось до 6 недель [21–23].

По данным С. Сароне и соавт., в 27% случаев после выписки из стационара по результатам инструментальных исследований сохраняется минимальное снижение функции левого желудочка, что диктует необходимость непрерывного динамического мониторинга за больными в течение последующего 1 года от начала заболевания [3,24,25].

В соответствии с содержанием представленных международных данных установлено, что выраженность симптомов поражения сердца регрессировала даже на госпитальном этапе [24, 25]. Аналогичная хронологическая эволюция констатирована в отношении документированной альтерации коронарных артерий, которые могут сохраняться в дилатированном состоянии на протяжении инициальных 2 недель болезни, но имеют очевидную тенденцию к быстрому восстановлению.

На протяжении определенного отрезка времени опубликованные данные, отражающие клинико-эпидемиологические характеристики мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с коронавирусной

инфекцией ограничивались недостаточным количеством изданий, в связи, с чем значимость представляемых данных менялась по факту обновления информации.

В одной из статей, опубликованных в журнале «Lancet», представлена информация о регистрации вспышки болезни Kawasaki в провинции Бергамо (Италия), для которой были характерны высокие показатели заболеваемости и смертности от коронавирусной инфекции. В частности, из содержания публикации следует, что в период с 1 января 2015 г. по 17 февраля 2020г. в упомянутой местности у детей до 5 лет в 13 случаях была констатирована полная и в 6 случаях неполная формы болезни Kawasaki, в соответствии с чем средняя частота болезни Kawasaki составила 0,3 случаев в месяц, заболеваемость 0,019%. В представленной статье также повествуется о том, что за хронологический период с 18 февраля по 20 апреля 2020 г. зарегистрирован достоверный подъем заболеваемости, заключающийся в выявлении 10 новых случаев, в полной мере соответствующих диагностическим критериям полной (5) и неполной (5) форм болезни Kawasaki, в связи с чем показатель средней заболеваемости составила 3,5%. В содержании представленной статьи изложена информация о том, что у 8 из 10 пациентов при проведении серологических исследований выявлены антитела IgM и/или IgG к SARS-CoV- 2; у 2 больных на основании результатов полимеразной цепной реакции мазков из носоглотки выявлены антигены коронавируса. В 2 случаях анамнестические сведения и лабораторные маркеры, свидетельствующие об активной коронавирусной инфекции не установлены, в связи с чем статистической регистрации вновь выявленных аналогичных случаев был предложен термин «кавасаки-подобное заболевание» [26].

В статье отражена информация о результатах проведенного сравнительного анализа клинико-лабораторных и инструментальных характеристик данных двух групп пациентов, в которой 1 группа пациентов представлена детьми с болезнью Kawasaki (7 мальчиков, 12 девочек; медиана возраста 3 года); 2 группу исследуемых представили дети с установленным диагнозом «кавасаки-подобного заболевания» (7 мальчиков, 3 девочки; медиана возраста 7,5 лет). В рамках сравнительного исследования достоверно установлено возрастное преобладание детей с «кавасаки-подобным заболеванием». В равной мере, для пациентов данной группы выявлено характерное доминирование по показателю индекса массы тела и тяжелому характеру течения острого периода с респираторными, желудочно-кишечными, менингеальными проявлениями, развитием сердечно-сосудистых поражений, в частности, синдрома шока (0 из 19 против 5 из 10), клиническими и биохимическими маркерами миокардита (2 из 19 против 6 из 10). Дилатация коронарных артерий зарегистрирована у 2 пациентов с документированным диагнозом «кавасаки-подобного заболевания». Среди характерных специфических лабораторных гематологических сдвигов рассматриваются такие цитопенические состояния, как, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, биохимические эквиваленты синдрома активации макрофагов (5 из 10 пациентов). Следует отметить, что при лечении детей с «кавасаки-подобным заболеванием» чаще (7 детей) в сравнении с детьми с болезнью Kawasaki (2 ребенка), возникла необходимость дополнения к стандартной терапии, включающей иммуноглобулин для внутривенного введения и ацетилсалициловую кислоту, применения метилпреднизолона в дозе 2 мг/кг/сут в течение 5 дней [26].

В июне 2020 г. в журнале «JAMA» была опубликована статья, содержащая описание клинико-лабораторных характеристик 58 детей в возрастном диапазоне от 3 месяцев до 17 лет (25 мальчиков, 23 девочки, медиана возраста 9 лет) с педиатрическим мультисистемным воспалительным синдромом, наблюдавшихся в 8 клиниках Англии в период с 23 марта по 16 мая (конечная дата наблюдения 22 мая) 2020г. Все случаи мультисистемного воспалительного синдрома, изложенные в содержании публикации в хронологическом аспекте ассоциированы с течением документированной коронавирусной инфекции [27].

Результаты проведенных серологических и молекулярно-биологических исследований позволили констатировать положительные маркеры коронавирусной инфекции в 78% случаев (положительные результаты полимеразной цепной реакции констатированы у 26% (15/58) пациентов, высокий титр специфических IgG установлен у 87% (40/46) пациентов.

Сопутствующие заболевания выявлены у 7 детей, нозологическая структура которых представлена бронхиальной астмой (3), неврологической патологией (2), серповидно-клеточная анемия (1), алопеция (1). При бактериологическом исследовании крови и секрета ротоглотки факт колонизации орофарингеальной патологической микрофлорой не выявлен [27].

У абсолютного большинства пациентов наблюдалась лихорадка постоянного характера продолжительностью от 3 до 19 дней в сочетании с болью в горле (10%), головной болью (26%), рвотой (45%), абдоминальной болью (53%) и диареей (52%). Клинические описания обследованных детей содержат информацию о наличии инфекционной экзантемы у 52% детей (у одного ребенка в виде кожного геморрагического синдрома), конъюнктивит у 45%, лимфаденопатия у 16, изменения слизистой оболочки полости рта и губ у 29%, отечность кистей и стоп у 16% детей [27].

При проведении клинико-лабораторных исследований у всех пациентов констатированы лабораторные маркеры выраженного воспалительного процесса в виде повышения уровня С-реактивного белка (Me 229 мг/л), ферритина (Me 610 мкг/л), абсолютного нейтрофилизма, (Me 13×10⁹/л), повышения концентрации кардиоспецифических ферментов (тропонина) у 68% (34/50) больных, мозгового натрий-уретического гормона у 83% (24/29). Половина пациентов нуждалась в проведении интенсивной терапии; острое почечное повреждение развилось в 22%, в 47% случаев развился шок, потребовавший инотропной поддержки, в проведении искусственной вентиляции легких нуждались 43% больных [27].

В двух urgentных случаях, возникновение которых связано с развитием выраженной дисфункции миокарда по витальным показаниям выполнена экстракорпоральная мембранная оксигенация; 71% пациентам выполнены неоднократные инфузии внутривенных иммуноглобулинов, 64% - глюкокортикостероидов, в 14% - моноклональных антител против фактора некроза опухоли и ингибитора интерлейкина-1.

Выводы:

Результаты научных исследований, выполненных с соблюдением современной методологии, свидетельствуют о том, что детская популяция, как и взрослые, подвержена инфицированию коронавирусом и развитию полиорганных клинических проявлений.

Специфическое влияние и причинно-следственная связь между развитием кардиоваскулярных поражений и этиологическим воздействием коронавируса подтверждена на недостаточном по количеству контингенте пациентов детского возраста, что является фактором, лимитирующим возможности формулировки достоверных заключений.

Эпидемиологические и клинико-прогностические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы, ассоциированные с течением документированной коронавирусной инфекции у детей, представляют собой нерешенную медико-социальную проблему, обусловленную ограниченным количеством наблюдений и публикаций в международных научных изданиях.

Клинические проявления манифестных форм коронавирусной инфекции у детей характеризуются выраженной гетерогенностью и полиморфизмом, что определяет актуальность и диктует необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на углубленное изучение клинико-диагностических и прогностических аспектов медико-социальной проблемы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Мелехина Е.В., Горелов А.В., Музыка А.Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(2): 7–20. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2020- 2-7-20.
- 2 Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на июнь 2020), Педиатрическая фармакология, 2020, ТОМ 17/ № 3, 162–178.
- 3 Capone C.A., Subramony A., Sweberg T. et al. and Northwell Health COVID-19 Research Consortium. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome of childhood associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection // The J. Pediatrics. 2020. Vol. 224. P. 141–145. PMID: 32553873.
- 4 Kociol R. D. et al. Troponin elevation in heart failure: Prevalence, mechanisms, and clinical implications // J. Am. Coll. Cardiology. 2010. Vol. 56. N. 14. P. 1071–1078. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.016.
- 6 Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study // Lancet. 2020. Vol. 7 395. Issue 10239. P. 1771–1778. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
- 8 Vardhana S.A., Wolchok J.D. The many faces of the anti-COVID immune response // J. Exp. Med. 2020. Vol. 217. N. 6. P. e20200678. PMID:32353870.
- 9 Diorio C., Henrickson S. E., Vella L. A. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2 // J. Clin. Inv. 2020. Vol. 130. N. 11. P. 5967–5975. DOI: 10.1172/JCI140970.
- 10 Jhaveri S., Ahluwalia N., Kaushik S. et al. Longitudinal echocardiographic assessment of coronary arteries and left ventricular function following multisystem inflammatory syndrome in children // J. Pediatrics. 2021. Vol. 228. P. 290–293.
- 11 Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., Баранов А.А., Батышева Т.Т., Вашакмадзе Н.Д., Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2, Педиатрическая фармакология, 2020/, ТОМ 17/ № 3, с.187–212
- 12 Sperotto F., Friedman K.G., Son M.B.F. et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2- associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach // Eur. J. Pediatrics. 2020.
- 13 El-Amrousy D., Hassan S., Hodeib H. Prognostic value of homocysteine and highly sensitive cardiac troponin T in children with acute heart failure // J. Saudi Heart Ass. 2018. Vol. 30. N. 3. P. 198–204. DOI: 10.1016/j.jsha.2017.11.007.
- 14 Newby L. K. et al. bl_Выпускающему редактору! Не хватает двух авторов_MHM_bl. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents // J. Am. Coll. Cardiology. 2012. Vol. 60. N. 23. P. 2427– 2463. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.969
- 15 Rodionovskaya S.R., Mazankova L.N., Osmanov I.M. et al. New corona virus infection as trigger factor for multisystem inflammatory syndrome in children: literature review and analysis of original data // PEDIATRIA. 2020. Vol. 99. N. 6. P. 127–134. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-16 127-134. (in Russian).
- 17 Levi H., Paemel R.V., Filomeen H. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A systematic review // Eur. J. Pediatrics. 2021. Vol. 180. N. 7. P. 2019–2034. doi.10.1007/s00431-021-03993-5.
- 18 (COVID19: potential cardiovascular issues in pediatric patients Deborah Bertoncelli1 , Marta Guidarini2 , Anna Della Greca2 , Chiara Ratti2 , Francesca Falcinella2 , Brunella Iovane3 , Mauro Luigi Dutto1 , Carlo Caffarelli4 , Bertrand Tchana).
- 19 Capone C.A., Subramony A., Sweberg T. et al. and Northwell Health COVID-19 Research Consortium. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome of childhood associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection // The J. Pediatrics. 2020. Vol. 224. P. 141–145. PMID: 32553873.
- 20 Rodriguez-Gonzalez M. bl_Выпускающему редактору! Не хватает двух авторов_MHM_bl et al. Cardiovascular involvement in pediatric COVID-19 // World J. Clin. Cases. 2020. Vol. 8. N.21. P. 5250–5283.
- 21 (Case Report: Dilated Cardiomyopathy in a Newborn, a Potential Association With SARS- COV-2 Estela Azeka1 *, Adam Arshad1 , Cristiane Martins 2 , Anna Claudia Dominguez 1 , Adailson Siqueira1 , Andre Silveira Loss 2 , Marcelo Jatene1 and Nana Miur).
- 22 Родионовская С.Р., Мазанкова Л.Н., Новая коронавирусная инфекция как триггерный фактор мультисистемного воспалительного синдрома у детей:обзор литературы и анализ собственных данных., Педиатрия, 2020, Том 99/№ 6., с.127-134.

- 23 Rowley A.H., Shulman S.T., Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children // J. Clin. Inv. 2020. Vol. 130. N. 11. P. 5619– 5621. DOI: 10.1172/JCI143840.
- 24 Valverde I., Singh Y., Sanchez-de-Toledo J. et al. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe
- 25 //Circulation.2021.Vol.143.N.1.P.21–32.
- 26 <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065>
- 27 Jhaveri S., Ahluwalia N., Kaushik S. et al. Longitudinal echocardiographic assessment of coronary arteries and left ventricular function following multisystem inflammatory syndrome in
- 28 children //J.Pediatrics.2021.Vol.228.P.290–293.
- 29 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7403848/pdf/main.pdf>
- 30 Tao G., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiol. 2020. Vol. 5. N. 7. P. 811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
- 31 Minocha P.K., Phoon C.K., Verma S., Singh R.K. Cardiac findings in pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 // Clin. Pediatrics. 2021. Vol. 60. N. 2. P. 119–126.
- 32 Sperotto F., Friedman K.G., Son M.B.F. et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2- associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach // Eur. J. Pediatrics. 2020.
- 33 Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga
- 34 L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet. 2020 May 13. Epub ahead of print. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
- 35 Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2
- 36 Elizabeth Whittaker, MD^{1,2}; Alasdair Bamford, MD^{3,4}; Julia Kenny, MD^{5,6}; et
- 37 alMyrsini Kaforou, PhD²; ChristineE. Jones, MD⁷; Priyen Shah, MD²; Padmanabhan Ramnarayan, MD^{1,8}; Alain Fraisse, MD⁹;
- Owen Miller, MD^{10,11}; Patrick Davies, MD¹²; Filip Kucera, MD¹³; Joe
- 38 Brierley, MD¹⁴; Marilyn McDougall, MD^{6,15}; Michael Carter, MD^{6,15}; Adriana Tremoulet, MD¹⁶; C hisato Shimizu, MD¹⁶; Jethro Herberg, MD^{1,2}; Jane
- 39 C. Burns, MD¹⁶; Hermione Lyall, MD¹; Michael Levin, MD²; for the PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia Author Affiliations Article Information JAMA. 2020;324(3):259-269. doi:10.1001/jama.2020.10369

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

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

С.В.Ким, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, кафедра «Детские болезни №2, руководитель, доцент, кандидат медицинских наук, г. Актобе, Республика Казахстан; тел.: 8 775 695 79 38; e-mail: kurmangalieva.kim@mail.ru; ORCID:0000-0002-0145-9150

В.М.Деягин, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева МЗ РФ, отдел клинической физиологии, руководитель; кафедра педиатрии и организации здравоохранения, профессор, доктор медицинских наук, г. Москва, ГСП-7, 117997, ул. Саморы Машела, д.

ORCID: [0000-0001-8149-7669](https://orcid.org/0000-0001-8149-7669), телефон: +7 (495) 287-65-70. E-mail: delyagin-doktor@yandex.ru ;

А.Ж.Досимов, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, кафедра «Детские болезни №2, доцент, кандидат медицинских наук, тел.: 8 701 772 29 58; e-mail: dossimov_zkgma@mail.ru ; ORCID:0000-0002-3457-0322

Тулегенова Г.А., м.м.н., Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, доцент кафедры «Детские болезни №2, г. Актобе, Республика Казахстан; , ORCID: [0000-0002-0134-3895](https://orcid.org/0000-0002-0134-3895) тел.: 8 701 401 79 23; e-mail: gultu21.04@mail.ru.

Исангужина Ж.Х., к.м.н., доцент кафедры детских болезней №2, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, ORCID: 0000-0002-7557-8486, тел 8-702-188-96-58 e-mail: gamilia04@mail.ru

Кульдеева Г.А., ассистент кафедры детских болезней №2, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, ORCID: 0000-0003-0081-0700, тел 8-702-6734095 e-mail: gulmira8011@mail.ru

Получена: 01.03.2024/ Принята: 23.10.2024/Опубликована online: 29.10.2024
 УДК: 616.61-008.64-053.2
 DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.18.56.008](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.18.56.008)

Г.Н. КЫЛЫШБЕКОВА¹, Г.М. КАЛМЕНОВА¹, Т.В. ЗОБОНОВА²,
 Г.С. АДИБЕКОВА², Б.А. УСХАНОВА³

¹Международный Казахско-Турецкий Университет имени Ходжа Ахмеда Ясави, Туркестанская область, г. Шымкент.

²Областная детская больница, Туркестанская область, г. Шымкент.

³Международный Казахско-Турецкий Университет имени Ходжа Ахмеда Ясави, резидент 2-года обучения по специальности «Педиатрия»

ВТОРИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ПОДРОСТКА НА ФОНЕ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Введение. Гемолитико-уремический синдром (ГУС) относится к группе тромботических микроангиопатических анемий (ТМА) и является наиболее частой причиной развития острого повреждения почек у детей, значительно отягощая течение заболевания. В зависимости от этиологического фактора различают первичные и вторичные ТМА. К первичным ТМА относятся: типичный ГУС, ассоциированный с диареей и шига-токсином энтерогеморрагических штаммов *E. coli* (STEC-ГУС), а также ГУС, не ассоциированный с диареей и шига-токсином, включающий гетерогенную группу пациентов, у которых этиологическое значение инфекции, вызванной бактериями, образующими шига-токсин и шига-подобные токсины, исключено. В данной группе выделяют: SPA-ГУС, ассоциированный возбудителем *Streptococcus pneumoniae*, продуцирующим нейроминидазу, и развивающимся на фоне пневмонии, отита, менингита; атипичный ГУС (аГУС), обусловленный либо генетическими дефектами белков системы комплемента, либо выработкой аутоантител против белков системы комплемента. Вторичный ГУС, соответственно относящийся к вторичным ТМА, может развиваться на фоне злокачественных новообразований, химиотерапии (митомидином, блеомицином, цисплатином), аутоиммунных заболеваний (системной красной волчанки, склеродермии, дерматомиозите, при антифосфолипидном синдроме), ВИЧ-инфекции, злокачественной артериальной гипертензии, после трансплантации костного мозга и солидных органов, при приеме лекарственных средств; кобаламин С дефицитный ГУС (метилмалоновая ацидурия). В подавляющем большинстве литературные источники описывают случаи типичного STEC-ГУС у детей раннего возраста причиной, которой явилась диарея. Имеется достаточное количество статей, посвященных атипичному ГУС и вторичному ГУС, ассоциированному с беременностью. Крайне мало представлено статей, описывающих вторичный ГУС, развившейся на фоне гемобластозов или предшествовавший им.

Цель: продемонстрировать редкое сочетание, а возможно и связь, развившегося гемолитико-уремического синдрома на фоне острого лейкоза у подростка.

Методы: проведен анализ анамнеза и клинико-лабораторных данных по медицинской карте стационарного больного.

Результаты: пациенту, изначально поступившему в стационар с клиникой гемолитико-уремического синдрома: микроангиопатической анемией, тромбоцитопенией, острой почечной недостаточностью, в последующем диагностируется острый лейкоз.

Выводы: авторы считают, что необходимо помнить о возможном развитии вторичного гемолитико-уремического синдрома у онкогематологических больных и в сомнительных случаях проводить исследование костного мозга у пациентов

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, вторичный гемолитико-уремический синдром, дети, острый лейкоз.

Г. Н. ҚЫЛЫШБЕКОВА¹, Г. М. ҚАЛМЕНОВА¹, Т. В. ЗОБОНОВА²,
 Г. С. АДИБЕКОВА, Б. А. УСХАНОВА³

¹Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан облысы, Шымкент қаласы

²Облыстық балалар ауруханасы, Түркістан облысы, Шымкент қаласы

³Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті,
 "Педиатрия" мамандығы бойынша 2 курс резиденті

ЕКІНШІЛІК ГЕМОЛИТИКАЛЫҚ-УРЕМИЯЛЫҚ СИНДРОМ, ЖАСӨСПІРІМДЕ ЖЕДЕЛ ЛЕЙКЕМИЯ АЯСЫНДА ДАМЫҒАН. КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Кіріспе. Гемолитикалық-уремиялық синдром тромбоздық микроангиопатиялық анемия тобына жатады және аурудың ағымын едәуір ауырлататын балалардағы бүйректің жедел зақымдануының ең көп тараған себебі болып табылады. Этиологиялық факторға байланысты мыналар ажыратылады: диареямен байланысты типтік ГУС және шига-Энтерогеморрагиялық штаммдардың токсині *E. coli* (STEC-HUS), сирек *Shigella dysenteriae* I типті, сондай-ақ диареямен және шига токсинімен байланысты емес ГУС, соның ішінде шига токсинін және шига тәрізді токсиндерді құрайтын бактериялар тудыратын инфекцияның этиологиялық маңыздылығын жоққа шығаратын пациенттердің гетерогенді тобы. Бұл топта 4 нұсқа бар: SPA-hus-нейроминидаза түзетін *Streptococcus pneumoniae* қоздырады және

пневмония, отит медиасы, менингит фонында дамиды; SARS (agus) комплемент жүйесі ақуыздарының генетикалық ақауларынан туындайды; екіншілік ТМА-ға жататын қайталама ГУС қатерлі ісіктер, химиотерапия (митомин, блеомицин, цисплатин), аутоиммунды аурулар (жүйелі қызыл жегі, склеродерма, дерматомиозит, антифосфолипидті синдром), АИТВ-инфекциясы, қатерлі артериялық гипертензия, сүйек кемігін және қатты мүшелерді трансплантациялаудан кейін, қабылдаған кезде дамуы мүмкін дәрілік препараттар дәрілік заттар; кобаламин с (ГУС) тапшылығы (метилмалон ацидуриясы). Әдеби дереккөздердің басым көпшілігінде диарея себеп болған жас балалардағы типтік ГУС жағдайлары сипатталған. Жүктілікке байланысты атипті ГУС, екінші ГУС туралы мақалалар жеткілікті. Гемобластоз фонында дамыған немесе одан бұрын пайда болған қайталама ГУС туралы өте аз мақалалар бар.

Мақсаты: жасөспірімдегі гемолитикалық-уремиялық синдром мен жедел лейкоздың сирек кездесетін комбинациясын және мүмкін байланысын көрсету.

Әдістері: науқастың медициналық тарихына, клиникалық және зертханалық мәліметтерге талдау жасалды.

Нәтижелері: гемолитикалық-уремиялық синдром клиникасы бар науқаста: микроангиопатиялық анемия, тромбоцитопения, жедел бүйрек жеткіліксіздігі ауруханаға түскеннен кейін бір аптадан кейін жедел лейкозия диагнозы қойылды.

Қорытындылар: авторлар онкогематологиялық аурулар аясында қайталама гемолитикалық-уремиялық синдромның даму мүмкіндігін есте сақтау және күмәнді жағдайларда пациенттерде сүйек кемігін зерттеу қажет деп санайды.

Түйінді сөздер: тромбоздық микроангиопатия, қайталама гемолитикалық-уремиялық синдром, балалар, жедел лейкозия.

G.N. KYLYSHBEKOVA¹, G.M. KALMENOVA¹, ZOBONOVA T.V.², ADILBEKOVA G.S.², B. A. USKHANOVA³

¹Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, Kazakhstan

² Regional Children's Hospital, Shymkent, Kazakhstan

³Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, resident of the 2nd year of study in the specialty "Pediatrics"

SECONDARY HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME IN AN ADOLESCENT WITH ACUTE LEUKEMIA: A CLINICAL CASE

Resume. Hemolytic-uremic syndrome belongs to the group of thrombotic microangiopathic anemia and is the most common cause of acute kidney injury in children, significantly aggravating the course of the disease. Depending on the etiological factor, there are: typical HUS associated with diarrhea and shiga toxin of enterohemorrhagic strains E. coli (STEC-HUS), less commonly Shigella dysenteriae type I, as well as HUS not associated with diarrhea and shiga toxin, including a heterogeneous group of patients in whom the etiological significance of infection caused by bacteria forming shiga toxin and shiga-like toxins is excluded. There are 4 variants in this group: SPA-HUS - is caused by Streptococcus pneumoniae, which produces neurominidase, and develops against the background of pneumonia, otitis media, meningitis; atypical HUS (aGUS) is caused by genetic defects in proteins of the complement system; secondary HUS, which belongs to secondary TMA, can develop against the background of malignant neoplasms, chemotherapy (mitomycin, bleomycin, cisplatin), autoimmune diseases (systemic lupus erythematosus, scleroderma, dermatomyositis, antiphospholipid syndrome), HIV infection, malignant arterial hypertension, after bone marrow and solid organ transplantation, when taking medications drugs; cobalamin C deficiency HUS (methylmalonic aciduria). The vast majority of literature sources describe cases of typical HUS in young children, the cause of which was diarrhea. There are a sufficient number of articles devoted to atypical HUS, secondary HUS associated with pregnancy. There are very few articles describing secondary HUS that developed against the background of hemoblastosis or preceded it.

Goal: to show a rare combination, and possibly a connection, of hemolytic-uremic syndrome and acute leukemia in a teenager.

Methods: the analysis of the patient's medical history and clinical and laboratory data was carried out.

Results: a patient with a clinic of hemolytic-uremic syndrome: microangiopathic anemia, thrombocytopenia, acute renal failure, was diagnosed with acute leukemia a week after admission to the hospital.

Conclusions: the authors believe that it is necessary to remember about the possibility of developing secondary hemolytic-uremic syndrome against the background of oncohematological diseases and, in doubtful cases, to conduct a bone marrow examination in patients

Key words: thrombotic microangiopathy, secondary hemolytic-uremic syndrome, children, acute leukemia.

Введение. Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является одной из ведущих причин развития ОПП у детей [1]. ГУС характеризуется триадой признаков: Кумбс - негативной микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией и острым повреждением почек. Указанные признаки являются составляющими клинко-морфологического синдрома - тромботической микроангиопатии (ТМА), характеризующейся окклюзионным поражением сосудов микроциркуляторного русла, возникшим вследствие повреждения эндотелия. При эндотелиальной дисфункции происходит активация тромбоцитов с образованием тромбов, что приводит к механическому повреждению эритроцитов и к тромбообразованию просвета сосудов с последующей ишемией органа, в первую очередь почек [1, 2, 3]. В основе ТМА лежат повреждение и дисфункция эндотелия, вызванные различными причинами, что и обуславливает разнообразие её форм [1,4].

В клинической практике разделяют первичные и вторичные ТМА, что необходимо для назначения патогенетической терапии и определения прогноза пациентов. К первичной ТМА относятся тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), Shiga-toxin опосредованный гемолитико-уремический синдром (STEC+ГУС), атипичный ГУС (аГУС), обусловленный мутацией генов, регулирующих активность комплемента и генов факторов коагуляции. [2]. В 90 % педиатры наиболее чаще встречаются с Shiga-toxin опосредованным гемолитико-уремическим синдромом (STEC+ГУС), тогда как у терапевтов в 61% превалирует атипичный ГУС (аГУС). [5].

Вторичная ТМА может осложнять лекарственную терапию, инфекции, течение аутоиммунных, онкологических и онкогематологических заболеваний, а также ассоциироваться с трансплантацией солидных органов и костного мозга. Принимая во внимание, что патоморфологической основой любой формы ГУС является ТМА, в 2020 г. была предложена ее этиологическая классификация, представленная в таблице №1.[6].

Таблица 1 – Этиологическая классификация ТМА.

Первичные формы ТМА:	Вторичные формы ТМА
ТТП: – врожденная – приобретенная	– аутоиммунные заболевания – инфекции – беременность – трансплантация солидных органов – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – метилмалоновая ацидемия – злокачественные новообразования – злокачественная гипертензия – лекарственная
ГУС: – приобретенные формы: инфекционнообусловленные (STEC-ГУС, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Shigella</i> и т.д.); антитела против CFH (аГУС). – наследственные формы: мутации генов комплемента (аГУС)	

Следует отметить, что ряд авторов рекомендуют называть все формы ТМА, кроме ТТП, как ГУС, при этом выделяя: STEC-ГУС, пневмококк-ассоциированный ГУС, инфекционнообусловленный ГУС (грипп А, вирус иммунодефицита человека, цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барра, парвовирус В19, вирус ветряной оспы, вирус Коксаки, вирусы гепатитов А, В и С, *Salmonella typhi*, *Bartonella*, лептоспироз, риккетсиоз, малярия, лихорадка Денге), атипичный ГУС, вторичный ГУС и ГУС, обусловленный дефектным метаболизмом кобаламина [7].

Цель: представить клиническое наблюдение редкого сочетания, а возможно и связи, вторичного гемолитико-уремического синдрома и острого лейкоза у подростка.

Методы: клиническое наблюдение за пациентом, анализ медицинской карты стационарного больного с изучением анамнеза, клиники и результатов лабораторно-инструментальных методов исследования пациента (общий анализ крови и мочи, биохимическое исследования, исследование кислотно-основного состояния, реакция Кумбса).

Клинический случай.

Больной К. 16 лет, поступил в ОДБ Туркестанской области с жалобами: на отеки, подъем t до 39°C , бледность, геморрагические высыпания на коже, редкое мочеиспускание, изменение цвета мочи, жидкий стул, слабость, сонливость.

Из анамнеза заболевания: болен около трех недель, когда появился жидкий стул, повысилась температура. Получал амбулаторно: цефтриаксон по 1,0 г х 2р внутримышечно, внутривенно физиологический раствор 0,9% - 200,0 мл, глюкоза 40% раствор с 5% аскорбиновой кислотой. В динамике состояние с ухудшением - наросла бледность, появились элементы геморрагической сыпи, отеки, стал вялым, сонливым. Обратились в частную клинику, откуда экстренно был направлен в областную детскую больницу. При объективном осмотре состояние тяжелое, самочувствие нарушено. Мальчик правильного телосложения, пониженного питания. Кожные покровы и слизистые бледные, на теле и конечностях экхимозы, на слизистой рта кровоизлияния. Отечность лица, передней брюшной стенки голеней, стоп, асцит. Пальпируются многочисленные периферические лимфоузлы: шейные, подчелюстные, подмышечные, паховые, безболезненные, II-III размера, подвижные, не спаянные с окружающими тканями, плотно-эластичной консистенции. В легких жесткое дыхание, чдд 22 в мин., хрипы нет. Сердечные тоны приглушены, тахикардия чсс - 104 в мин., АД 130/100 мм/рт.ст. Живот увеличен в объеме за счет свободно скопившейся жидкости в брюшной полости. Печень выступает из – под реберной дуги на 3,0 см, селезенка у края реберной дуги. Диурез - анурия. Моча темно – желтого цвета. В лабораторных анализах при поступлении: в анализе крови анемия тяжелой степени (Hb 64 г/л; Эр $2,2 \times 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитопения ($35 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз лимфоцитозом (лейкоциты $32,2 \times 10^9/\text{л}$; лимфоциты-66%), ускоренное СОЭ 68 мм/ч. В биохимических анализах: общий белок – 58 г/л; альбумины- 40 г/л; общий билирубин – 7,7 мкмоль/л; прямой билирубин – 1,9 мкмоль/л; высокие уровни креатинина – 1040 мкмоль/л; мочевины – 34,2 ммоль/л; лактатдегидрогеназы – 4500 ЕД/л; глюкоза – 5,8 ммоль/л; калий – 5,8 ммоль/л; натрий – 126 ммоль/л. КОС: метаболический ацидоз pH – 7,21; $\text{сBase}(\text{Ecf})$ – -10 ммоль/л. В анализах мочи: умеренная протеинурия белок – 0,33 г/л; лейкоцитурия – 10-8 в п/зр; эритроциты – 1-1 в п/зр. УЗИ органов брюшной полости и почек почки увеличены в размерах RD 15,0х5,5; RS 14,7х5,5, диффузные изменения в паренхиме, обеднение сосудистого рисунка. Спленомегалия, наличие свободной жидкости в брюшной полости. На Эхо-КГ левые границы сердца по верхней границы нормы. Систолическая функция ЛЖ снижена. ФВ 53%. Перикард б/о. На ЭКГ Ритм синусовый. ЧСС 66 в мин. Вертикальное положение ЭОС. НППНПГ. Удлинение QT.

Принимая во внимание в анамнезе и клинике диареи, анемического синдрома, острого повреждения почек (ОПП), в лабораторных анализах - тромбоцитопению, высокий уровень лактатдегидрогеназы, у больного был заподозрен ГУС. Для уточнения характера анемии дополнительно было определено количество ретикулоцитов, проведены морфологическое исследование эритроцитов и реакция Кумбса. Результаты дополнительных исследований:

количество ретикулоцитов – 25%, обнаружены шизоциты, реакция Кумбса-отрицательная, что свидетельствовало о неиммунном характере гемолиза.

Пациенту на основании данных анамнеза и клинико-лабораторных данных, в частности: *диареи, гемолитической анемии* (ретикулоцитоз, шизоцитоз, высокий уровень ЛДГ), геморрагического синдрома, обусловленного *тромбоцитопенией*, и клиники *острого поражения почек* (отеки, артериальная гипертензия, гиперазотемия) был выставлен клинический диагноз: D 59.3 ГУС, (Д+) N17.8 ОПП стадия F (RIFLE).

Проводилось следующее лечение: цефтриаксон по 1,0 г х 2 р/д внутривенно; внутривенно капельно раствор натрия гидрокарбонат 4% - 100 мл, внутривенно раствор 10 % кальция х 4 раза в день; внутривенно капельно р-р фуросемида 1%- 10 мл + р-р натрия хлорида 0,9%-10,0 мл, внутривенно струйно раствор этамзилата натрия 12,5% по 2,0 мл х 3 р/д. Заместительные гемотрансфузии: эритроцитарная взвесь лейкофильтрованная одноклассная; тромбоциты, аферезные, вирусинактивированные А(II) Вторая Rh (+) положительный. Проведена заместительная почечная терапия: 3 сеанса гемодиализа.

На фоне проводимой терапии отмечено снижение уровня мочевины, креатинина, лактатдегидрогеназы, АД снизилось до 110/80 мм/рт.ст., диурез -1200 мл, но состояние больного оставалось тяжелым за счет сохраняющейся интоксикации, анемичного и геморрагического синдромов, лимфополюадения, гепатоспленомегалия. В анализах крови сохранялась тромбоцитопения, вырос лейкоцитоз до $64,3 \times 10^9/\text{л}$ и выше за счет лимфоцитов. Бак.посев кала, взятый при поступлении посева не дал. Через неделю после поступления в общий анализ крови обнаружены бласты в количестве 56%. Динамика лабораторных показателей представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Динамика лабораторных показателей пациента

Показатели	18.05	20.05	22.05	23.05	24.05	25.05	26.05	27.05	28.05	29.05	30.05	31.05	01.06
Нв г/л	78	79	106	100	111	110	98	94	93	84	104	98	88
Эр $10^{12}/\text{л}$	2,7	2,8	3,6	3	4	3,8	3,3	3,1	3	2,7	3,3	3,3	2,9
Л $10^9/\text{л}$	24	19,8	22	16,3	37	64,3	95	131	155	162	165	155	162
Тр. $10^9/\text{л}$	120	20	21	35	28	26	40	15	34	43	25	29	29
СОЭ мм/ч	61	4	5	32	32	12	15		24	50	43	44	32
Сг мкмоль/л	283	706	761	393	504	479	408	339	377	318	378	365	
LDG ЕД/л						550							
Уг ммоль/л	24,9	20	22,3	12	13,5	16,2	14,5	12,2	12,9	13	13,4	13,7	
Глюкоза	4,4	5,7	5,7	4,7	5,6	4,7	5	5,2	2,7	5			

Таким образом, наличие в клинике у больного общей интоксикации, анемического, геморрагического и гиперпластического синдромов, имеющийся с момента поступления в анализ крови лимфоцитарный лейкоцитоз и в последующем проявившаяся бластемия свидетельствовали о том, что у подростка изначально имел место гемобластоз. Данное состояние с большей вероятностью послужило причиной развития ГУС, соответственно пациенту выставляется диагноз: «Острый лейкоз. Вторичный ГУС (обусловленный гемобластозом). ОПП стадия F (RIFLE)».

После стабилизации состояния пациент был отправлен в Научный центр педиатрии и детской хирургии г. Алматы для получения высокоспециализированной онкогематологической помощи.

Обсуждение.

Вторичные ТМА, а в частности и вторичный ГУС, определяют, когда их развитие ассоциировано с различными заболеваниями или состояниями. Наиболее частыми причинами вторичных ТМА являются злокачественная артериальная гипертензия, беременность, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, прием некоторых лекарственных препаратов, инфекции, трансплантация солидных органов или костного мозга (Таблица №3) [8, 10].

Таблица 3 - Классификация причин вторичных ТМА

1	Злокачественная артериальная гипертензия
2	Злокачественные опухоли
3	Аутоиммунные заболевания: <ul style="list-style-type: none"> – Системная красная волчанка – Системная склеродермия – Антифосфолипидный синдром
4	Гломерулопатии <ul style="list-style-type: none"> – IgA-неuropatia – АНЦА-ассоциированный васкулит – Мембранозная нефропатия – Фокальный сегментарный гломерулосклероз – мембрано-пролиферативный гломерулонефрит/Сзгломерулонефрит
5	Трансплантация солидных опухолей
6	Лекарственная терапия
7	Метилмалоновая ацидурия с гомоцистеинурией
8	Беременность и роды

Клинические проявления вторичных ТМА напрямую зависят от вызвавшей ее патологии. Необходимо четко разграничивать данные состояния, поскольку своевременная диагностика и адекватная терапия существенно улучшают прогноз.

ТМА может возникать, как при наличии злокачественного новообразования, так и в результате противоопухолевой терапии. Структура злокачественных новообразований, ассоциированных с ТМА представлена в таблице 4 [9].

Таблица 4 – Опухоли, ассоциированные с ТМА

Орган или система	Вариант опухоли
Рак молочной железы	
Рак легкого	Аденокарцинома Плоскоклеточный рак Мелкоклеточный рак
Гастроинтестинальные новообразования	Рак желудка Рак ободочной кишки Карцинома анального канала (плоскоклеточный рак) Аденокарцинома аппендикса
Опухоли мочеполовой системы	Рак предстательной железы Рак яичника Почечно-клеточный рак Рак семенного пузырька
Опухоли гепатобилиарного тракта	Гепатоцеллюлярная карцинома Рак поджелудочной железы Холангиокарцинома
Эндокринные	Множественная эндокринная неоплазия типа I Феохромоцитомы Нейроэндокринные опухоли Пролактинома
Другие	Саркома Капоши Карциномы неизвестной локализации
Гематологические новообразования	Неходжкинская лимфома Острый лимфобластный лейкоз Миелодиспластический синдром Множественная миелома

Наиболее часто встречаются случаи ТМА, ассоциированные с опухолями солидных органов. Тем не менее онкогематологические причины, все же занимают около 8% всех случаев. [11]

Считается, что триггером вторичных ТМА могут быть провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-6, IL-8), секретируемые неопластическими клетками и повреждающие эндотелий или активирующие его прокоагулянтную активность. Кроме того, некоторые опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности рецепторы к гликопротеину Ib и гликопротеину IIb/IIIa, с помощью которых связывают фактор Виллебранда и фибронектин, способствуя агрегации тромбоцитов [12].

Авторы Turudic D., Milosevic D. в своей обзорной статье, упоминают о 14 случаях лейкозов, ассоциированных с ТМА. В зависимости от срока манифестации ТМА они выделили 4 варианта: первый вариант - ТМА возникает до лейкемии; второй - ТМА возникает одновременно с лейкемией; третий — ТМА возникает после лейкемии с/без поддерживающей терапии; четвертый — ТМА возникает у пациентов с лейкемией после трансплантацией костного мозга. [13].

В нашем случае, ГУС манифестировал на фоне уже имеющейся клиники острого лейкоза (лимфополиадения, гепатоспленомегалия, лимфоцитарный характер лейкоцитоза), которой изначально не был распознан, так как тяжесть состояния пациента в первую очередь были обусловлены ГУС с ОПП. Но отсутствие эффекта от проводимой терапии, в частности: сохраняющаяся анемия; тромбоцитопения; отрицательные результаты бактериологического исследования кала; нарастающий характер лейкоцитоза с преобладанием лимфоцитов; а в дальнейшем появление в периферической крови бластемии – позволили выставить пациенту диагноз «Острый лейкоз». В свою очередь ГУС, изначально трактовавшийся первичным, был определен как, вторичный, ассоциированный с гемобластозом.

Выводы. Авторы считают, что данный клинический случай демонстрирует необходимость врачам помнить о возможности развития вторичного гемолитико-уремического синдрома на фоне онкогематологических болезней и в сомнительных случаях проводить исследование костного мозга у пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Fakhouri F., Zuber J., Frémeaux-Bacchi V., Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome // *Lancet*. 2017. T. 390, №10095. С. 681–696.
- 2 Palma L.M.P., Vaisbich-Guimaraes M., Sridharan M., Tran Ch., Sethi S. Thrombotic microangiopathy in children // *Pediatric Nephrology*. 2022. T. 37. С. 1967–1980.
- 3 Brocklebank V., Wood K.M., Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018. T. 13, №2. С. 300–317.
- 4 Shatzel J.J., Taylor J.A. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy // *Med Clin North Am*. 2017. T. 101, №2. С. 395–415.
- 5 Schonermarck U., Ries W., Schroppel B., Pape L., Dunaj-Kazmierowska M., Burst V., Mitzner S., Basara N., Starck M., Schmidbauer D., Mellmann A., Dittmer R., Jeglitsch M., Haas C.S. Relative incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome in clinically suspected cases of thrombotic microangiopathy // *Clin Kidney J*. 2020. T. 13. С. 208–216.
- 6 Blasco M., Guillén E., Quintana L.F., Garcia-Herrera A., Piñeiro G., Poch E., Carreras E., Campistol J.M., Diaz-Ricart M., Palomo M. Thrombotic microangiopathies assessment: mind the complement // *Clinical Kidney Journal*. 2020. DOI: sfaa195.
- 7 Bagga A., Khandelwal P., Mishra K., Thergaonkar R., Vasudevan A., Sharma J., Patnaik S.K., Sinha A., Sethi S., Hari P., Dragon-Durey M.A.; Indian Society of Pediatric Nephrology. Hemolytic uraemic syndrome in a developing country: Consensus guidelines // *Pediatr Nephrol*. 2019. T. 34, №8. С. 1465–1482.
- 8 Есаян А.М., Ринд А.Р. Вторичные тромботические микроангиопатии // *Клиническая нефрология*. 2019. №2. С. 10–15.
- 9 Dhakal P., Bhatt V.R. Is complement blockade an acceptable therapeutic strategy for hematopoietic cell transplant-associated thrombotic microangiopathy? // *Bone Marrow Transplant*. 2017. T. 52. С. 352–356.
- 10 Coppo P. Secondary thrombotic microangiopathies // *Rev. Med. Interne*. 2017. T. 38, №11. С. 731–736.
- 11 Scully M. Cancer and thrombotic microangiopathy // *Journal of Oncology Practice*. 2016. T. 12, №16. С. 531–532.
- 12 Durán-Saenz N.Z., Serrano-Puente A., Gallegos-Flores P.I., Mendoza-Almanza B.D., Esparza-Ibarra E.L., Godina-González S., González-Curiel I.E., Ayala-Luján J.L., Hernández-Barrales M., Cueto-Villalobos C.F., Frausto-Fierros S.Y., Burciaga-Hernandez L.A., Mendoza-Almanza G. Platelet Membrane: An Outstanding Factor in Cancer Metastasis // *Membranes (Basel)*. 2022. T. 12, №2. С. 182.
- 13 Turudic D., Milosevic D., Bilic K., Prohászka Z., Bilic E. A Limited Course of Eculizumab in a Child with the Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Pre-B Acute Lymphoblastic Leukemia on Maintenance Therapy: Case Report and Literature Review // *J Clin Med*. 2022. T. 11, №10. С. 2779.

REFERENCES

- 1 Fakhouri F., Zuber J., Fremeaux-Bacchi V., Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome // *Lancet*. 2017. T. 390, №10095. S. 681–696.
- 2 Palma L.M.P., Vaisbich-Guimaraes M., Sridharan M., Tran Ch., Sethi S. Thrombotic microangiopathy in children // *Pediatric Nephrology*. 2022. T. 37. S. 1967–1980.
- 3 Brocklebank V., Wood K.M., Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018. T. 13, №2. S. 300–317.
- 4 Shatzel J.J., Taylor J.A. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy // *Med Clin North Am*. 2017. T. 101, №2. S. 395–415.
- 5 Schonermarck U., Ries W., Schroppel B., Pape L., Dunaj-Kazmierowska M., Burst V., Mitzner S., Basara N., Starck M., Schmidbauer D., Mellmann A., Dittmer R., Jeglitsch M., Haas C.S. Relative incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome in clinically suspected cases of thrombotic microangiopathy // *Clin Kidney J*. 2020. T. 13. S. 208–216.
- 6 Blasco M., Guillen E., Quintana L.F., Garcia-Herrera A., Pineiro G., Poch E., Carreras E., Campistol J.M., Diaz-Ricart M., Palomo M. Thrombotic microangiopathies assessment: mind the complement // *Clinical Kidney Journal*. 2020. DOI: sfaa195.

- 7 Bagga A., Khandelwal P., Mishra K., Thergaonkar R., Vasudevan A., Sharma J., Patnaik S.K., Sinha A., Sethi S., Hari P., Dragon-Durey M.A.; Indian Society of Pediatric Nephrology. Hemolytic uremic syndrome in a developing country: Consensus guidelines // *Pediatr Nephrol*. 2019. T. 34, №8. S. 1465–1482.
- 8 Esayan A.M., Rind A.R. Vtorichnye tromboticheskie mikroangiopatii // *Klinicheskaya nefrologiya*. 2019. №2. S. 10–15.
- 9 Dhakal P., Bhatt V.R. Is complement blockade an acceptable therapeutic strategy for hematopoietic cell transplant-associated thrombotic microangiopathy? // *Bone Marrow Transplant*. 2017. T. 52. S. 352–356.
- 10 Coppo P. Secondary thrombotic microangiopathies // *Rev. Med. Interne*. 2017. T. 38, №11. S. 731–736.
- 11 Scully M. Cancer and thrombotic microangiopathy // *Journal of Oncology Practice*. 2016. T. 12, №16. S. 531–532.
- 12 Duran-Saenz N.Z., Serrano-Puente A., Gallegos-Flores P.I., Mendoza-Almanza B.D., Esparza-Ibarra E.L., Godina-Gonzalez S., Gonzalez-Curiel I.E., Ayala-Lujan J.L., Hernandez-Barrales M., Cueto-Villalobos C.F., Frausto-Fierros S.Y., Burciaga-Hernandez L.A., Mendoza-Almanza G. Platelet Membrane: An Outstanding Factor in Cancer Metastasis // *Membranes (Basel)*. 2022. T. 12, №2. S. 182.
- 13 Turudic D., Milosevic D., Bilic K., Prohaszka Z., Bilic E. A Limited Course of Eculizumab in a Child with the Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Pre-B Acute Lymphoblastic Leukemia on Maintenance Therapy: Case Report and Literature Review // *J Clin Med*. 2022. T. 11, №10. S. 2779.

Конфликт интересов. Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

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

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

Финансирование: отсутствует.

Мүдде қайшылығы: Авторлар мүдде қайшылығының жоқтығын мәлімдейді.

Авторлардың үлесі: Барлық авторлар бұл мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысқан.

Жариялау туралы мәлімдеме: Бұл материал бұрын басқа басылымдарда жарияланбаған және басқа баспаларда қаралуда емес.

Қаржыландыру: жоқ.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Author Contributions: All authors equally contributed to the writing of this article.

Publication Statement: This material has not been previously published in other publications and is not under review by other publishers.

Funding: none.

Сведения об авторах:

Кылышбекова Гулжамал Нуриевна — <https://orcid.org/0000-0001-8425-8575>; преподаватель кафедры Педиатрии Международного казахско-турецкого университета им. Ходжи Ахмеда Ясави; Туркестанская область, г. Шымкент; эл. почта: gulzhamal.kylyshbekova@mail.ru; сот. +7 778 418 88 31.

Калменова Гулзейнеп Мирзашовна — <https://orcid.org/0000-0003-0936-8621>; преподаватель кафедры Педиатрии Международного казахско-турецкого университета им. Ходжи Ахмеда Ясави; Туркестанская область, г. Шымкент; эл. почта: gulzina.kalmenova@mail.ru; сот. +7 775 432 28 24.

Зобанова Татьяна Валентиновна — врач-нефролог, Областная детская больница; Туркестанская область, г. Шымкент; эл. почта: tanya.zobanova@mail.ru; сот. +7 701 629 74 90.

Адилбекова Гульзира Спабековна — заведующая отделением онкогематологии, Областная детская больница; Туркестанская область, г. Шымкент; эл. почта: gulzira_1971@bk.ru; сот. +7 702 118 28 75.

Усханова Балсая Айтбекқызы — резидент 1 года обучения по специальности «Педиатрия» Международного Казахско-Турецкого университета им. Ходжи Ахмеда Ясави; Туркестанская область, г. Шымкент; эл. почта: balsaya_03@mail.ru; сот. +7 777 361 90 49.

Получена: 25.04.2024 Принята: 03.10.2024 Опубликовано online: 29.10.2024

УДК 616.98:578.834.1-036.1

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.77.87.009](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.77.87.009)

А.М.Маденбаева¹, С.С. Курмангалиева¹, С.Т. Уразаева¹, Е.Ш.Базаргалиев¹, Х.И.Кудабаева¹, З.А.Жақсыбай¹

¹Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова,
г. Актобе, Казахстан

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ COVID-19: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Резюме: В настоящее время COVID-19 остается значительной глобальной проблемой современной медицины. Вместе с изучением его острой фазы все больше внимания уделяется долгосрочным последствиям после выздоровления. Термин "Состояние после COVID-19" получил широкое признание в научных и медицинских сообществах, обозначая комплексную симптоматику, которая может сохраняться у выживших после инфекции SARS-CoV-2. В данной статье мы рассмотрим клинические особенности этого состояния и варианты течения.

Цель исследования - изучить особенности клинического течения состояния после COVID-19 в зависимости от клинических вариантов.

Методы. Нами был проведен обзор литературы на русском и английском языках, находящиеся в открытом доступе, глубиной поиска в 3 года, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus, CyberLeninka и электронной библиотеке e-Library. В результате были отобраны 84 публикации, которые явились основой аналитического материала для данной статьи. Критерии включения: публикации уровня доказательности А, В: мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. Критерии исключения: мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

Результаты. Постковидный синдром включает в себя множество состояний и симптомов, которые возникли непосредственно в острый период инфекции и не прекратились после выздоровления. Распространенность синдрома оценивается в 10% среди населения, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, но может сильно отличаться в разных странах. Распространенные симптомы могут серьезно влиять на качество жизни пациентов, страдающих этим заболеванием, значительно снижая их способность к работе. Состояние после COVID 19 может проявляться в различных формах, включая сердечно-сосудистые, респираторные, желудочно-кишечные, почечные, эндокринные, неврологические, психопатологические и ревматические варианты. Каждый из этих вариантов имеет свой уникальный набор симптомов и проблем.

Заключение. Результаты обзора подчеркивают необходимость проведения последующих исследований, чтобы лучше понять динамику заболевания, и междисциплинарного подхода к управлению масштабными последствиями у пациентов, перенесших COVID-19 в прошлом.

Ключевые слова: постковидный синдром, COVID-19, Long COVID, Post-COVID-19 syndrome, клинические симптомы.

А.М.Маденбаева¹, С.С. Курмангалиева¹, С.Т. Уразаева¹, Е.Ш.Базаргалиев¹, Х.И.Кудабаева¹, З.А.Жақсыбай¹

¹Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан мемлекеттік медицина университеті,
Ақтөбе, Қазақстан

КОВИД-19-ДАН КЕЙІНГІ ЖАҒДАЙЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

Түйін: Қазіргі уақытта COVID-19 заманауи медицинадағы маңызды жаһандық проблема болып қала береді. Оның өткір кезеңін зерттеумен қатар, қалпына келтіруден кейінгі ұзақ мерзімді салдарға көбірек көңіл бөлінеді. «COVID-19-дан кейінгі жағдай» термині SARS-CoV-2 инфекциясынан аман қалған адамдарда сақталуы мүмкін күрделі симптоматологияға сілтеме жасай отырып, ғылыми және медициналық қауымдастықтарда кеңінен танымал болды. Бұл мақалада біз осы жағдайдың клиникалық ерекшеліктерін және оның ағымын қарастырамыз.

Зерттеудің мақсаты – клиникалық нұсқаларға байланысты COVID-19-дан кейінгі жағдайдың клиникалық ағымының ерекшеліктерін зерттеу.

Әдістері. PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus, CyberLeninka сияқты ғылыми басылымдардың дерекқорларын және арнайы іздеу жүйелерін пайдалана отырып, біз жалпыға қолжетімді орыс және ағылшын тілдеріндегі, іздеу тереңдігі 3 жыл әдебиеттерге шолу жасадық және электронды кітапхана е -Library. Нәтижесінде осы мақаланың аналитикалық материалына негіз болған 84 басылым таңдалды. Қосылу критерийлері: А, В дәлелдемелік деңгейінің жарияланымдары: мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және көлденең зерттеулер. Алып тастау критерийлері: қысқа хабарламалар, жарнамалық мақалалар түріндегі сарапшылық пікір.

Нәтижелер. Ковидтен кейінгі синдром инфекцияның өткір кезеңінде пайда болған және қалпына келгеннен кейін тоқтамаған көптеген жағдайлар мен белгілерді қамтиды. Синдромның таралуы SARS-CoV-2 инфекциясын жұқтырған халық арасында 10% деп бағаланады, бірақ әр елде әр түрлі болуы мүмкін. Жалпы белгілер аурудан зардап шегетін науқастардың өмір сапасына айтарлықтай әсер етуі мүмкін, бұл олардың жұмыс істеу қабілетін айтарлықтай төмендетеді. Кейінгі жағдай, COVID 19 жүрек-қан тамырлары, тыныс алу, асқазан-ішек, бүйрек, эндокриндік, неврологиялық, психопатологиялық және ревматикалық нұсқаларды қоса алғанда, әртүрлі формаларда көрінуі мүмкін. Бұл нұсқалардың әрқайсысының өзіндік белгілері мен проблемалары бар.

Қорытынды. Шолу нәтижелері аурудың динамикасын жақсырақ түсіну үшін кейінгі зерттеулер жүргізу қажеттілігін және бұрын COVID-19 жұқтырған науқастардағы ауқымды салдарды басқарудың пәнаралық тәсілін көрсетеді.

Түйінді сөздер: постковид синдромы, COVID-19, Long COVID, Post-COVID-19 syndrome, клиникалық белгілері.

A.M.Madenbayeva¹, S.S. Kurmangaliyeva¹, S.T. Urazaeva¹, E.Sh. Bazargaliyev¹, Kh.I.Kudabayeva¹, Z.A. Zhaksybay¹.

¹West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

CLINICAL FEATURES OF THE COURSE OF THE CONDITION AFTER COVID-19: A REVIEW OF THE LITERATURE

Resume: Currently, COVID-19 remains a significant global problem in modern medicine. Along with the study of its acute phase, more and more attention is being paid to long-term consequences after recovery. The term "Post-COVID-19 Condition" has gained widespread acceptance in the scientific and medical communities, referring to the complex symptomatology that may persist in survivors of SARS-CoV-2 infection. In this article we will look at the clinical features of this condition and its course.

The purpose of the study is to study the features of the clinical course of the condition after COVID-19 depending on the clinical variants.

Methods. We conducted a review of literature in Russian and English, which are in the public domain, with a search depth of 3 years, using the following databases of scientific publications and specialized search engines: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus, CyberLeninka and the electronic library e -Library. As a result, 84 publications were selected, which formed the basis of the analytical material for this article. Inclusion criteria: publications of level of evidence A, B: meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. Exclusion criteria: expert opinion in the form of short messages, advertising articles.

Results. Postcovid syndrome includes many conditions and symptoms that arose directly during the acute period of infection and did not stop after recovery. The prevalence of the syndrome is estimated at 10% among the population who have suffered from SARS-CoV-2 infection, but it can vary greatly from country to country. Common symptoms can seriously affect the quality of life of patients suffering from this disease, significantly reducing their ability to work. The condition after COVID 19 can manifest itself in various forms, including cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, renal, endocrine, neurological, psychopathological and rheumatic variants. Each of these options has its own unique set of symptoms and problems.

Conclusion. The results of the review highlight the need for follow-up studies to better understand the dynamics of the disease and an interdisciplinary approach to managing large-scale effects in patients who have had COVID-19 in the past.

Keywords: postcovid syndrome, COVID-19, Long COVID, Post-COVID-19 syndrome, clinical symptoms.

Введение.

В настоящее время термин «Состояние после COVID-19» получило широкое признание в научных и медицинских сообществах. Хотя большинство пациентов с COVID-19 полностью выздоравливают, примерно 10% людей, инфицированных SARS-CoV-2, а, следовательно, более 65 миллионов человек во всем мире, страдают длительным течением COVID. В октябре 2021 года ВОЗ разработала определение клинического состояния после COVID-19 по методологии Delphi: состояние после COVID-19 возникает у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 месяца от начала, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [1]. В связи с распространенностью и клинической значимостью, данный синдром получил официальный статус болезни и был внесен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра как «Состояние после COVID-19» с кодом U09.9, так же трактуется как постковидный синдром [2].

В Республике Казахстан разработан и утвержден клинический протокол диагностики и лечения Состояния после COVID-19 (постковидный синдром) у взрослых №178 от 30 января 2023года. По клиническому протоколу существует рабочая классификация с выделением ведущих клинических вариантов течения постковидного синдрома: респираторный, кардиальный, гастроинтестинальный, ренальный, эндокринный, неврологический, психопатологический, ревматический, дерматологический, нутритивная недостаточность [3].

Пост-COVID-19-синдром может проявляться примерно в 200 различных и перекрывающихся симптомах, таких как усталость, а также сенсорные, неврологические, скелетно-мышечные, дерматологические, респираторные и сердечно-сосудистые симптомы [4], оказывая негативное влияние на повседневное функционирование и качество жизни, что в будущем может иметь серьезные экономические последствия для общества [5]. В настоящее время не существует долгосрочной доказательной базы, которая помогла бы определить, как долго сохраняются текущие эффекты после заражения SARS-CoV-2.

Причины длительного течения состояния после COVID-19 могут быть связаны с продолжающимся воспалением, аутоиммунной дисфункцией, реактивацией основных патогенов, микрососудистым свертыванием крови с эндотелиальной дисфункцией или другими факторами. В настоящее время не существует единого метода лечения пост-COVID-синдрома, и лечение обычно включает междисциплинарный подход для устранения ряда симптомов и осложнений, которые могут возникнуть у пациентов [6,7]. По данным японских ученых более четверти пациентов после выздоровления от COVID-19, у большинства из которых в острой фазе было легкое течение заболевания, наблюдался по крайней мере один симптом через 6, 12, 18 и 24 месяца после начала заболевания COVID-19, что указывает на то, что немало пациентов с COVID-19 страдают от долговременных остаточных симптомов, даже в легких случаях [8].

Длительные физические и психические симптомы после COVID-19 представляют собой растущую глобальную проблему общественного здравоохранения. Однако остается существенный пробел в знаниях относительно распространенности клинических симптомов [9]. Вызывают беспокойство долгосрочные осложнения после заражения SARS-CoV-2, поскольку у выживших может развиться субклиническая полиорганная дисфункция. Медицинские работники должны сохранять бдительность в отношении долгосрочных последствий инфекции COVID-19 и стремиться принимать соответствующие меры для улучшения качества жизни пациентов.

Цель исследования: изучить особенности клинического течения состояния после COVID-19 в зависимости от клинических вариантов.

Материалы и методы. Мы провели поиск в базах данных Pubmed, Google Scholar, Web of Science, Scopus, CyberLeninka и электронной библиотеке eLibrary, где имелись сообщения о состоянии после COVID-19 до марта 2024 года. Для поиска литературных источников использовались следующие ключевые слова: «постковидный синдром», «постковид», «Long COVID», «Post-COVID-19 Syndrome», «Post-acute COVID-19 syndrome». При планировании и проведении исследования мы придерживались требований PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews) для систематических обзоров. Критериями для включения в обзор были приемлемые исследования, в которых сообщалось о распространенности клинических симптомов после COVID-19 в период с 2021 по 2024 гг. Основываясь на названии, ключевые слова и на аннотацию, для включения были рассмотрены исследования в которых сообщалось о результатах распространенности клинических симптомов состояния после COVID-19. Для каждого исследования была получена следующая информация: автор, год публикации, количество, диагноз пациентов и основные результаты. Всего из российских и международных поисковых систем было отобрано 84 полнотекстовых исследований, удовлетворяющих критериям включения в анализ.

Результаты

Состояние после COVID-19 включает в себя множество состояний и симптомов, которые возникли непосредственно в острый период инфекции и не прекратились после выздоровления. Распространенность синдрома оценивается в 10% среди населения, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, но может сильно отличаться в разных странах. Часто встречающиеся симптомы могут серьезно влиять на качество жизни пациентов, страдающих этим заболеванием, в частности, значительно снижая их трудоспособность [10]. По данным проведенных исследований зарегистрированная распространенность длительного COVID варьируется во многих странах и внутри них: Великобритания 1,6–71 %, Германия 35–77 %, Китай 49–76 %, Африка 68 %, Индия 22 %, Бангладеш 16–46 %, Дания 1 %, Италия 5–51 %, США 16–53 %, Норвегия 61 % [11]. По данным регистра АКТИВ (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2) при обследовании 9364 пациентов было выявлено, что более чем у половины, перенесших COVID-19, длительно (до 1 года) сохраняются беспокоящие их симптомы, которые являются вновь возникшими или следствием обострения уже имевшихся симптомов. Плохое самочувствие вынуждало 2/3 пациентов обращаться за внеплановой медицинской помощью в течение всех 12 мес. после выписки из стационара [12].

В Великобритании каждый десятый пациент имеет симптомы, длящиеся 12 недель и более [13]. Также в поперечном исследовании, куда были включены 520 арабских пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, у 25% включенных пациентов развился синдром пост-COVID-19. Установлено, что значимыми факторами риска развития посткоронавирусного синдрома являются женский пол, госпитализация по поводу первичного заражения COVID-19 и наличие хронических заболеваний [14]. В Испании у 47,2% пациентов, находившихся под наблюдением в течение 12 месяцев после начала заболевания COVID-19, все еще наблюдался хотя бы один симптом [15]. В еще одной работе 84% участников испытывали продолжительные симптомы COVID-19, которые проявлялись в среднем через 138 дней после перенесенной инфекции, кроме того, 50% пациентов отметили ухудшение клинического состояния и качества жизни [16].

Распространенность и продолжительность отдельных симптомов трудно определить из-за отсутствия стандартизированных методов исследования в различных исследованиях и ограниченного наблюдения за пациентами [17]. В проведенном метаанализе Qing Han et al. выяснили, что усталость/слабость (28 %, 95 %), одышка (18 %), миалгия (26 %), депрессия (23 %), тревога (22 %), потеря памяти (19 %), трудности с концентрацией внимания (18 %) и бессонница (12 %) были наиболее распространенными симптомами при однолетнем наблюдении [18]. Для более четкого понимания симптомов состояния после COVID-19 следует разделить их группы в зависимости от клинического варианта.

1. Кардиальный вариант

Для обозначения кардиальных симптомов состояния после COVID-19 в зарубежной литературе предложен термин «acute COVID-19 cardiovascular syndrome», обозначающий широкий спектр патологических состояний со стороны сердечно-сосудистой системы. Механизмы сохранения сердечно-сосудистых последствий COVID-19 включают прямую вирусную инвазию, подавление ACE2, воспаление и иммунологический ответ, влияющий на структурную целостность миокарда, перикарда и проводящей системы сердца. При аутопсии 39 умерших от COVID-19 вирус SARS-CoV-2 обнаруживался в сердце в 62,5% случаев [19]. Фиброз или рубцевание миокарда и кардиомиопатия, возникающая в результате вирусной инфекции, нередко приводят к аритмии сердца по механизму re-entry [20].

В подострой фазе инфекции сообщалось об ишемии миокарда и инфаркте миокарда, единичных случаях миокардита (в некоторых случаях со смертельным исходом) и острой сердечной недостаточности с кардиогенным шоком, в дополнение к сообщениям о стойкой желудочковой тахикардии и предсердных аритмиях [21–24].

Долгосрочные проявления COVID-19 включают учащенное сердцебиение, стеснение и боль в груди, синдром постуральной ортостатической тахикардии. В исследовании, проведенном в Китае, учащенное сердцебиение и боль в груди были зарегистрированы у 9% и 5% пациентов соответственно при оценке через 6 месяцев, но они были неспецифичны для каких-либо поражений [25]. Вегетативная дисфункция с преобладанием адренергических влияний после вирусного заболевания, в том числе после COVID-19, приводит к синдрому постуральной ортостатической тахикардии и нефизиологической синусовой тахикардии [26].

Описана постуральная ортостатическая тахикардия как проявление посткоронавирусного синдрома у молодых женщин, перенесших коронавирусную инфекцию различной степени тяжести. Клинические проявления СПОТ включают сердцебиение, головную боль, головокружение, утомляемость, нечеткость зрения и другие признаки [27]. Blitshteyn S. и соавт. исследовали 20 пациентов (70% женщин) в возрасте 20–65 лет после амбулаторного лечения коронавирусной инфекции, в 15 случаях выявлены признаки СПОТ, которые отсутствовали до COVID-19 [28].

Недавние отчеты показывают, что у 2–14% выживших после коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) развивается СПОТ, а у 9–61% наблюдаются симптомы, подобные СПОР, такие как тахикардия, ортостатическая непереносимость, утомляемость и когнитивные нарушения в течение 6–8 месяцев [29].

Rosca et al. были описаны случаи трех молодых мужчин без предшествующей сердечно-сосудистой патологии, перенесших инфекцию COVID-19 и у которых в рамках постковидного синдрома развились нарушения ритма сердца: пароксизмальная фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия и синдром WPW [30].

Ahmad и др. провели исследования пациентам с постковидным синдромом: 16 пациентов (возраст 40 ± 10 лет, 94% женщин) были СПОТ-положительными, тогда как 15 (45 ± 11 лет, 93% женщины) были СПОТ-отрицательными, всем пациентам провели магнитно-резонансную томографию сердца и рассчитали глобальную продольную деформацию (GLS) и глобальную окружную деформацию (GCS) и обнаружили, что СПОТ не связана с сократительной дисфункцией и геометрическими параметрами сердца [31].

Проведенный анализ литературы подчеркивает разнообразные сердечные осложнения как в острой, так и в долгосрочной перспективах после инфекции COVID-19. В острой фазе COVID-19 возникают серьезные сердечные осложнения, включая ишемию, инфаркт миокарда, миокардит и острую сердечную недостаточность, а в постковидном периоде могут проявляться долгосрочные симптомы, такие как учащенное сердцебиение, боль в груди и синдром постуральной ортостатической тахикардии, особенно у молодых амбулаторных пациентов.

2. Респираторный вариант

Как известно, легкие являются органом, наиболее подверженным изменениям от COVID-19 с различными патофизиологическими изменениями, включая диффузную деструкцию альвеолярного эпителия, образование гиалиновых мембран, повреждение сосудов и, как следствие, кровотечение, а также фиброзную пролиферацию и консолидацию легких [32].

Ruja Mehta et al. в своей работе предложили использовать термин «постковидное интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)» для пациентов с респираторными симптомами (кашель, одышка), персистирующими дольше 3 месяцев после острой фазы COVID-19. У перенесших COVID-19 были обнаружены рестриктивные изменения легочной ткани (нарушения вентиляционной способности вследствие процессов, ограничивающих расправление легких) через 3 и 6 месяцев наблюдения [32, 33]. В китайском исследовании примерно у 50% из 349 пациентов, которым выполнялась компьютерная томография грудной клетки высокого разрешения через 6 месяцев после острого COVID-19, выявлялись значительные патологические изменения в легких, чаще картина «матового стекла» [33]. Согласно предварительным данным пациенты с большей степенью тяжести острого COVID-19, особенно нуждавшиеся в неинвазивной или инвазивной искусственной вентиляции легких, имеют самый высокий риск долгосрочных легочных осложнений, в том числе стойких диффузных нарушений и аномалий, в частности, фиброза легких [34].

В проспективном когортном исследовании у 42 из 95 пациентов наблюдалось снижение эффективности газообмена в состоянии покоя (DLCO), усиление одышки в повседневной жизни, усиление одышки при физической нагрузке и десатурации кислорода через 4 месяца после тяжелого течения COVID-19 [35](1).

Через год после заражения SARS-CoV-2 Suppini et al. 2023 наблюдали значительную связь между тяжестью заболевания и фиброзными изменениями после COVID. Хотя некоторые параметры функции легких оставались стабильными в течение года, значительные улучшения были отмечены в DLCO (диффузионная способность легких) и TLC (общая емкость легких). В частности, у людей с тяжелым заболеванием наблюдалось значительное восстановление функции легких, что указывает на потенциальную обратимость поражения легких, вызванного COVID-19 [36].

В Италии в проспективном когортном исследовании пациенты, поступившие в больницу с тяжелой формой COVID-19, находились под проспективным наблюдением через 6 и 12 месяцев после выписки из больницы, через 6 месяцев 36% пациентов сообщили о стойкой одышке, что интересно, частота одышки снизилась через 12 месяцев наблюдения. Стойкие рентгенологические отклонения, чаще всего помутнения по типу «матового стекла» и интерстициальные изменения, наблюдались в оба момента времени у многих пациентов [37].

В проспективном когортном исследовании, проведенном во Франции, были обследованы пациенты через 4 месяца после госпитализации по поводу COVID-19. В ходе телефонного интервью 244 пациента заявили, как минимум об 1 симптоме, которого не было до COVID-19, среди которых впервые возникшая одышка была отмечена у 16% обследованных. КТ легких была выполнена 171 пациенту, по результатам которой, фиброзные поражения наблюдались у 19,3% пациентов, а изменения по типу матового стекла у 42,4% [38].

В еще одном одноцентровом проспективном когортном исследовании 183 пациента сообщили о стойких симптомах через 35 дней после выздоровления от COVID-19, среди которых у 58 пациентов сохранялась одышка, а у 46 пациентов кашель [39]. Lindahl A. et al. в своем исследовании выявили, что 90% пациентов страдают от некоторых симптомов еще через шесть месяцев после стационарного лечения COVID-19. По полученным данным одышка была зарегистрирована у 66 пациентов (70%) и кашель у 57 (61%) соответственно. Одышка была измерена с помощью шкалы mMRC, при этом большинство мужчин сообщили о степени 1, а большинство женщин о степени 2 [40].

Постковидное интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), рестриктивные изменения легочной ткани, фиброз, одышка и кашель - частые долгосрочные последствия COVID-19. Тяжесть течения заболевания влияет на вероятность развития осложнений, но и легкие случаи могут привести к проблемам с дыханием. Для оценки полной картины долгосрочного воздействия COVID-19 дыхательную систему необходимы дальнейшие исследования.

3. Гастроинтестинальный вариант

Клиническими проявлениями постковидного гастроэнтерологического синдрома являются: гастроэзофагеальный рефлюкс, анорексия, снижение аппетита, абдоминальная боль, тошнота или рвота, диарея или запор, уменьшение массы тела, повышение активности АЛТ и АСТ, увеличение содержания билирубина и гипоальбуминемия.

Проспективное наблюдение 203 пациентов перенесших COVID-19 показало, что через 3 месяца после выписки у 15,7% имели желудочно-кишечные проявления (боль/дискомфорт в животе, запор, жидкий стул, тошнота и рвота и стойкое снижение аппетита) [41].

Многоцентровое ретроспективное исследование 17462 госпитализированных взрослых пациентов в Нью-Йорке с последующим наблюдением длительностью 3 и/или 6 месяцев продемонстрировало, что желудочно-кишечные проявления выявлялись у 18,5% в острый период, у 22,1% – в течение 3–6 мес., которые разрешались более чем в 90% случаев за период наблюдения [42].

В проспективной когорте 1783 пациента, перенесших COVID-19, через 6 месяцев у 29% отмечались желудочно-кишечные симптомы, которые включали диарею (10%), запор (11%), боль в животе (9%), тошнота и/или рвота (7%) и изжога (16%) [43].

В другом исследовании (73435 пациентов Veterans Health Administration) сообщалось о нарушениях моторики (включая запор и диарею) (3,6%), расстройствах пищевода (6,9%), дисфагии (2,8%), боли в животе (5,7%), повышении активности аланинаминотрансферазы в сыворотке (7,6%). Эти состояния сопровождались более частым применением слабительных (9,2%), противорвотных средств (9,2%), антагонистов гистамина (4,83%), других антацидов (1,07%) и противодиарейных средств (2,87%) [44].

Повреждение печени при COVID-19 у пациентов ассоциировано с продолжительной госпитализацией, как правило, обусловленной тяжелым течением заболевания [45]. Частота гипербилирубинемии в 1,7 раз была выше у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, гипоальбуминемия – в семь раз чаще при тяжелой форме заболевания [46]. Более высокая активность АЛТ и АСТ, повышенный уровень билирубина у пациентов с тяжелой формой COVID-19 сохранялись до 4–6 месяцев после выписки из стационара [47].

Поражение гепатобилиарной системы также носит временный характер и характеризуется развитием острого гепатита, лекарственного поражения печени и обострением уже имеющихся хронических гепатобилиарных заболеваний [48]. Повышение уровней АЛТ, АСТ и билирубина также носит временный характер и прямо ассоциировано со степенью тяжести перенесенного COVID-19 и проводимой терапией [49]. Из данных исследований следует, что постковидный гастроэнтерологический синдром представлен разнообразными клиническими проявлениями, включая желудочно-кишечные симптомы, повышение активности печеночных ферментов, а также гепатобилиарные осложнения. Несмотря на временный характер большинства симптомов, выявление продолжительных нарушений функции печени подчеркивает необходимость дальнейшего изучения и мониторинга постковидных состояний.

4.Ренальный вариант

COVID-19 во время пандемии приводило к развитию острой почечной недостаточности за счет его воздействия на нефроциты, активации РААС, повышения артериального давления, эндотелиальной дисфункции и тромбоза почечных сосудов.

Тяжелое острое повреждение почек (ОПП), требующее заместительной почечной терапии, наблюдалось у 5% от всех госпитализированных и у 20–31% больных с критически тяжелым течением COVID-19 [50].

Ранние краткосрочные наблюдения за пациентами, нуждавшимися в заместительной почечной терапии, показали, что от 27 до 64% из них не зависели от диализа через 28 дней или после выписки из отделения интенсивной терапии [51]. В китайском исследовании снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин/1,73 м² регистрировалось у 35% пациентов через 6 месяцев после COVID-19, а у 13% развивался повторный эпизод снижения показателя после документально подтвержденной нормализации функции почек во время острого COVID-19 [52]. Среди больных, которым требовалась заместительная почечная терапия при тяжелом ОПП, вероятность выживания через 60 дней составляла менее половины случаев, а восстановление функции почек отмечалось у 84% выживших [53]. Вирус SARS-CoV-2 был выделен из почечной ткани [54], и его обнаружение сочеталось с острым некрозом канальцев по данным биопсии почек [55] и аутопсии [56] умерших от COVID-19. Ассоциированная с COVID-19 нефропатия характеризуется наличием коллапсирующего варианта фокально-сегментарного гломерулосклероза с инволюцией клубочков в дополнение к острому повреждению канальцев, и полагают, что он развивается в ответ на действие интерферона и активацию хемокинов [57]. Тромбы в зоне почечной микроциркуляции также потенциально могут способствовать развитию ОПП [58]. На данный момент степень восстановления нарушенной функции почек после перенесенной COVID-19 еще предстоит исследовать. Для выживших после COVID-19 со стойким снижением функции почек целесообразно раннее и тщательное наблюдение у нефролога.

5.Эндокринный вариант

На основании известного присутствия коронавирусов в некоторых эндокринных железах и экспрессии ACE2, наблюдаемой в гипоталамусе, гипофизе, щитовидной железе, островках поджелудочной железы человека, была выдвинута гипотеза о том, что SARS-CoV-2 может влиять на эндокринную систему [59, 60]. Наиболее очевидными последствиями COVID-19 являются нарушения в метаболизме глюкозы.

Montefusco L. И др. в своем исследовании сообщали о впервые возникшей гипергликемии, резистентности к инсулину и гиперстимуляции β-клеток у пациентов с COVID-19 без диабета в анамнезе. В этом исследовании среди пациентов с впервые возникшей гипергликемией при поступлении в стационар по поводу COVID-19 35% лиц имели стойкую гипергликемию в последующие 6 месяцев, а явный диабет был диагностирован примерно у 2% пациентов [61].

В когорте из 348 180 человек с диагнозом COVID-19 без диабета в анамнезе обнаружили, что в постострой фазе у пациентов с COVID-19 был повышен риск впервые диагностированного СД 2 типа по сравнению с пациентами без COVID-19 (скорректированный ОР, 1,30; 95% доверительный интервал [ДИ], от 1,27 до 1,33). При этом установлено, чем выше тяжесть заболевания COVID-19 в острой фазе, тем выше риск впервые диагностированного СД2 [62].

В ходе исследования по влиянию вируса на щитовидную железу, включившего 250 пациентов с COVID-19,

обнаружили, что аномальные показатели функциональных тестов щитовидной железы (TFT) при остром заболевании связаны с более высокой вероятностью стойких нарушений функции щитовидной железы. Однако большинство случаев аномалий в TFT разрешились в течение 6 месяцев без серьезных последствий, за исключением умеренного увеличения титров антитиреоидных антител среди 84 пациентов, получавших интерферон ($P < 0,05$ через 3 месяца и 6 месяцев) [63].

При изучении крупной группы пациентов после выздоровления от COVID-19, исследователи под руководством Бернарда Ху и его коллег выявили, что в среднем через 79 дней после заболевания двум пациентам был диагностирован субклинический гипотиреоз, у четырёх - вторичный гипотиреоз, и у двух - субклинический гипертиреоз, даже при отсутствии предшествующих заболеваний щитовидной железы [64].

У пациентов без предшествующего диабета в анамнезе замечается повышенный риск развития гипергликемии, резистентности к инсулину и даже развития. Кроме того, COVID-19 может оказывать воздействие на функцию щитовидной железы, что может приводить к субклиническому или вторичному гипотиреозу или гипертиреозу. Эти результаты подчеркивают важность дальнейшего изучения эндокринных последствий COVID-19 и необходимость мониторинга эндокринной функции у выживших после инфекции.

6.Неврологический вариант

Во время острой фазы COVID-19 наблюдались различные неврологические симптомы, такие как сонливость, делирий, энцефаломиопатия, менингиты и инсульты, которые были классифицированы как проявления "нейро-COVID". Неврологические симптомы и когнитивные нарушения, встречаемые при постковидном синдроме, могут происходить как результат прямого воздействия вируса на центральную нервную систему, так и вследствие системных последствий вне её пределов, таких как гипоксия или воспаление. [65].

Усталость, когнитивная дисфункция (затуманивание мозга, проблемы с памятью, нарушение внимания) и нарушения сна являются ключевыми признаками неврологического варианта постковидного синдрома [66].

В результате продольного когортного исследования, проведенного среди выживших после COVID-19, обнаружено, что 12% пациентов продолжали страдать от новых или стойких неврологических нарушений через год после инфекции. Симптомы при наблюдении через 1 год сообщили 48 из 81 (59%) пациентов, включая утомляемость (38%), трудности с концентрацией внимания (25%), забывчивость (25%), нарушения сна (22%), миалгию (17 %). %, слабость конечностей (17%), головная боль (16%), нарушение чувствительности (16%) и гипосмия (15%). Неврологическое обследование выявило изменения у 52/81 (64%) пациентов без улучшения с течением времени [67].

В ретроспективном исследовании 140 пациентов с постковидным синдромом наиболее частыми симптомами были усталость (86,5%), недомогание после нагрузки (82,8%), затуманивание сознания (81,2%), нарушение сна (76,7%) [68].

Данные исследованной когорты амбулаторных пациентов ($n=458$) показали высокую распространенность (46 %) стойкого чувства усталости спустя 4 мес. после выздоровления, оцененную с помощью по шкалы усталости Чалдера (CFQ-11) [69].

При изучении долгосрочных последствий после COVID-19, определенных поперечным исследованием из 579 человек 44,6% опрошенных сообщили о постоянной утомляемости после перенесенного COVID-19 [70].

Интересно, что Lee et al. сообщают о случае 64-летнего мужчины с односторонним параличом подъязычного нерва как осложнением COVID-19. Симптомы паралича развились через 2 недели после начала COVID-19, и все проведенные обследования исключили другие возможные причины. Нервный паралич пациента был быстро диагностирован, и его состояние улучшилось благодаря ранней реабилитации [71].

Утомляемость, когнитивные нарушения и нарушения сна часто наблюдаются в рамках постковидного синдрома, продолжая оставаться проблемой даже спустя несколько месяцев после выздоровления. Параллельно, изучение случаев, таких как односторонний паралич подъязычного нерва, указывает на возможные неврологические осложнения, требующие раннего выявления и реабилитации.

7.Психопатологический вариант

У людей, выживших после COVID-19, психопатологические симптомы сохраняются или проявляются через несколько месяцев после заражения [72]. Одним из последствий COVID-19 является постковидная депрессия, которая, по последним данным, поражает до 40% людей, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 [73].

В Бразилии было обследовано 439 выживших пациентов после COVID-19, и 84% из них сообщили о наличии стойких симптомов в среднем через 138 дней после начала заболевания, самым распространенным симптомом была депрессия/тревога 55,1% случаев [74]. В Италии в когорте из 402 человек через 1 месяц после госпитализации по поводу COVID-19 в 56% случаев выявлялось минимум по одному психиатрическому расстройству (посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия, тревожность, бессонница, обсессивно-компульсивная симптоматика) [75].

В китайском исследовании через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 беспокойство, депрессия и нарушения сна присутствовали примерно у четверти пациентов [52]. Клинически значимые симптомы посттравматического стрессового расстройства регистрировались примерно у 30% пациентов с COVID-19, требовавшим госпитализации, проявлялись как во время острой инфекции, так и через несколько месяцев [20,75].

В крупномасштабном анализе данных из 54 медицинских учреждений США о 62 354 выживших после COVID-19 заболеваемость первым и рецидивирующим психическим заболеванием в период от 14 до 90 дней после постановки диагноза инфекции SARS-CoV-2 составляла 18,1% [76]. Важно, что общая вероятность нового психического расстройства в группе из 44 759 пациентов, у которых ранее не было психического заболевания, в течение 90 дней после диагностики COVID-19 составляла 5,8% (тревожное расстройство — 4,7% случаев; расстройство настроения — 2%; нарушение сна — 1,9%; деменция у лиц в возрасте 65 лет и старше — 1,6%).

Исследование, проведенное Сгараго и коллегами, включало 506 человек, переболевших COVID-19, которые заполнили стандартизированные анкеты для оценки личностных качеств, алекситимии и посттравматического

стресса. Результаты показали, что 31,82% испытуемых имели симптомы тумана в мозгу, 20,95% не имели никаких симптомов, а 18,77% столкнулись с сенсорными расстройствами [77].

Депрессия, тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство и другие психические расстройства встречаются у значительного числа пациентов даже год после инфекции. Это указывает на необходимость широкого обследования и поддержки психического здоровья у выживших после COVID-19.

8.Ревматический вариант

COVID-19 может влиять на опорно-двигательный аппарат, при этом часто возникают артралгии и миалгии. Предварительные данные свидетельствуют о том, что инфекция COVID-19 является иммуноопосредованным заболеванием, которое не только предрасполагает, но и провоцирует ранее существовавшие воспалительные заболевания суставов.

Ученые из США в своей работе представили 5 пациентов, у которых появилась боль в суставах через несколько недель после выздоровления от острой инфекции SARS-CoV-2. Все 5 пациентов были женщинами в возрасте 19 до 61 года (в среднем 37,8 лет). Все пациенты обращались в постковидную клинику с болью в суставах, которая была основной проблемой [78].

В расширенном когортном исследовании у 74,6% выживших от COVID-19 через 3 месяца и у 43,2% больных через 6 месяцев после госпитализации наблюдались ревматические и скелетно-мышечные симптомы, таких как: боли в суставах - 18,6% и миалгия - 15,1% [79].

Peghin et al. из Италии исследовали наличие стойких симптомов спустя два года после заражения COVID-19 среди стационарных и амбулаторных пациентов и обнаружили, что у 14,4% пациентов наблюдались ревматологические симптомы [80].

Еще в одном проспективном исследовании, где приняли участие 1296 из 2469 выписанных пациентов с COVID-19, выявили, что среди них 160 (12,3% [95% доверительный интервал {ДИ}, 10,6%-14,3%]) страдали от ревматических симптомов после COVID-19 при 12-месячном наблюдении. Чаще всего поражались коленные суставы (38%), за ними следовали кисти рук (25%) и плечи (19%). Ревматические симптомы не зависели от тяжести заболевания и лечения кортикостероидами в острой фазе, в то время как пожилой возраст (отношение шансов [ОШ], 1,22 [95% ДИ, 1,06–1,40]) и женский пол (ОШ 1,58 [95% ДИ, 1.12-2.23]) были определены как факторы риска развития этого состояния [81].

По данным, представленным в методических рекомендациях РНМОТ «Особенности течения long COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия», развитие поствирусного артрита выявляется у 22,6 % пациентов реконвалесцентов COVID-19 с быстрым купированием суставного синдрома на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Среди пациентов с недифференцированным артритом определенный диагноз ревматического заболевания был верифицирован в 49 % случаев в течение 3–6 месяцев (недифференцированный артрит с выявленным антинуклеарным фактором 10 случаев (26,3 %), болезнь Шегрена 2 случая (5,2 %), системная красная волчанка 1 случай (2,6 %), неуточненное аутоиммунное заболевание 1 случай (2,6 %), ревматоидный артрит 2 случая (5,2 %), недифференцированный артрит 2 случая (5,2 %)) [32].

Представленные данные свидетельствуют о том, что COVID-19 может приводить к различным ревматическим симптомам, включая боли в суставах и мышцах. Некоторые пациенты продолжают испытывать эти симптомы даже после выздоровления, что подчеркивает важность долгосрочного медицинского наблюдения и поддержки для лиц, перенесших инфекцию.

9.Дерматологический вариант

К дерматологическим проявлениям состояния после COVID-19 относятся кожная сыпь и выпадение волос. В международном исследовании с участием 716 пациентов с COVID-19 дерматологические проявления чаще наблюдались после (64% случаев) или одновременно (15% случаев) с другими острыми симптомами инфекции [82]. В китайском исследовании только 3% пациентов отмечали кожную сыпь через 6 месяцев после COVID-19 [52]. Преобладающей дерматологической жалобой было выпадение волос, которое наблюдалось примерно у 20% пациентов [52, 83]. Потеря волос может быть обусловлена острой телогеновой алопецией в результате вирусной инфекции или являться результатом стрессовой реакции [52].

В исследовании Проценко Т.В. представлены поражения кожи у 67 больных, переболевших подтвержденным COVID-19, в возрасте от 19 до 68 лет. Легкая форма перенесенного COVID-19 была 77,6%, тяжелая и средне-тяжелая – у 22,4%. Телогеновое выпадение волос было у 80,6% больных, ониходистрофии – у 34,3%, кандидозный они-хомироз – у 17,9% больных, поверхностный аллергический ангиит – у 14,1% [84].

Самые распространенные дерматологические проявления после COVID-19, такие как кожная сыпь и выпадение волос, могут появляться как во время болезни, так и после выздоровления. Хотя частота этих симптомов может различаться в разных исследованиях, они могут оказать существенное влияние на качество жизни выживших.

Заключение

На основании приведенных в данной статье данных, можно сделать вывод, что постковидный синдром представляет собой серьезное осложнение после COVID-19, требующее внимания как со стороны медицинского сообщества, так и общественности в целом. Результаты обзора подчеркивают необходимость проведения последующих исследований, чтобы лучше понять динамику заболевания, и междисциплинарного подхода к управлению масштабными последствиями у пациентов, перенесших COVID-19 в прошлом.

Задачи будущих исследований должны включать характеристику ключевых клинических, серологических и эпидемиологических особенностей COVID-19, что поможет лучше понять естественное течение и патофизиологию этой новой патологии. Текущие и будущие клинические исследования, проспективные наблюдения за когортами с обобщениями новых доказательств рабочими группами экспертов имеют первостепенное значение для разработки надежной базы данных знаний о COVID-19 и информирования практикующих врачей.

Коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 бросила медицинскому сообществу серьезный вызов, поскольку ни одна из известных ранее респираторных инфекций не имела такой вариативности в течении и не вызвала такое

количество разнообразных как по проявлениям, так и по срокам возникновения осложнений. Несмотря на активное изучение этого заболевания с самого начала его появления в мире, до настоящего времени остается множество вопросов, ответы на которые еще только предстоит найти.

Финансирование

Это исследование финансировалось Комитетом по науке Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант № AP14870878). Финансирующие организации не принимали участия в разработке исследования; в сборе, анализе или интерпретации данных; в написании рукописи или в решении опубликовать результаты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C. et al. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022 Apr; 22(4): e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
- 2 43-я Всемирная Ассамблея Здравоохранения. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, онлайн версия. [Электронный ресурс] URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014> (дата обращения: 04.07.2023)
- 3 [Состояние после COVID-19 \(постковидный синдром\) у взрослых > Клинические протоколы МЗ РК - 2023 \(Казахстан\) > MedElement](#)
- 4 Fernández-de-Las-Peñas C, Rodríguez-Jiménez J, Cancela-Cilleruelo I, Guerrero-Peral A, Martín-Guerrero JD, García-Azorín D, et al. Post-COVID-19 Symptoms 2 Years After SARS-CoV-2 Infection Among Hospitalized vs Nonhospitalized Patients. *JAMA Netw open.* 2022;5(11).
- 5 Ortona E, Malorni W. Long COVID: to investigate immunological mechanisms and sex/gender related aspects as fundamental steps for tailored therapy. *Eur Respir J.* 2022; 59: 2102245
- 6 Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S (2021) Long COVID: an overview. *Diabetes Metab Syndr* 15(3):869–875. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>
- 7 Chen Y, Xu Z, Wang P et al (2022) New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology* 165(4):386–401. <https://doi.org/10.1111/imm.13443>
- 8 Morioka, S., S. Tsuzuki, T. Maruki, M. Terada, Y. Miyazato, S. Kutsuna, S. Saito, Y. Shimanishi, K. Takahashi, M. Sanada, S. Ashida, M. Akashi, C. Kuge, Y. Osanai, K. Tanaka, M. Suzuki, K. Hayakawa, and N. Ohmagari. 2023. "Epidemiology of Post-COVID Conditions beyond 1 Year: A Cross-Sectional Study." *Public Health* 216. doi: 10.1016/j.puhe.2023.01.008.
- 9 Luo D, Mei B, Wang P, Li X, Chen X, Wei G, et al. Prevalence and risk factors for persistent symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.10.016>.
- 10 Lejay, Noémie, Paolo Salvioni Chiabotti, Aurélie Ducrot, Gilles Allali, and Mayssam Nehme. 2023. "Pharmacological Trials Evaluating Treatment Options for Neuropsychiatric Symptoms in Post-COVID A Narrative Review." *Revue Medicale Suisse* 19(827). doi: 10.53738/REVMED.2023.19.827.984.
- 11 Raman B., Bluemke D.A., Lüscher T.F. et al. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J.* 2022 Mar 14; 43(11): 1157–1172. doi: 10.1093/eurheartj/ehac031.
- 12 Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of co morbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26(10): 4708 doi: 10.15829/1560-4071-2021-4708.
- 13 Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute Covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370:m3026. PMID: 32784198 <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
- 14 Mahmoud, Nagla, Nashwa Radwan, Abdullah Alkattan, Mustafa Hassanien, Elfadil Elkajam, Sara Alqahtani, Alhan Haji, Amal Alfaifi, Amjad Alfaleh, and Khaled Alabdulkareem. 2024. "Post-COVID-19 Syndrome: Nature of Symptoms and Associated Factors." *Journal of Public Health (Germany)* 32(2). doi: 10.1007/s10389-022-01802-3.
- 15 Colizzi, Marco, Maddalena Peghin, Maria De Martino, Giulia Bontempo, Valentina Gerussi, Alvisa Palese, Miriam Isola, Carlo Tascini, and Matteo Balestrieri. 2023. "Mental Health Symptoms One Year after Acute COVID-19 Infection: Prevalence and Risk Factors." *Revista de Psiquiatria y Salud Mental* 16. doi: 10.1016/j.rpsm.2022.05.008.
- 16 de Oliveira, Jacqueline Ferreira, Renata Eliane de Ávila, Neimy Ramos de Oliveira, Natália da Cunha Severino Sampaio, Maiara Botelho, Fabíola Araújo Gonçalves, Cirilo José Ferreira Neto, Ana Carolina de Almeida Milagres, Tatiane Cristina Caldeira Gomes, Tássia Lopardi Pereira, Renan Pedra de Souza, and Israel Molina. 2022. "Persistent Symptoms, Quality of Life, and Risk Factors in Long COVID: A Cross-Sectional Study of Hospitalized Patients in Brazil." *International Journal of Infectious Diseases* 122. doi: 10.1016/j.ijid.2022.07.063.
- 17 Nalbandian, Ani, Amar D. Desai, and Elaine Y. Wan. 2023. "Post-COVID-19 Condition.
- 18 Han Q., Zheng B., Daines L. et al. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens.* 2022 Feb 19; 11(2): 269. doi: 10.3390/pathogens11020269.
- 19 Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K., Scherschel K., Kirchhof P., Escher F., Schultheiss H.P., Blankenberg S., Püschel K., Westermann D. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(11): 1281–1285. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551.
- 20 Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation.* 2020; 142(1): 68–78. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
- 21 Guo, T.; Fan, Y.; Chen, M.; Wu, X.; Zhang, L.; He, T.; Wang, H.; Wan, J.; Wang, X.; Lu, Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020, 5, 811–818
- 22 Goyal, P.; Choi, J.J.; Pinheiro, L.C.; Schenck, E.J.; Chen, R.; Jabri, A.; Satlin, M.J.; Campion, T.R., Jr.; Nahid, M.; Ringel, J.B.; et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 2372–2374.
- 23 Giudicessi, J.R.; Noseworthy, P.A.; Friedman, P.A.; Ackerman, M.J. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin. Proc.* 2020, 95, 1213–1221.

- 24 Zeng, J.H.; Liu, Y.X.; Yuan, J.; Wang, F.X.; Wu, W.B.; Li, J.X.; Wang, L.F.; Gao, H.; Wang, Y.; Dong, C.F.; et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: A case report and insights. *Infection* 2020, 48, 773–777.
- 25 Huang C., Huang L., Wang Y., et al. (2021) 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*, vol. 397, pp. 220–232.]
- 26 Podzolkov V.I., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Va- sil'eva L.V., Batrakova E.P., Lobova N.V., Byko- va E.E., Khachuroeva M.M. Post-COVID Syndrome and Tachycardia: Theoretical Base and Treatment Experience. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021; 17(2): 256–262 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2021-04-08
- 27 Trisvetova, E. L. 2022. "Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome as a Manifestation of Post-COVID-19 Syndrome." *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 18(2):200–208. doi: 10.20996/1819-6446-2022-04-11.
- 28 Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic dis- orders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res*. 2021;69(2):205–11. DOI:10.1007/s12026-021-09185-5.
- 29 Ormiston, Cameron K., Iwona Świątkiewicz, and Pam R. Taub. 2022. "Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome as a Sequela of COVID-19." *Heart Rhythm* 19(11). doi: 10.1016/j.hrthm.2022.07.014.
- 30 Rosca, Ciprian Ilie, Horia Silviu Branea, Abhinav Sharma, Violeta Ariana Nicoras, Claudia Borza, Daniel Florin Lighezan, Stelian I. Morariu, and Nilima Rajpal Kundnani. 2023. "Rhythm Disturbances in Post-Acute COVID-19 Syndrome in Young Men without Pre-Existing Known Cardiovascular Disease—A Case Series." *Biomedicines* 11(4). doi: 10.3390/biomedicines11041146.
- 31 Ahmad, A., A. Mahdi, A. Fedorowski, M. Nygren-Bonnier, J. Bruchfeldt, M. Runold, L. Desta, J. Pernow, M. Stahlberg, and J. Nickander. 2023. "Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Associated with Post-Acute Covid-19 Syndrome Is Not Mediated through Smaller Hearts or Contractile Dysfunction." *Europace* 25(Supplement_1). doi: 10.1093/europace/euad122.226.
- 32 Мартынов А.И., Горелов А.В., Малявин А.Г. и др. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». Терапия. 2022; 1(Приложение): 1–147. doi: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147 Martynov A.I., Gorelov A.V., Malyavin A.G. et al. Guidelines "Peculiarities of the course of Long-COVID-infection. Therapeutic and rehabilitation measures. *Therapy*. 2022; 1(Appendix): 1–147. doi: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147 [in Russian]
- 33 Mehta P, Rosas I.O., Singer M. Understanding postCOVID-19 interstitial lung disease (ILD): a new fibroinflammatory disease entity. *Intensive Care Med*. 2022; 48(12): 1803–1806. doi: 10.1007/s00134-022-06877-w
- 34 Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A., Morley A.J., Viner J., Attwood M., Noel A., Gunning S., Hatrick J., Hamilton S., Elvers K.T., Hyams C., Bibby A., Mo- ran E., Adamali H.I., Dodd J.W., Maskell N.A., Bar- ratt S.L. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021; 76(4): 399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086
- 35 Benedetto, Igor Gorski, Ravena Maya Cardoso da Silva, Guilherme Moreira Hetzel, Gabriel da Silva Viana, Amanda Reis Guimarães, Luciano Folador, Vicente Bohrer Brentano, Tiago Severo Garcia, Sergio Pinto Ribeiro, Paulo de Tarso Roth Dalcin, Marcelo Basso Gazzana, and Danilo Cortozi Berton. 2023. "Impact of Impaired Pulmonary Function on Clinical Outcomes in Survivors of Severe COVID-19 without Pre-Existing Respiratory Disease." *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 49(3). doi: 10.36416/1806-3756/e20220452.
- 36 Suppini, Noemi, Ovidiu Fira-Mladinescu, Daniel Traila, Alexandru Catalin Motofelea, Monica Steluta Marc, Diana Manolescu, Emanuela Vastag, Ram Kiran Maganti, and Cristian Oancea. 2023. "Longitudinal Analysis of Pulmonary Function Impairment One Year Post-COVID-19: A Single-Center Study." *Journal of Personalized Medicine* 13(8). doi: 10.3390/jpm13081190.
- 37 Martino, Giuseppe Pio, Devis Benfaremo, Giuseppina Bitti, Gianluca Valeri, Laura Postacchini, Annalisa Marchetti, Stefano Angelici, and Gianluca Moroncini. 2022. "6 and 12 Month Outcomes in Patients Following COVID-19-Related Hospitalization: A Prospective Monocentric Study." *Internal and Emergency Medicine* 17(6). doi: 10.1007/s11739-022-02979-x.
- 38 Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021 Apr 20; 325(15): 1525–1534. doi: 10.1001/jama.2021.3331.
- 39 Jacobs L.G., Gourni Paleoudis E., Lesky-Di Bari D. et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020 Dec 11; 15(12): e0243882. doi: 10.1371/journal.pone.0243882.
- 40 Lindahl A., Aro M., Reijula J. et al. Women report more symptoms and impaired quality of life: A survey of Finnish COVID-19 survivors. *Infect. Dis*. 2022; 54: 53–62. doi: 10.1080/23744235.2021.1965210.
- 41 Samanta J, Singh S, Kumar S, Sharma M, Kochhar R. Gastrointestinal sequelae among COVID-19 patients aft er discharge and their predictors. *Dig Liver Dis*. 2022 May;54(5):580–582. doi: 10.1016/j.dld.2022.02.002. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35216903; PMCID: PMC8841162.
- 42 Rizvi A, Patel Z, Liu Y, Satapathy SK, Sultan K, Trin- da de AJ; Northwell Health COVID-19 Research Consortium. Gastrointestinal Sequelae 3 and 6 Months Aft er Hospitalization for Coronavirus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Nov;19(11):2438–2440.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2021.06.046.
- 43 Blackett JW, Wainberg M, Elkind MSV, Freedberg DE. Potential Long Coronavirus Disease 2019 Gastro inte- stinal Symptoms 6 Months Aft er Coronavirus Infection Are Associated With Mental Health Symptoms. *Gastroenterology*. 2022 Feb;162(2):648–650.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.040.
- 44 Al- Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional character- ization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021 Jun;594(7862):259–264. doi: 10.1038/s41586-021- 03553-9.
- 45 Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;5(5):428–430. doi: 10.1016/S2468- 1253(20)30057-1.
- 46 Fierro NA. COVID-19 and the liver: What do we know aft er six months of the pandemic? *Ann Hepatol*. 2020 Nov- Dec;19(6):590–591. doi: 10.1016/j.aohp.2020.09.001.
- 47 Ridruejo E, Soza A. Th e liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. *Ann Hepatol*. 2020 Jul- Aug;19(4):353–358. doi: 10.1016/j.aohp.2020.05.001.

- 48 Meringer H, Mehandru S. Gastrointestinal post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun;19(6):345–346. doi: 10.1038/s41575-022-00611-z.
- 49 Settanni CR, Ianiro G, Ponziani FR, Bibbò S, Segal JP, Cammarota G, Gasbarrini A. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: A review of potential mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2021 Nov 21;27(43):7433–7445. doi: 10.3748/wjg.v27.i43.7433
- 50 Robbins-Juarez S.Y., Qian L., King K.L., Stevens J.S., Husain S.A., Radhakrishnan J., Mohan S. Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int. Rep*. 2020; 5(8): 1149–1160. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.06.013
- 51 Wilbers T.J., Koning M.V. Renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19: a retrospective study investigating mortality, renal recovery and filter lifetime. *J. Crit. Care*. 2020; 60: 103–105. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.07.025
- 52 Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., Luo J., Huang Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Li Y., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Wang Y., Zhong J., Wang C., Wang J., Zhang D., Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397(10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
- 53 Stevens J.S., King K.L., Robbins-Juarez S.Y., Khairallah P., Toma K., Alvarado Verduzco H., Daniel E., Douglas D., Moses A.A., Peleg Y., Starakiewicz P., Li M.T., Kim D.W., Yu K., Qian L., Shah V.H., O'Donnell M.R., Cummings M.J., Zucker J., Natarajan K., Perotte A., Tsapepas D., Krzysztof K., Dube G., Siddall E., Shirazian S., Nickolas T.L., Rao M.K., Barasch J.M., Valeri A.M., Radhakrishnan J., Gharavi A.G., Husain S.A., Mohan S. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. *PLoS ONE* 2020; 15(12): e0244131. DOI: 10.1371/journal.pone.0244131
- 54 Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y., Yi F., Yang H.C., Fogo A.B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020; 98(1): 219–227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003
- 55 Kudose S., Batal I., Santoriello D., Xu K., Barasch J., Peleg Y., Canetta P., Ratner L.E., Marasa M., Gharavi A.G., Stokes M.B., Markowitz G.S., D'Agati V.D. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2020; 31(9): 1959–1968. DOI: 10.1681/ASN.2020060802
- 56 Santoriello D., Khairallah P., Bombardieri A.S., Xu K., Kudose S., Batal I., Barasch J., Radhakrishnan J., D'Agati V., Markowitz G. Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2020; 31(9): 2158–2167. DOI: 10.1681/ASN.2020050744
- 57 Peleg Y., Kudose S., D'Agati V., Siddall E., Ahmad S., Nickolas T., Kisselev S., Gharavi A., Canetta P. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 infection. *Kidney Int. Rep*. 2020; 5(6): 940–945. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.04.017
- 58 Jhaveri K.D., Meir L.R., Flores Chang B.S., Parikh R., Wanchoo R., Barilla-LaBarca M.L., Bijol V., Hajizadeh N. Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 98(2): 509–512. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.025
- 59 Ding Y., He L., Zhang Q., et al. (2004) Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*, vol. 203, pp. 622–630.
- 60 Lazartigues E., Qadir M.M.F., Mauvais-Jarvis F. (2020) Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2. *Endocrinology*, vol. 161: bqaa108
- 61 Montefusco L., Ben Nasr M., D'Addio F., et al. (2021) Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab*, vol. 3, pp. 774–785.
- 62 Choi, Jong Han, Kyoung Min Kim, Keeho Song, and Gi Hyeon Seo. 2023. "Risk for Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus after COVID-19 among Korean Adults: A Nationwide Matched Cohort Study." *Endocrinology and Metabolism* 38(2). doi: 10.3803/EnM.2023.1662.
- 63 Lui, David Tak Wai, Kimberly Hang Tsoi, Chi Ho Lee, Chloe Yu Yan Cheung, Carol Ho Yi Fong, Alan Chun Hong Lee, Anthony Raymond Tam, Polly Pang, Tip Yin Ho, Chun Yiu Law, Ching Wan Lam, Kelvin Kai Wang To, Wing Sun Chow, Yu Cho Woo, Ivan Fan Ngai Hung, Kathryn Choon Beng Tan, and Karen Siu Ling Lam. 2023. "A Prospective Follow-up on Thyroid Function, Thyroid Autoimmunity and Long COVID among 250 COVID-19 Survivors." *Endocrine* 80(2). doi: 10.1007/s12020-022-03281-8.
- 64 Khoo B., Tan T., Clarke S.A. et al. Thyroid Function Before, During, and After COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 23; 106(2): e803–e811. doi: 10.1210/clinem/dgaa830
- 65 Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. (2020) The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun*, vol. 2: fcaa069.
- 66 Premraj, Lavienraj, Nivedha V. Kannapadi, Jack Briggs, Stella M. Seal, Denise Battaglini, Jonathon Fanning, Jacky Suen, Chiara Robba, John Fraser, and Sung Min Cho. 2022. "Mid and Long-Term Neurological and Neuropsychiatric Manifestations of Post-COVID-19 Syndrome: A Meta-Analysis." *Journal of the Neurological Sciences* 434.
- 67 Rass, Verena, Ronny Beer, Alois Josef Schieffeler, Anna Lindner, Mario Kofler, Bogdan Andrei Ianos, Philipp Mählke, Beatrice Heim, Marina Peball, Federico Carbone, Victoria Limmert, Philipp Kindl, Lauma Putnina, Elena Fava, Sabina Sahanic, Thomas Sonnweber, Wolfgang N. Löscher, Julia V. Wanschitz, Laura Zamarian, Atbin Djamshidian, Ivan Tancevski, Günter Weiss, Rosa Bellmann-Weiler, Stefan Kiechl, Klaus Seppi, Judith Loeffler-Ragg, Bettina Pfausler, and Raimund Helbok. 2022. "Neurological Outcomes 1 Year after COVID-19 Diagnosis: A Prospective Longitudinal Cohort Study." *European Journal of Neurology* 29(6). doi: 10.1111/ene.15307.
- 68 Bonilla, Hector, Tom C. Quach, Anushri Tiwari, Andres E. Bonilla, Mitchell Miglis, Phillip C. Yang, Lauren E. Eggert, Husham Sharifi, Audra Horomanski, Aruna Subramanian, Liza Smirnoff, Norah Simpson, Houssan Halawi, Oliver Sum-ping, Agnieszka Kalinowski, Zara M. Patel, Robert William Shafer, and Linda C. Geng. 2023. "Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Is Common in Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (PASC): Results from a Post-COVID-19 Multidisciplinary Clinic." *Frontiers in Neurology* 14. doi: 10.3389/fneur.2023.1090747.

- 69 Stavem K., Ghanima W., Olsen M.K. et al. Prevalence and Determinants of Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Subjects: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 19; 18(4): 2030. doi: 10.3390/ijerph18042030
- 70 Montenegro, Patricia, Irene Moral, Alicia Puy, Esther Cordero, Noa Chantada, Lluís Cuixart, and Carlos Brotons. 2022. "Prevalence of Post COVID-19 Condition in Primary Care: A Cross Sectional Study." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19(3). doi: 10.3390/ijerph19031836.
- 71 Lee, Sang Jae, Si-Youn Song, Hyung Gyun Na, Chang Hoon Bae, Yong-Dae Kim, and Yoon Seok Choi. 2023. "Unilateral Hypoglossal Nerve Palsy after Mild COVID-19: A Case Report." *Journal of Medicine and Life Science* 20(2). doi: 10.22730/jmls.2023.20.2.103.
- 72 Postolache T.T., Benros M.E., Brenner L.A. Targ- etable biological mechanisms implicated in emer- gent psychiatric conditions associated with SARS- CoV-2 infection. *JAMA Psychiatry*. 2020 Jul 31. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2795. Online ahead of print.
- 73 Lorkiewicz, Piotr, and Napoleon Waszkiewicz. 2021. "Biomarkers of Post-COVID Depression." *Journal of Clinical Medicine* 10(18).
- 74 de Oliveira, Jacqueline Ferreira, Renata Eliane de Ávila, Neimy Ramos de Oliveira, Natália da Cunha Severino Sampaio, Maiara Botelho, Fabíola Araújo Gonçalves, Cirilo José Ferreira Neto, Ana Carolina de Almeida Milagres, Tatiane Cristina Caldeira Gomes, Tássia Lopardi Pereira, Renan Pedra de Souza, and Israel Molina. 2022. "Persistent Symptoms, Quality of Life, and Risk Factors in Long COVID: A Cross-Sectional Study of Hospitalized Patients in Brazil." *International Journal of Infectious Diseases* 122. doi: 10.1016/j.ijid.2022.07.063.
- 75 Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C., Poletti S., Vai B., Bollettini I., Melloni E.M.T., Furlan R., Ciceri F., Rovere-Querini P.; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav. Immun.* 2020; 89: 594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037
- 76 Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psy- chiatry*. 2021; 8(2): 130–140. DOI: 10.1016/S2215- 0366(20)30462-4
- 77 Craparo, Giuseppe, Valentina Lucia La Rosa, Elena Commodari, Graziella Marino, Michela Vezzoli, Palmira Faraci, Carmelo Mario Vicario, Gabriella Serena Cinà, Morena Colombi, Giuseppe Arcoleo, Maria Severino, Giulia Costanzo, Alessio Gori, and Ernesto Mangiapane. 2023. "What Is the Role of Psychological Factors in Long COVID Syndrome? Latent Class Analysis in a Sample of Patients Recovered from COVID-19." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 20(1). doi: 10.3390/ijerph20010494.
- 78 Yadav, Siddhant, Sara L. Bonnes, Elizabeth A. Gilman, Michael R. Mueller, Nerissa M. Collins, Ryan T. Hurt, and Ravindra Ganesh. 2023. "Inflammatory Arthritis After COVID-19: A Case Series." *American Journal of Case Reports* 24. doi: 10.12659/AJCR.939870.
- 79 Karaarslan, Fatih, Fulya Demircioğlu Güneri, and Sinan Kardeş. 2022. "Long COVID: Rheumatologic/Musculoskeletal Symptoms in Hospitalized COVID-19 Survivors at 3 and 6 Months." *Clinical Rheumatology* 41(1). doi: 10.1007/s10067-021-05942-x.
- 80 Peghin, Maddalena, Maria De Martino, Alvisa Palese, Stefania Chiappinotto, Federico Fonda, Valentina Gerussi, Assunta Sartor, Francesco Curcio, Paolo Antonio Grossi, Miriam Isola, and Carlo Tascini. 2023. "Post-COVID-19 Syndrome 2 Years After the First Wave: The Role of Humoral Response, Vaccination and Reinfection." *Open Forum Infectious Diseases* 10(7). doi: 10.1093/ofid/ofad364.
- 81 Cui, Dan, Yeming Wang, Lixue Huang, Xiaoying Gu, Zhisheng Huang, Shengrui Mu, Chen Wang, and Bin Cao. 2022. "Rheumatic Symptoms Following Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Chronic Post-COVID-19 Condition." *Open Forum Infectious Diseases* 9(6). doi: 10.1093/ofid/ofac170.
- 82 Freeman E.E., McMahon D.E., Lipoff J.B., Rosen- bach M., Kovarik C., Desai S.R., Harp J., Takeshi- ta J., French L.E., Lim H.W., Thiers B.H., Hruza G.J., Fox L.P. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an international regis- try of 716 patients from 31 countries. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 83(4): 1118–1129. DOI: 10.1016/j. jaad.2020.06.1016.
- 83 Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H., Doucet L., Berkani S., Oliosi E., Mallart E., Corre F., Zarrouk V., Moyer J.D., Galy A., Honsel V., Fantin B., Nguyen Y. Post-discharge per- sistent symptoms and health-related quality of life af- ter hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020; 81: e4–e6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029
- 84 Проценко, Т. В., and О. А. Проценко. 2020. "Кожные Проявления Постковидного Синдрома." *Научно-Практический Журнал По Дерматологии, Венерологии, Косметологии «Торсуевские Чтения»* 4(30):21–22.

REFERENCES

- 1 Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C. et al. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022 Apr; 22(4): e102-e107. doi: 10.1016/S1473- 3099(21)00703-9
- 2 43-ja Vsemirnaja Assambleja Zdravoohranenija. Mezhdunarodnaja statisticheskaja klassifikacija boleznej i problem, svjazannyh so zdorov'em, 10-go peresmotra, onlajn versija. [Jelektronnyj resurs] URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014> (data obrashhenija: 04.07.2023)
- 3 Sostojanie posle COVID-19 (postkovidnyj sindrom) u vzroslyh > Klinicheskie protokoly MZ RK - 2023 (Kazakhstan) > MedElement
- 4 Fernández-de-Las-Peñas C, Rodríguez-Jiménez J, Cancela-Cilleruelo I, Guerrero-Peral A, Martín-Guerrero JD, García-Azorín D, et al. Post-COVID-19 Symptoms 2 Years After SARS-CoV-2 Infection Among Hospitalized vs Nonhospitalized Patients. *JAMA Netw open*. 2022;5(11).
- 5 Ortona E, Malorni W. Long COVID: to investigate immunological mechanisms and sex/gender related aspects as fundamental steps for tailored therapy. *Eur Respir J*. 2022; 59: 2102245
- 6 Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S (2021) Long COVID: an overview. *Diabetes Metab Syndr* 15(3):869–875. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>

- 7 Chen Y, Xu Z, Wang P et al (2022) New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology* 165(4):386–401. <https://doi.org/10.1111/imm.13443>
- 8 Morioka, S., S. Tsuzuki, T. Maruki, M. Terada, Y. Miyazato, S. Kutsuna, S. Saito, Y. Shimanishi, K. Takahashi, M. Sanada, S. Ashida, M. Akashi, C. Kuge, Y. Osanai, K. Tanaka, M. Suzuki, K. Hayakawa, and N. Ohmagari. 2023. "Epidemiology of Post-COVID Conditions beyond 1 Year: A Cross-Sectional Study." *Public Health* 216. doi: 10.1016/j.puhe.2023.01.008.
- 9 Luo D, Mei B, Wang P, Li X, Chen X, Wei G, et al. Prevalence and risk factors for persistent symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.10.016>.
- 10 Lejay, Noémie, Paolo Salvioni Chiabotti, Aurélie Ducrot, Gilles Allali, and Mayssam Nehme. 2023. "Pharmacological Trials Evaluating Treatment Options for Neuropsychiatric Symptoms in Post-COVID A Narrative Review." *Revue Medicale Suisse* 19(827). doi: 10.53738/REVMED.2023.19.827.984.
- 11 Raman B., Bluemke D.A., Lüscher T.F. et al. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022 Mar 14; 43(11): 1157–1172. doi: 10.1093/eurheartj/ehac031.
- 12 Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of co morbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(10): 4708 doi: 10.15829/1560-4071-2021- 4708.
- 13 Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute Covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. PMID: 32784198 <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
- 14 Mahmoud, Nagla, Nashwa Radwan, Abdullah Alkattan, Mustafa Hassanien, Elfadil Elkajam, Sara Alqahtani, Alhan Haji, Amal Alfaifi, Amjad Alfaleh, and Khaled Alabdulkareem. 2024. "Post-COVID-19 Syndrome: Nature of Symptoms and Associated Factors." *Journal of Public Health (Germany)* 32(2). doi: 10.1007/s10389-022-01802-3.
- 15 Colizzi, Marco, Maddalena Peghin, Maria De Martino, Giulia Bontempo, Valentina Gerussi, Alvisa Palese, Miriam Isola, Carlo Tascini, and Matteo Balestrieri. 2023. "Mental Health Symptoms One Year after Acute COVID-19 Infection: Prevalence and Risk Factors." *Revista de Psiquiatria y Salud Mental* 16. doi: 10.1016/j.rpsm.2022.05.008.
- 16 de Oliveira, Jacqueline Ferreira, Renata Eliane de Ávila, Neimy Ramos de Oliveira, Natália da Cunha Severino Sampaio, Maiara Botelho, Fabíola Araújo Gonçalves, Cirilo José Ferreira Neto, Ana Carolina de Almeida Milagres, Tatiane Cristina Caldeira Gomes, Tássia Lopardi Pereira, Renan Pedra de Souza, and Israel Molina. 2022. "Persistent Symptoms, Quality of Life, and Risk Factors in Long COVID: A Cross-Sectional Study of Hospitalized Patients in Brazil." *International Journal of Infectious Diseases* 122. doi: 10.1016/j.ijid.2022.07.063.
- 17 Nalbandian, Ani, Amar D. Desai, and Elaine Y. Wan. 2023. "Post-COVID-19 Condition.
- 18 Han Q., Zheng B., Daines L. et al. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens*. 2022 Feb 19; 11(2): 269. doi: 10.3390/pathogens11020269.
- 19 Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshche-va G., Edler C., Meissner K., Scherschel K., Kirchhof P., Escher F., Schultheiss H.P., Blankenberg S., Püschel K., Westermann D. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol*. 2020; 5(11): 1281–1285. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551.
- 20 Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020; 142(1): 68–78. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
- 21 Guo, T.; Fan, Y.; Chen, M.; Wu, X.; Zhang, L.; He, T.; Wang, H.; Wan, J.; Wang, X.; Lu, Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020, 5, 811–818
- 22 Goyal, P.; Choi, J.J.; Pinheiro, L.C.; Schenck, E.J.; Chen, R.; Jabri, A.; Satlin, M.J.; Campion, T.R., Jr.; Nahid, M.; Ringel, J.B.; et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N. Engl. J. Med*. 2020, 382, 2372–2374.
- 23 Giudicessi, J.R.; Noseworthy, P.A.; Friedman, M.J. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin. Proc*. 2020, 95, 1213–1221.
- 24 Zeng, J.H.; Liu, Y.X.; Yuan, J.; Wang, F.X.; Wu, W.B.; Li, J.X.; Wang, L.F.; Gao, H.; Wang, Y.; Dong, C.F.; et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: A case report and insights. *Infection* 2020, 48, 773–777.
- 25 Huang C., Huang L., Wang Y., et al. (2021) 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*, vol. 397, pp. 220–232.].
- 26 Podzolkov V.I., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Vasileva L.V., Batrakova E.P., Lobova N.V., Bykova E.E., Khachuroeva M.M. Post-COVID Syndrome and Tachycardia: Theoretical Base and Treatment Experience. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021; 17(2): 256–262 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2021-04-08
- 27 Trisvetova, E. L. 2022. "Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome as a Manifestation of Post-COVID-19 Syndrome." *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 18(2):200–208. doi: 10.20996/1819-6446-2022-04-11.
- 28 Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res*. 2021;69(2):205–11. DOI:10.1007/s12026-021-09185-5.
- 29 Ormiston, Cameron K., Iwona Świątkiewicz, and Pam R. Taub. 2022. "Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome as a Sequela of COVID-19." *Heart Rhythm* 19(11). doi: 10.1016/j.hrthm.2022.07.014.
- 30 Rosca, Ciprian Ilie, Horia Silviu Branea, Abhinav Sharma, Violeta Ariana Nicoras, Claudia Borza, Daniel Florin Lighezan, Stelian I. Morariu, and Nilima Rajpal Kundnani. 2023. "Rhythm Disturbances in Post-Acute COVID-19 Syndrome in Young Men without Pre-Existing Known Cardiovascular Disease—A Case Series." *Biomedicines* 11(4). doi: 10.3390/biomedicines11041146.
- 31 Ahmad, A., A. Mahdi, A. Fedorowski, M. Nygren-Bonnier, J. Bruchfeldt, M. Runold, L. Desta, J. Pernow, M. Stahlberg, and J. Nickander. 2023. "Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Associated with Post-Acute Covid-19 Syndrome Is Not Mediated through Smaller Hearts or Contractile Dysfunction." *Europace* 25(Supplement_1). doi: 10.1093/europace/euad122.226.
- 32 Martynov A.I., Gorelov A.V., Maljavina A.G. i dr. Metodicheskie rekomendacii «Osobennosti techenija Long-COVID infekcii. Terapevticheskie i reabilitacionnye meroprijatija». *Terapija*. 2022; 1(Prilozhenie): 1–147. doi: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147 Martynov A.I., Gorelov A.V., Malyavin A.G. et al. Guidelines "Peculiarities of the course of

- Long-COVID-infection. Therapeutic and rehabilitation measures. *Therapy*. 2022; 1(Appendix): 1–147. doi: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147 [in Russian]
- 33 Mehta P, Rosas I.O., Singer M. Understanding postCOVID-19 interstitial lung disease (ILD): a new fibroinflammatory disease entity. *Intensive Care Med*. 2022; 48(12): 1803–1806. doi: 10.1007/s00134-022-06877-w
- 34 Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A., Morley A.J., Viner J., Attwood M., Noel A., Gunning S., Hatrick J., Hamilton S., Elvers K.T., Hyams C., Bibby A., Mo-ran E., Adamali H.I., Dodd J.W., Maskell N.A., Bar-ratt S.L. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021; 76(4): 399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086
- 35 Benedetto, Igor Gorski, Ravena Maya Cardoso da Silva, Guilherme Moreira Hetzel, Gabriel da Silva Viana, Amanda Reis Guimarães, Luciano Folador, Vicente Bohrer Brentano, Tiago Severo Garcia, Sergio Pinto Ribeiro, Paulo de Tarso Roth Dalcin, Marcelo Basso Gazzana, and Danilo Cortozi Berton. 2023. “Impact of Impaired Pulmonary Function on Clinical Outcomes in Survivors of Severe COVID-19 without Pre-Existing Respiratory Disease.” *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 49(3). doi: 10.36416/1806-3756/e20220452.
- 36 Suppini, Noemi, Ovidiu Fira-Mladinescu, Daniel Traila, Alexandru Catalin Motofeala, Monica Steluta Marc, Diana Manolescu, Emanuela Vastag, Ram Kiran Maganti, and Cristian Oancea. 2023. “Longitudinal Analysis of Pulmonary Function Impairment One Year Post-COVID-19: A Single-Center Study.” *Journal of Personalized Medicine* 13(8). doi: 10.3390/jpm13081190.
- 37 Martino, Giuseppe Pio, Devis Benfaremo, Giuseppina Bitti, Gianluca Valeri, Laura Postacchini, Annalisa Marchetti, Stefano Angelici, and Gianluca Moroncini. 2022. “6 and 12 Month Outcomes in Patients Following COVID-19-Related Hospitalization: A Prospective Monocentric Study.” *Internal and Emergency Medicine* 17(6). doi: 10.1007/s11739-022-02979-x.
- 38 Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021 Apr 20; 325(15): 1525–1534. doi: 10.1001/jama.2021.3331.
- 39 Jacobs L.G., Gourna Paleoudis E., Lesky-Di Bari D. et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020 Dec 11; 15(12): e0243882. doi: 10.1371/journal.pone.0243882.
- 40 Lindahl A., Aro M., Reijula J. et al. Women report more symptoms and impaired quality of life: A survey of Finnish COVID-19 survivors. *Infect. Dis*. 2022; 54: 53–62. doi: 10.1080/23744235.2021.1965210.
- 41 Samanta J, Singh S, Kumar S, Sharma M, Kochhar R. Gastrointestinal sequelae among COVID-19 patients after discharge and their predictors. *Dig Liver Dis*. 2022 May;54(5):580–582. doi: 10.1016/j.dld.2022.02.002. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35216903; PMCID: PMC8841162.
- 42 Rizvi A, Patel Z, Liu Y, Satapathy SK, Sultan K, Trin-da de AJ; Northwell Health COVID-19 Research Consortium. Gastrointestinal Sequelae 3 and 6 Months After Hospitalization for Coronavirus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Nov;19(11):2438–2440.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2021.06.046.
- 43 Blackett JW, Wainberg M, Elkind MSV, Freedberg DE. Potential Long Coronavirus Disease 2019 Gastrointestinal Symptoms 6 Months After Coronavirus Infection Are Associated With Mental Health Symptoms. *Gastroenterology*. 2022 Feb;162(2):648–650.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.040.
- 44 Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021 Jun;594(7862):259–264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9.
- 45 Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;5(5):428–430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
- 46 Fierro NA. COVID-19 and the liver: What do we know after six months of the pandemic? *Ann Hepatol*. 2020 Nov-Dec;19(6):590–591. doi: 10.1016/j.aohp.2020.09.001.
- 47 Ridruejo E, Soza A. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. *Ann Hepatol*. 2020 Jul-Aug;19(4):353–358. doi: 10.1016/j.aohp.2020.05.001.
- 48 Meringer H, Mehndru S. Gastrointestinal post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun;19(6):345–346. doi: 10.1038/s41575-022-00611-z.
- 49 Settanni CR, Ianiro G, Ponziani FR, Bibbò S, Segal JP, Cammarota G, Gasbarrini A. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: A review of potential mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2021 Nov 21;27(43):7433–7445. doi: 10.3748/wjg.v27.i43.7433
- 50 Robbins-Juarez S.Y., Qian L., King K.L., Stevens J.S., Husain S.A., Radhakrishnan J., Mohan S. Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int. Rep*. 2020; 5(8): 1149–1160. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.06.013
- 51 Wilbers T.J., Koning M.V. Renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19: a retrospective study investigating mortality, renal recovery and filter lifetime. *J. Crit. Care*. 2020; 60: 103–105. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.07.025
- 52 Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., Luo J., Huang Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Li Y., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Wang Y., Zhong J., Wang C., Wang J., Zhang D., Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397(10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
- 53 Stevens J.S., King K.L., Robbins-Juarez S.Y., Khairallah P., Toma K., Alvarado Verduzco H., Daniel E., Douglas D., Moses A.A., Peleg Y., Starakiewicz P., Li M.T., Kim D.W., Yu K., Qian L., Shah V.H., O'Donnell M.R., Cummings M.J., Zucker J., Natarajan K., Perotte A., Tsapepas D., Krzystof K., Dube G., Siddall E., Shirazian S., Nickolas T.L., Rao M.K., Barasch J.M., Valeri A.M., Radhakrishnan J., Gharavi A.G., Husain S.A., Mohan S. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. *PLoS ONE* 2020; 15(12): e0244131. DOI: 10.1371/journal.pone.0244131
- 54 Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y., Yi F., Yang H.C., Fogo A.B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020; 98(1): 219–227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003
- 55 Kudose S., Batal I., Santoriello D., Xu K., Barasch J., Peleg Y., Canetta P., Ratner L.E., Marasa M., Gharavi A.G., Stokes M.B., Markowitz G.S., D'Agati V.D. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2020; 31(9): 1959–1968. DOI: 10.1681/ASN.2020060802

- 56 Santoriello D., Khairallah P., Bomback A.S., Xu K., Kudose S., Batal I., Barasch J., Radhakrishnan J., D'Agati V., Markowitz G. Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 31(9): 2158–2167. DOI: 10.1681/ASN.2020050744
- 57 Peleg Y., Kudose S., D'Agati V., Siddall E., Ahmad S., Nickolas T., Kisselev S., Gharavi A., Canetta P. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 Infection. *Kidney Int. Rep.* 2020; 5(6): 940–945. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.04.017
- 58 Jhaveri K.D., Meir L.R., Flores Chang B.S., Parikh R., Wanchoo R., Barilla-LaBarca M.L., Bijol V., Hajizadeh N. Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 98(2): 509–512. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.025
- 59 Ding Y., He L., Zhang Q., et al. (2004) Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*, vol. 203, pp. 622–630.
- 60 Lazartigues E., Qadir M.M.F., Mauvais-Jarvis F. (2020) Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2. *Endocrinology*, vol. 161: bqaa108
- 61 Montefusco L., Ben Nasr M., D'Addio F., et al. (2021) Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab*, vol. 3, pp. 774–785.
- 62 Choi, Jong Han, Kyoung Min Kim, Keeho Song, and Gi Hyeon Seo. 2023. "Risk for Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus after COVID-19 among Korean Adults: A Nationwide Matched Cohort Study." *Endocrinology and Metabolism* 38(2). doi: 10.3803/EnM.2023.1662.
- 63 Lui, David Tak Wai, Kimberly Hang Tsoi, Chi Ho Lee, Chloe Yu Yan Cheung, Carol Ho Yi Fong, Alan Chun Hong Lee, Anthony Raymond Tam, Polly Pang, Tip Yin Ho, Chun Yiu Law, Ching Wan Lam, Kelvin Kai Wang To, Wing Sun Chow, Yu Cho Woo, Ivan Fan Ngai Hung, Kathryn Choon Beng Tan, and Karen Siu Ling Lam. 2023. "A Prospective Follow-up on Thyroid Function, Thyroid Autoimmunity and Long COVID among 250 COVID-19 Survivors." *Endocrine* 80(2). doi: 10.1007/s12020-022-03281-8.
- 64 Khoo B., Tan T., Clarke S.A. et al. Thyroid Function Before, During, and After COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 23; 106(2): e803–e811. doi: 10.1210/clinem/dgaa830
- 65 Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. (2020) The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun*, vol. 2: fcaa069.
- 66 Premraj, Lavienraj, Nivedha V. Kannapadi, Jack Briggs, Stella M. Seal, Denise Battaglini, Jonathon Fanning, Jacky Suen, Chiara Robba, John Fraser, and Sung Min Cho. 2022. "Mid and Long-Term Neurological and Neuropsychiatric Manifestations of Post-COVID-19 Syndrome: A Meta-Analysis." *Journal of the Neurological Sciences* 434.
- 67 Rass, Verena, Ronny Beer, Alois Josef Schiefecker, Anna Lindner, Mario Kofler, Bogdan Andrei Ianos, Philipp Mahlknecht, Beatrice Heim, Marina Peball, Federico Carbone, Victoria Limmert, Philipp Kindl, Lauma Putnina, Elena Fava, Sabina Sahanic, Thomas Sonnweber, Wolfgang N. Löscher, Julia V. Wanschitz, Laura Zamarian, Atbin Djamshidian, Ivan Tancevski, Günter Weiss, Rosa Bellmann-Weiler, Stefan Kiechl, Klaus Seppi, Judith Loeffler-Ragg, Bettina Pfausler, and Raimund Helbok. 2022. "Neurological Outcomes 1 Year after COVID-19 Diagnosis: A Prospective Longitudinal Cohort Study." *European Journal of Neurology* 29(6). doi: 10.1111/ene.15307.
- 68 Bonilla, Hector, Tom C. Quach, Anushri Tiwari, Andres E. Bonilla, Mitchell Miglis, Phillip C. Yang, Lauren E. Eggert, Husham Sharifi, Audra Horomanski, Aruna Subramanian, Liza Smirnoff, Norah Simpson, Houssan Halawi, Oliver Sum-ping, Agnieszka Kalinowski, Zara M. Patel, Robert William Shafer, and Linda C. Geng. 2023. "Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Is Common in Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (PASC): Results from a Post-COVID-19 Multidisciplinary Clinic." *Frontiers in Neurology* 14. doi: 10.3389/fneur.2023.1090747.
- 69 Stavem K., Ghanima W., Olsen M.K. et al. Prevalence and Determinants of Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Subjects: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Feb 19; 18(4): 2030. doi: 10.3390/ijerph18042030
- 70 Montenegro, Patricia, Irene Moral, Alicia Puy, Esther Cordero, Noa Chantada, Lluís Cuixart, and Carlos Brotons. 2022. "Prevalence of Post COVID-19 Condition in Primary Care: A Cross Sectional Study." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19(3). doi: 10.3390/ijerph19031836.
- 71 Lee, Sang Jae, Si-Youn Song, Hyung Gyun Na, Chang Hoon Bae, Yong-Dae Kim, and Yoon Seok Choi. 2023. "Unilateral Hypoglossal Nerve Palsy after Mild COVID-19: A Case Report." *Journal of Medicine and Life Science* 20(2). doi: 10.22730/jmls.2023.20.2.103.
- 72 Postolache T.T., Benros M.E., Brenner L.A. Targetable biological mechanisms implicated in emergent psychiatric conditions associated with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Psychiatry.* 2020 Jul 31. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2795. Online ahead of print.
- 73 Lorkiewicz, Piotr, and Napoleon Waszkiewicz. 2021. "Biomarkers of Post-COVID Depression." *Journal of Clinical Medicine* 10(18).
- 74 de Oliveira, Jacqueline Ferreira, Renata Eliane de Ávila, Neimy Ramos de Oliveira, Natália da Cunha Severino Sampaio, Maiara Botelho, Fabíola Araújo Gonçalves, Cirilo José Ferreira Neto, Ana Carolina de Almeida Milagres, Tatiane Cristina Caldeira Gomes, Tássia Lopardi Pereira, Renan Pedra de Souza, and Israel Molina. 2022. "Persistent Symptoms, Quality of Life, and Risk Factors in Long COVID: A Cross-Sectional Study of Hospitalized Patients in Brazil." *International Journal of Infectious Diseases* 122. doi: 10.1016/j.ijid.2022.07.063.
- 75 Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C., Poletti S., Vai B., Bollettini I., Melloni E.M.T., Furlan R., Ciceri F., Rovere-Querini P.; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav. Immun.* 2020; 89: 594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037
- 76 Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8(2): 130–140. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4
- 77 Craparo, Giuseppe, Valentina Lucia La Rosa, Elena Commodari, Graziella Marino, Michela Vezzoli, Palmira Faraci, Carmelo Mario Vicario, Gabriella Serena Cinà, Morena Colombi, Giuseppe Arcoleo, Maria Severino, Giulia Costanzo, Alessio Gori, and

- Ernesto Mangiapane. 2023. "What Is the Role of Psychological Factors in Long COVID Syndrome? Latent Class Analysis in a Sample of Patients Recovered from COVID-19." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 20(1). doi: 10.3390/ijerph20010494.
- 78 Yadav, Siddhant, Sara L. Bonnes, Elizabeth A. Gilman, Michael R. Mueller, Nerissa M. Collins, Ryan T. Hurt, and Ravindra Ganesh. 2023. "Inflammatory Arthritis After COVID-19: A Case Series." *American Journal of Case Reports* 24. doi: 10.12659/AJCR.939870.
- 79 Karaarslan, Fatih, Fulya Demircioglu Güneri, and Sinan Kardeş. 2022. "Long COVID: Rheumatologic/Musculoskeletal Symptoms in Hospitalized COVID-19 Survivors at 3 and 6 Months." *Clinical Rheumatology* 41(1). doi: 10.1007/s10067-021-05942-x.
- 80 Peghin, Maddalena, Maria De Martino, Alvisa Palese, Stefania Chiappinotto, Federico Fonda, Valentina Gerussi, Assunta Sartor, Francesco Curcio, Paolo Antonio Grossi, Miriam Isola, and Carlo Tascini. 2023. "Post-COVID-19 Syndrome 2 Years After the First Wave: The Role of Humoral Response, Vaccination and Reinfection." *Open Forum Infectious Diseases* 10(7). doi: 10.1093/ofid/ofad364.
- 81 Cui, Dan, Yeming Wang, Lixue Huang, Xiaoying Gu, Zhisheng Huang, Shengrui Mu, Chen Wang, and Bin Cao. 2022. "Rheumatic Symptoms Following Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Chronic Post-COVID-19 Condition." *Open Forum Infectious Diseases* 9(6). doi: 10.1093/ofid/ofac170.
- 82 Freeman E.E., McMahon D.E., Lipoff J.B., Rosenbach M., Kovarik C., Desai S.R., Harp J., Takeshi-ta J., French L.E., Lim H.W., Thiers B.H., Hruza G.J., Fox L.P. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 83(4): 1118–1129. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.06.1016.
- 83 Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H., Doucet L., Berkani S., Olios E., Mallart E., Corre F., Zarrouk V., Moyer J.D., Galy A., Honsel V., Fantin B., Nguyen Y. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020; 81: e4–e6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029
- 85 Procenko, T. V., and O. A. Procenko. 2020. "Kozhnye Projavleniya Postkovidnogo Sindroma." *Nauchno-Prakticheskij Zhurnal Po Dermatologii, Venerologii, Kosmetologii «Torsuevskie Chtenija»* 4(30):21–22.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру - ҒЖБМ қаржыландырылатын гранттық ғылыми жоба шеңберінде .

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

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – в рамках научного проекта финансируемого МНВО.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - within the framework of the funded grant scientific project of the Ministry of Science and Higher Education.

Сведения об авторах:

Маденбаева Ақжан Мүсілімбекқызы – докторант кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, Актобе, РК, e-mail: akzhan_kz94@mail.ru, сот тел: 8 707 393 56 36. ORCID - <https://orcid.org/0000-0003-1334-6628>

Курмангалиева Саулеш Сейтжановна – к.м.н., руководитель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, Актобе, РК, e-mail: saule_cc@mail.ru сот тел: 8 701 592 98 50. ORCID - <https://orcid.org/0000-0002-9502-1490>

Уразаева Салтанат Тураковна – к.м.н., руководитель кафедры эпидемиологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, Актобе, РК, e-mail: s.urazaeva@mail.ru, сот тел: 8 701 465 14 64. ORCID - <https://orcid.org/0000-0002-4773-0807>

Базаргалиев Ерлан Шаймерденович – к.м.н., ассоциированный профессор, руководитель кафедры внутренних болезней №1 Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, Актобе, РК, e-mail: erlan_73@inbox.ru, сот тел: 8 702 144 79 39. <https://orcid.org/0000-0002-4350-3455>

Кудабаева Хатима Ильясовна – к.м.н., ассоциированный профессор, профессор кафедры внутренних болезней №1 Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, Актобе, РК, e-mail: hatima_aktobe@mail.ru, сот тел: 8 777 618 64 51. <https://orcid.org/0000-0001-5508-916X/print>

Жаксыбай Зарина Ахатовна – магистрант кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, Актобе, РК, e-mail: elmira_20.07@mail.ru сот тел: 8 747 845 87 25. ORCID - <https://orcid.org/0000-0009-3906-593X>

Ответственная по переписке – Маденбаева А.М.

Получена: 30.04.2024/Принята: 27.09.2024/Опубликована online: 29.10.2024
УДК 617.7-001.4
DOI : [10.53511/pharmkaz.2024.41.98.010](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.41.98.010)

Л.Н.Оразбеков¹, З.А.Шоманбаева¹, К.Русланұлы¹, Ж.Т.Султанбаева¹

¹ ТОО "Казахский Ордена «Знак почета» Научно-исследовательский Институт Глазных Болезней",
г. Алматы, Республика Казахстан

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ АНИРИДИИ В СОЧЕТАНИИ С ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ У ДЕТЕЙ

Актуальность: Ведущую роль в структуре детской инвалидности по зрению занимает офтальмотравматизм, составляя до 40% от общего числа заболеваний органа зрения. В результате полученных тяжелых травм глаза могут возникнуть тяжелые последствия, такие как: сочетанное поражение хрусталика с большими дефектами радужки, вплоть до полной аниридии, кровоизлияние в стекловидное тело, отслоение сетчатки глаза [1][2][3]. Все это диктует необходимость хирургического вмешательства по восстановлению целостности как переднего, так и заднего отрезков глазного яблока, а также определения показаний к одномоментной или поэтапной хирургии.

Цель: Анализ клинических случаев хирургического лечения тяжелых травм глаза, включающие реконструкцию переднего отрезка, имплантации интраокулярной линзы, имплантации комплекса искусственной радужки с последующей витрэктомией.

Методы исследования: Клинические случаи детей, проходивших стационарное лечение в I хирургическом отделении Казахского НИИ Глазных Болезней города Алматы за период 2020 года.

Результаты: В обоих клинических случаях в результате операционного вмешательства - реконструкции переднего отрезка, факоаспирации травматической катаракты, имплантации интраокулярной линзы, имплантации иридохрусталиковой диафрагмы с последующей витрэктомией достигнуты повышение остроты зрения и практически полное восстановление анатомических структур глаза.

Заключение: Применение комплекса искусственной радужки и интраокулярной линзы с витрэктомией при одномоментном комбинированном оперативном лечении пациентов с посттравматической аниридией в сочетании с осложненной катарактой, афакией и патологией заднего отрезка глаза является предпочтительным выбором лечения с благоприятным анатомо-функциональным и косметическим результатами.

Ключевые слова: афакия, витрэктомия, иридохрусталиковый комплекс, отслойка сетчатки, посттравматическая аниридия, реконструкция переднего отрезка, рубец роговицы посттравматический сращенный с радужкой.

Л.Н.Оразбеков¹, З.А.Шоманбаева¹, Қ.Русланұлы¹, Ж.Т.Султанбаева¹

¹"Құрмет Белгісі" орденді Қазақ көз аурулары ғылыми-зерттеу институты " ЖШС,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

БАЛАЛАРДАҒЫ ВИТРЕОРЕТИНАЛЬДЫ ПАТОЛОГИЯМЕН БІРГЕ ЖАРАҚАТТАН КЕЙІНГІ АНИРИДИЯНЫҢ ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМДЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ

Өзектілігі: Офтальмотравматизм көру қабілеті бойынша балалар мүгедектігінің құрылымында жетекші рөл атқаратын көз ағзасы ауруларының жалпы санының 40% - ын құрайтын патология. Көздің ауыр жарақаттарының салдарынан ауыр асқынулар пайда болуы мүмкін, мысалы: толық аниридияға дейін көзбұршақтың нұрлы қабықпен бірге бірлескен зақымдалуы, шыны тәріздес денеге қан құйылуы, көздің торлы қабығының сыдырылуы [1][2][3]. Мұның бәрі көздің алдыңғы және артқы сегменттерінің тұтастығын қалпына келтіру үшін хирургиялық емді, сондай-ақ оның бір немесе кезең-кезеңмен жүргізуге көрсеткіштерін анықтауды қажет етеді.

Мақсат: Көздің ауыр жарақаттарының хирургиялық емдеуінің клиникалық мысалдарын талдау, оның ішінде алдыңғы бөлікті реконструкциялау, интраокулярлық линзаны имплантациялау, жасанды нұрлы қабық кешенін имплантациялау кейіннен витрэктомия.

Зерттеу әдістері: 2020 жылы Алматы қаласындағы Қазақ Көз Аурулары ҒЗИ-ның I хирургиялық бөлімшесінде стационарлық ем алған балалардың клиникалық жағдайлары.

Нәтижелер: Екі клиникалық жағдайда да операциялық араласу нәтижесінде-алдыңғы бөлікті қалпына келтіру, травматикалық катарактаны факоаспирациялау, интраокулярлық линзаны имплантациялау, кейіннен витрэктомия мен бұршақтың жасанды тұрлы қабық имплантациялау нәтижесінде көру жітілігін жоғарылауына мен көздің анатомиялық құрылымдарының толық қалпына келуіне қол жеткізілді.

Қорытынды: Жарақаттан кейінгі аниридиямен бірлескен асқынған катаракта, афакия және көздің артқы сегментінің патологиясы бар науқастарға бір мезгілде біріктірілген оперативті емдеу: витрэктомия , жасанды нұрлы қабық пен интраокулярлық линза кешенің қолдану, қолайлы анатомиялық-функционалдық және косметикалық нәтижелері бар емдеудің қолайлы түрі болып табылады.

Түйінді сөздер: афакия, витрэктомия, бұршақтың жасанды тұрлы қабық, көздің торлы қабығының сыдырылуы, алдыңғы бөліктің реконструкциясы, посттравматикалық нұрлы қабықпен жетілген тыртық түйін көздің қасаң қабығы.

L.N.Orazbekov¹, Z.A.Shomanbayeva¹, K.Ruslanuly¹, Zh.T. Sultanbayeva¹

¹Kazakh Order "Badge of Honor" Eye Research Institute, Almaty, Kazakhstan

RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF POSTTRAUMATIC ANIRIDIA COMBINED WITH VITREORETINAL PATHOLOGY IN CHILDREN

Relevance: Eye traumas are a leading cause of visual disability in children, accounting for 40% of all eye diseases. Serious eye injuries can result in various severe complications, including damage to the lens and iris, total aniridia, vitreous hemorrhage, and retinal detachment [1] [2] [3]. Surgical intervention to restore both the anterior and posterior segments of the eyeball remains challenging.

Purpose: To analyze clinical cases of surgical treatment of severe eye injuries, including the reconstruction of the anterior segment, artificial iris, intraocular lens implantation, and pars plana vitrectomy.

Methods: Review of clinical cases of children treated as inpatients in the I surgical department of Kazakh Eye Research Institute, Almaty, in 2020.

Results: In both clinical cases, visual acuity improved and almost complete restoration of the anatomical structures of the eye was achieved. The surgeries performed included reconstruction of the anterior segment, phacoaspiration of traumatic cataract, installation of an artificial iris diaphragm, intraocular lens implantation, and pars plana vitrectomy.

Conclusion: The simultaneous combined surgical treatment, artificial iris and intraocular lens implantation, followed by pars plana vitrectomy, is the preferred choice for treating patients with posttraumatic aniridia accompanied by complicated cataracts, aphakia, and posterior segment pathology. This approach yields.

Key words: *aphakia, pars plana vitrectomy, artificial iris diaphragm, retinal detachment, post-traumatic aniridia, reconstruction of the anterior segment, post-traumatic corneal scar fused with the iris.*

Введение. Ведущую роль в структуре детской инвалидности по зрению занимает офтальмотравматизм, составляя до 40% от общего числа заболеваний органа зрения. В результате полученных тяжелых травм глаза у детей могут возникнуть грозные осложнения - сочетанное поражение хрусталика с большими дефектами радужки, вплоть до полной аниридии, афакии, кровоизлияние в стекловидное тело, отслоение сетчатки глаза [1][2][3]. На сегодняшний день проведение реконструктивной хирургии переднего отрезка в сочетании с витрэктомией у взрослой категории пациентов является рутинной процедурой, тогда как у пациентов детского возраста случаи выполнения данного вида хирургического вмешательства являются спорадическими. Такие случаи требуют хирургического вмешательства по восстановлению целостности как переднего, так и заднего отрезков глазного яблока, а также определения показаний к одномоментной или поэтапной хирургии у пациентов детского возраста [4].

Целью данного исследования стал анализ клинических случаев хирургического лечения тяжелых травм глаза, включающие реконструкцию переднего отрезка, имплантации интраокулярной линзы, имплантации комплекса искусственной радужки с последующей витрэктомией.

Материалы и методы. Материалами исследования стали 2 клинических случая у детей, проходивших стационарное лечение в I хирургическом отделении Казахского НИИ Глазных Болезней города Алматы за 2020 год. Оба ребенка были обследованы методами визометрии, бесконтактной тонометрии, биомикроскопией, непрямой офтальмоскопией, ультразвукового В-сканирования. Обследования детей проводились дважды - до и после хирургического вмешательства. В ходе операционного вмешательства использованы интраокулярные линзы (Alcon SN60WF IQ, USA), иридохрусталиковая диафрагма (МИОЛ-Радужка V11.0.0.5, Реппер-НН, Россия) .

Клинический случай №1. Мальчик 16 лет обратился с жалобами на отсутствие предметного зрения правого глаза. В анамнезе 3 месяца назад проникающее ранение правого глаза. Обратились по месту жительства, где была проведена первичная хирургическая обработка проникающего ранения (ПХО) правого глаза. При поступлении острота зрения - светоощущение с правильной проекцией света правого глаза. Внутриглазное давление бесконтактно - 17 мм.рт.ст. При биомикроскопии правого глаза: линейный рубец роговицы, аниридия, афакия (Рисунок 1). При ультразвуковом В-сканировании правого глаза - высокоамплитудные гиперэхогенные сигналы в верхнем сегменте сетчатки пристеночно (Рисунок 2).

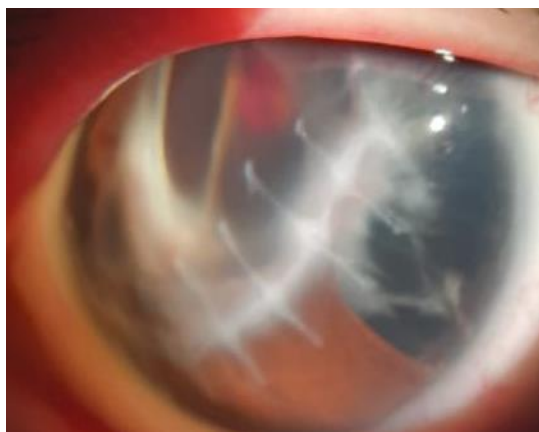


Рисунок 1 - Биомикроскопическая картина до оперативного вмешательства. На 7 часах до оптической зоны грубый обширный линейный рубец роговицы, радужная оболочка оторвана от корня, с 11 до 5 часах. Иридокорнеальное сращение, афакия

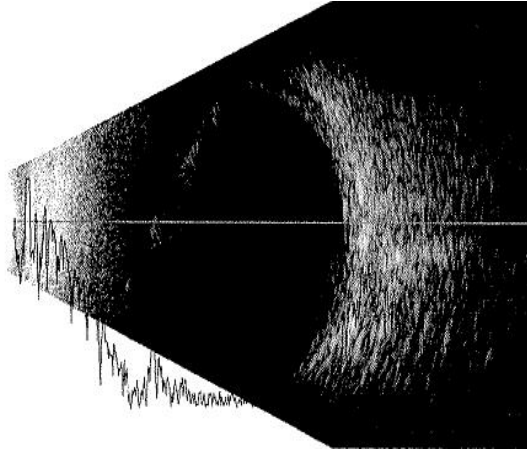


Рисунок 2 - Ультразвуковое В-сканирование правого глаза – высокоамплитудные гиперэхогенные сигналы в верхнем сегменте сетчатки пристеночно

Пациенту на правом глазу было выполнено одномоментное комбинированное оперативное вмешательство: реконструкция переднего отрезка, факоаспирация травматической катаракты, имплантация интраокулярной линзы (ИОЛ SN60WF IQ +22,5D, Alcon, USA), имплантация иридохрусталиковой диафрагмы (МИОЛ-Радужка V11.0.0.5 SN+0 Репер-НН, Россия) с последующей pars plana витрэктомией.

Результаты. В отдаленном послеоперационном периоде были достигнуты следующие функциональные результаты: максимальная коррегируемая острота зрения составила 0,05, при биомикроскопии: легкая постоперационная инъекция конъюнктивы, края раны адаптированы, на 7 часах до оптической зоны грубый обширный линейный рубец роговицы. Передняя камера сформирована, глубиной - 3,0 мм. Комплекс иридохрусталиковая диафрагма в правильном положении, интраокулярная линза в задней камере, положение правильное (Рисунок 3). Авитрия. Глазное дно: Диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие. Сетчатка прилежит на всем протяжении.

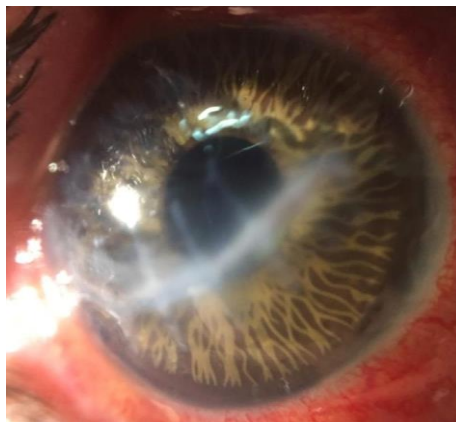


Рисунок 3 - Биомикроскопическая картина после оперативного вмешательства. Легкая постоперационная инъекция конъюнктивы, края раны адаптированы, на 7 часах до оптической зоны грубый обширный линейный рубец роговицы. Передняя камера сформирована, средней глубины. Комплекс МИОЛ-Радужка иридохрусталиковая диафрагма в правильном положении, ИОЛ в задней камере, положение правильное.

Клинический случай №2. Девочка 6 лет обратилась с жалобами на отсутствие предметного зрения правого глаза. В анамнезе 2 месяца назад получила травму правого глаза. Обратилась по месту жительства, где была проведена первичная хирургическая обработка проникающего ранения (ПХО) с выпадением оболочек. При поступлении острота зрения - светоощущение с правильной проекцией света правого глаза. Внутриглазное давление бесконтактно - 15 мм.рт.ст. При биомикроскопии правого глаза: рубец роговицы со швами, аниридия, неравномерное помутнение хрусталика (Рисунок 4). Ультразвуковое В-сканирование правого глаза – высокоамплитудные гиперэхогенные сигналы во всех отделах стекловидного тела (Рисунок 5).

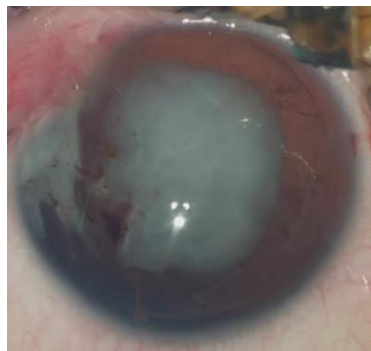


Рисунок 4 - Биомикроскопическая картина до оперативного вмешательства. С 9 до 12 часов в параоптической зоне рубец роговицы со швами переходящий на склеру, аниридия, хрусталик диффузно помутнен

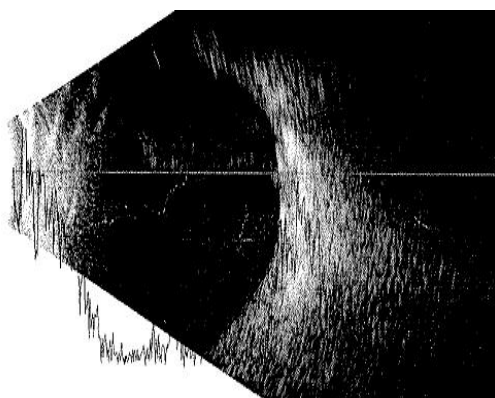


Рисунок 5 - Ультразвуковое В-сканирование правого глаза – высокоамплитудные гиперэхогенные сигналы во всех отделах стекловидного тела

Пациентке на правом глазу было выполнено одномоментное комбинированное оперативное вмешательство: реконструкция переднего отрезка, факоаспирация травматической катаракты, имплантация интраокулярной линзы (ИОЛ SN60WF +24,0D Alcon, USA), имплантация иридохрусталиковой диафрагмы (МИОЛ-Радужка V11.0.0.5 SN +0 Репер-НН, Россия) с последующей витрэктомией.

Результаты. В послеоперационном периоде осложнений, связанных с имплантацией: смещение линзы и иридохрусталиковой диафрагмы, наличие воспалительной реакции не было. Максимальная коррегируемая острота зрения составила 0,9. При биомикроскопии правого глаза: легкая постоперационная инъекция конъюнктивы, края раны адаптированы, с 9 до 12 часов в параоптической зоне рубец роговицы. Передняя камера сформирована, средней глубины. Комплекс иридохрусталиковая диафрагма в правильном положении, интраокулярная линза в задней камере, положение правильное (Рисунок 6). Авитрия. Глазное дно: Диск зрительного нерва бледно- розовый, границы четкие. Сетчатка прилежит на всем протяжении.



Рисунок 6 - Биомикроскопическая картина после оперативного вмешательства. Легкая постоперационная инъекция конъюнктивы, края раны адаптированы, с 9 до 12 часов в параоптической зоне рубец роговицы. Передняя камера сформирована, средней глубины. Комплекс МИОЛ-Радужка иридохрусталиковая диафрагма в правильном положении, ИОЛ в задней камере, положение правильное.

Обсуждение. Хирургическая тактика лечения травматической катаракты, афакии и аниридии в сочетании с патологией заднего отрезка для полного восстановления анатомии глаза требует нескольких этапов хирургических вмешательств: реконструкцию переднего отрезка, удаление мутного хрусталика, имплантацию комплекса искусственной радужки и хрусталика с последующей витрэктомией. Так отсутствие иридохрусталиковой диафрагмы вызывает большие затруднения в повседневной жизни, такие как: светобоязнь, сниженная активная деятельность в дневное время, невозможность фокусировки зрения вблизи и вдаль, что ведет к снижению качества жизни и наличию косметического дефекта у пациентов детского возраста [4]. Одномоментное проведение витреоретинального вмешательства с имплантацией искусственной радужки и интраокулярной линзы является очень важным, в виду того что при имплантации искусственной радужки зрачок имеет фиксированный диаметр (3,0 мм), что в значительной мере ограничивает диагностику и лечение сопутствующих травматических поражений заднего отрезка в будущем, соответственно рекомендуется проведение именно одномоментных витреоретинальных вмешательств у пациентов детского возраста [5,6,7,8]. В литературе нами были найдены случаи только реконструктивных операций после травм с одномоментной имплантацией интраокулярной линзы и искусственной радужки без одномоментного витреоретинального вмешательства у пациентов детского возраста. В клиническом случае, описанный U.Brandlhuber [9] сообщается, что одномоментная имплантация искусственной радужки и удаление катаракты с имплантацией интраокулярной линзы при врожденной аниридии и зонулярной катаракте позволяет не только достичь высоких зрительных функций, но также улучшить качество жизни ребенка. У ребенка 9 лет на момент госпитализации отмечались симптомы светобоязни, снижение зрения. В отдаленном периоде максимальная коррегируемая острота зрения составляла 0,4. В сообщении клинического случая W.Armin [7] описывается одномоментная имплантация искусственной радужки и торической ИОЛ у ребенка 11 лет с целью коррекции приобретенного астигматизма. В послеоперационном периоде максимальная острота зрения составляла 0,1 по системе LogMAR. На сегодняшний день управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрена первая искусственная радужка как для детей, так и для взрослых пациентов с аниридией, у которых радужная оболочка полностью отсутствует или повреждена [10]. Нерандомизированное клиническое испытание 389 пациентов взрослого и детского возрастов с аниридией или другими дефектами радужной оболочки продемонстрировало безопасность и эффективность искусственной радужной оболочки глаза CustomFlex. Были измерены самооценка пациентами снижения серьезной чувствительности к свету и бликам после процедуры, связанного со здоровьем качества жизни и удовлетворенности косметическим улучшением или внешним видом протеза. Сообщалось о значительном снижении чувствительности и яркости более чем у 70% пациентов, улучшении связанного со здоровьем качества жизни после процедуры. К тому же внешний вид искусственной радужки удовлетворил 94% пациентов. Исследование также показало, что низкая частота побочных эффектов была связана с устройством или хирургической процедурой. В клиническом случае, описанный M.Wqgrownska [11] сообщается об двухэтапном проведении хирургического вмешательства - имплантации искусственной радужной оболочки 38-летнему пациенту с посттравматической аниридией. Первым этапом было проведение экстракции катаракты с pars plana витрэктомией без имплантации интраокулярной линзы. В динамике пациент отмечал жалобы на светобоязнь, появление бликов. При повторной госпитализации был выставлен диагноз: OS – Глаукома вторичная. Афакия. Аниридия. После нормализации внутриглазного давления была выполнена: вторичная имплантация комплекса искусственной радужки и интраокулярной линзы левого глаза. У взрослых пациентов H.Mehta [5] пришли к выводу, что в представленном ими клиническом случае травматической аниридии с кровоизлиянием в стекловидное тело и отслойкой сетчатки, хороший косметический результат был достигнут после проведения имплантации искусственной радужки с витрэктомией. Также отмечают, что сроки реабилитации могут быть сокращены с помощью комбинированного подхода, обеспечивающего отличный косметический и хирургический результат. В клиническом случае, описанный E.Parikakis [6] сообщается, что витрэктомия в сочетании с имплантацией искусственной ИОЛ радужки и склеральной фиксации швами Gore-Tex может обеспечить долгосрочное анатомическое и функциональное восстановление. В ретроспективном анализе O.Toygur [12] продемонстрированы результаты pars plana витрэктомии у пациентов с индивидуальным гибким протезом радужки. У 20 пациентов в послеоперационном периоде острота зрения с наилучшей коррекцией зрения улучшилась на 11 глазах (55%), осталась неизменной на 5 глазах (25%) и снизилась на 4 глазах (20%) после среднего периода наблюдения (3-53 месяцев). Краткосрочный анатомический успех составил 100%. Послеоперационные осложнения возникли на пяти глазах (повторная отслойка сетчатки в трех глазах, рецидив эпиретинальной мембраны в одном глазу, подвывих интраокулярной линзы в одном глазу). В анализе различных методов имплантации после травмы глаза M.Krishnan [13] было проведено повторное хирургическое вмешательство на 6 глазах, которым была сделана имплантация искусственной радужки в качестве вторичной реконструктивной меры при светобоязни и неудовлетворительном зрении после первоначального восстановления глазного яблока. Применялись различные техники имплантации: простая имплантация борозды, имплантация комплекса искусственной радужки и интраокулярной линзы и комбинации с фактоэмulsionификацией, витрэктомией и проникающей кератопластикой. Во всех случаях искусственная радужка была имплантирована успешно. В период наблюдения (1-48 мес.) послеоперационные осложнения включали регматогенную отслойку сетчатки, длительное внутриглазное воспаление и декомпенсацию трансплантата роговицы из-за отторжения трансплантата. Случаев вторичной глаукомы не было. Все пациенты показали улучшение остроты зрения с максимальной коррекцией и остались довольны функциональными и косметическими результатами. В сообщении R.Silva [14] описывается менеджмент посттравматической афакии и аниридии. Авторы представляют четыре случая травмы глаза с разрывом глазного яблока. Каждому пациенту была выполнена задняя витрэктомия и

имплантация комплекса искусственной радужки и интраокулярной линзы с фиксацией к склере швами Gore-Tex. Все пациенты имели хороший функциональный и косметический результат.

Заключение. Применение комплекса искусственной радужки и интраокулярной линзы с витрэктомией при одномоментном комбинированном оперативном лечении пациентов с посттравматической аниридией в сочетании с осложненной катарактой, афакией и патологией заднего отрезка глаза является предпочтительным выбором лечения с благоприятным анатомически-функциональным и косметическим результатами.

Использование хирургического лечения в объеме одномоментного проведения витреоретинального вмешательства с имплантацией искусственной радужки и интраокулярной линзы требует квалифицированных специалистов и наличия всего спектра оборудования и расходных материалов, что в ряде клиник может быть затруднено, но восстановление всех анатомических структур глаза приводит к более высокому функциональным результату и наиболее к полноценному восстановлению органа зрения у пациентов детского возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Реконструктивная хирургия сочетанной патологии радужки и хрусталика на основе имплантации искусственной иридохрусталиковой диафрагмы. Автореферат на правах рукописи. Поздеева Н.А. Москва, 2005год
- 2 Искусственная иридохрусталиковая диафрагма в хирургическом лечении аниридии. Поздеева Н.А., Паштаев Н.П.. Чебоксары 2012 год
- 3 Retrospective analysis of 417 cases of contusion and rupture of the globe with frequent avoidable causes of trauma: the Erlangen Ocular Contusion-Registry (EOCR) 1985 - 1995. A Viestenz 1, M Kühle
- 4 Эффективность и проблемы реконструктивно-восстановительной хирургии глаз с аниридией. Дьяченко Ю.Н., Егоров В.В., Сорокин Е.Л. Офтальмохирургия № 4 - 2013 год
- 5 Mehta H, Mehta H, Jayadev C, Natarajan S. Combined aniridic intraocular lens implantation and vitreoretinal surgery. Indian J Ophthalmol. 2007 Sep-Oct;55(5):391-3. doi: 10.4103/0301-4738.33833. PMID: 17699956; PMCID: PMC2636034.
- 6 Parikakis E, Batsos G, Kontomichos L, Peponis V, Christodoulou E, Karagiannis D. Traumatic Aniridia and Aphakia Management with Iris Reconstruction Lens Using Gore-Tex Sutures, an Ab-Extero Approach. Am J Case Rep. 2020 Sep 22;21:e924706. doi: 10.12659/AJCR.924706. PMID: 32958739; PMCID: PMC7521177.
- 7 Slip-and-slide technique for combined small-incision artificial iris and IOL implantation. Wolf, Armin MD, PhD; Shajari, Mehdi MD. Journal of Cataract & Refractive Surgery: October 2020 - Volume 46 - Issue 10 - p 1433-1435
- 8 Yildirim TM, Khoramnia R, Masyk M, Son HS, Auffarth GU, Mayer CS. Aesthetics of iris reconstruction with a custom-made artificial iris prosthesis. PLoS One. 2020 Aug 13;15(8):e0237616. doi: 10.1371/journal.pone.0237616. PMID: 32790803; PMCID: PMC7425955.
- 9 Brandlhuber, Ulrich & Nentwich, Martin & Rudolph, Günther & Haritoglou, Christos. (2015). Artificial Iris Implantation in a 9-Year-Old Boy. European journal of ophthalmology. 25. 10.5301/ejo.5000645.
- 10 Ayres BD, Fant BS, Landis ZC, Miller KM, Stulting RD, Cionni RJ, Fram NR, Hamilton S, Hardten DR, Koch DD, Masket S, Price FW Jr, Rosenthal KJ, Hamill MB, Snyder ME. Results of the United States Food and Drug Administration Clinical Trial of the CustomFlex Artificial Iris. Ophthalmology. 2022 Jun;129(6):614-625. doi: 10.1016/j.ophtha.2022.01.029. Epub 2022 Feb 5. PMID: 35131359.
- 11 Wągrowiska M, Wilczyński M, Omulecki W. Artificial iris implantation in a male with post-traumatic aniridia – case report. Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica. 2016;118(1):36-40. doi:10.5114/ko.2016.71653.
- 12 Toygar O, Snyder ME, Riemann CD. PARS PLANA VITRECTOMY THROUGH A CUSTOM FLEXIBLE IRIS PROSTHESIS. Retina. 2016 Aug;36(8):1474-9. doi: 10.1097/IAE.0000000000000959. PMID: 26735566.
- 13 Krishnan, V Murali1,2,3; Todorova, Margarita G3,4; Wiechens, Burkhard1,5; Valmaggia, Christophe3,4; Varde, Meghana A1,4,. The artificial iris – Analysis of various implantation techniques after ocular trauma. Indian Journal of Ophthalmology 69(12):p 3526-3531, December 2021. | DOI: 10.4103/ijo.ijo_62_21
- 14 Sousa Silva R, Pereira Bruxelles C, Costa Andrade G, Correa Maia A. A technique for the management of posttraumatic aniridia and aphakia. GMS Ophthalmol Cases. 2020 Apr 2;10:Doc19. doi: 10.3205/oc000146. PMID: 32676264; PMCID: PMC7332718.

REFERENCES

- 1 Реконструктивна хирургия сочетанной патологии радужки и хрусталика на основе имплантации искусственной иридохрусталиковой диафрагмы. Автореферат на правах рукописи. Поздеева Н.А. Москва, 2005год
- 2 Искусственная иридохрусталиковая диафрагма в хирургическом лечении аниридии. Поздеева Н.А., Паштаев Н.П.. Чебоксары 2012 год
- 3 Retrospective analysis of 417 cases of contusion and rupture of the globe with frequent avoidable causes of trauma: the Erlangen Ocular Contusion-Registry (EOCR) 1985 - 1995. A Viestenz 1, M Kühle
- 4 Эффективность и проблемы реконструктивно-восстановительной хирургии глаз с аниридией. Дьяченко Ю.Н., Егоров В.В., Сорокин Е.Л. Офтальмохирургия № 4 - 2013 год
- 5 Mehta H, Mehta H, Jayadev C, Natarajan S. Combined aniridic intraocular lens implantation and vitreoretinal surgery. Indian J Ophthalmol. 2007 Sep-Oct;55(5):391-3. doi: 10.4103/0301-4738.33833. PMID: 17699956; PMCID: PMC2636034.
- 6 Parikakis E, Batsos G, Kontomichos L, Peponis V, Christodoulou E, Karagiannis D. Traumatic Aniridia and Aphakia Management with Iris Reconstruction Lens Using Gore-Tex Sutures, an Ab-Extero Approach. Am J Case Rep. 2020 Sep 22;21:e924706. doi: 10.12659/AJCR.924706. PMID: 32958739; PMCID: PMC7521177.
- 7 Slip-and-slide technique for combined small-incision artificial iris and IOL implantation. Wolf, Armin MD, PhD; Shajari, Mehdi MD. Journal of Cataract & Refractive Surgery: October 2020 - Volume 46 - Issue 10 - p 1433-1435
- 8 Yildirim TM, Khoramnia R, Masyk M, Son HS, Auffarth GU, Mayer CS. Aesthetics of iris reconstruction with a custom-made artificial iris prosthesis. PLoS One. 2020 Aug 13;15(8):e0237616. doi: 10.1371/journal.pone.0237616. PMID: 32790803; PMCID: PMC7425955.
- 9 Brandlhuber, Ulrich & Nentwich, Martin & Rudolph, Günther & Haritoglou, Christos. (2015). Artificial Iris Implantation in a 9-Year-Old Boy. European journal of ophthalmology. 25. 10.5301/ejo.5000645.

- 10 Ayres BD, Fant BS, Landis ZC, Miller KM, Stulting RD, Cionni RJ, Fram NR, Hamilton S, Hardten DR, Koch DD, Masket S, Price FW Jr, Rosenthal KJ, Hamill MB, Snyder ME. Results of the United States Food and Drug Administration Clinical Trial of the CustomFlex Artificial Iris. *Ophthalmology*. 2022 Jun;129(6):614-625. doi: 10.1016/j.ophtha.2022.01.029. Epub 2022 Feb 5. PMID: 35131359.
- 11 Wągrowaska M, Wilczyński M, Omulecki W. Artificial iris implantation in a male with post-traumatic aniridia – case report. *Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica*. 2016;118(1):36-40. doi:10.5114/ko.2016.71653.
- 12 Toygar O, Snyder ME, Riemann CD. PARS PLANA VITRECTOMY THROUGH A CUSTOM FLEXIBLE IRIS PROSTHESIS. *Retina*. 2016 Aug;36(8):1474-9. doi: 10.1097/IAE.0000000000000959. PMID: 26735566.
- 13 Krishnan, V Murali1,2,3; Todorova, Margarita G3,4; Wiechens, Burkhard1,5; Valmaggia, Christophe3,4; Varde, Meghana A1,4. The artificial iris – Analysis of various implantation techniques after ocular trauma. *Indian Journal of Ophthalmology* 69(12):p 3526-3531, December 2021. | DOI: 10.4103/ijo.IJO_62_21
- 14 Sousa Silva R, Pereira Bruxelles C, Costa Andrade G, Correa Maia A. A technique for the management of posttraumatic aniridia and aphakia. *GMS Ophthalmol Cases*. 2020 Apr 2;10:Doc19. doi: 10.3205/oc000146. PMID: 32676264; PMCID: PMC7332718.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

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

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Автор-корреспондент: **Оразбеков Лукпан Нурланович**, кандидат медицинских наук, заведующий I хирургического отделения Казахского НИИ Глазных Болезней

1) **Оразбеков Лукпан Нурланович**, кандидат медицинских наук, заведующий I хирургического отделения Казахского НИИ Глазных Болезней. ORCID: 0000-0002-0315-7332, lukpan.oralbekov@gmail.com, +7-707-189-92-42

2) **Шоманбаева Зульфия Алишеровна**, врач-офтальмолог отделения офтальмодиагностики ТОО КазНИИГБ. turanov_da@mail.ru, +7-707-851-18-69

3) **Русланұлы Қайрат** - врач-офтальмолог 1 отделения ТОО КазНИИГБ. ORCID: 0000-0002-0111-5067, mr.ikaay@gmail.com, +7-701-900-83-87

4) **Султанбаева Жансая Темирболатовна**, врач-офтальмолог 1 отделения ТОО КазНИИГБ. ORCID: 0000-0001-7349-2059, sultanbayevazh@gmail.com, +7-702-377-77-35.

Received: 03.10.2024/Accepted: 09.10.2024/Published online: 29.10.2024

UDC: 618.146-07:616.379-008.64

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.30.73.011](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.30.73.011)Gulnara Zh. Sakhipova¹, Saule Zh. Akhmetova¹, Klara K. Kanguzhieva², Karylgash A. Akhmetova²¹Non-Profit Joint Stock Company "M.Ospanov West Kazakhstan Medical University",
Aktobe, Republic of Kazakhstan²State municipal enterprise "Regional pathological anatomical bureau",
Aktobe city, Republic of Kazakhstan

FEATURES OF THE COLPOSCOPIC PICTURE IN WOMEN WITH DIABETES MELLITUS

Introduction: diabetes mellitus predisposes people to bacterial and fungal infections, including those caused by *Candida* species. According to researchers, the frequency of detection of vulvovaginal candidiasis is higher in patients with diabetes than in other diseases [13,14]. In addition, chronic recurrent vulvovaginal candidiasis can be a marker of diabetes mellitus [15,6]. Factors such as antibiotic therapy, taking corticosteroids and other immunosuppressants, and atopic dermatitis also predispose to genital fungal infections. Diabetes mellitus is a multisystem disease that affects the female genitourinary system. Despite this, the global literature has given limited attention to the prevalence and structure of cervical pathology, with no data found in the available sources.

The purpose of the study: to investigate the characteristics of the colposcopic findings in women with diabetes mellitus

Methods: a total of 200 women, aged between 30 and 70 years, who had been diagnosed with diabetes mellitus and reported symptoms such as profuse vaginal discharge and itching in the vaginal and external genital areas, were examined. These women underwent a thorough diagnostic workup, which included an evaluation of their symptoms and overall health, a detailed collection of medical history, a gynecological examination of the cervix using speculums, bimanual palpation, colposcopy, and microscopic, bacterioscopic, as well as cytological testing of vaginal and cervical smears.

Results: for all patients with diabetes mellitus, characteristic complaints were discharge from the genital tract, milky or cheesy, accompanied by itching of the external genitalia and vagina. Gynecological examination showed symptoms of acute inflammatory process in every third patient: sharp hyperemia and swelling of the mucous membrane of the external genitals, vestibule of the vagina, accompanied by abundant cheesy discharge, itching of the external genitals and vagina, burning during urination, dyspareunia. The frequency of atypical colposcopic picture was 83%, and had a direct correlation with the duration of diabetes. Bacteriological examination revealed clue cells in every second woman, candidal colpitis was confirmed in 43% of patients and mixed flora in 7%. Microscopic examination of vaginal smears stained with Romanovsky-Giemsa yielded the following results: leukocytes were single in the preparation (3.4%), less than 10 in the field of view (50.5%) and 10-20 (20.2%), epithelial cells in moderate (11.2%) and large (48.3%) quantities. Colposcopic examination of women with diabetes mellitus highlighted some features that are due to specific changes in tissues and vascular disorders associated with this disease. A characteristic color of the epithelium for patients with diabetes mellitus can be noted as a paler or yellow tint against the background of increased dryness of the mucous membranes. Increased vascular permeability against the background of macroangiopathy was manifested by changes in the vascular network of the cervix, hyperplasia, atrophic changes in the structure of the epithelium and dysplasia of the cervix.

The novelty of the study: the indicator of the risk of developing diabetes mellitus in women are symptoms of diabetic vulvitis and characteristic changes in the epithelial layer of the cervix and vascular pattern on the colposcopic picture.

Practical application of the study: cervical diseases are frequently associated with disruptions in the vaginal microbiocenosis, highlighting the importance of conducting a thorough examination of women with this condition. Such an approach is crucial for optimizing treatment strategies and enhancing the overall outcomes of the disease.

Keywords: colposcopic picture, dysplasia, diabetic vulvitis

Гульнара Ж. Сахипова¹, Сауле Ж. Ахметова¹,
Клара К. Кангузиева², Карылгаш А. Ахметова²¹ НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М.Оспанова»,
г. Актобе, Республика Казахстан² Государственное коммунальное предприятие «Областное патологоанатомическое бюро»,
г. Актобе, Республика Казахстан

ОСОБЕННОСТИ КОЛЬПОСКОПИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Введение. Сахарный диабет предрасполагает людей к бактериальным и грибковым инфекциям, в том числе вызываемым видами *Candida*. По данным исследователей частота выявления вульвовагинального кандидоза выше у больных сахарным диабетом, чем при других заболеваниях [13,14]. Кроме того, хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз может быть маркером сахарного диабета [15, 6]. К генитальным грибковым инфекциям предрасполагают и такие факторы, как антибиотикотерапия, прием кортикостероидов и других иммунодепрессантов, атопический дерматит. Сахарный диабет относится к заболеваниям, затрагивающим несколько систем организма, и оказывает значительное влияние на урогенитальную систему женщин. Однако этот аспект остается недостаточно исследованным в мировой научной литературе, и в имеющихся источниках отсутствуют данные о частоте и особенностях патологий шейки матки.

Цель исследования: изучить особенности кольпоскопической картины у женщин с сахарным диабетом

Методы: нами обследовано 200 женщин в возрасте от 30 до 70 лет, состоящих на учете по заболеванию сахарным диабетом с жалобами на обильные выделения из половых путей, зуд влагалища и наружных половых органов. Всем

женщинам проведено комплексное диагностическое обследование, включавшее оценку жалоб и соматического статуса, углубленный сбор анамнеза, гинекологический осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное обследование, кольпоскопическое исследование, микроскопическое или бактериоскопическое и цитологическое исследования мазков из влагалища и шейки матки.

Результаты: для всех пациентов с сахарным диабетом характерными жалобами были выделения из половых путей, молочные или творожистые, сопровождающиеся зудом наружных половых органов и влагалища. Гинекологический осмотр показал симптомы острого воспалительного процесса у каждой третьей пациентки: резкая гиперемия и отечность слизистой наружных половых органов, преддверия влагалища, сопровождающаяся обильными творожистыми выделениями, зудом наружных половых органов и влагалища, жжением при мочеиспускании, диспареурия. Частота атипической кольпоскопической картины составила 83%, причем имела прямую корреляционную связь со стажем сахарного диабета. Бактериологическое исследование выявило у каждой второй женщины ключевые клетки, у 43% пациентов подтвердился кандидозный кольпит и у 7% наличие смешанной флоры. Микроскопическое исследование влагалищных мазков, окрашенных по Романовскому-Гимзе дало следующие результаты: лейкоциты были единичными в препарате (3,4%), менее 10 в поле зрения (50,5%) и 10-20 (20,2%), эпителиальные клетки в умеренном (11,2%) и большом (48,3%) количествах. кольпоскопические исследования женщин с сахарным диабетом выделило некоторые особенности, которые обусловлены специфическими изменениями в тканях и сосудистыми нарушениями, связанными с этим заболеванием. Характерным цветом эпителия для больных сахарным диабетом можно отметить более бледный или желтый оттенок на фоне повышенной сухости слизистых оболочек. Увеличенная проницаемость сосудов на фоне макроангиопатии проявлялась изменениями в сосудистой сети шейки матки, гиперплазией, атрофическими изменениями структуры эпителия и дисплазией шейки матки.

Новизна исследования: индикатором риска развития сахарного диабета у женщин являются симптомы в диабетического вульвита и характерные изменения в эпителиальном слое шейки матки и сосудистого рисунка на кольпоскопической картине.

Практическое применение исследования: патологии шейки матки часто сопровождаются нарушениями микробиотоза влагалища, что подчеркивает важность комплексного обследования женщин с этой проблемой. Такой подход необходим для оптимизации методов лечения и повышения эффективности терапии.

Ключевые слова: кольпоскопическая картина, дисплазия, диабетический вульвит

Гульнара Ж. Сахипова¹, Сауле Ж. Ахметова¹, Клара К. Кангужиева², Карылгаш А. Ахметова²

¹ «М.Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ,

Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы.

² «Облыстық патологиялық бюро» мемлекеттік коммуналдық қазыналық кәсіпорны, Ақтөбе қаласы, Қазақстан Республикасы

ҚАНТ ДИАБЕТИМЕН АУЫРАТЫН ӘЙЕЛДЕРДЕГІ КОЛЬПОСКОПИЯЛЫҚ СУРЕТТІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Кіріспе: Қант диабеті адамдарды бактериялық және саңырауқұлақ инфекцияларына, соның ішінде Candida түрлерінен туындаған инфекцияларға бейім етеді. Зерттеушілердің пікірінше, қант диабетімен ауыратын науқастарда вульвовагинальды кандидозды анықтау жиілігі басқа ауруларға қарағанда жоғары [13,14]. Сонымен қатар, созылмалы қайталанатын вульвовагинальды кандидоз қант диабетінің маркері болуы мүмкін [15,6]. Антибиотикалық терапия, кортикостероидтарды және басқа иммуносупрессанттарды қолдану және атопиялық дерматит сияқты факторлар да жыныс мүшелерінің саңырауқұлақ инфекцияларына бейім. Қант диабеті – әйелдің несеп-жыныс жүйесіне әсер ететін көпжүйелі ауру. Дегенмен, әлем әдебиетінде бұл мәселеге аз көңіл бөлінді. Қолда бар әдебиеттерде жатыр мойны патологиясының таралуы мен құрылымы туралы деректерді таппадық.

Зерттеудің мақсаты: қант диабетімен ауыратын әйелдердегі кольпоскопиялық суреттің ерекшеліктерін зерттеу.

Әдіс-тәсілдері: Қант диабеті бойынша есепте тұрған 30 жастан 70 жасқа дейінгі 200 әйел жыныс жолдарынан көп мөлшерде бөлінулерге, қынаптың және сыртқы жыныс мүшелерінің қышуына шағымданып қаралды. Барлық әйелдер кешенді диагностикалық тексеруден өтті, оған шағымдар мен соматикалық жағдайды бағалау, тереңдетілген ауру тарихы, жатыр мойнын гинекологиялық тексеру, бимануальды тексеру, кольпоскопиялық зерттеу, микроскопиялық немесе бактериоскопиялық және цитологиялық зерттеу жүргізілді. қынаптан және жатыр мойнынан жағындылар.

Нәтижелер: қант диабетімен ауыратын барлық науқастарға тән шағымдары сыртқы жыныс мүшелерінің және қынаптың қышуымен жүретін жыныс жолдарынан сүтті немесе сүзілген бөлініс болды. Гинекологиялық тексеру әрбір үшінші науқаста жедел қабыну процесінің белгілерін көрсетті: қатты гиперемия және сыртқы жыныс мүшелерінің шырышты қабығының, қынап вестибулының ісінуі, көп мөлшерде ұйыған бөліністермен, сыртқы жыныс мүшелерінің және қынаптың қышуы, күйдіру. зәр шығару, диспареурия. Атипті кольпоскопиялық суреттің жиілігі 83% құрады және қант диабетінің ұзақтығымен тікелей байланыста болды. Бактериологиялық зерттеу әрбір екінші әйелде негізгі жасушаларды анықтады, кандидозды колпит пациенттердің 43% -ында және аралас флораның болуы 7% -да расталды. Романовский-Гимса бойынша боялған қынаптық жағындыларды микроскопиялық зерттеу келесі нәтижелерді берді: лейкоциттер препаратта жалғыз (3,4%), көру аймағында 10-нан аз (50,5%) және 10-20 (20,2%), эпителий жасушалары. орташа (11,2%) және үлкен (48,3%) мөлшерде. Қант диабетімен ауыратын әйелдердің колпоскопиялық зерттеулері осы аурумен байланысты тіндердің ерекше өзгерістері мен қан тамырларының бұзылуынан туындаған кейбір ерекшеліктерді анықтады. Қант диабетімен ауыратын науқастар үшін эпителийдің тән түсі шырышты қабықтың құрғауының жоғарылауы аясында бозғылт немесе сарғыш реңк ретінде атап өтуге болады. Макроангиопатия фонында тамырлардың өткізгіштігінің жоғарылауы жатыр мойнының

тамырлы желісінің өзгеруімен, гиперплазиямен, эпителий құрылымындағы атрофиялық өзгерістермен және жатыр мойны дисплазиясымен көрінді. **Зерттеудің жаңалығы:** әйелдерде қант диабетінің даму қаупінің көрсеткіштері диабеттік вульвит белгілері және кольпоскопиялық суретте жатыр мойнының эпителий қабатындағы және тамырлық үлгідегі сипаттамалық өзгерістер болып табылады. **Зерттеудің практикалық қолданылуы:** жатыр мойны аурулары көп жағдайда вагинальды микробиоценоздың бұзылуымен бірге жүреді, бұл емдеу әдістерін оңтайландыру және аурудың нәтижелерін жақсарту үшін осы патологиясы бар әйелдерді кешенді тексеру қажеттілігін талап етеді.

Түйінді сөздер: кольпоскопиялық сурет, дисплазия, диабеттік вульвит

Keywords: colposcopic picture, dysplasia, diabetic vulvitis

Introduction: according to the definition of the World Health Organization (WHO), diabetes mellitus is a non-infectious widespread disease characterized by the development of poor insulin efficiency or the pancreas does not produce enough insulin [4]. Currently, there are more than 400 million adults in the world suffering from diabetes. If in 2000 the number of cases was 10,742 patients, then as of April 1, 2024, this figure increased 45 times and amounted to 496,210 people. According to forecasts, the number will increase by over 800 thousand by 2030 [14]. The main factors in the growth of the disease include failure to adhere to healthy lifestyle principles, genetic factors and lack of primary diagnostics. This is just one example of the global trend of an increase in the number of patients with diabetes by 2.5 times in 10 years. Diabetes mellitus predisposes people to bacterial and fungal infections, including those caused by *Candida* species. According to researchers, the incidence of vulvovaginal candidiasis is higher in patients with diabetes than in other diseases [13,14]. In addition, chronic recurrent VVC can be a marker of diabetes mellitus [15,6]. Various factors, including antibiotic therapy, corticosteroids, other immunosuppressive medications, and atopic dermatitis, can increase the risk of genital fungal infections. Diabetes mellitus is a multisystem disorder that impacts the urogenital health of women. However, this topic has not received significant attention in the global literature. Our search did not yield any information regarding the prevalence and characteristics of cervical pathology in the existing sources.

Objective of the study: to investigate the characteristics of the colposcopic findings in women with diabetes mellitus

Materials and methods of the study: a total of 200 women, aged between 30 and 70 years, who had been diagnosed with diabetes mellitus and reported symptoms such as profuse vaginal discharge and itching in the vaginal and external genital areas, were examined. These women underwent a thorough diagnostic workup, which included an evaluation of their symptoms and overall health, a detailed collection of medical history, a gynecological examination of the cervix using speculums, bimanual palpation, colposcopy, and microscopic, bacterioscopic, as well as cytological testing of vaginal and cervical smears.

When collecting the anamnesis of the disease, attention was paid to the duration, nature and relationship of increased complaints with blood sugar levels. When collecting the anamnesis of life, attention was paid to the duration of diabetes mellitus, the type of diabetes, medication intake, and concomitant diseases. Gynecological examination of the cervix with speculums and bimanual examination were performed in a standard manner to detect pathology of the cervix, uterus and uterine appendages, as well as to collect material for bacteriological and cytological examination. If whitish-gray or gray non-inflammatory discharge was detected on the vaginal walls, an amine test was performed by applying a 10% potassium hydroxide solution to a glass slide with vaginal discharge. The presence of a characteristic fishy odor confirmed bacterial vaginosis in a woman and was considered a positive amine test. Determination of the vaginal pH was performed using test strips. A vaginal pH variation within 3.8–4.5 was taken as the absence of pathological growth of facultative flora. If the pH increased to more than 4.5, it was assessed as an alkaline environment, which confirmed the presence of vaginal dysbiosis [6]. These criteria were the diagnostic criteria for bacterial vaginosis (Amsel criteria). Currently, the diagnosis of BV is based on the Amsel criteria [8] and the Nugent et al. score [24,20]. Subsequent studies [17] have shown that the accuracy of these criteria can be increased by taking into account vaginal pH ≥ 4.7 and verifying $>20\%$ of clue cells. According to the literature, bacterial vaginosis can play a significant role in the development of chronic cervicitis, cervical ectopy, and cervical intraepithelial neoplasia [12,3].

The colposcopic examination was performed using a portable EDANC3A device. Data were interpreted using the standard method in accordance with the International Classification of Colposcopic Terms, which was adopted at the VII World Congress on Colposcopy in Rome in 1990 and updated by the International Association for Cervical Pathology and Colposcopy in 2003 in Barcelona. The analysis of colposcopic images from the study groups did not reveal any statistically significant differences ($\chi^2 = 1.472$; $p = 0.943$). Following exposure of the cervix using mirrors and removal of mucus from its surface, a focused examination was conducted under illumination with magnifications ranging from 8 to 40 times. Initially, a standard colposcopy was performed, which involved examining the cervix at a magnification of 8 to 40 times without any additional tests. Subsequently, an extended colposcopy was carried out, during which the cervical epithelium was treated with a 5% acetic acid solution for 30 seconds to enhance the distinction between the stratified squamous epithelium and the cylindrical epithelium; the latter turns white upon exposure to the acetic acid, indicating a positive reaction. After evaluating the results of the acetic acid test, the Schiller test was performed. In this test, the stratified squamous epithelium becomes completely stained brown due to the absorption of iodine by glycogen, while the cylindrical epithelium does not absorb iodine, appearing as a white spot. The material for microscopic examination of the degree of purity of the vagina was collected with a special spatula from the posterolateral vaginal fornix with subsequent application to a glass slide. To ensure the informativeness of the result, material was not collected from patients during menstruation, after sexual intercourse, after using vaginal suppositories or tampons the day before. For microscopy, smears were air-dried, fixed physically by taking the slide with tweezers by the edges with the material facing down and passing it over the upper part of the burner flame several times. Then, the smear was stained using the standard Gram method. We present the microscopic characteristics of the vaginal biocenosis according to the classification of Kira E.F.:

- normocenosis - single leukocytes, presence of Doderlein rods, absence of gram-negative microflora, spores, mycelium, pseudohyphae, presence of single leukocytes and single "pure" epithelial cells according to the phase of the menstrual cycle.

- intermediate type: insignificant amount of Doderlein rods, gram-positive cocci, gram-negative rods, leukocytes, monocytes, macrophages, epithelial cells.
- vaginal dysbiosis was characterized by single or absence of Doderlein rods, abundant polymorphic gram-negative and gram-positive rod and coccal microflora; presence of "key" cells. A large number of leukocytes or their absence.

The material for cytological examination was obtained separately from the exocervix and endocervix with an Ayre spatula. Before taking the smear, the patients were questioned about the time of their last sexual intercourse, treatment for genital infections, ultrasound examination, and the last day of menstruation, since all of the above were contraindications for taking a smear for oncocytology in the case of conducting studies the day before. In the remaining patients, after exposing the cervix on the speculums and removing discharge from the genital tract with a cotton swab, the wide part of the Ayre spatula was used at a right angle by lightly scraping to collect cellular material from the vaginal part of the cervix. The narrow part of the Ayre spatula was used to collect material from the endocervix by inserting it to a depth of 3 cm and then rotating it 360 degrees. The obtained materials were applied in a thin layer to a dry, degreased glass slide, initially divided into 2 parts, followed by marking the areas for taking smears. After receiving the material, the scrapings were fixed in air using the dry fixation method, then fixed with methyl alcohol for 5 minutes, followed by staining according to Romanovsky-Giemsa. After staining, they were washed with distilled water, dried and examined by immersion.

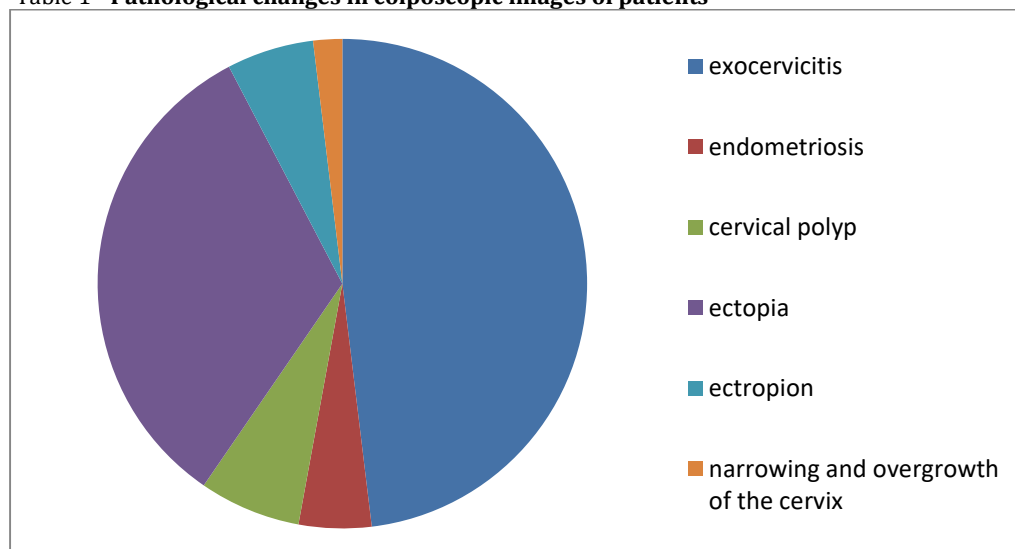
The smear results were interpreted according to the Bethesda classification: within normal limits (NILM), with reactive changes such as inflammation or atrophy, pathological changes in the epithelium - ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance), precancerous changes LSIL (CIN I), HSIL (CIN I-II), AGC (atypical glandular cells) and cancer: squamous cell carcinoma, glandular cancer, endometrial cancer [23].

The results of the study and their discussion: for all patients with diabetes mellitus, characteristic complaints were discharge from the genital tract, milky or cheesy, accompanied by itching of the external genitalia and vagina. Discharge from the genital tract was accompanied throughout the entire period of diabetes mellitus, was chronic with frequent exacerbations. Itching of the external genitalia and vagina appeared during the period of increased blood sugar, which was recorded by patients independently at home with a glucometer.

Gynecological examination showed symptoms of an acute inflammatory process in every third patient: severe hyperemia and swelling of the mucous membrane of the external genitalia, vestibule of the vagina, accompanied by abundant cheesy discharge, itching of the external genitalia and vagina, burning during urination, dyspareuria. By age category, this group included women in menopause and postmenopause. In 25% of women, mainly of reproductive age, symptoms of a chronic inflammatory process were noted: vaginal hyperemia with milky discharge, slight vaginal itching. During the examination on the mirrors on the cervix pathological changes were noted, ranging from widespread colpitis, in 30.1% of women, to ulcerative-necrotic changes, in 10% of women. Against the background of glucosuria, the cells of the vaginal epithelium undergo changes, against which the external genitals become more sensitive to the adhesion and growth of microorganisms, most often yeast-like. A significant increase in the level of sugar in the blood of patients due to similar control of the patients themselves led to an increase in the sugar content in the urine and on the skin, which also contributed to the favorable spread of fungi and bacteria.

The frequency of atypical colposcopic picture was 83%, and had a direct correlation with the duration of diabetes mellitus [9,11]. As a result of the colposcopic examination, the following pathologies were detected in 166 (83%) women: exocervicitis in 50 (30.1%) (Fig. 1), endometriosis of the cervix in 5 (3.0%), cervical polyp in 7 (4.2%) (Fig. 2), ectopia in 34 (20.5%), old ruptures and scars of the cervix in 6 (3.6%) (Fig. 1), narrowing and atresia of the cervix in 2 (1.2%), cervicitis caused by herpes and fungal infection in 45 (27.1%), leukoplakia in 17 (10.2%) women (Table 1).

Table 1 - Pathological changes in colposcopic images of patients



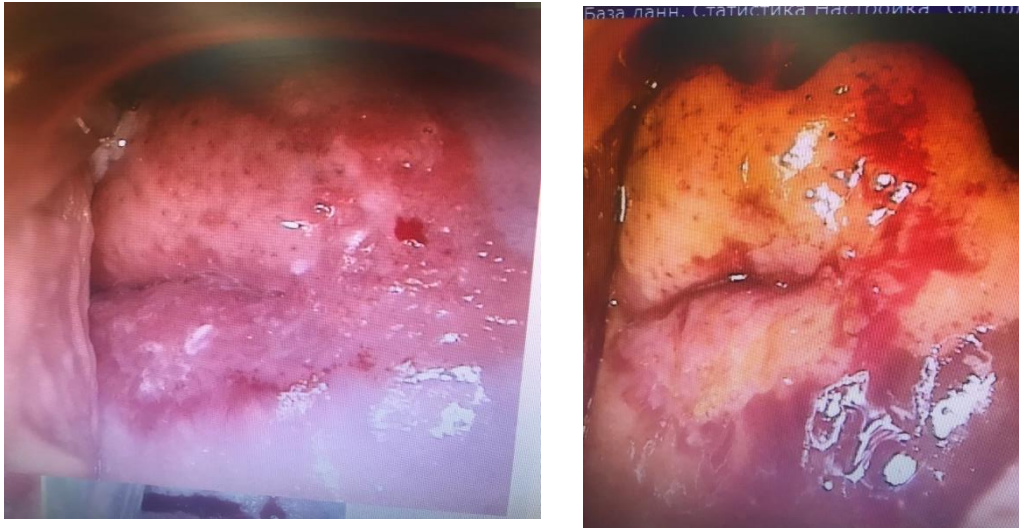


Figure 1 - Ectropion, exocervicitis

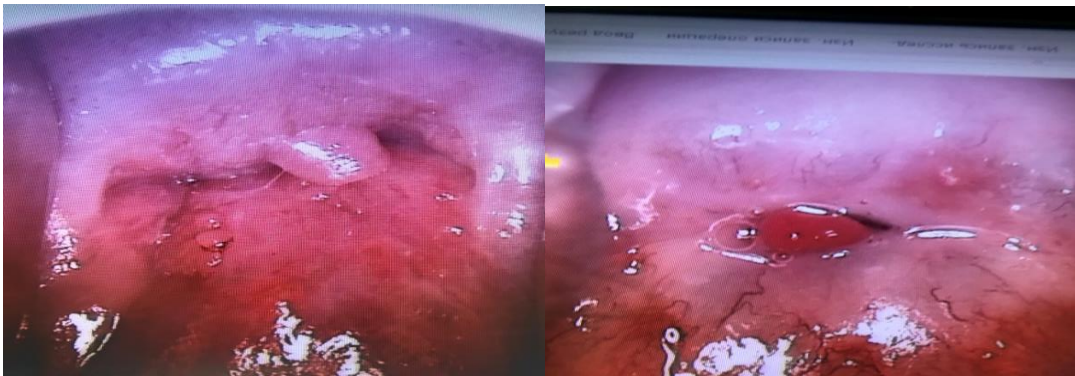


Figure 2 - Cervical polyp

Atypical transformation zone was represented in 60% by acetowhite epithelium with clear contours, which indicates a violation of the cellular structure associated with dysplasia or inflammation, as well as a positive Schiller test, of which 50% were mosaic, 30% were punctuation, 20% were with punctuation and mosaic (Figure 3), leukoplakia, thinning or atrophy of the epithelium (Figure4).



Figure 3 - Mosaic and punctuation

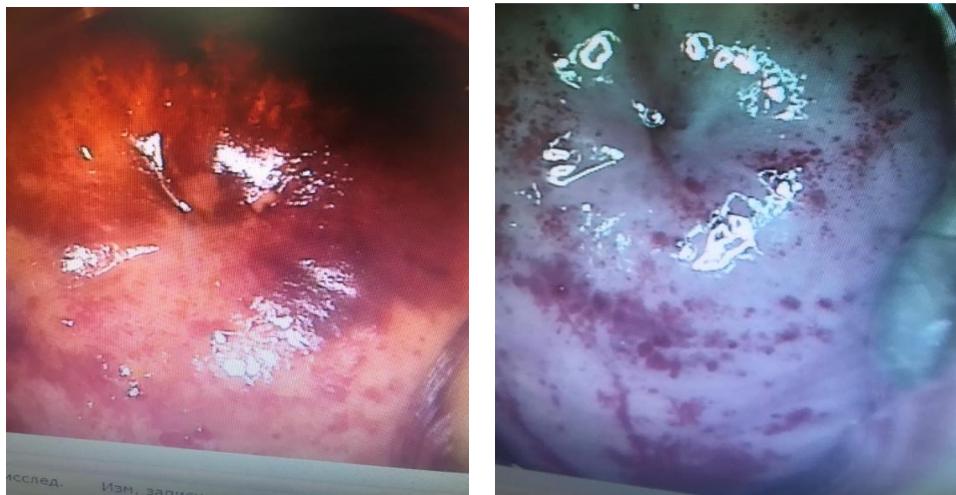


Figure 4 - Atrophic colpitis

These changes are associated with impaired microcirculation and a tendency to microangiopathy, inflammatory processes and changes in hormonal levels, which can lead to an increased risk of infections and dysplasia. [10.5] White areas of keratinized epithelium may be a sign of dysplasia or chronic inflammation. Dark brown, homogeneous staining of the cervix in the Schiller test and a normal colposcopic picture allowed us to classify 34 (17%) women as practically healthy. Bacteriological examination revealed clue cells in every second woman, candidal colpitis was confirmed in 43% of patients and mixed flora was present in 7%. High glucose levels create favorable conditions for the growth of *Candida*, which leads to a change in the bacterial composition of the vagina with a predominance of anaerobic microorganisms and a decrease in protective lactobacilli. Suppression of the immune system against the background of diabetes mellitus reduced the body's ability to fight infections [20].

Microscopic examination of vaginal smears stained with Romanovsky-Giemsa yielded the following results: leukocytes were single in the preparation (3.4%), less than 10 in the field of vision (50.5%) and 10-20 (20.2%), epithelial cells in moderate (11.2%) and large (48.3%) quantities. Bacterial vaginosis "key" cells were found in 55.5% of the smears examined. The assessment of microbial counts showed a moderate presence in 3.9% of cases, a large presence in 14.0%, and a massive presence in 52.8% of the samples. Notably, bacterioscopic examination did not reveal any pathogens associated with specific infections. In the qualitative analysis of the microflora, lactobacilli were either absent or present in minimal amounts, while gram-negative rods dominated in 52.8% of the specimens. Additionally, coccal microflora was the most common morphotype, appearing in 32.6% of cases. Furthermore, fungi of the genus *Candida* were observed in their budding form—an intermediate growth stage—in 20.2% of the smears.

Bacteriological examination of materials from the posterior vaginal fornix and cervical canal in women with cervical pathology showed an increase in opportunistic flora in crops above the permissible (above 103 CFU / ml) values: staphylococci (13.3%), enterobacteria (12.1%), yeast-like fungi of the genus *Candida* (17.8%), peptococci (15.6%), streptococci (27.8%). Lactobacilli were sown in a borderline concentration (106-105 CFU / ml) in 53.3% of crops. In women from the group of practically healthy women, the microflora of the cervical canal and vagina was represented mainly by lactobacilli. Opportunistic microorganisms in the maximum permissible concentration (102-103 CFU/ml) were isolated much less frequently in these groups. As observed, a reduction in lactobacilli levels in cases of bacterial vaginosis compromises the natural protective barrier, resulting in an increased pH. This change, in turn, promotes the proliferation of anaerobic opportunistic flora. Disruption of the normal microbial balance within the vagina further facilitates the activation of viral and other urogenital infections, which may remain latent in the epithelial lining of the genital tract. Such conditions can foster the development and progression of cervical pathology.

In smears from the cervical canal against the background of inflammation, cylindrical epithelial cells are visible, located in small groups, in the form of stripes, honeycomb-like structures. The cells are elongated, the nuclei are located eccentrically. The cells are located in the form of syncytium-like loose clusters. Light oval nuclei with a thickened membrane, clear boundaries. The nucleoli are small, of the same size and shape, clearly expressed. The cytoplasm is abundant, delicate, slightly vacuolated. Proliferation of glandular epithelium without atypia. Squamous metaplasia without atypia (Fig. 5). Immature and mature metaplastic cells "spider" cells, as well as mature metaplastic cells resembling parabasal cells. The shape is round, the nuclei are round, oval, the perinuclear zone is clear. "Goblet-shaped" cells may be encountered, the cytoplasm of which is stretched with mucus; sometimes granules of secretion are found in the cells.

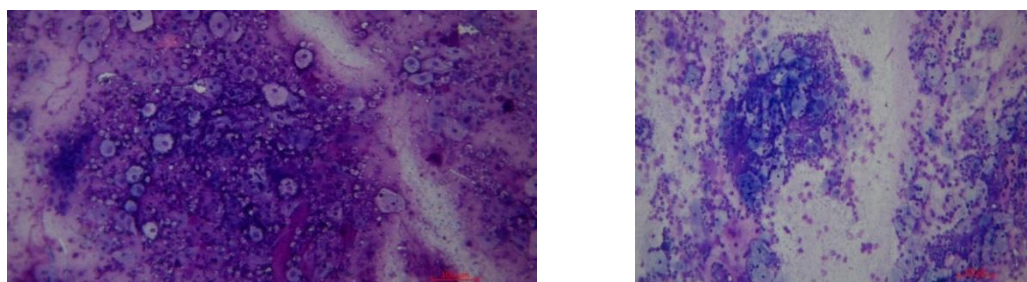


Figure 5 - Against the background of inflammation, squamous cell metaplasia without atypia

The cytological examination of smears revealed 42% atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS), 10% leukoplakia and 48% cervical intraepithelial neoplasia 1 (CIN 1). Signs of inflammation in the smear, such as the presence of a large number of leukocytes and changes in epithelial cells (vacuolization, karyopyknosis), are often found in women with diabetes. Cytological examination of cervical smears showed type II smear according to the Papanicolaou classification system (inflammatory smear type) in 70.8% of women. The remaining women, who made up the group of practically healthy women, had type I smear. The pH value in the range of 4.5–6 was detected in 72.2%, pH>6 – in 27.8% of women with cervical pathology, which indicates excessive activation of opportunistic flora against the background of fading of the protective function and a decrease in the number of lactobacilli.

Inflammatory atypia of the glandular epithelium is characterized by a significant increase in both cell and nuclear counts, with the nuclei often displaying one or two enlarged nucleoli and a multitude of chromocenters. Multinucleated cells and "naked" nuclei of destroyed erythrocyte cells, grade 1 dysplasia, may be encountered (Fig. 6). Inflammatory changes in scraping from the cervix. Among the inflammatory elements are squamous epithelial cells with enlarged nuclei. Due to degenerative changes in some cells, it is not possible to confidently judge the process (inflammatory atypia, dysplasia with concomitant inflammation). In some brains, reparative changes are visible, characteristically large cells with enlarged nuclei. Nucleoli may be single or multiple, varying in size and shape. The chromatin is finely granular, with infrequent accumulation, and the nuclei have clear or slightly altered contours. Stromal elements are mainly dispersed. The cells are located in the form of syncytium-like loose clusters. Light oval nuclei with a thickened membrane, clear boundaries. Nucleoli are small, of the same size and shape, clearly expressed. The cytoplasm is abundant, delicate, slightly vacuolated.

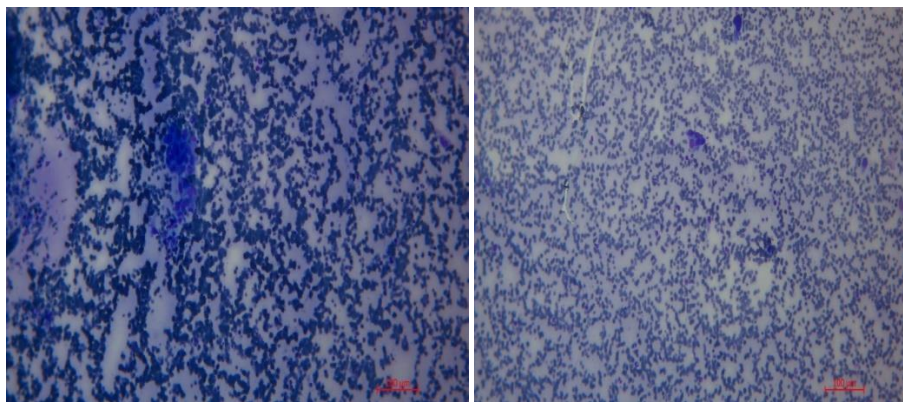


Figure 6 - Against the background of inflammation and erythrocytes, inflammatory atypia, dysplasia 1.

Histologically, pieces of altered tissue of the cervix were taken, staining was performed with Hematoxylin Eosin.

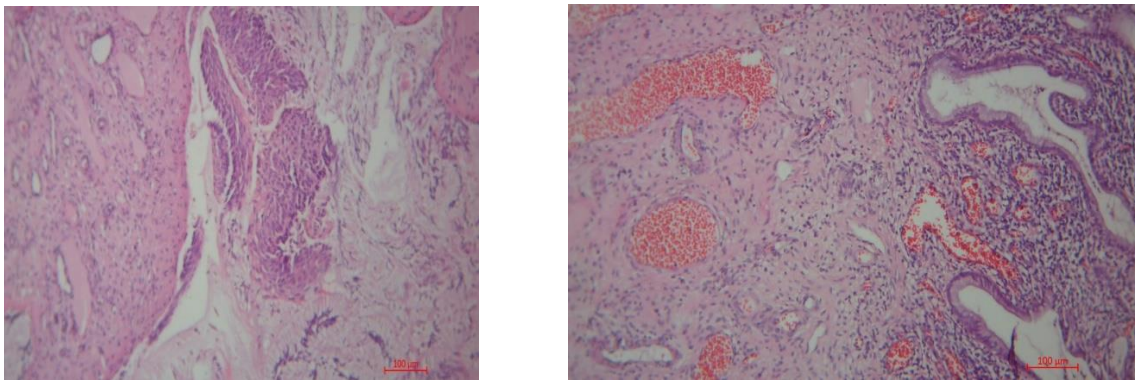


Figure 7 - Glandular hyperplasia of the cervix. Against the background of leukocyte infiltration, focal thickenings of the mucous membrane of the cervical canal are visible, the glands are dilated, of various shapes and sizes with endocervical-type epithelium

Small glandular and tubular structures are lined with flattened epithelium featuring eosinophilic cytoplasm. The lumen of these glands contains mucous secretion, while cystically dilated glands exhibit an admixture of leukocytes. Foci of hemorrhage (Figure 8).

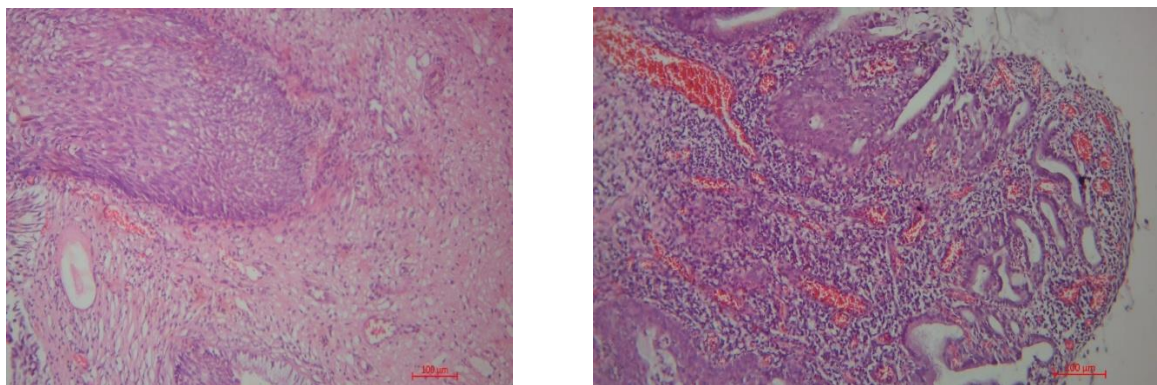


Figure 8 - **Microglandular hyperplasia. Small glandular structures with eosinophilic cytoplasm are noted, and there is mucous secretion in the lumen of the glands**

In some areas, there are papillary-type structures with covering epithelium without signs of proliferation and scanty cytoplasm, proliferation of reserve cells and squamous cell metaplasia. The stroma is edematous, with multiple vessels and infiltration by leukocytes, lymphocytes and plasma cells [12,16]. High glucose levels promote cancer cell invasion and metastasis by stimulating epithelial-mesenchymal transition. Increased expression of vascular endothelial growth factor can be induced by hyperglycemia, which is associated with vascular invasion, metastasis and tumor invasiveness [1]. Therefore, cervical diseases are often associated with disruptions in vaginal microbiocenosis, highlighting the necessity for comprehensive examinations of women with this condition to enhance treatment strategies and improve health outcomes.

Conclusions: Colposcopic examinations of women with diabetes mellitus revealed distinct features resulting from specific tissue changes and vascular disorders linked to the condition. A characteristic color of the epithelium for patients with diabetes mellitus can be noted as a paler or yellow tint against the background of increased dryness of the mucous membranes. Increased vascular permeability against the background of macroangiopathy was manifested by changes in the vascular network of the cervix, hyperplasia, atrophic changes in the structure of the epithelium and dysplasia of the cervix. The indicator of the risk of developing diabetes mellitus in women are symptoms of diabetic vulvitis and characteristic changes in the epithelial layer of the cervix and vascular pattern in the colposcopic picture.

REFERENCES

- 1 Anastasi E., Filardi T., Tartaglione S., Lenzi A., Angeloni A., Morano S. Association of type 2 diabetes with gynecological cancer: an introductory review // *Clin Chem Lab Med*. — 2018. — Vol. 56, No. 9. — P. 1413-1425. — doi: 10.1515/cclm-2017-0982.
- 2 Apgar B.S., Brotzman G.L., Shpitser M. *Clinical Colposcopy: Practical Guide.* — Moscow: Practical Medicine, 2014. — 384 p.
- 3 Байрамова Г.Н. Бактериальный вагиноз // Практическая гинекология / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. — М.: Медпресс-информ, 2001. — С. 189-200.
- 4 WHO. *First WHO Global Report on Diabetes*, 2016. — URL: http://www.who.int/en/ (дата обращения: 24.10.2024).
- 5 Григорян О.Р., Анциферов М.Б. *Гормонозаместительная терапия у женщин с диабетом в пери- и постменопаузе: руководство для врачей.* — М., 2001. — С. 15-16.
- 6 *Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин: клинические рекомендации* / под ред. В.Н. Прилепской и др. — М., 2013. — 50 с.
- 7 Есефидзе З.Т. Клинико-диагностические и лечебные подходы к атрофическому вагиниту в постменопаузе // *РМЖ*. — 2001. — Т. 9, № 9. — С. 370-374.
- 8 Ефимов Б.А., Тютюник В.Л. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему // *РМЖ*. — 2008. — Т. 16, № 1. — С. 18-22.
- 9 Li D.I., Li T.S. Associations between metabolic syndrome and gynecological cancer // *Obstet Gynecol Sci*. — 2020. — Vol. 63, No. 3. — P. 215-224. — doi: 10.5468/ogs.2020.63.3.215.
- 10 Li J., Wu M.F., Lu Hu, Zhang B.Z., Wang L.J., Lin C.Q. The impact of hyperglycemia on outcomes in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early-stage bulk cervical cancer // *PLOS One*. — 2016. — Vol. 11, No. 11. — e0166612. — doi: 10.1371/journal.pone.0166612.
- 11 Liang S.H., Shen Y.K., Wu J.I., Wang L.J., Wu M.F., Li J. Impact of poor preoperative glycemic control on outcomes in patients with cervical cancer who underwent radical hysterectomy // *Cancer Treatment*. — 2020. — Vol. 43, No. 1-2. — P. 10-18. — doi: 10.1159/000502911.
- 12 Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Князева Т.П. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактика ведения // *РМЖ. Мать и дитя*. — 2018. — Т. 26, № 2-1. — С. 48-53.
- 13 Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. *Кандидоз.* — М., 2000. — 472 с.
- 14 Сравнительная оценка видового состава и чувствительности к антимикотикам грибов, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста // *Современная микология в России*. — М., 2002. — С. 328-329.
- 15 Хмельницкий О.К. О кандидозе слизистых оболочек // *Архив патологии*. — 2000. — Т. 62, № 6. — С. 3-10.

- 16 Chen Yu.H., Van P.N., Chen P.N., Yan S.F., Xiao Yu.H. Molecular and cellular mechanisms of metformin use in cervical cancer // **Oncological Diseases (Basel)**. — 2021. — Vol. 13, No. 11. — P. 2545. — doi: 10.3390/cancers13112545.
- 17 Шалепо К.В., Назарова В.В., Менухова Ю.Н. и др. Оценка современных методов лабораторной диагностики бактериального вагиноза // **Журнал акушерства и женских болезней**. — 2014. — № 1. — С. 26-32.
- 18 Yaghmaei M., et al. Accuracy of Amsel's Criteria in the Diagnosis of Bacterial Vaginosis (Preliminary Report) // **The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility**. — 2009. — Vol. 12, No. 3. — P. 17-22.
- 19 Байгутанова А.Н., Каршалова Г.В., Бадалова К.А., Бахтияров А.З., Валиев Р.О., Оганесян С.А., Симакова Т.С., Шамилиа А.С. Сахарный диабет: распространенность среди населения Республики Казахстан // **Медицина и экология**. — 2022. — № 1. — С. 30-33.
- 20 Vetrano G., et al. Correlation between squamous intraepithelial lesions (SILs) and bacterial vaginosis // **Eur J Gynaecol Oncol**. — 2007. — Vol. 28, No. 4. — P. 310-312.
- 21 Доброхотова И.Ю., Боровкова Е.И., Бондаренко К.Р. Вульвовагинальный кандидоз: состояние проблемы // **Российский вестник акушера-гинеколога**. — 2017. — Т. 17, № 3. — С. 108-111.
- 22 Mhatre M., McAndrew N., Carpenter C., et al. Cervical intraepithelial neoplasia is associated with genital tract mucosal inflammation // **Sex Transm Dis**. — 2012. — Vol. 39, No. 8. — P. 591-597.
- 23 Nayar R., Wilbur D.C. The Bethesda System for reporting cervical cytology: a historical perspective // **Acta Cytologica**. — 2017. — Vol. 61, No. 4-5. — P. 359-372.
- 24 Turovskiy Y., Sutyak Noll K., Chikindas M.L. The aetiology of bacterial vaginosis // **J Appl Microbiol**. — 2011. — Vol. 110, No. 5. — P. 1105-1128.

Corresponding author:

Sakhipova Gulnara Zhetebaevna

ORCID: [0000-0002-9062-0697](https://orcid.org/0000-0002-9062-0697)

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,

Department of General Medical Practice No. 1, NJSC "Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University,"

Aktobe, Republic of Kazakhstan

Postal Address:

Republic of Kazakhstan, 0300019, Aktobe, Astana District, Maresyev Street, 68

E-mail: gulnara.7110@mail.ru

Phone: +7-702-423-58-36

Получена: 28.05.2024/ Принята: 03.10.2024/Опубликована online: 29.10.2024
УДК 616.233-022
DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.89.63.012](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.89.63.012)

Ж.С. Козганбаева¹, А.А. Кальпебаева¹, Р.Ж. Сейсебаева¹, Ж.Ж. Нургалиева, А.Д. ¹ Ахметжан
А.Е. Арыстаналиев², А.Г. ²Зайтова, А.Р. ¹ Медеулова

¹НАО Казахский национальный медицинский университет им. С. Ж. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан

²Научный центр педиатрии и детской хирургии, отделение пульмонологии, г. Алматы, Казахстан

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО БРОНХИОЛИТА У ДЕТЕЙ

Введение. Хронический облитерирующий бронхиолит (ХОБ) является полиэтиологическим заболеванием, затрагивающим мелкие дыхательные пути и характеризующимся обструкцией, особенно у детей после перенесенных вирусных инфекций.

Цель исследования. Определить этиологическую структуру ХОБ у детей и оценить эффективность лечения в стационаре.

Методы. Проведен ретроспективный анализ данных 175 госпитализированных детей в пульмонологическом отделении Научного центра педиатрии и детской хирургии г. Алматы за период с 2020 по 2022 годы. Критерии включения: диагноз ХОБ, согласно международной классификации заболеваний.

Результаты. ХОБ наиболее часто встречался у детей в возрасте от 1 до 3 лет (52,5%), с преобладанием среди мальчиков (64,5%). Основные инфекционные агенты, выявленные у детей с ХОБ, включали: *Streptococcus pneumoniae* (67,4%), *Haemophilus influenzae* (18,2%), *Staphylococcus aureus* (16,5%) и *Streptococcus spp* (16,5%).

Заключение. Основными методами лечения ХОБ у детей являются ингаляционно-глюкокортикостероидная терапия, а также применение муколитиков и антибиотиков в случае бактериальной инфекции. Полученные данные подчеркивают важность ранней диагностики и индивидуализированного подхода к лечению данного заболевания.

Ключевые слова: хронический облитерирующий бронхиолит, этиология, лечение, дети.

Ж.С. Козганбаева ¹, А.А. Кальпебаева ¹, Р.Ж. Сейсебаева ¹, Ж.Ж. ¹Нургалиева,
А.Д. Ахметжан³, А.Е. Арыстаналиев², А.Г. Зайтова ², А.Р. ¹ Медеулова

¹С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан

²Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы, «Пульмонология бөлімшесі», Алматы қ., Қазақстан

БАЛАЛАРДАҒЫ СОЗЫЛМАЛЫ ОБЛИТЕРАТИВТІ БРОНХИОЛИТТІҢ ЭТИОЛОГИЯЛЫҚ СИПАТАМАСЫ ЖӘНЕ ЕМІ

Кіріспе. Созылмалы облитеративті бронхиолит (СОБ) - ұсақ тыныс жолдарына әсер ететін полиэтиологиялық ауру, балаларда жиі кездеседі, әсіресе вирустық инфекциялардан кейін.

Зерттеу мақсаты. Балалардағы СОБ-тың этиологиялық құрылымын анықтау және стационарда емдеудің тиімділігін бағалау.

Әдістер. 2020 жылдан 2022 жылға дейін Алматы қаласындағы Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығының пульмонология бөлімшесінде 175 балаға жасалған ретроспективті талдау жүргізілді. Қосылу критерийлері: халықаралық аурулар классификациясына сәйкес СОБ диагнозы.

Нәтижелер. СОБ 1-ден 3 жасқа дейінгі балаларда (52,5%) жиі кездеседі, ұлдар арасында (64,5%) басым. СОБ-ты анықтау барысында негізгі инфекциялық агенттер: *Streptococcus pneumoniae* (67,4%), *Haemophilus influenzae* (18,2%), *Staphylococcus aureus* (16,5%) және *Streptococcus spp* (16,5%) болды.

Қорытынды. Балалардағы СОБ емдеу әдістерінің негізгісі ингаляциялық глюкокортикостероидтық терапия, сондай-ақ бактериалды инфекция кезінде муколитиктер мен антибиотиктерді қолдану болып табылады. Алынған деректер ерте диагноз қою мен жеке көзқараспен емдеудің маңыздылығын көрсетеді.

Түйінді сөздер: созылмалы облитеративті бронхиолит, этиология, емдеу, балалар.

Zh.S. Kozganbayeva¹, A.A. Kalpebayeva ¹, R.Zh. Seisebayeva¹ Zh.Zh. Nurgalieva¹,
A.D.Akhmetzhan³, A.E. Aristanliev², A.G.Zaitova², A.R.¹Medeulova

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University,

Almaty c., Kazakhstan

²Scientific center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Department of Pulmonology,

Almaty c., Kazakhstan

ETIOLOGICAL CHARACTERISTIC AND TREATMENT OF CHRONIC OBLITERATIVE BRONCHIOLITIS IN CHILDREN

Introduction. Chronic Obliterative Bronchiolitis (COB) is a polyetiological disease affecting the small airways, commonly observed in children, especially following viral infections.

Objective of the study. To determine the etiological structure of COB in children and evaluate the effectiveness of treatment in a hospital setting.

Methods. A retrospective analysis was conducted on 175 hospitalized children in the department of pulmonology at the Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery in Almaty from 2020 to 2022. Inclusion criteria: diagnosis of COB according to the International Classification of Diseases.

Results. COB was most frequently found in children aged 1 to 3 years (52.5%), predominantly in boys (64.5%). The main infectious agents identified in children with COB were: **Streptococcus pneumoniae** (67.4%), **Haemophilus influenzae** (18.2%), **Staphylococcus aureus** (16.5%), and **Streptococcus spp** (16.5%).

Conclusion. The primary treatment methods for COB in children include inhaled glucocorticoid therapy, as well as the use of mucolytics and antibiotics in the case of bacterial infection. The obtained data emphasize the importance of early diagnosis and individualized treatment approaches.

Keywords: chronic obliterative bronchiolitis, etiology, treatment, children.

Введение. Хронический облитерирующий бронхиолит (ХОБ) – полиэтиологическое хроническое заболевание мелких дыхательных путей [1]. Структура бронхолегочных заболеваний составляет от 4% до 6% [2]. По данным зарубежных исследователей, в Англии и США от 10 до 20% детей в первый год жизни страдают острым бронхиолитом. Примерно у 1% из них развивается ХОБ [3]. Дети с ХОБ составляют 1,2-1,3% пациентов с респираторными заболеваниями [4]. ХОБ – необычная и тяжелая форма хронического обструктивного заболевания легких у детей, возникающая в результате поражения нижних дыхательных путей [5]. Однако во многих частях мира ХОБ чаще всего наблюдается у детей после тяжелых вирусных инфекций нижних дыхательных путей. Терапевтическая тактика при хроническом бронхиолите у детей неоднозначна. Основным направлением на начальном этапе является максимально возможное предотвращение облитерации бронхиол. В этом плане рассматриваются схемы использования системных глюкокортикостероидов (ГКС), пульс-терапия метилпреднизолона, рассчитанная на прием от нескольких дней до регулярных курсов в течение нескольких месяцев [6]. Н. Zheng и соавт. отмечают, что непрерывные курсы ингаляционных ГКС в течение года обеспечивают более выраженный прирост вентиляционных показателей, чем прерывистый курс [7]. Высокий риск развития бактериального воспаления на фоне измененной структуры бронхиол в ряде случаев требует назначения антибактериальных препаратов [8].

Цель исследования: определение этиологической структуры хронического облитерирующего бронхиолита у детей и оценивание эффективности лечения в условиях стационара.

Материалы и методы исследования: Проведен ретроспективный анализ $n=175$ госпитализированных детей в пульмонологическое отделение Научного центра педиатрии и детской хирургии г. Алматы за период 2020 года по 2022гг. Критерии включения в исследование: дети с диагнозом J43 (согласно основанию Международной классификации заболеваний) по МКБ. Придерживались Российских клинических рекомендаций «Облитерирующий бронхиолит у детей (2022-2023 гг)».

Средний возраст всех детей в исследовании составлял $2,79 \pm 3,91$ лет, из них: мальчиков $n=113$ (64,57%) (средний возраст $2,68 \pm 3,15$ лет), девочек $n=62$ (35,42%) (средний возраст $2,91 \pm 2,38$ лет). Возрастная группа детей была распределена по автору Н.П.Гундобин.

Этиологическая диагностика проводилась бактериологическим исследованием мокроты. Применялись статистические методы, позволяющие проверить анализируемые данные, средние значения ($M \pm m$), правильность различий между среднеарифметическими величинами оценивалась по t – критерию Стьюдента. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Статистические обработки были собраны в электронном приложении Microsoft Office Excel.

Результаты исследования и обсуждение. В результате анализа хронический облитерирующий бронхиолит чаще всего диагностировался у детей в возрасте от 1 до 3 лет, $n=92$ (52,57%), от 3 до 5 лет $n=34$ (19,42%), от 5 до 10 лет $n=29$ (16,57%), до 1 года $n=20$ (11,42%) (рисунок 1).

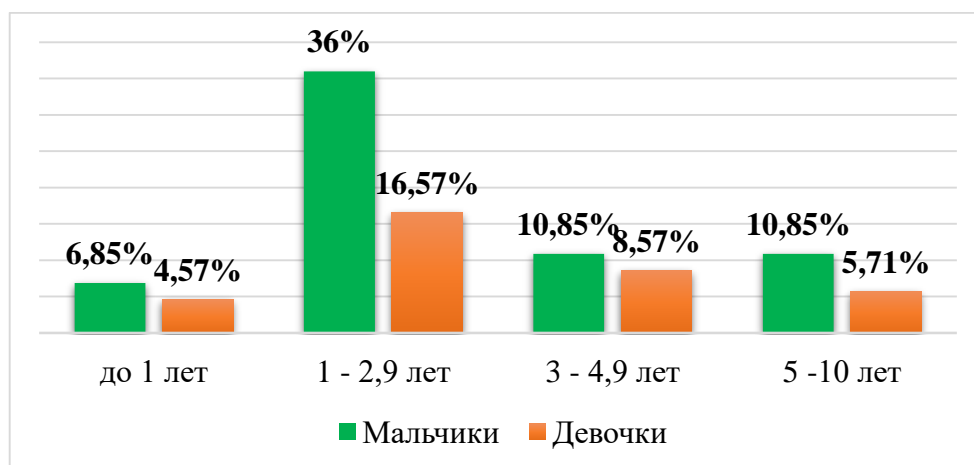


Рисунок 1– Показатели по возрастным и половым особенностям детей с ХОБ

Анализ наших исследований показал, что до 1 года мальчики – $n=12$ (6,85%), девочки – $n=8$ (4,57%), 1-2, 9 лет – мальчики – $n=63$ (36%), девочки – $n=29$ (16,57%), 3-4,9 лет – мальчики – $n=19$ (10,85%), девочки – $n=15$ (8,57%), 5-10 лет – мальчики – $n=19$ (10,85%), девочки – $n=10$ (5,71%). Количество мальчиков преобладает над девочками, разница примерно в 2 раза ($p < 0,05$). Частота встречаемости ХОБ в 2020 году составила 12%, в 2021 году – 29,14%, в 2022 году – 58,85% (рисунок 2).

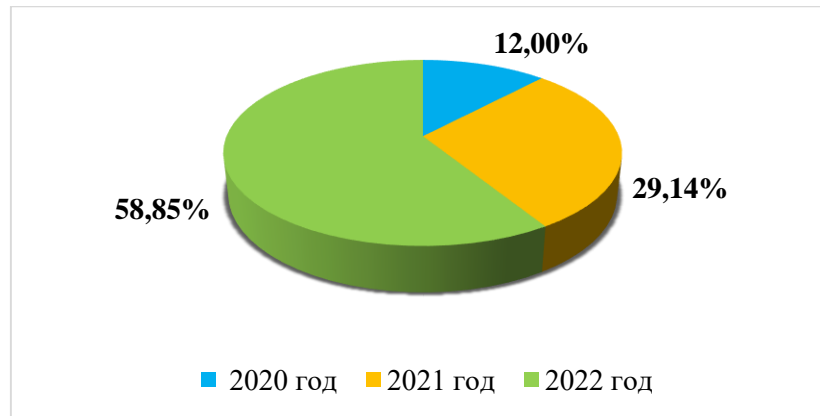


Рисунок 2 – Частота встречаемости ХОБ по годам

Наиболее частой причиной хронического облитерирующего бронхиолита у детей являются инфекции дыхательных путей, возникающие в раннем возрасте [3, 6]. Доказано, что респираторные вирусы играют основную этиологическую роль не только в стадии формирования ХОБ, но и в период обострения. Такие инфекции снижают антиоксидантную систему, усугубляющий нарушение бронхиального дренажа, подавляют местный иммунитет, вызывают бронхоспастический синдром, и способствуют прогрессированию заболевания [5].

Из бактериологического исследования у детей чаще всего выявлялись следующие инфекции: Streptococcus Pneumoniae – n=118 (67,42%), Haemophilus influenzae- n=32 (18,28%), Staphylococcus aureus – n=29 (16,57%), Streptococcus Spp- n= 29 (16,57%), Pseudomonas Aeruginosa – n=18 (10,28%), Streptococcus Anginosus – n=15 (8,57%), Streptococcus epidermidis - n=13 (7,42%), Streptococcus intermedius – n=11 (6,28%), Streptococcus Mitis – n=11 (6,28%), Staphylococcus haemolyticus – n=9 (5,14%), Enterobacter – n=6 (3,42%) (p<0,05) (рисунок 3).

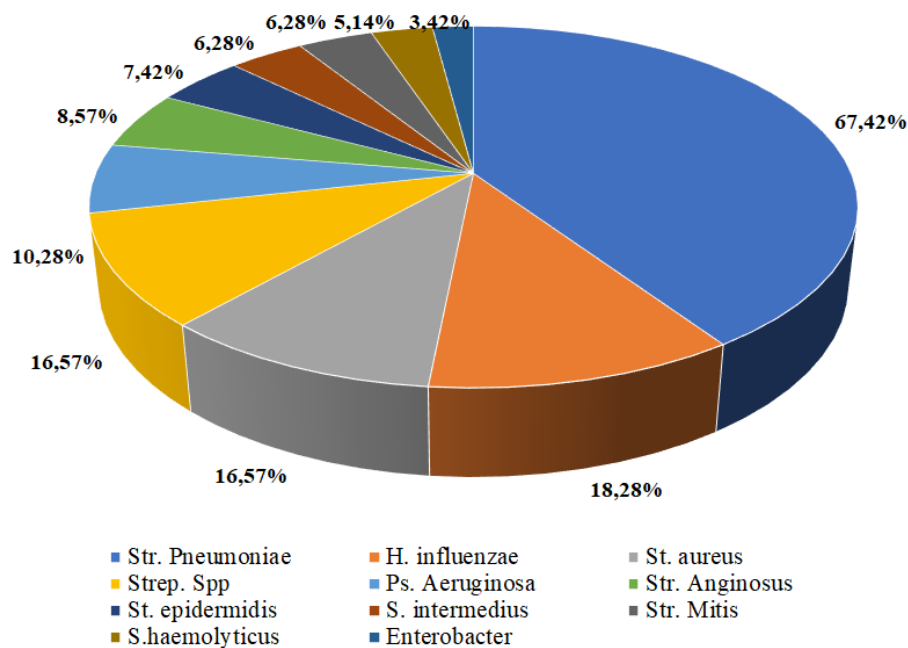


Рисунок 3 – Результат бактериологического исследования у детей

По мнению многих специалистов, применение глюкокортикостероидов у детей не дает достаточных результатов [4]. Другие исследования показали, что назначение и длительное применение глюкокортикостероидов может привести к остановке патологических изменений в легких [9].

Согласно клиническим рекомендациям РФ «Облитерирующий бронхиолит у детей» антибиотики для лечения ХОБ не рекомендованы, за исключением ситуаций, когда имеется сопутствующая бактериальная инфекция. Рекомендуется обеспечить ребенку с ХОБ адекватную гидратацию, терапия увлажненным кислородом при сатурации менее 92-94%. В дополнение к кислородной терапии, снижение физических расходов ребенка с помощью зонда или парентерального кормления, проводится противовоспалительная терапия глюкокортикостероидами (1-2 мг/кг массы тела в день), хотя никакие исследования не подтверждают их безусловную эффективность [9]. Имеются сообщения о благотворном влиянии импульсной терапии метилпреднизолоном (25-30 мг в день в течение 3 дней подряд в течение месяца) одним или несколькими курсами [12].

В лечении детей с ХОБ не рекомендуется рутинное использование ингаляций β2-агонистов короткого действия, так как в большинстве случаев ингаляционная бронхоспазмолитическая терапия не влияет на длительность бронхиолита; не рекомендуется также, использование гипертонического (3%) раствора натрия хлорида в виде

ингаляций через небулайзер, не рекомендуется использовать ИГКС при бронхиолите вследствие отсутствия доказательств их клинического эффекта [10].

У детей с обострением при воспалительных процессах применяли антибактериальную терапию. При анализе дети с ХОБ часто получали антибактериальную терапию большинством из них получали цефалоспорины (58,28%). Одним из лечений детей с ХОБ является применение ингаляционно-глюкокортикостероидной терапии – пульмикорт – 68%, преднизолон – 37,71%. А у детей n=24 (13,71%), n=130 принимали муколитики (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Основные виды симптоматической терапии, назначаемые детям

Больным с легкой формой заболевания, при отсутствии кашля и хрипов в легких ежедневный прием лекарственных средств не требуется. При наличии кашля и физикальных изменений в легких показан прием муколитиков. Наиболее доступными и эффективными являются препараты амброксола и ацетилцистеина (АЦЦ). Курс от 1 до 6 месяцев [9, 11].

Больным со среднетяжелым течением ХОБ назначают ингаляционные глюкокортикостероиды, муколитики, при необходимости — бронхолитики. К препаратам этой группы относятся флюконазол (Фликсотид), будесонид (Пульмикорт). Показанием для применения ингаляционных глюкокортикостероидов является гиперреактивность и выраженность воспалительных и обструктивных изменений в бронхах. Их назначают в средней терапевтической дозе не менее 3 месяцев с постепенным снижением дозы до минимально необходимой [10].

Для воздействия на лабильный компонент бронхиальной обструкции применяют бронхолитики. Среди них выделяют: холинолитики, β2-агонисты, метилксантины. Наилучший бронхолитический эффект достигается при применении комбинации холинолитиков с β2-агонистами, которые оказывают в этом случае взаимопотенцирующее действие. Беродуал, который является комбинацией ипратропиума бромидом с фенотеролом, хорошо себя зарекомендовал у детей, начиная с раннего возраста. Детям старше 4 лет можно использовать пролонгированный β2-агонист сальметерол [9, 10].

В комплекс назначений пациентам с тяжелым течением болезни, входят ингаляционные глюкокортикостероиды в средней терапевтической дозе в сочетании с беродуалом или пролонгированными β2-агонистами (сальметерол, формотерол). При отсутствии эффекта от проводимой в течение 6 недель назначенной терапии, следует увеличить дозу ингаляционного глюкокортикостероида [9].

Выводы:

1. Хронический облитерирующий бронхит (ХОБ) наиболее часто диагностируется у детей в возрасте от 1 до 3 лет, составляя 52,57% случаев, с преобладанием среди мальчиков, что составляет 64,55%.
2. Основными инфекционными агентами, выявленными у детей с ХОБ, являются: *Streptococcus pneumoniae* (67,42%), *Haemophilus influenzae* (18,28%), *Staphylococcus aureus* (16,57%) и *Streptococcus spp* (16,57%).
3. Основным методом лечения детей с ХОБ является ингаляционно-глюкокортикостероидная терапия, в частности, препарат Пульмикорт, который применялся в 68% случаев.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

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

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

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

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

Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Петрайкина Е.С., Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Гитинов Ш.А., Петрайкина Е.Е. Современные представления об облитерирующем бронхиолите у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. - № 99 (2). – P. 255-262;
- 2 Anas H., Kenneth R.C., Steven Z.P., Mohammad K., Kirsten M.W., Shahrukh K.H. Diagnosis and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome accessible universally // - 2019. - № 54 (3). – P. 383-392.
- 3 Barker A.F., Bergeron A., Rom W.N., Hertz M.I. Obliterative bronchiolitis // New Engl J Med. – 2014. - № 370. – P. 1820–1828.
- 4 Kavaliunaite E., Aurora P. Diagnosing and managing bronchiolitis obliterans in children // Expert Review of Respiratory Medicine. – 2019. - № 13. – P. 481–488.
- 5 Rosewich M., Zissler U.M., Kheiri T. et al., Airway inflammation in children and adolescents with bronchiolitis obliterans // Cytokine. – 2015. - № 73. – P. 156–162.
- 6 Jung J.H., Kim G.E., Min I.K. et al. Prediction of postinfectious bronchiolitis obliterans prognosis in children. Pediatr. Pulmonol. 2021;56(5):1069–1076. DOI: 10.1002/ppul.25220
- 7 Zheng H., Yu X., Chen Y. et al. Effects of inhaled corticosteroids on lung function in children with post-infectious bronchiolitis obliterans in remission. Front. Pediatr. 2022;10:827508. DOI: 10.3389/fped.2022.827508
- 8 Wang X., Liu C., Wang M. et al. Clinical features of post-infectious bronchiolitis obliterans in children undergoing long-term azithromycin treatment. Exp. Ther. Med. 2015;9(6):2379–2383. DOI: 10.3892/etm.2015.2418
- 9 Спичак Т.В. Облитерирующий бронхиолит в детском возрасте – это болезнь или синдром? // Детская Пульмонология. – 2016. – P. 125.
- 10 Ковалева Л.Ф., Бойцова Е.В., Суркова Е.А., Яковлева Н.Г. Хронический облитерирующий бронхо-лит: диагностика и пути лечения. Consilium Medicum. Том 10/№3/2008/ Болезни дыхательной системы. Клинические лекции.

REFERENCES

- 1 Petryaykina E.S., Boitsova E.V., Ovsyannikov D.Yu., Gitinov Sh.A., Petryaykina E.E. "Sovremennye predstavleniya ob oblitiruyushchem bronhiolite u detey" // *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. – 2020. - № 99 (2). – S. 255-262;
- 2 Anas H., Kenneth R.C., Steven Z.P., Mohammad K., Kirsten M.W., Shahrukh K.H. "Diagnosis and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome accessible universally" // - 2019. - № 54 (3). – S. 383-392.
- 3 Barker A.F., Bergeron A., Rom W.N., Hertz M.I. "Obliterative bronchiolitis" // *New Engl J Med*. – 2014. - № 370. – S. 1820–1828.
- 4 Kavaliunaite E., Aurora R. "Diagnosing and managing bronchiolitis obliterans in children" // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2019. - № 13. – S. 481–488.
- 5 Rosewich M., Zissler U.M., Kheiri T. et al. "Airway inflammation in children and adolescents with bronchiolitis obliterans" // *Cytokine*. – 2015. - № 73. – S. 156–162.
- 6 Jung J.H., Kim G.E., Min I.K. et al. "Prediction of postinfectious bronchiolitis obliterans prognosis in children." *Pediatr. Pulmonol*. 2021;56(5):1069–1076. DOI: 10.1002/ppul.25220.
- 7 Zheng H., Yu X., Chen Y. et al. "Effects of inhaled corticosteroids on lung function in children with post-infectious bronchiolitis obliterans in remission." *Front. Pediatr*. 2022;10:827508. DOI: 10.3389/fped.2022.827508.
- 8 Wang X., Liu C., Wang M. et al. "Clinical features of post-infectious bronchiolitis obliterans in children undergoing long-term azithromycin treatment." *Exp. Ther. Med.* 2015;9(6):2379–2383. DOI: 10.3892/etm.2015.2418.
- 9 Spichak T.V. "Obolitiruyushchiy bronhiolit v detskom vozraste – eto bolezni ili sindrom?" // *Detskaya Pul'monologiya*. – 2016. – S. 125.
- 10 Kovaleva L.F., Boitsova E.V., Surkova E.A., Yakovleva N.G. "Khronicheskiy oblitiruyushchiy bronhiolit: diagnostika i puti lecheniya." *Consilium Medicum*. Том 10/№3/2008. *Bolezni dykhatel'noy sistemy. Klinikicheskie lektsii*.

Сведения об авторах:

Сейсебаева Р.Ж. – д.м.н., заведующая кафедрой амбулаторно-поликлинической педиатрии НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им С.Д. Асфендиярова», Алматы, тел. +7712729176, email: seisebaeva_68@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9849-0981>

Нургалиева Ж.Ж. – к.м.н., профессор кафедры амбулаторно-поликлинической педиатрии НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им С.Д. Асфендиярова», Алматы, тел. +7 7014099602, email: Nurgaliyeva.z@kaznmu.kz, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0490-80000>

Ахметжан А. Д. – и.о. доцент кафедры Политики и менеджмента здравоохранения НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С. Д. Асфендиярова», Алматы, тел. 87058183318, email: akhmetzhan@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6554-4848>

Козганбаева Ж. С. – врач-интерн, НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С. Д. Асфендиярова», Алматы, тел. +77715144628, email: kozganbaeva99@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7138-6382>

Кальпебаева А. А. – врач-интерн, НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С. Д. Асфендиярова», Алматы, тел. 87080252660, email: kalpebaeva@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5306-927X>

Арыстаналиев А.Е. – врач-пульмонолог Научного центра педиатрии и детской хирургии, г.Алматы. Докторант 2 года обучения, Казахский Медицинский Университет "ВШОЗ", г.Алматы, тел. +7-778-687-7222., a.arystanaliev@mail.ru, ORCID ID: orcid.org/0009-0000-7078-7118

Зайтова А.Г. врач-пульмонолог Научного центра педиатрии и детской хирургии, г.Алматы. тел: +77772573781, email: zaitova.aliya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4585-6852>

Медеулова А.Р. PhD, завкаф отоларингологии НАО КазНМУ им Асфендиярова, зав лор отд Университетской клиники Аксай, <https://orcid.org/0000-0001-6941-4525>. +77014217765. medeulova@bk.ru

Алынды: 13.03.2024 /Қабылданды: 27.09.2024 /Онлайн жарияланды: 29.10.2024
УДК: 617.72
DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.24.42.013](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.24.42.013)

Н. Д. Темирова, М. С. Сулейменов, З. Т. Утельбаева, А. А. Бердишева, Д. Р. Төлеген
С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы. Қазақстан

КЕРАТОПЛАСТИКАДАН КЕЙІНГІ АМЕТРОПИЯНЫ ТҮЗЕТУ ТӘСІЛДЕРІ (ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ)

Түйін:

Мақсаты. Кератопластикадан кейінгі аметропияны түзетудің қолжетімді оптикалық әдістерінің артықшылықтары мен кемшіліктерін талдау.

Материалдар мен әдістер: Кератопластикадан кейінгі аметропияны (КПКА) түзету жөніндегі әдебиетті іздеу 2022 жылға дейінгі PubMed, Scopus, Elibrary дерекқорлары негізінде жүргізілді. Шолу тақырыбы бойынша, оптикалық түзетудің қолжетімді әдістерін бақылаудың көпжылдық әлемдік тәжірибесін қоса алғанда, барлығы 52 мақала іріктелді.

Нәтижелер. Қазіргі уақытта КПКА көзілдірік және жанаспалы түзетуден басқа, хирургиялық түзету әдістері кеңінен таралған. Оларға сына тәрізді (клиновидная) резекция, кератотомияның әртүрлі нұсқалары, интраокулярлық линзаларды имплантациялау, интрастромалдық қасаң қабық сегменттерді имплантациялау, сондай-ақ лазерлік түзету әдістері жатады. Пациенттің жеке клиникалық және функционалдық параметрлеріне сәйкес КПКА түзетудің оңтайлы оптикалық әдісін таңдау мәселесі өте маңызды болып қалуда. Бұл өз артықшылықтары мен кемшіліктері бар КПКА түзетудің көптеген әртүрлі әдістерінің болуына, сондай-ақ жаңа, неғұрлым жетілдірілген және тиімді әдістемелерді әзірлеу қажеттілігіне байланысты.

Қорытынды. КПКА түзетудің оң жақтары да, теріс жақтары да бар көп әдістерінің болуына байланысты және пациенттердің клиникалық-функционалдық ерекшеліктерін ескере отырып, КПКА түзетудің тиімді және қауіпсіз оптикалық әдісін жеке әзірлеу қажеттілігі туындайды. Бұдан басқа, КПКА жоғары және ассиметриялық мәндерін түзетуге қабілетті жаңа әдістерді әзірлеу қажет.

Түйінді сөздер: өтпелі кератопластика, кератопластикадан кейінгі аметропия, склералық жанаспалы линзалар, кератотомия, фемтосекундты лазер, интраокулярлы линза, қасаң қабық сегменттері, кератотопография, кератоэктазия.

Н. Д. Темирова, М. С. Сулейменов, З. Т. Утельбаева, А. А. Бердишева, Д. Р. Төлеген
С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы. Қазақстан

МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ АМЕТРОПИИ ПОСЛЕ КЕРАТОПЛАСТИКИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Резюме:

Цель. Проанализировать преимущества и недостатки доступных оптических методов коррекции аметропии после кератопластики.

Материалы и методы: Поиск литературы по коррекции посткератопластической аметропии (ПА) проводился в базах данных PubMed Scopus, Elibrary до 2022 года. Всего было отобрано 52 статьи по теме обзора, включая многолетний мировой опыт наблюдения за доступными методами оптической коррекции.

Результаты. Кроме очковой и контактной коррекции, в настоящее время большую распространенность имеют методы хирургической коррекции ПА. К ним относятся клиновидная резекция, разнообразные варианты кератотомии, имплантация интраокулярных линз, имплантация интрастромальных роговичных сегментов, а также лазерные методы коррекции. Очень важным остается вопрос выбора оптимального оптического метода коррекции ПА в соответствии с индивидуальными клиническими и функциональными параметрами пациента. Это обусловлено причинами наличия множества различных методов коррекции ПА, имеющих как свои преимущества, так и недостатки, а также необходимостью разработки новых, более совершенных и эффективных методик.

Заключение. Ввиду наличия большого количества методов коррекции ПА, имеющих как положительные, так и отрицательные стороны, возникает необходимость разработки индивидуального подбора эффективного и безопасного оптического метода коррекции ПА с учетом клинико – функциональных особенностями пациентов. Кроме того, необходимо разработать новые методы, способные корригировать высокие и ассиметричные значения ПА.

Ключевые слова: сквозная кератопластика, посткератопластическая аметропия, склеральные контактные линзы, кератотомия, фемтосекундный лазер, интраокулярная линза, роговичные сегменты, кератотопография, кератоэктазия.

N.D. Temirova, M.S. Suleimenov, Z.T. Utelbaeva, A.A. Berdisheva, D.R. Tolegen
Kazakh National Medical University named by S.D. Asfendiyarov, Almaty. Kazakhstan

METHODS OF CORRECTION OF AMETROPIA AFTER KERATOPLASTY (LITERATURE REVIEW)

Resume:

Purpose. The analysis of the advantages and disadvantages of existing optical methods for correcting postkeratoplastic ametropia (PA).

Material and methods. When studying the literature review on PA correction, a search was carried out for sources in the PubMed, Scopus, Elibrary abstract databases for the period up to 2022 inclusive. In total, 52 articles related to the topic of the review were selected, including long-term observations on the methods of optical correction of PA that are currently used worldwide.

Results. Today, in addition to spectacle and contact correction, there is a large selection of various methods of surgical correction of PA: wedge resection, various options for keratotomy, implantation of toric intraocular lenses, phakic toric lenses, refractive laser surgery – photorefractive keratectomy, laser in situ keratomileusis, ReLEx SMILE technology, and also implantation of intrastromal corneal segments. The choice of the most optimal optical method for PA correction, depending on the initial individual clinical and functional parameters of the patient, remains quite relevant today. This is due both to a large number of different methods of PA correction, each of which has its own advantages and disadvantages, which necessitates their improvement, and to the need to develop new techniques. **Conclusion.** Currently, there are a large number of various methods for correcting postkeratoplastic ametropia, each of which has its own advantages and disadvantages. It is necessary to develop a systematic approach to the personalized choice of an optical method for correcting postkeratoplastic ametropia, taking into account its effectiveness and safety, depending on the individual clinical and functional data of the patient. There is a need for the development of new methods of correction that would effectively and safely correct high values of postkeratoplastic ametropia, especially with an asymmetric type of keratotomy.

Key words: end-to-end keratoplasty, postkeratoplastic ametropia, scleral contact lenses, keratotomy, femtosecond laser, intraocular lens, corneal segments, keratotomy, keratectasia.

Өзектілігі.

Өтпелі кератопластиканы (ӨКП) және терең алдыңғы қабатты кератопластиканы (ТАҚКП) орындау әртүрлі дәрежедегі индукцияланған астигматизм жағдайларының 100% пайда болуымен тығыз байланысты. Индукцияланған астигматизмнің жоғары мәндері кератопластикадан кейінгі төмен көру өткірлігінің және пациенттің операциядан кейінгі нәтижеге қанағаттанбауының себебі болып табылады [1]. Әртүрлі авторлардың мәліметінше, 5,00 дптр және одан да көп астигматизм 15-27% пациенттерде ӨКП-дан кейін анықталады [2].

Мақсаты.

Кератопластикадан кейінгі аметропияны (КПКА) түзетудің қолданыстағы оптикалық әдістерінің артықшылықтары мен кемшіліктерін талдау.

Материалдар мен әдістер.

КПКА түзету бойынша әдебиетті шолуды зерттеу кезінде 2022 жылға дейінгі кезеңді қоса алғанда PubMed, Scopus, Elibrary реферативтік базалары бойынша дереккөздерді іздеу жүзеге асырылды. Қазіргі уақытта әлемде қолданылатын КПКА оптикалық түзету әдістері бойынша көпжылдық бақылауларды қамтитын шолу тақырыбына қатысты барлығы 52 мақала іріктеліп алынды.

Нәтижелер.

Қазіргі уақытта көзілдірік пен жанаспалы линзаларды пайдаланумен көруді түзетуден басқа, КПКА-ны түзетудің хирургиялық әдістерінің кең таңдауы бар. Бұл әдістер сына тәрізді резекцияны, кератотомияның әртүрлі нұсқаларын, торикалық интраокулярлық линзаларды орнатуды, факциялық торикалық линзаларды қолдануды, сондай-ақ фоторефракциялық кератэктомия (ФРК), лазерлік кератомилез in situ (LASIK), ReLEx SMILE (SMall Incision Lenticula Extraction) технологиясы сияқты рефракциялық лазерлік әдістерді, сондай-ақ интрастромальді қасаң қабық сегменттерді (ИҚС) имплантациялауды қамтиды [3-7].

Көзілдірікпен түзету және қатты газ өткізгіш немесе склералық жанаспалы линзаларды пайдалана отырып жанаспалы түзету КПКА түзетудің неғұрлым қолжетімді және қарапайым әдісі болып табылады, оны кератопластикадан кейін қасаң қабыққа салынған тігісті алып тастағанға дейін қолдануға болады. Алайда, бұл әдістерді қолдану пациенттің көзілдірік және жанаспалы түзетуге төзімділігімен шектеледі, әсіресе жоғары сындыру мәндері кезінде [8-11]. Бұдан басқа, пациенттерде жанаспалы түзетуді көтере алмаушылық кератопластикадан кейінгі субэпителиалды нерв өріміндегі нерв талшықтарының зақымдануынан «құрғақ көз» синдромының даму қаупімен байланысты болуы мүмкін. Бұл көз жас сұйықтықтың сапасы мен мөлшерінің бұзылуына әкеледі. Кератопластика кезінде блефаростат немесе фемтосекундты лазердің (ФСЛ) вакуумдық сақинасымен конъюнктивға жасалған механикалық қысымның әсерінен конъюнктиваның муцин бөліп шығаратын бокал тәрізді жасушалары зақымдалады. Муцин көздің беткейіне көзжасы жабындысының (пленка) адгезиясын қамтамасыз етеді [12]. Қатты газ өткізгіш немесе склералық жанаспалы линзаларды тұрақты пайдалану қасаң қабыққа оттегінің қолжетімділігін төмендетуі, гипоксия мен ацидоздың пайда болу қаупін арттыруы мүмкін. Бұл, өз кезегінде, кератопластика жасатқан пациенттерде эпителиопатия, строма ісінуі, полимеганизм және эндотелидің полиморфизмі сияқты қасаң қабықтың құрылымдық бұзылуының дамуын және жасушаларының өлім қаупін арттырады [13].

Астигматизмнің 10,0 дптр-дан жоғары мәндерін төмендету әдістерінің бірі – қасаң қабық трансплантатына сына тәрізді резекция жүргізу [14]. Алайда бұл әдістің операциядан кейінгі күтпеген нәтижелер және пациенттерде қалпына келу процесі ұзаруы сияқты өзінің кемшіліктері бар. Қасаң қабықты трансплантаттың сына тәрізді резекциясымен және қасаң қабыққа тігістерді салумен байланысты операцияның бастапқы жоғары әсері оларды алып тастағаннан кейін айтарлықтай төмендеуі мүмкін [15]. Б.Э.Малюгиннің (1994) зерттеуі қасаң қабық трансплантатына сына тәрізді резекция жүргізгеннен кейін астигматизм деңгейі орта есеппен $9,32 \pm 1,69$ -дан $2,21 \pm 0,30$ дптр дейін төмендегенін, ал операциядан кейін 71,5% пациенттерде астигматизм 3,0 дптр-дан аспағанын көрсетті [16].

Өтпелі кератопластика (ӨКП) операциясынан кейінгі астигматизмді түзетудің басқа хирургиялық әдістемесі трансплантат тігісі бойымен, трансплантаттың өзіне немесе пациенттің өз қасаң қабығының шетіне әлсірететін тіліктерді салу болып табылады. Осы әдістің нәтижесінде астигматизм көлемінің орташа төмендеуі 5,0 дптр-ден 7,0 ге дейін болды [17]. Бұл әдістің негізгі кемшіліктері микро- және макроперфорациялардың жоғары қаупі, тұрақсыз нәтижелер және функционалдық өзгерістердің төмен болжамдылығы болып табылады [18].

1980 жылы L.A. Ruiz ұсынған трапеция тәрізді кератотомия әдісі астигматизмді 11,0 дптр-ға дейін түзетуге мүмкіндік береді. Бұған қасаң қабық трансплантатының күшті ось бойымен 5 тангенциальді тіліктер және орталық оптикалық осьтің екі жағында 2 радиалды тіліктер жасау арқылы қол жеткізіледі [19]. Алайда, бұл әдістің гипер- және гипокоррекция, операция процесі кезінде микро- және макроперфорация қаупі, дұрыс емес астигматизмнің дамуы және тіліктердің васкуляризациясы сияқты кемшіліктері бар [20].

1994 жылы Б.Э.Малюгин циркулярлы-радиалдық және радиалды-секторалды-тангенциалдық техниканы қоса алғанда, трансплантатта кератотомияны модификациялау ұсынды. Циркулярлы-радиалдық кератотомия шеңберінде тіліктер орталық оптикалық аймақтың екі жағына да, трансплантаттың тыртығынан 0,5 мм-ге сыртынан күшті меридианға перпендикуляр жасалды. Содан кейін тіліктің ұшынан ұзындығы 1,0 мм-ге дейінгі қасаң қабықтың ортасына қарай радиалды тіліктер жүргізілген. Бұл процедура астигматизмнің $7,65 \pm 1,32$ -ден $1,46 \pm 0,29$ дптр-ге дейін төмендеуіне алып келді. Радиалды-секторалды-тангенциалдық кератотомия жағдайында пациенттің трансплантатына да, өзінің қасаң қабығына да қасаң қабықтың күшті меридианына 2 тангенциалдық және 2 радиалдық тілік жасалды. Операцияның нәтижесі астигматизмнің $7,46 \pm 0,98$ -ден $1,75 \pm 0,21$ дптр-ге дейін төмендеуі болды [16].

Соңғы жылдары кератотомиялық босаңсытатын тіліктерді жасау үшін әртүрлі ФСЛ жиі пайдаланылады, бұл қатаң белгіленген параметрлерді ескере отырып, осы қималарды қауіпсіз орындауға мүмкіндік береді. Бұл технологияның жалпы кемшілігі негізінен әлсіз және орташа дәрежедегі астигматизмді түзетудегі шектеу, сондай-ақ операциядан кейінгі күтпеген алыс нәтижелер және стандартты номограммалардың болмауы болып табылады [21-23].

Қазіргі уақытта операциядан кейінгі астигматизмді түзету үшін фоторефрактивті кератэктомия (ФПК), LASIK және ReLEx SMILE сияқты эксимерлазерлік процедуралар кеңінен қолданылады. ӨКП кейін LASIK өткізу туралы ақпаратты 1997 жылы алғаш рет E. Azenas және A. Maglione ұсынды [24, 25]. Бүгінгі таңда өтпелі кератопластикадан (ӨКП) кейін LASIK микрокератомды да, фемтосекундтық лазерді де қолданумен екі нұсқада орындалады: бір кезеңді және екі кезеңді [26].

LASIK операциясының бір кезеңді нұсқасы жағдайында клапанды қалыптастыру және лазерлік абляция бір процедура шеңберінде жүргізіледі. Екі кезеңді нұсқада, бірінші кезеңде клапан жасалады, содан кейін 3-6 айдан соң екінші кезеңде клапанды көтеру және лазерлік абляция орындалады. Екі кезеңді LASIK операциясын жүргізу кератотопографиялық көрсеткіштердің клапанды қалыптастырғаннан кейін 2-3 айдан кейін тұрақтануына байланысты [27]. Алайда, барлық жағдайларда да клапанды шпательмен сәтті көтеру мүмкін емес және кейде микрокератоммен немесе фемтосекундтық лазермен клапанды қайта кесуге тура келеді [28]. Қалыптастырылатын клапанның диаметрі туралы сұрақ талқылау мәні болып қалады: клапанды қасаң қабық трансплантатының шегінде қалыптастыру керек пе немесе оның өлшемдерін қасаң қабық трансплантатының диаметріне қарамастан тіннің қалыңдығы мен аметропия дәрежесіне қарай айқындаған жөн бе.

Клапан тек қана қасаң қабық трансплантат шегінде қалыптасқанда, бұл кератопластикадан кейінгі тыртыққа неғұрлым төмен механикалық әсермен жүреді. Алайда бұл әдістемені пайдалану қасаң қабық трансплантаттың диаметрімен шектеледі, ол жеткілікті үлкен болуы тиіс. Олай болмаған жағдайда оптикалық аймақтың едәуір азаюы, мезопиялық жағдайларда көру сапасының төмендеуі және рефракциялық регресс қаупінің артуы туындайды. Сондай-ақ, пациенттің көру осыне қатысты қасаң қабық трансплантаттың орталықтануы туралы мәселе маңызды [29]. Кератопластикадан кейінгі тыртықтың аймағы арқылы өтетін қасаң қабық клапанын жасау клапанның аймағындағы тыртықтың беріктігін төмендетеді және клапанның толық қалыптаспауынан бастап кератопластикадан кейінгі тыртықтың бейімсізденуіне дейін әртүрлі асқыну қаупін арттырады [30]. Бұл әдістеме кератоконус бойынша өтпелі кератопластика жасатқан пациенттер үшін ерекше қауіпті, өйткені өз қасаң қабығының жиегінде жұқа аймақтардың пайда болуы кератэктазияның екінші рет даму ықтималдығын арттырады [31].

Қасаң қабық трансплантаты шегінде клапанды қалыптастыру кезінде дәлдікті, болжамдылықты және жарақаттануды азайтуды қамтамасыз ету үшін фемтосекундтық лазер қолданылады. Алайда, оны қолдану фиброздың салдарынан тыртық және тыртықтмаңы аймағында тілікті қалыптастыру кезінде шектелген, бұл лазерлік сәуленің енуін төмендетеді [32]. Абляция кезеңінде аберрограмма немесе кератотопограмма деректері негізінде жүргізілетін дербестендірілген нұсқа ең жоғары тиімділікті көрсетті [33]. Операциядан кейінгі астигматизмді рефракциялық лазерлік түзетудің дербестендірілген тәсіліне А.Н. Каримова мен бірлескен авторлардың (2012) жұмысы елеулі үлес қосты, онда кератотопография деректері негізінде «Кераскан» бағдарламасын пайдалана отырып, дербестендірілген лазерлік абляциялау әдістемесі егжей-тегжейлі сипатталған [34].

Қасаң қабық трансплантатына жасалатын эксимерлазерлік операциялардың жалпы кемшіліктеріне мыналар кіреді: вакуумдық сақина салу кезінде тыртықтың тұрақсыздығы; клапанды қалыптастыруға байланысты асқынулар; «құрғақ көз» ятрогендік синдромы мен инфекциялық асқынулардың даму мүмкіндігі, сондай-ақ операциялардың рефракциялық регрессия қаупі. Кейбір авторлар операциядан кейін 6 айдан соң 50% астам жағдайда іс жүзінде астигматизмнің ұлғаюынсыз рефракцияның сфералық компонентінің $-2,0$ - $-3,0$ дптр дейін регресін, сондай-ақ операциядан кейін 2 жылға дейін рефракциялық нәтиженің толық регресін атап өтеді [35]. Операциядан кейінгі регресс рефракцияны толық тұрақтандырғанға дейін LASIK операциясын ерте жүргізумен байланысты, олардың пікірінше, ол қасаң қабыққа салынған тігісті алып тастағаннан кейін 2 жылдан кейін ғана басталады [36]. Авторлар сондай-ақ рефракциялық әсердің регресін донордың қасаң қабығында эктазияның болуымен, трансплантаттағы эктазияның қайталануымен және реципиенттің қалған қасаң қабығында эктазияның өршуімен байланыстырады [37].

Соңғы жылдары КПКА түзету үшін ReLEx SMILE технологиясы кеңінен қолданылуда. 2016 жылы T.H. Massoud, O. Ibrahim, K. Shehata және олардың әріптестері алғаш рет SMILE технологиясын пайдалану арқылы КПКА түзетудің алдын ала нәтижелері туралы хабарлады. Бұл техниканың LASIK-тен артықшылығы микроразрез арқылы лентикүланы алып тастаудың арқасында қасаң қабықтың биомеханикалық қасиеттерін сақтау, сондай-ақ «құрғақ

көз» ятрогендік синдромының даму қаупін барынша азайту болып табылады. Алайда осы технологияны қолдану қасаң қабық трансплантатының бастапқы қалыңдығымен және КППА дәрежесімен шектеледі. Бұл түзету әдісінде рефракциялық лазерлік операцияларға тән асқынулар пайда болуы мүмкін. Мысалы, 2019 жылы Н. Hashemi және оның бірлескен авторлары операциядан кейінгі астигматизмді түзету үшін жасалған терең алдыңғы қабатты кератопластикадан (ТАККП) соң пациентте жүргізілген ReLEx SMILE операциясынан кейін 1 апта өткенде пайда болған қасаң қабық синдромымен көрінген строманың реакциясының клиникалық жағдайын ұсынды.

Көз бұршағының бұлыңғырлануы болған кезде КППА түзетудің тиімді әдісі псевдофакиялық интраокулярлық торикалық линзаны имплантациялаумен катарактаны фактоэмульсификациялау болып табылады. Мөлдір бұршақ жағдайында факиялық интраокулярлық торикалық линза имплантациясы да қолданылады. Алайда бұл операцияларды жүргізу үшін кератотопография деректері бойынша анықталған тұрақты симметриялық астигматизмнің болуы талап етіледі [41].

Бұл операциялардың кемшілігі өтпелі кератопластикадан (ӨКП) кейінгі бірінші жылдың өзінде саны азайып бара жатқан қасаң қабық трансплантаттың эндотелий жасушалар тығыздығының (ЭЖТ) төмендеуі болып табылады [42]. Түрлі зерттеулер көрсеткендей, псевдофакиялық интраокулярлық торикалық линзаны имплантациялаумен катарактаны (мөлдір бұршақты) фактоэмульсификациялағаннан кейін 36 айдан соң эндотелий жасушалары тығыздығын (ЭЖТ) жоғалту орташа алғанда 30,4% -дан 32,0% -ға дейін, ал факиялық интраокулярлық торикалық линзаны имплантациялағаннан кейін - 0,78% -дан 9,1% -ға дейін өзгереді [43, 52].

Соңғы жылдары КППА түзету – қасаң қабық ішілік сегменттерді имплантациялау (ИҚС) әдісінің танымалдығы артуда. Бұл тәсіл кератотопограмманың симметриялық типі болған кезде ұсынылады және қауіпсіздік пен кері қайтарымдылықтың жоғары деңгейімен ерекшеленеді. Интрастромалдық қасаң қабық сегменттерді имплантациялау (ИҚС) қасаң қабық трансплантатты тегістеу, оның сфералылығы мен тұрақтылығын арттыру арқылы клиникалық-функционалдық нәтижелерді жақсартуға ықпал етеді. Бұл рефракцияның сфералық және цилиндрлік компоненттерінің азаюына және көру өткірлігінің артуына әкеледі [42, 43]. Рефракциялық нәтиженің орнықтылығы, кератометриялық көрсеткіштердің тұрақтылығы, сондай-ақ интрастромалдық қасаң қабық сегменттерді имплантациялау (ИҚС) операциясынан кейінгі алыс кезеңде қасаң қабық трансплантатына имплантациялағаннан кейін эндотелий жасушалар тығыздығының (ЭЖТ) статистикалық айқын төмендеуінің болмауы маңызды сипаттама болып табылады [35].

Бұрын өтпелі кератопластика (ӨКП) жасалған пациенттің интрастромалдық қасаң қабық сегменттер имплантациясының (ИҚС) табысты нәтижелері туралы алғашқы есептерді 2007 жылы Е. Coskunseven мен оның әріптестері жариялады. Олар өтпелі кератопластикадан (ӨКП) кейін 15 жылдан соң қасаң қабық трансплантат эктазиясы бар пациентте интрастромалдық қасаң қабық сегменттерді (ИҚС) енгізгеннен кейін КППА сәтті түзетудің клиникалық жағдайын ұсынды [44]. Соңғы жылдары 340 ° және 359 ° доға бұрышы бар КППА түзету үшін интрастромалдық қасаң қабық сегменттерді имплантациясының (ИҚС) оң нәтижелері туралы әртүрлі авторлардың есептері ұсынылды [45, 46]. Интрастромалды тоннельдің кіру аралығын дұрыс орналастыру және интрастромалдық қасаң қабық сегменттерді (ИҚС) орналастыру үшін әртүрлі әдістемелер құрастырылды. Қазіргі уақытта интрастромалдық қасаң қабық сегменттерді имплантациялау (ИҚС) жағдайын дәл белгілеу үшін цифрлық құралдарды пайдалану барған сайын кең таралуда [47, 51].

Интрастромалдық қасаң қабық сегменттер имплантациясына (ИҚС) тән жалпы салыстырмалы кемшілік мезо- және скотопиялық жағдайларда қарашықтың кеңеюі кезінде пайда болатын және интрастромалдық қасаң қабық сегменттері (ИҚС) шеттерінің көру алаңына түсуіне байланысты жалтырлар, галозффектілер және жарықтар сияқты жарық феномендері болып табылады. Интрастромалдық қасаң қабық сегменттерін имплантациялау (ИҚС) процесінде сондай-ақ децентрация, ИҚС ығысуы, инфекциялық проблемалар және ИҚС енгізілгеннен кейін қасаң қабық трансплантатының шеттері дезадаптация сияқты асқынулар туындауы мүмкін [48-50].

Осылайша, пациенттің бастапқы жеке клиникалық-функционалдық параметрлеріне байланысты КППА түзетудің оңтайлы оптикалық әдісін таңдау өзекті болып қала береді. Бұл КППА түзетудің көптеген әдістерінің болуымен байланысты, олардың әрқайсысының өз артықшылықтары мен кемшіліктері бар. Бұл сондай-ақ осы саладағы қолданылып жүрген әдістерді ұдайы жетілдіру және жаңа техникаларды әзірлеу қажеттігін атап көрсетеді.

Қорытынды.

Қазіргі уақытта КППА түзетудің көптеген түрлі әдістері бар, олардың әрқайсысының өз артықшылықтары мен шектеулері бар. Дегенмен, пациенттің жеке клиникалық-функционалдық мәліметтеріне сәйкес тиімділігі мен қауіпсіздігін ескере отырып, КППА түзету үшін оптикалық әдісті жеке таңдауға жүйелі көзқарас керек. Сондай-ақ, жоғары КППА-ның мәндерін, әсіресе кератотопограмманың асимметриялық түрі жағдайында тиімді және қауіпсіз жоюға қабілетті жаңа түзету әдістерін әзірлеу қажеттілігі маңызды.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Singh NP, Said DG, Dua HS. Lamellar keratoplasty techniques. Indian J Ophthalmol. 2018;66(9):1239-1250. doi: 10.4103/ijo.IJO_95_18.
- 2 Слонимский Ю.Б., Слонимский А.Ю., Джафарли Т.Б., Вдовина Г.А. Рефракционный статус и его динамика после сквозной пересадки роговицы. Анализ многолетних наблюдений. VI Российский симпозиум по рефракционной и пластической хирургии глаза. Материалы съезда. М.; 2002: 27–29. [Slonimskii YuB, Slonimskii AYU, Dzharfarli TB, Vdovina GA. Refractive status and its dynamics after end-to-end corneal transplantation. Analysis of long-term observations. VI Russian Symposium on Refractive and Plastic Surgery of the Eye. Materials of the Congress. M.; 2002: 27–29. (In Russ.)]
- 3 Волкова О.С., Мороз З.И., Токмакова А.Н. Проблема коррекции астигматизма после сквозной кератопластики. XII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения-2014». Материалы съезда. М.; 2014: 33. [Volkova OS, Moroz ZI, Tokmakova AN. The problem of correction of astigmatism after end-to-end keratoplasty. XII All-Russian scientific and practical conference with international participation «Fyodorov Readings-2014». Materials of the congress. M.; 2014: 33. (In Russ.)]

- 4 Elkadim M, Myerscough J, Bovone C, Busin M. Astigmatism orientation after deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus and its correlation with preoperative peripheral corneal astigmatism. *Cornea*. 2020;39(2): 192–195. doi: 10.1097/ICO.0000000000002175
- 5 Feuerstacke J, Hellwinkel O, Naydis I, Linke S, Klemm M. Astigmatism after keratoplasty: influence of orthotopic transplantation. *Ophthalmologe*. 2014;111(9): 846–852. doi: 10.1007/s00347-013-2977-9
- 6 Asena L, Altınörs DD. Visual rehabilitation after penetrating keratoplasty. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(Suppl 3): 130–134.
- 7 Hjortdal J, Søndergaard A, Fledelius W, Ehlers N. Influence of suture regularity on corneal astigmatism after penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(5): 412–416. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01729.x
- 8 Montalt JC, Porcar E, España-Gregori E, Peris-Martínez C. Corneoscleral contact lenses for visual rehabilitation after keratoplasty surgery. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020;43(6): 589–594. doi: 10.1016/j.clae.2020.04.009
- 9 Rocha GA, Miziara PO, Castro AC, Rocha AA. Visual rehabilitation using mini-scleral contact lenses after penetrating keratoplasty. *Arq Bras Oftalmol*. 2017;80(1): 17–20. doi: 10.5935/0004-2749.20170006
- 10 Altay Y, Balta O, Burcu A, Ornek F. Hybrid contact lenses for visual management of patients after keratoplasty. *Niger J Clin Pract*. 2018;21(4): 451–455. doi: 10.4103/njcp.njcp_103_17
- 11 Gogri P, Bhombal FA. A new technique for fitting of tricurve rigid gas-permeable contact lens in penetrating keratoplasty eyes using Scheimpflug imaging. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(6): 1057–1060. doi: 10.4103/ijo.ijo_936_19
- 12 Giasson CJ, Morency J, Melillo M, Michaud L. Oxygen tension beneath scleral lenses of different clearances. *Optom Vis Sci*. 2017;94(4): 466–475. doi: 10.1097/OPX.0000000000001038
- 13 Vincent SJ, Alonso-Caneiro D, Collins MJ. The time course and nature of corneal oedema during sealed miniscleral contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye*. 2019;42(1): 49–54. doi: 10.1016/j.clae.2018.03.001
- 14 Mejía LF, Gil JC, Naranjo S. Long-term results of corneal wedge resection for high postkeratoplasty astigmatism. *Cornea*. 2020;39(5): 535–539. doi: 10.1097/ICO.0000000000002176
- 15 Çakir H, Genç S, Güler E. Circular keratotomies combined with wedge resection in the management of high astigmatism after penetrating keratoplasty. *Eye Contact Lens*. 2018;44(Suppl 2): S392–S395. doi: 10.1097/ICL.0000000000000502
- 16 Малюгин Б.Э. Хирургическая коррекция астигматизма после сквозной кератопластики: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1994. [Malyugin BE. Khirurgicheskaya korrektsiya astigmatizma posle skvoznoy keratoplastiki [Dissertation]. M.; 1994. (In Russ.)]
- 17 Lavery GW, Lindstrom RL, Hofer LA, Doughman DJ. The surgical management of corneal astigmatism after penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg*. 1985;16(3): 165–169.
- 18 Swinger CA. Postoperative astigmatism. *Surv Ophthalmol*. 1987;31(4): 219–248. doi: 10.1016/0039-6257(87)90023-3
- 19 Ruiz LA. Refractive surgery: a text of radial keratotomies. New Jersey: Slack Inc; 1985: 180.
- 20 Ruiz LA. Trapezoidal keratotomy. Highlights of Ophthalmology: Refractive surgery with the masters. Panama; 1987.
- 21 Gu ZY, Ye MJ, Ji KK, Liao RF. Effects of astigmatic keratotomy combined with scleral tunnel incisions for the treatment of high astigmatism after penetrating keratoplasty. *Exp Ther Med*. 2019;17(1): 495–501. doi: 10.3892/etm.2018.6968
- 22 anNakhli F, Khattak A. Vector analysis of femtosecond laser assisted astigmatic keratotomy after deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty. *Int Ophthalmol*. 2019;39(1): 189–198. doi: 10.1007/s10792-017-0803-0
- 23 Костенев С.В. Современная концепция хирургии роговицы на основе использования фемтосекундного лазера: Дис. д-ра мед. наук. М.; 2014. [Kostenov SV. Modern concept of corneal surgery based on the use of femtosecond laser [Dissertation]. M.; 2014. (In Russ.)]
- 24 Arenas E, Maglione A. Laser in situ keratomileusis for astigmatism and myopia after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg*. 1997;13(1): 27–32.
- 25 Arenas E, Garsia J. LASIK for myopia and astigmatism after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg*. 1997; 13(6): 501–502.
- 26 Дора А.В., Качалина Г.Ф., Кишкин Ю.И. Фемтосекундный лазер – новые возможности в рефракционной хирургии. VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения-2009». Материалы съезда. М.: 2009: 162–163. [Doga AV, Kachalina GF, Kishkin Yul. Femtosecond laser – new opportunities in refractive surgery. VII All-Russian scientific and practical conference with international participation «Fyodorov Readings-2009». Materials of the congress. M.; 2009: 162–163. (In Russ.)]
- 27 Busin M, Zambianchi L, Garzzone F. Two-stage laser in situ keratomileusis to correct refractive errors after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg*. 2003;19(3): 301–308.
- 28 Mularoni A, Laffi GL, Bassein L. Two-step LASIK with topography guided ablation to correct astigmatism after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg*. 2006;22(1): 67–74.
- 29 Donoso R, Díaz C, Villavicencio P. Long-term results of lasik refractive error correction after penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015;90(7): 308–311. doi: 10.1016/j.oftal.2014.11.009
- 30 Barequet IS, Hirsh A, Levinger S. Femtosecond thin-flap LASIK for the correction of ametropia after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg*. 2010;26(3): 191–196. doi: 10.3928/1081597X-20100224-05
- 31 Lee HS, Kim MS. Factors related to the correction of astigmatism by LASIK after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg*. 2010;26(12): 960–965. doi: 10.3928/1081597X-20100212-07
- 32 Pasquali T, Krueger R. Topography-guided laser refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(4): 264–268. doi: 10.1097/ICU.0b013e328354adf0
- 33 Güell JL, Velasco F. Topographically guided ablations for the correction of irregular astigmatism after corneal surgery. *Int Ophthalmol Clin*. 2003;43(3): 111–128. doi: 10.1097/00004397-200343030-00011
- 34 Каримова А.Н. Оптимизация кераторефракционных лазерных методов лечения пациентов с индуцированной аметропией после сквозной кератопластики: Дис. канд. мед. наук. М.; 2012. [Karimova AN. Optimization of keratorefractive laser methods of treatment of patients with induced ametropia after end-to-end keratoplasty [Dissertation]. M.; 2012. (In Russ.)]
- 35 Токмакова А.Н. Клинико-теоретическое обоснование имплантации интрастромальных роговичных сегментов с целью коррекции астигматизма после сквозной кератопластики у пациентов с кератоконусом: Дис. канд. мед. наук.

- М.; 2017: 94–96. [Tokmakova AN. Clinical and theoretical justification of implantation of intrastromal corneal segments in order to correct astigmatism after end-to-end keratoplasty in patients with keratoconus [Dissertation]. М.; 2017: 94–96. (In Russ.)].
- 36 Vajpayee RB, Sharma N, Sinha R, Bhartiya P, Titiyal JS, Tandon R. Laser in-situ keratomileusis after penetrating keratoplasty. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(5): 503–514. doi: 10.1016/s0039-6257(03)00085-7
- 37 Ильичева Е.В. Фоторефрактивная кератэктомия на эксимерной установке «ПРОФИЛЬ-500» в коррекции остаточной миопической рефракции после сквозной кератопластики на глазах с кератоконусом: Дис. канд. мед. наук. М.; 2001: 27. [Il'icheva EV. Photorefractive keratectomy on an excimer device «PROFILE-500» in the correction of residual myopic refraction after end-to-end keratoplasty on eyes with keratoconus [Dissertation]. М.; 2001: 27. (In Russ.)]
- 38 Massoud TH, Ibrahim O, Shehata K, Abdalla MF. Small incision lenticule extraction for postkeratoplasty myopia and astigmatism. *J Ophthalmol.* 2016;2016: 3686380. doi: 10.1155/2016/3686380
- 39 Kim BK, Mun SJ, Lee DG, Chung YT. Bilateral small incision lenticule extraction (SMILE) after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg.* 2016;32(9): 644–647. doi: 10.3928/1081597X-20160526-01
- 40 Hashemi H, Aghamirsalam M, Asgari S. Stromal rejection after SMILE for the correction of astigmatism after graft. *J Refract Surg.* 2019;35(11): 737–739. doi: 10.3928/1081597X-20191010-01
- 41 Hassenstein A, Niemeck F, Giannakakis K, Klemm M. Toric add-on intraocular lenses for correction of high astigmatism after pseudophakic keratoplasty. *Ophthalmologe.* 2017;114(6): 549–555. doi: 10.1007/s00347-016-0386-6
- 42 Chan TCY, Ng ALK, Wang Z, Chang JSM, Cheng GPM. Five-year changes in corneal astigmatism after combined femtosecond-assisted phacoemulsification and arcuate keratotomy. *Am J Ophthalmol.* 2020;217: 232–239. doi: 10.1016/j.ajo.2020.05.004
- 43 Lake JC, Victor G, Clare G, Porffrio GJ, Kernohan A, Evans JR. Toric intraocular lens versus limbal relaxing incisions for corneal astigmatism after phacoemulsification. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12(12): CD012801. doi: 10.1002/14651858.CD012801.pub2
- 44 Arantes JCD, Coscarelli S, Ferrara P, Araújo LPN, Ávila M, Torquetti L. Intrastromal corneal ring segments for astigmatism correction after deep anterior lamellar keratoplasty. *J Ophthalmol.* 2017;2017: 8689017. doi:10.1155/2017/8689017
- 45 Мороз З.И., Токмакова А.Н., Волкова О.С. Фемтосекундная интрастромальная кератопластика с имплантацией роговичных сегментов в коррекции астигматизма после сквозной кератопластики по поводу кератоконуса. Современные технологии в офтальмологии. 2016;3: 14–17. [Moroz ZI, Tokmakova AN, Volkova OS. Femtosecond intrastromal keratoplasty with implantation of corneal segments in correction of astigmatism after end-to-end keratoplasty for keratoconus. *Modern technologies in ophthalmology.* 2016;3: 14–17. (In Russ.)]
- 46 Coskunseven E, Kymionis GD, Talu H. Intrastromal corneal ring segment implantation with the femtosecond laser in a post-keratoplasty patient with recurrent keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(10): 1808–1810. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.05.042
- 47 Tzelikis PF, Jácome AHGM, Rocha GAN, Hida WT, Barbosa de Souza L. Clinical outcomes after femtosecond laser-assisted implantation of an intrastromal corneal ring segment with a 340-degree arc length in postkeratoplasty patients: 12-month follow-up. *J Cataract Refract Surg.* 2020;46(1): 78–85. doi: 10.1016/j.jcrs.2019.08.006
- 48 Григорян А.Р., Калинин Ю.Ю., Иошин И.Э. Первый опыт имплантации разомкнутых интрастромальных колец в коррекции астигматизма высокой степени после кератопластики. Современные технологии в офтальмологии. 2015;3(7): 56–59. [Grigoryan AR, Kalinnikov YuYu, Ioshin IE. The first experience of implantation of open intrastromal rings in the correction of high-grade astigmatism after keratoplasty. *Modern technologies in ophthalmology.* 2015;3(7): 56–59. (In Russ.)]
- 49 Nagy ZZ. Laser in situ keratomileusis combined with topography-supported customized ablation after repeated penetrating keratoplasty // *J. Cataract Refract Surg.* — 2003. — Vol. 29. — No 4. — P. 792-794.
- 50 Ohno K. Customized photorefractive keratectomy for the correction of regular and irregular astigmatism after penetrating keratoplasty // *Cornea.* — 2011. — Vol. 30. — P. 41-44.
- 51 Rajan M.S., O'Brart D.P., Patel P. et al. Topography-guided customized laser-assisted subepithelial keratectomy for the treatment of postkeratoplasty astigmatism // *J. Cataract Refract Surg.* — 2006. — Vol. 32. — No 6. — P. 949-957.
- 52 Spadea L., Saviano M., Di Gregorio A. et al. Topographically guided two-step LASIK and standard LASIK in the correction of refractive errors after penetrating keratoplasty // *Eur J. Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 19. — No 4. — P. 535-543.

REFERENCES

- 1 Singh NP, Said DG, Dua HS. Lamellar keratoplasty techniques. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(9):1239-1250. doi: 10.4103/ijo.IJO_95_18.
- 2 Slonimskij Ju.B., Slonimskij A.Ju., Dzhafarli T.B., Vdovina G.A. Refrakcionnyj status i ego dinamika posle skvoznoj peresadki rogovicy. Analiz mnogoletnih nabljudenij. VI Rossijskij simpozium po refrakcionnoj i plasticheskoj hirurgii glaza. *Materialy s#ezda.* М.; 2002: 27–29. [Slonimskii YuB, Slonimskii AYU, Dzhafarli TB, Vdovina GA. Refractive status and its dynamics after end-to-end corneal transplantation. Analysis of long-term observations. VI Russian Symposium on Refractive and Plastic Surgery of the Eye. *Materials of the Congress.* М.; 2002: 27–29. (In Russ.)]
- 3 Volkova O.S., Moroz Z.I. Tokmakova A.N. Problema korrekcii astigmatizma posle skvoznoj keratoplastiki. III Vserossijskaja nauchno-prakticheskaja konferencija s mezhdunarodnym uchastiem «Fedorovskie chtenija-2014». *Materialy s#ezda.* М.; 2014: 33. [Volkova OS, Moroz ZI, Tokmakova AN. The problem of correction of astigmatism after end-to-end keratoplasty. XII All-Russian scientific and practical conference with international participation «Fyodorov Readings-2014». *Materials of the congress.* М.; 2014: 33. (In Russ.)]
- 4 Elkadim M, Myerscough J, Bovone C, Busin M. Astigmatism orientation after deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus and its correlation with preoperative peripheral corneal astigmatism. *Cornea.* 2020;39(2): 192–195. doi: 10.1097/ICO.0000000000002175
- 5 Feuerstacke J, Hellwinkel O, Naydis I, Linke S, Klemm M. Astigmatism after keratoplasty: influence of orthotopic transplantation. *Ophthalmologe.* 2014;111(9): 846–852. doi: 10.1007/s00347-013-2977-9

- 6 Asena L, Altınörs DD. Visual rehabilitation after penetrating keratoplasty. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(Suppl 3): 130–134.
- 7 Hjortdal J, Søndergaard A, Fledelius W, Ehlers N. Influence of suture regularity on corneal astigmatism after penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(5): 412–416. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01729.x
- 8 Montalt JC, Porcar E, España-Gregori E, Peris-Martínez C. Corneal contact lenses for visual rehabilitation after keratoplasty surgery. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020;43(6): 589–594. doi: 10.1016/j.clae.2020.04.009
- 9 Rocha GA, Miziara PO, Castro AC, Rocha AA. Visual rehabilitation using mini-scleral contact lenses after penetrating keratoplasty. *Arq Bras Oftalmol*. 2017;80(1): 17–20. doi: 10.5935/0004-2749.20170006
- 10 Altay Y, Balta O, Burcu A, Ornek F. Hybrid contact lenses for visual management of patients after keratoplasty. *Niger J Clin Pract*. 2018;21(4): 451–455. doi: 10.4103/njcp.njcp_103_17
- 11 Gogri P, Bhombal FA. A new technique for fitting of tricurve rigid gas-permeable contact lens in penetrating keratoplasty eyes using Scheimpflug imaging. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(6): 1057–1060. doi: 10.4103/ijo.IJO_936_19
- 12 Giasson CJ, Morency J, Melillo M, Michaud L. Oxygen tension beneath scleral lenses of different clearances. *Optom Vis Sci*. 2017;94(4): 466–475. doi: 10.1097/OPX.0000000000001038
- 13 Vincent SJ, Alonso-Caneiro D, Collins MJ. The time course and nature of corneal oedema during sealed miniscleral contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye*. 2019;42(1): 49–54. doi: 10.1016/j.clae.2018.03.001
- 14 Mejía LF, Gil JC, Naranjo S. Long-term results of corneal wedge resection for high postkeratoplasty astigmatism. *Cornea*. 2020;39(5): 535–539. doi: 10.1097/ICO.0000000000002176
- 15 Çakir H, Genç S, Güler E. Circular keratotomy combined with wedge resection in the management of high astigmatism after penetrating keratoplasty. *Eye Contact Lens*. 2018;44(Suppl 2): S392–S395. doi: 10.1097/ICL.0000000000000502
- 16 Maljugin B. Je. Hirurgicheskaja korrekciya astigmatizma posle skvoznoj keratoplastiki: Dis. ... kand. med. nauk. M.; 1994. [Malyugin BE. Khirurgicheskaya korrektsiya astigmatizma posle skvoznoy keratoplastiki [Dissertation]. M.; 1994. (In Russ.)]
- 17 Lavery GW, Lindstrom RL, Hofer LA, Doughman DJ. The surgical management of corneal astigmatism after penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg*. 1985;16(3): 165–169.
- 18 Swinger CA. Postoperative astigmatism. *Surv Ophthalmol*. 1987;31(4): 219–248. doi: 10.1016/0039-6257(87)90023-3
- 19 Ruiz LA. Refractive surgery: a text of radial keratotomy. New Jersey: Slack Inc; 1985: 180.
- 20 Ruiz LA. Trapezoidal keratotomy. *Highlights of Ophthalmology: Refractive surgery with the masters*. Panama; 1987.
- 21 Gu ZY, Ye MJ, Ji KK, Liao RF. Effects of astigmatic keratotomy combined with scleral tunnel incisions for the treatment of high astigmatism after penetrating keratoplasty. *Exp Ther Med*. 2019;17(1): 495–501. doi: 10.3892/etm.2018.6968
- 22 anNakhli F, Khattak A. Vector analysis of femtosecond laser assisted astigmatic keratotomy after deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty. *Int Ophthalmol*. 2019;39(1): 189–198. doi: 10.1007/s10792-017-0803-0
- 23 Kostenev S.V. Sovremennaja koncepcija hirurgii rogovicy na osnove ispol'zovanija femtosekundnogo lazera: Dis. d-ra med. nauk. M.; 2014. [Kostenev SV. Modern concept of corneal surgery based on the use of femtosecond laser [Dissertation]. M.; 2014. (In Russ.)]
- 24 Arenas E, Maglione A. Laser in situ keratomileusis for astigmatism and myopia after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg*. 1997;13(1): 27–32.
- 25 Arenas E, Garsia J. LASIK for myopia and astigmatism after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg*. 1997; 13(6): 501–502.
- 26 Doga A.V., Kachalina G.F., Kishkin Ju.I. Femtosekundnyj lazer – novye vozmozhnosti v refrakcionnoj hirurgii. VII Vserossijskaja nauchno-prakticheskaja konferencija s mezhdunarodnym uchastiem «Fedorovskie chtenija-2009». Materialy s#ezda. M.: 2009: 162–163. [Doga AV, Kachalina GF, Kishkin JuI. Femtosecond laser – new opportunities in refractive surgery. VII All-Russian scientific and practical conference with international participation «Fedorov Readings-2009». Materials of the congress. M.; 2009: 162–163. (In Russ.)]
- 27 Busin M, Zambianchi L, Garzione F. Two-stage laser in situ keratomileusis to correct refractive errors after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg*. 2003;19(3): 301–308.
- 28 Mularoni A, Laffi GL, Bassein L. Two-step LASIK with topography guided ablation to correct astigmatism after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg*. 2006;22(1): 67–74.
- 29 Donoso R, Díaz C, Villavicencio P. Long-term results of lasik refractive error correction after penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015;90(7): 308–311. doi: 10.1016/j.oftal.2014.11.009
- 30 Barequet IS, Hirsh A, Levinger S. Femtosecond thin-flap LASIK for the correction of ametropia after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg*. 2010;26(3): 191–196. doi: 10.3928/1081597X-20100224-05
- 31 Lee HS, Kim MS. Factors related to the correction of astigmatism by LASIK after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg*. 2010;26(12): 960–965. doi: 10.3928/1081597X-20100212-07
- 32 Pasquali T, Krueger R. Topography-guided laser refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(4): 264–268. doi: 10.1097/ICU.0b013e328354adf0
- 33 Güell JL, Velasco F. Topographically guided ablations for the correction of irregular astigmatism after corneal surgery. *Int Ophthalmol Clin*. 2003;43(3): 111–128. doi: 10.1097/00004397-200343030-00011
- 34 Karimova A.N. Optimizacija keratorefrakcionnyh lazernyh metodov lechenija pacientov s inducirovannoj ametropiej posle skvoznoj keratoplastiki: Dis. kand. med. nauk. M.; 2012. [Karimova AN. Optimization of keratorefractive laser methods of treatment of patients with induced ametropia after end-to-end keratoplasty [Dissertation]. M.; 2012. (In Russ.)]
- 35 Tokmakova A.N. Kliniko-teoreticheskoe obosnovanie implantacii intrastromal'nyh rogovichnyh segmentov s cel'ju korrekcii astigmatizma posle skvoznoj keratoplastiki u pacientov s keratokonusom: Dis. kand. med. nauk. M.; 2017: 94–96. [Tokmakova AN. Clinical and theoretical justification of implantation of intrastromal corneal segments in order to correct astigmatism after end-to-end keratoplasty in patients with keratoconus [Dissertation]. M.; 2017: 94–96. (In Russ.)]
- 36 Vajpayee RB, Sharma N, Sinha R, Bhartiya P, Titiyal JS, Tandon R. Laser in-situ keratomileusis after penetrating keratoplasty. *Surv Ophthalmol*. 2003;48(5): 503–514. doi: 10.1016/s0039-6257(03)00085-7
- 37 Il'icheva E.V. Fotorefraktivnaja keratjektivnaja na jeksimernoj ustanovke «PROFIL"-500» v korrekcii ostatochnoj miopicheskoj refrakcii posle skvoznoj keratoplastiki na glazah s keratokonusom: Dis. kand. med. nauk. M.; 2001: 27.

- [Il'icheva EV. Photorefractive keratectomy on an excimer device «PROFILE-500» in the correction of residual myopic refraction after end-to-end keratoplasty on eyes with keratoconus [Dissertation]. M.; 2001: 27. (In Russ.)]
- 38 Massoud TH, Ibrahim O, Shehata K, Abdalla MF. Small incision lenticule extraction for postkeratoplasty myopia and astigmatism. *J Ophthalmol.* 2016;2016: 3686380. doi: 10.1155/2016/3686380
- 39 Kim BK, Mun SJ, Lee DG, Chung YT. Bilateral small incision lenticule extraction (SMILE) after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg.* 2016;32(9): 644–647. doi: 10.3928/1081597X-20160526-01
- 40 Hashemi H, Aghamirsalam M, Asgari S. Stromal rejection after SMILE for the correction of astigmatism after graft. *J Refract Surg.* 2019;35(11): 737–739. doi: 10.3928/1081597X-20191010-01
- 41 Hassenstein A, Niemeck F, Giannakakis K, Klemm M. Toric add-on intraocular lenses for correction of high astigmatism after pseudophakic keratoplasty. *Ophthalmologe.* 2017;114(6): 549–555. doi: 10.1007/s00347-016-0386-6
- 42 Chan TCY, Ng ALK, Wang Z, Chang JSM, Cheng GPM. Five-year changes in corneal astigmatism after combined femtosecond-assisted phacoemulsification and arcuate keratotomy. *Am J Ophthalmol.* 2020;217: 232–239. doi: 10.1016/j.ajo.2020.05.004
- 43 Lake JC, Victor G, Clare G, Porfírio GJ, Kernohan A, Evans JR. Toric intraocular lens versus limbal relaxing incisions for corneal astigmatism after phacoemulsification. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12(12): CD012801. doi: 10.1002/14651858.CD012801.pub2
- 44 Arantes JCD, Coscarelli S, Ferrara P, Araújo LPN, Ávila M, Torquetti L. Intrastromal corneal ring segments for astigmatism correction after deep anterior lamellar keratoplasty. *J Ophthalmol.* 2017;2017: 8689017. doi:10.1155/2017/8689017
- 45 Moroz Z.I., Tokmakova A.N., Volkova O.S. Femtosekundnaja intrastromal'naja keratoplastika s implantaciej rogovichnyh segmentov v korrekci astigmatizma posle skvoznoj keratoplastiki po povodu keratokonusa. *Sovremennye tehnologii v oftal'mologii.* 2016;3: 14–17. [Moroz ZI, Tokmakova AN, Volkova OS. Femtosecond intrastromal keratoplasty with implantation of corneal segments in correction of astigmatism after end-to-end keratoplasty for keratoconus. *Modern technologies in ophthalmology.* 2016;3: 14–17. (In Russ.)]
- 46 Coskunseven E, Kymionis GD, Talu H. Intrastromal corneal ring segment implantation with the femtosecond laser in a post-keratoplasty patient with recurrent keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(10): 1808–1810. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.05.042
- 47 Tzelikis PF, Jácome AHGM, Rocha GAN, Hida WT, Barbosa de Souza L. Clinical outcomes after femtosecond laser-assisted implantation of an intrastromal corneal ring segment with a 340-degree arc length in postkeratoplasty patients: 12-month follow-up. *J Cataract Refract Surg.* 2020;46(1): 78–85. doi: 10.1016/j.jcrs.2019.08.006
- 48 Grigorjan A.R., Kalinnikov Ju.Ju., Ioshin I.Ie. Pervyj opyt implantacii razomknutyh intrastromal'nyh kolec v korrekci astigmatizma vysokoj stepeni posle keratoplastiki. *Sovremennye tehnologii v oftal'mologii.* 2015;3(7): 56–59. [Grigoryan AR, Kalinnikov YuYu, Ioshin IE. The first experience of implantation of open intrastromal rings in the correction of high-grade astigmatism after keratoplasty. *Modern technologies in ophthalmology.* 2015;3(7): 56–59. (In Russ.)]
- 49 Nagy Z.Z. Laser in situ keratomileusis combined with topography-supported customized ablation after repeated penetrating keratoplasty // *J. Cataract Refract Surg.* — 2003. — Vol. 29. — No 4. — P. 792-794.
- 50 Ohno K. Customized photorefractive keratectomy for the correction of regular and irregular astigmatism after penetrating keratoplasty // *Cornea.* — 2011. — Vol. 30. — P. 41-44.
- 51 Rajan M.S., O'Brart D.P., Patel P. et al. Topography-guided customized laser-assisted subepithelial keratectomy for the treatment of postkeratoplasty astigmatism // *J. Cataract Refract Surg.* — 2006. — Vol. 32. — No 6. — P. 949-957.
- 52 Spadea L., Saviano M., Di Gregorio A. et al. Topographically guided two-step LASIK and standard LASIK in the correction of refractive errors after penetrating keratoplasty // *Eur J. Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 19. — No 4. — P. 535-543.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Темирова Наргиза Данияровна, "ҚазҰМУ" КЕАҚ "Медицина" мамандығы бойынша 2-ші оқу жылының докторанты. С. Д. Асфендияров"; тұрғылықты қаласы мен елі: Алматы қ., Қазақстан, конт. телефон: 87789996758, e-mail: nargiza.temirova@inbox.ru; ORCID: Nargiza Temirova - <https://orcid.org/0000-0002-8060-698X>

Сүлейменов Марат Смагулович, м.ғ.д., "ҚазҰМУ" КЕАҚ офтальмология кафедрасының меңгерушісі. С. Д. Асфендияров"; тұрғылықты қаласы мен елі: Алматы қ., Қазақстан, конт. телефон: 87013639223, e-mail: suleymenov.m@kaznmu.kz; ORCID: Marat Suleymenov - <https://orcid.org/0000-0001-6038-8009>

Утельбаева Зауреш Турсуновна, м.ғ.д., "ҚазҰМУ" КЕАҚ офтальмология кафедрасының профессоры. С. Д. Асфендияров"; тұрғылықты қаласы мен елі: Алматы қ., Қазақстан, конт. телефон: 87772753269, e-mail: utelbaeva.z@kaznmu.kz; ORCID: Zauresh Utelbaeva - <https://orcid.org/0000-0003-4312-9093>

Бердишева Алия Амановна, "ҚазҰМУ" КЕАҚ офтальмология кафедрасының ассистенті. С. Д. Асфендияров"; тұрғылықты қаласы мен елі: Алматы қ., Қазақстан, конт. телефон: 87017148228, e-mail: berdisheva.a@kaznmu.kz; ORCID: Aliya Berdisheva - <https://orcid.org/0009-0008-8399-1079>

Төлеген Диана Рүстемқызы, "ҚазҰМУ" КЕАҚ офтальмология кафедрасының резиденті. С. Д. Асфендияров"; тұрғылықты қаласы мен елі: Алматы қ., Қазақстан, конт. телефон: 87471274762, e-mail: dianatolegen77@gmail.com; ORCID: Diana Tolegen - <https://orcid.org/0009-0002-1200-1206>

Алынды: 13.03.2024/Қабылданды: 27.09.2024/Онлайн жарияланды: 29.10.2024
 УДК 616.316-06:616.5-002.828-07-08
 DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.60.91.014](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.60.91.014)

Н. Д. Темирова, М. С. Сулейменов, З. Т. Утельбаева, А. А. Бердишева, Н. Қ. Абтыхали
С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы, Қазақстан

САҢЫРАУҚҰЛАҚ КЕРАТИТТЕРІНІҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ, ДИАГНОСТИКАСЫ ЖӘНЕ ДӘРІЛІК ЕМІ (ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ)

Түйін. Саңырауқұлақ кератиті - бұл көздің қасаң қабығының ауыр инфекциясы, ол көбінесе соқырлыққа және көру қабілетінің жоғалуына әкеледі. Жалпы, саңырауқұлақ кератиті ылғалдылығы мен температурасы жоғары тропикалық және субтропикалық аймақтарда жиі кездеседі. Ауыл шаруашылығы қызметкерлері, ауылдық жерлерде тұратын адамдар мен жанаспалы линзаларды киетін пациенттерде саңырауқұлақ кератитінің даму қаупі жоғары. Кератитке кейбір ерекше саңырауқұлақтардың *Fusarium*, *Aspergillus*, *Candida* және *Curvularia* түрлері де әкеледі. Географиялық және кәсіби факторлардан басқа, саңырауқұлақ кератитінің басқа қауіп факторларына көздің жарақаты, кортикостероидты көз тамшыларын қолдану және иммундық жүйенің әлсіреуі жатады. Ерте диагностика мен емдеу көру қабілетін сақтай алады. Саңырауқұлақ кератитіне қатысты соңғы зерттеулер туралы түсінік алу үшін, соңғы 30 жылдағы әдебиеттерге шолу жасалды. Саңырауқұлақ кератитімен жыл сайын миллионнан астам адам зардап шегуіне байланысты, әрбір елде арзан, қарапайым диагностикалық әдіс және қолжетімді ем қажет.

Түйінді сөздер: офтальмомикоз, саңырауқұлақ кератиті, кератомикоз, қасаң қабықтың жарасы, *Fusarium*, *Aspergillus*, *Candida*.

Н. Д. Темирова, М. С. Сулейменов, З. Т. Утельбаева,
А. А. Бердишева, Н. Қ. Абтыхали

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА И МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГРИБКОВЫХ КЕРАТИТОВ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Резюме: Грибковый кератит — это серьезное инфекционное заболевание роговицы, которое может привести к значительной потере зрения или слепоте. Заболевание чаще встречается в тропических и субтропических регионах с высокой влажностью и температурой. Среди групп риска — сельскохозяйственные работники, жители сельской местности и пользователи контактных линз. Основными возбудителями грибкового кератита являются грибы рода **Fusarium**, **Aspergillus**, **Candida** и **Curvularia**. Помимо географических и профессиональных факторов, к развитию заболевания могут привести травмы глаза, применение кортикостероидных глазных капель и ослабленный иммунитет. Своевременная диагностика и лечение играют решающую роль в сохранении зрения. Настоящий обзор основан на анализе исследований по грибковому кератиту за последние 30 лет. Учитывая, что грибковый кератит поражает более миллиона человек ежегодно, необходимы доступные, недорогие методы диагностики и лечения, которые можно применять в любой стране.

Ключевые слова: офтальмомикоз, грибковый кератит, кератомикоз, язва роговицы, *Fusarium*, *Aspergillus*, *Candida*.

N.D. Temirova, M.S. Suleimenov, Z.T. Utelbayeva,
A.A. Berdisheva, N. K. Abtykhali

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS, AND PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF FUNGAL KERATITIS (LITERATURE REVIEW)

Resume: Fungal keratitis is a serious infectious disease of the cornea that can lead to significant vision loss or blindness. It is more common in tropical and subtropical regions with high humidity and temperatures. High-risk groups include agricultural workers, rural residents, and contact lens users. The primary fungal pathogens causing keratitis are **Fusarium**, **Aspergillus**, **Candida**, and **Curvularia**. In addition to geographic and occupational factors, other risk factors include eye trauma, the use of corticosteroid eye drops, and a weakened immune system. Timely diagnosis and treatment are critical for preserving vision. This review is based on an analysis of research on fungal keratitis over the past 30 years. Given that fungal keratitis affects more than a million people annually, affordable and accessible diagnostic methods and treatments are urgently needed worldwide.

Keywords: ophthalmic mycosis, fungal keratitis, keratomycosis, corneal ulcer, *Fusarium*, *Aspergillus*, *Candida*.

Кіріспе

Микотикалық кератит, кератомикоз, офтальмо- немесе окуломикоз деп те аталатын саңырауқұлақ кератиті – көру қабілетіне қауіп төндіретін күрделі ауру. Бұл қасаң қабықтың өте қауіпті инфекциясы көбінесе қайтымсыз соқырлыққа және көру қабілетінің жоғалуына әкеледі [1,2]. Дерт тропиктік және субтропиктік аймақтарда жиі таралған және бағалау бойынша осы климаттық жағдайларда қасаң қабықтың барлық жұқпалы ауруларының 20-60% үлесін құрайды. Саңырауқұлақты кератит әдетте емге нашар көнетін және өте жоғары аурушаңдықпен сипатталатын жағдай [1,2,4]. Қасаң қабықтың инфекциясы тыныш эпидемия деп жарияланған, алайда бұл

эпидемияның ауқымы ешқашан мұқият бағаланбаған. Саңырауқұлақты кератит көп жағдайда көздің аздаған жарақаттанынан кейін екіншілік дамиды. Ауру жұқтырғандар көбінесе ауыл шаруашылық немесе ашық ауада егін жинау кезінде органикалық заттармен жарақат алған дені сау, жас адамдарда кездеседі [2]. Өсімдіктер мен жануарлар, шаң сияқты жарақаттаушы агенттер тіркелген [2,4]. Көп жағдайда бұл дертке 21-60 жас аралығындағы ересек ер адамдар ұшырайды [6,7]. Жіп тәрізді саңырауқұлақты кератитте тіркелген бейімділік факторларын көзге жасалған операциялар, көздің беткей аурулары, жанаспалы линзаларды қолдану, кортикостероидтарды (жергілікті немесе жүйелі) бұрын қолдану және АИТВ/ ЖИТС сияқты имуносупрессивті жағдайлар құрады.[2,4,8] Қоңыржай аймақтарда көз жасының жеткіліксіз секрециясы және қабақтың толық жабылмауы секілді көздің беткей аурулары кандидозды кератиттің дамуына бейім болуы мүмкін. Candida тектес саңырауқұлақтар бұрыннан келе жатқан жәй ұшықты кератит немесе жанаспалы линзаларды кию нәтижесінде пайда болған қасаң қабықтың ақауларына қосылуы мүмкін. Әлеуметтік-экономикалық жағдайы төмен жанаспалы линзаларды тұтынатын адамдар дерттің дамуы бойынша жоғары қауіп-қатер тобында, оның себебі көзбен жанаспалы линзаларды күтім жасаудағы гигиеналық ережелердің сақталмауы немесе тазалау ерітінділерінің жеткіліксіз қолданылуымен байланысты.[7,8] Қасаң қабықтың саңырауқұлақты инфекцияларының жұғуының 100-ден астам түрі бар, дегенмен олардың 95%-дан астамы мицелий саңырауқұлақтарынан, Fusarium, Aspergillus және Candida саңырауқұлақтарынан туындайды. Жіп тәрізді саңырауқұлақтар тропикалық және субтропикалық климаттағы саңырауқұлақты инфекцияларға жауапты болса, ашытқы саңырауқұлақтары қоңыржай климатында жиі кездеседі. Ашытқы түрлерінен шақырылған инфекцияларға қарағанда мицелий саңырауқұлақтары арқылы жұққан қасаң қабықтың инфекцияларының болжамы нашар. Саңырауқұлақты кератит, әдетте, көздегі ауыру сезімі, көрудің бұлыңғырлауы, көздің қызаруы, жас ағу немесе бөліндінің болуы, жарықтан қорқу сезімімен сипатталады. Емнің жеткіліксіздігі қасаң қабықтың бұлыңғырлануына және сирек жағдайда эндофтальмитке әкеледі. [9,10] Қасаң қабықтың перфорациясы бактериялық кератитке қарағанда 5-6 есе жиі кездеседі.[1,4] Науқас үшін оның салдары көру қабілетінің бұзылуы мен соқырлықтан бастап, көз алмасының жоғалуы мен косметикалық ақауға дейін болуы мүмкін. Дифференциалды диагнозды саңырауқұлақ, бактериялық, вирустық, амeba, оомицет немесе паразиттік инфекциялармен жүргізеді. Инфекцияның саңырауқұлақтар арқылы жұққанын көрсететін клиникалық белгілерге: көрінісі шығыңқы, құрғақ, ұсақ немесе құрылымы сүзбе тәрізді, қауырсынды жиегі бар инфильтраттар мен некроздық массалар, қасаң қабықтың зақымдану аймағына тән түсінің өзгерістері, Wessely имундық сақинасы мен эндотелиялық бүртіктердің болуы тән.[2] Сонымен қатар гипопион да болуы мүмкін. Клиникалық белгілердің ұқсас болуына байланысты саңырауқұлақты кератитті қасаң қабықтың басқа да инфекцияларынан ажырату мүмкін емес. Нақты диагноз қою үшін тікелей микроскопия мен себінді үшін қасаң қабықтан жағынды алыну қажет, дегенмен басқа әдістер, соның ішінде молекулалық, генетикалық әдістер және in vivo конфокальді микроскопия пайдалы болуы мүмкін.[2,7] Кейде қасаң қабықтың биопсиясы қажет. Қазіргі уақытта саңырауқұлақты кератиттің қолжетімді диагностикалық сынағы жоқ, бұл дерттің емдеу нәтижелерін жақсартуда үлкен кедергі. Әлемде лицензияланған саңырауқұлақтарға қарсы офтальмологиялық ерітінділердің шектелуі терапевтік жағдайды едәуір нашарлатады, бұл кейде кератомикоздың бақыланбайтын ағымына әкеледі. Сонымен қатар, офтальмомикозды консервативті емдеудің бірқатар ерекшеліктері бар: препараттардың қасаң қабықтың қабаттарынынан нашар өтуі, микробтық агенттердің антифунгальді препараттарға төмен сезімталдығы, этиотропты агенттердің жоғары уыттылығы, дамушы елдерде саңырауқұлаққа қарсы көз тамшыларының болмауы. Саңырауқұлақты кератиттің тиімді және қолжетімді емінің әдістерін табу өзекті мәселе болып отыр. Саңырауқұлақ инфекциясын тиімді санациялауға мүмкіндік беретін балама және қолжетімді консервативті емдеу әдістерінің тәжірибеге ену мүмкіндігі жоғары. Бұл әдеби шолудың мақсаты – саңырауқұлақты кератиттің кездесу жиілігі, диагноздың оңтайлы әдістері және қол жетімді емдеу әдістері туралы бар әдебиеттерді бағалау және осы жағдайдың жаһандық ауқымын бағалау үшін ең сенімді деректерді пайдалану [10,11,12].

Эпидемиология

Саңырауқұлақты кератит – Азиядағы соқырлықтың негізгі себептерінің бірі [13] және жұқпалы кератит себептерінің жартысына жуығын құрайды. Әсіресе тропикалық және субтропикалық елдерде [14] жиі байқалады. Дегенмен инфекция қоңыржай аймақтарда және дамыған елдерде салыстырмалы түрде сирек кездеседі (10%-дан аз).[15]. Саңырауқұлақ кератитінің жиілігі/таралуы және саңырауқұлақтардың спектрі әр елде, тіпті климатқа, жасына, жынысына, әлеуметтік-экономикалық жағдайларға, еңбек қызметінің ерекшеліктері және урбанизация ауқымына байланысты, тіпті бір елдің бір аймағының өзінде бір-біріне ұқсамайтындай әртүрлі болады (1-кесте).[16].

1-кесте - Себінді нәтижелеріне негізделген кератомикоздардың таралуы және әртүрлі елдердегі ең көп таралған қоздырғыш агенттер

Табылған аймақ	Үлгілер саны	Дақыл-оң жағымды жағдайлар саны	Таралуы %	Ең жиі кездесетін қоздырғыш	Әдебиеттік дереккөздерге сілтеме
Үндістан	7908	2354	36,5	Fusarium, Aspergillus	14, 20, 21, 22
Сауд Арабиясы	2300	87	3,8	Aspergillus, Candida	23, 24
Солтүстік Қытай	1056	596	56,4	Fusarium	25
Непал	468	113	24,1	Aspergillus	26

Тайланд	292	34	11,6	Fusarium	27
Парагвай	660	257	38,9	Acremonium	28
Түркия	620	50	8	Fusarium	29
Жапония	123	6	4,8	Candida	30
Тунис	483	56	11,6	Fusarium	31
Бразилия	6804	364	5,3	Fusarium	32
АҚШ, Нью-Йорк	5083	61	1,2	Candida	33
АҚШ, Оңтүстік Флорида	663	134	20,2	Fusarium	34
АҚШ, Калифорния	4651	63	1,3	Candida	35
Бангладеш	142	51	35,9	Aspergillus	36
Австралия	95	16	16,8	Fusarium	37
Иран	2180	121	5,5	Fusarium	38

Кератит қоздырғыштары ретінде құжатталған саңырауқұлақтардың 100-ден астам түрі белгілі.[8] Тропикалық аймақтарда Fusarium, Aspergillus және Curvularia микотикалық кератитінің ең көп таралған үш қоздырғышы әдетте көздің жарақатымен, көбінесе өсімдік бөлшектерімен байланыстырылатыны дәлелденді.[16, 40] Бір қызығы, Candida қоңыржай елдерде басым кездеседі.[41] Жарақаттан кейінгі кератит кератомикоз және көз жарақаттарының 55-65% - жағдайларында тіркелген.[13] Мельбурн, АҚШ, Сингапур, Үндістан, Непал, Бангладеш, Қытай мен Тунисте көз жарақаттары офтальмомикоздың ең басым қауіп факторы болып табылады.[25, 43]. Керісінше, Швейцария мен Ұлыбританияда жанаспалы линзаларды (ЖЛ) қолдануды ең басым қауіп факторы ретінде анықтайтын үш үлкен ретроспективті зерттеу жүргізілді (сәйкесінше 65% және 64%).[35, 41] Бір қызығы, 1990 жылдары ЖЛ-мен байланысты кератомикоздың жиілігі төмен болды, сондағысы 5% және 2000 жылдары 25%-ға дейін өсті.[40] Сонымен қатар, 2005-2006 жж құрамында полимердің көп болуына байланысты белгілі бір брендтің дезинфекциялық ерітінділерімен ЖЛ ластану салдарынан фузариозды кератитінің өршуі АҚШ, Сингапур және Гонконг елдерінде тіркелді.[45,46] Осылайша, линзаларды кию салдарынан пайда болатын кератомикозды болдырмау үшін линзалардың дұрыс күту гигиенасында білім беру іс-шаралары өте маңызды.[31] Әдетте, әйелдерге қарағанда 21-60 жас аралығындағы ер адамдар кәсіби (ауылшаруашылық немесе құрылыс) қызметіне байланысты саңырауқұлақты кератиттен жиі зардап шегеді.[14]

Қатерлі факторлар

Кератомикоз бейімділік факторлары болмаған жағдайларда сирек кездеседі.[47]. Қасаң қабықтың жарақаты (негізінен өсімдік агентімен) басым бейімділік факторы болып саналады және әртүрлі зерттеулерде саңырауқұлақты кератиттердің 40-60%-ында кездеседі. [18, 19]. Алайда жақында жанаспалы линзаларды қолдану, әсіресе, дамыған елдерде, қасаң қабықтың инфекцияларының дамуындағы маңызды қатерлі факторы ретінде танылды.[18, 22] Саңырауқұлақты кератиттің дамуына бейім басқа факторларға мыналар жатады: өнеркәсіптік ауыл шаруашылығы, антибиотиктерді жергілікті/жүйелі қолдану немесе стероидтарды ұзақ уақыт қолдану, қант диабеті, АИВ / ЖИСТ, көз беткейінің тұтастығының бұзылуы, анамнезде қасаң қабықтың трансплантациясы (өтпелі кератопластика), алдыңғы көз хирургиясы және бұрыннан бар қарапайым ұшық вирусымен шақырылған кератит.[13, 17-19] Сонымен қатар, кератомикозға алдыңғы фоторефракциялық кератэктомия, LASIK, мұрын-көз жас жолдарының бітелуі, буллезді кератопатия, қабақтың ауытқулары, лагофтальм, лейкокемия, судың әсері, қасаң қабыққа анестетиктерді дұрыс қолданбау, авитаминоз, экзофтальм, Стивенс-Джонсон синдромы, көздің тыртықты пемфигоиды, симблефарон, алапес, туберкулез, ревматоидты артрит себеп болуы мүмкін. Микотикалық кератиттің қауіп факторлары ретінде ревматоидты артрит пен аллергия туралы кездейсоқ мәліметтер бар.[35, 43, 44, 49]

Саңырауқұлақтардың патогендік және вируленттілік факторлары

Саңырауқұлақ инфекциясының пайда болуы қасаң қабықтың инфекцияға қарсы қорғанысының бір немесе бірнеше жүйесінің өзгерісін болжамдайды (эпителилік тосқауыл, көз жасы жабындысы, жыпылықтау). Инфекцияға қабыну реакциясы саңырауқұлақтардың, протеолитикалық ферменттер бөлетін микотоксиндердің және саңырауқұлақ антигендерінің көбею жылдамдығына байланысты.[8]. Саңырауқұлақтар строма табақшасына еніп, десцемет мембранасына шабуыл жасап, алдыңғы камераға таралып, эндофтальмит тудыруы мүмкін. Саңырауқұлақ инфекциясының пайда болуының маңызды сәті-саңырауқұлақтың рН, температура және инфекция ошағын қоректік заттармен қамтамасыз етуді қоса алғанда, иесінің ерекшеліктеріне бейімделуі.[52] Сонымен қатар, офтальмомикоздың ауырлығы этиологиялық агенттердің вируленттілік факторларымен тікелей байланысты.[53] Жіптердің пайда болуы кератит кезінде Albicans саңырауқұлақ микроорганизмдерінің патогенезіндегі маңызды кезең болып табылады. Тәжірибиелік кератомикозды зерттеу филаментациямен байланысты гендердің жетіспеушілігі ата-аналық штамдармен салыстырғанда патогенділіктің толық немесе ішінара жоғалуына әкелетінін және адгезияны немесе мембраналық протеиназаны кодтайтын гендерде жетіспейтін штамдар айтарлықтай айырмашылықты көрсетпеді. Сондай-ақ, жіпшелер түзу үшін ақуыздарды кодтайтын ген патогендік факторға да жауап беретіні дәлелденді.[55] Биоқабықтардың түзілуі саңырауқұлақтардың патогенділігінің, сондай-ақ дәріге төзімділігінің тағы бір факторы болып табылады. Зертханалық зерттеулерде саңырауқұлақ кератитінің оқшауланған үлгісінде Fusaria жанаспалы линзаларды киюдан кейінгі биоқабықтарды түзу қабілеті патогенездегі маңызды фактор екенін көрсетті.[56] Сондай-ақ биоқабықтарды түзуші фузариоз қабықсыз түрімен салыстырғанда жоғары дәріге төзімділікті көрсетті. Оқшаулардың сезімталдығы мен биоқабық түзу қабілетінің сипаты ерекше. Секреторлық ферменттер саңырауқұлақ патогенезінің факторлары болып табылады. Aspergillus офтальмомикозы, Fusarium бар 50 көзді эксперименттік зерттеуде протеиназа, фосфолипаза және биоқабық бөлінуі сәйкесінше

оқшаулар 42%, 30% және 8% байқалды.[57] Протеиназа өндірісі негізінен амфотерицинге төзімділікпен түзетіледі деп хабарланды. [53] Сондай-ақ, көз үлгілерінен алынған *Aspergillus* ксантомегнин өндірушілері екені анықталды, бұл қабілет басқа зерттелетін саңырауқұлақтарда байқалмады.[59] Кортикостероидтар және басқа иммуносупрессанттар қабынуға қарсы цитокиндер мен химокиндердің транскрипциясын тежеу арқылы саңырауқұлақты инфекциялардың дамуына ықпал етеді. Олар сондай-ақ макрофагтардың инфекцияға қарсы белсенділігін, сондай-ақ нейтрофилдердің жабысу қабілетін төмендетеді.[10] Осылайша, көз оқшауларының патогенділік және вируленттілік белгілерін зерттеу аурудың болжамын болжау үшін пайдалы болуы мүмкін, бірақ бұл салада қосымша зерттеулер қажет.

Саңырауқұлақты инфекцияға иесінің имундық жауабы

Саңырауқұлақ организмдеріне иесінің имундық реакциясын зерттеу айығу процесін түсіну үшін, сондай-ақ емдеудің жаңа стратегияларын әзірлеу үшін маңызды. Имунитеті әлсіреген адамдарда пайда болатын жүйелік саңырауқұлақ инфекцияларынан айырмашылығы, саңырауқұлақ кератиті бар науқастар иммунокомпетентті болып табылады, демек, имундық жауап ерекшеленеді.[15] Туа біткен және жүре пайда болған имунитет саңырауқұлақты кератитті жұқтырған қасаң қабық тінінде ерте және кеш кезеңдерінде де маңызды рөл атқарады. Жақында жүргізілген зерттеу қасаң қабықтың саңырауқұлақты инфекцияларындағы адамның имундық жауабын түсінуге үлкен үлес қосты.[15, 19, 21] Авторлар *Fusarium* және *Aspergillus* туындаған қасаң қабық жарасы бар науқастардан алынған РНҚ-дағы сандық ПТР арқылы ген экспрессиясын талдады. Үлгілер ерте кезеңдерде де (жұқтырғаннан кейін 1 апта ішінде) және аурудың кеш кезеңдерінде (жұқтырғаннан кейінгі 2 аптадан соң трансплантациядан кейінгі қасаң қабықтан) алынды. Өз нәтижелеріне сүйене отырып, авторлар көздің қандай да бір жарақатынан кейін қасаң қабыққа бірнеше конидилері бар конидиофорлардың адгезиясын қамтитын иесінің имундық реакцияларының ықтимал тізбегін ұсынды; қасаң қабықтың ішіне конидилердің енуі тыныштықтағы конидилердің гидрофобты қабатының ажырауына және қасаң қабықтың резиденттік макрофагтарында дектин-1-мен байланысатын жасуша қабырғасының β -глюканының жалаңаштануына әкеледі; Дектин-1 C-X-C рецепторлық лиганд химокиндерін (CSCL) өндіру үшін көрші жасушаларды белсендіреді және шеткі тамырлардағы тамырлардың эндотелий жасушаларында жасушааралық адгезия молекуласының 1 (ICAM-1) экспрессиясын белсендіреді; ICAM-1 және CXCL химокиндерінің жоғарылауы нейтрофилдердің қасаң қабық стромасына тартылуына мүмкіндік береді [15].

Қасаң қабықтың инфекциясы кезінде осы рецепторлар мен ақуыздарға әсер ету қасаң қабықтың инфекциялық процесі кезінде саңырауқұлақ жіпшелерін тиімді түрде жою арқылы науқастың тіңдерінің зақымдануын азайтуға көмектесуі мүмкін.

Клиникалық көрінісі

Науқастың ауру тарихында әдетте бір немесе бірнеше қатерлі факторлары болады. Кератиттің функционалдық белгілері қабыну дәрежесіне байланысты әртүрлі қарқындылықта болады. Көру өткірлігінің төмендеуі көру білігіне, алдыңғы камерадағы реакцияға, бөліністердің болуына және\немесе көз жасының артық бөлінуіне, қасаң қабықтың зақымдану дәрежесіне (инфильтрат, ісіну) байланысты өзгермелі болады. Биомикроскопияда қасаң қабықтың белсенді инфекциялық процесін көрсететін белгілерді іздеу керек: қабақтың ісінуі, конъюнктиваның инъекциясы, хемоз, мүйізді инфильтрат, эпителий ақауы, оқшауланған (абсцесс) немесе жайылған (кератит) іріңді стромалық инфильтрат. Инфильтраттың локализациясын, түсін, тығыздығын, мөлшерін, пішінін, жиектерінің дұрыстығын және тереңдігін, сондай-ақ іру аймақтарының болуын, некроз, строманың жұқауын, зақымдану айналасындағы ісінуді, сателлитті инфильтраттардың болуын, неоваскуляризация, эндотелидің зақымдануының болуын немесе алдыңғы камерадағы реакцияларды (Тиндаль эффектісі, гипопион, фибринді шөгінділер, эндотелилік буылтықтар) атап өткен жөн. Егер нейротрофиялық кератитке күдік болса, қасаң қабықтың сезімталдығын тексеру керек. Бұл белгілердің барлығы алғашқы тексеру кезінде егжей-тегжейлі тіркелу керек және кейінгі емдеу кезінде қайталануы керек. Саңырауқұлақты кератитті көрсететін кейбір белгілер [13, 15-18]:

* беті ойық жаралы немесе инфильтрацияланған қасаң қабықтың эпителий сұрғылт; эпителий кейде бұзылмайды, тереңге таралған стромалық инфильтраттың үстінен тыртықталған;

* шеттері біркелкі емес стромалық инфильтрат, оны үлкейту кезінде кейде жіп тәрізді саңырауқұлақтардың жіпшелерін анықтауға болады, бұл инфильтрат шеттерінің "үлпек" көрінісін түсіндіреді;

* бүкіл қасаң қабыққа таралған микроинфильтраттардың немесе "сателлиттік зақымданулар";

* Wassely имундық сақинасы;

*жараның тереңдігіндегі пигментті шөгінділер (мицелий саңырауқұлақтарымен зақымданған кезде);

* эндотелилік буылтықтар, гипопион.

Жұқпалы процесті анықтау кейде қасаң қабықтың патологиясынан кейін пайда болған саңырауқұлақ инфекциясы жағдайында немесе алдын ала (антибиотиктер) ем алған болса, қиынырақ болады. Инфекцияның ұзақтығы саңырауқұлақ агентінің вируленттілігіне, егу мөлшеріне және иесінің төзімділігіне байланысты. Саңырауқұлақты кератиттің өршуі әдетте бактериялық кератитке қарағанда баяу жүреді. Алғашқы белгілер жарақат алғаннан немесе жұқтырылған жанаспалы линзаларды кигеннен кейін бірнеше сағаттан немесе бірнеше күннен кейін пайда болады, бірақ кейде кейінірек пайда болуы мүмкін.[40,42] Алайда, аспергиллозды және фузариозды инфекциялар, әсіресе кортикостероидтарды тағайындағанда, қасаң қабықтың перфорациясынан эндофтальмитке өте тез ауысуы мүмкін. Ауыр іріңді инфекциялар ашытқы инфекциясының нәтижесі болуы мүмкін. Кератомикоздан туындайтын асқинулар көп: строманың іруі, десцеметоцеле, қасаң қабықтың эктазиясы және перфорациясы (бактериялық кератитке қарағанда 5-6 есе жиі), склерит, көздің гипертензиясы немесе гипотензиясы, эндофтальмит, көз алмасының инфекциялық іруі және көз шарасының целлюлиті.[35,36,38]

Диагностика

Саңырауқұлақ кератитін диагностикалаудың кең таралған әдістеріне тіңдердің қырындыларын Грамм әдісімен, калий гидроксиді (КОН) 10% ылғалды ерітіндісімен, лактофенолды мақта көгі, Гимзе немесе ақ калькофлуор бояу жатады.[1 3] КОН-саңырауқұлақтарды анықтау үшін жиі орындалатын тікелей микроскопия әдістерінің бірі, себебі

бұл жылдам және арзан процедура. Оның сезімталдығы 61-94% және саңырауқұлақтарды анықтау үшін 91-97% спецификасы бар. [2 4] Декстро́за Сабуро агары-саңырауқұлақтарды оқшаулау үшін өте жиі қолданылатын дақылды орта.[29] Алайда, соңғы онжылдықта төменде келтірілген саңырауқұлақтарды анықтаудың жаңа әдістері жасалды. Полимеразды тізбекті реакция (ПТР) саңырауқұлақ кератиттерін диагностикалау үшін сезімтал және ерекше сынаққа айналды.[20 22] Әртүрлі зерттеулер ПТР-ді саңырауқұлақ кератитіне күдік туындаған жағдайларда әдеттегі диагностикалық әдістермен салыстырды. ПТР жалпы алғанда оң нәтижелердің ең жоғары деңгейлерін көрсетеді, әсіресе егу мен жағындының теріс нәтижелері болған кезде [21 25]. ПТР негізіндегі сынақтардың артықшылығы-диагноз қою үшін клиникалық үлгінің аз ғана көлемі қажет. Талдау 4-8 сағатты алады, ал қоректік ортада оң саңырауқұлақ дақылдарының бөлінуі орта есеппен 2-7 күнді алады.[5] ПТР-дің негізгі кемшілігі – оның қымбаттылығы, сондықтан қолжетімді болуы қиын. Сондай-ақ патогенді емес ағзалардың артефакт амплификациясы, артефактілерді алу мен патогенді емес ДНҚ амплификациясы гипердиагностикаға әкелуі мүмкін [20,21]. Осыған байланысты микотикалық кератитті күнделікті диагностикалауда ПТР-ді өзіндік әдіс ретінде қолдану ұсынылмайды. Алайда бұл кейбір жекелеген жағдайларда пайдалы, мысалы қасаң қабықты қырып алу материалында саңырауқұлақ ДНҚ-сын анықтауда пайдалы, бұл кератиттің бастапқы сатыларында саңырауқұлаққа қарсы емдеу шараларын бастап кетуге мүмкіндік береді.

Генотиптеу. ДНҚ тізбегін көбейтуге негізделген әдістер организмнің түрлерін тез анықтау үшін қолданылады. Генотиптеу әртүрлі көріністерді және әртүрлі пациенттердегі саңырауқұлақтардың бір туыстастықтарымен шақырылған дерттің емінде реакцияларды түсіндіруге көмектеседі. Жақында жүргізілген зерттеулер *Fusarium Solani*-де биоқабықтарды қалыптастыру қабілеті оны биоқабықсыз планктондық аналогтарына қарағанда саңырауқұлаққа қарсы агенттерге төзімді ететінін анықтады.[30] *Fusarium Solani*-дің тағы бір зерттеуінде оқшауларда вориконазолдың ең төменгі тежегіш концентрациясы (MIC90) айтарлықтай жоғары екендігі анықталды, ал олар бөлініп алынған қасаң қабықтың жараларының жазылу уақыты едәуір ұзағырақ болды, бақылау кезінде *Fusarium nonsolani*-мен салыстырғанда көру өткірлігі нашарлады және жедел хирургиялық емдеу қажеттілігі жоғары болды.[31] Осылайша, генотиптеу көздің саңырауқұлақ инфекцияларын емдеуді жақсартатын маңызды болжамды және емдік ақпарат бере алады. Қазіргі уақытта генотиптеу тек жекелеген жағдайларда ғана жүзеге асырылады. Алайда, барлық елдерде генотиптеу жүргізетін зертханалар жоқ, сонымен қатар талдаудың қымбаттылығы да маңызды.

Конфокальді микроскопия. Табиғи жағдайда конфокальді микроскопия (IVCM) қасаң қабықтың оптикалық кесінділерін жасау үшін бірқатар саңылауларды пайдаланады. Акантамеба кисталары мен саңырауқұлақ жіпшелері сияқты мөлшері бірнеше микрометрден асатын организмдердің лезде бейнелерін алу үшін жеткілікті болатын 1 мкм ажыратымдылықтағы қасаң қабықтың кескіндерін жасайды.[32] Аспергиллезді гифалар, диаметрі 5–10 мкм, бөлімдері бар, дихотомиялық (45° бұрышта) тармақталған, ал фузариум гифалары әдетте 90° бұрышта тармақталған.[32,33] IVCM -де көрінетін Гиперрефлексивті элементтерді қасаң қабықтың базальді эпителий нервтерінен ажырату керек, олар тұрақты тармақталу сипатына ие. Екінші жағынан, стромалық нервтердің диаметрі әлдеқайда үлкен (25–50 мкм). *Aspergillus* және *Fusarium* екеуінде де ұзындығы 200–400 мкм болатын жіпшелері бар. Сонымен қатар, ашытқы саңырауқұлақтары сияқты *Albicans*-да псевдожіпшелерді дамыта алатын сопақша бүршіктенетін денелері бар. Әдетте олардың ұзындығы 10-40, ені 5-10.[32,33] IVCM сезімталдығы 80%-дан 94%-ға дейін болады.[32,33] Қазіргі уақытта саңырауқұлақты кератиттерде IVCM бойынша бірнеше зерттеулер жүргізілді, олар дақылдардың IVCM-ге сезімталдығын салыстырды және IVCM стандартты диагностикалық процедуралардан жоғары немесе сәйкес келетіні анықталды.[33 39] Зерттеулерде жұқпалы кератиттің 133 жағдайы зерттеліп, жағынды мен дақылды зерттеу жағдайы кезіндегі 12,0%-ға қарағанда, IVCM сезімталдылығы 94% және 20,3% саңырауқұлақты кератит анықталды [36]. Сондай-ақ, басқа зерттеулердің нәтижелері бойынша 100% жағдайда саңырауқұлақты кератитке күдік туғызатын жіпшелерді анықтау туралы хабарланды, бұл жағынды және дақылды зерттеу әдістерін қолданған кезде 83%-бен салыстырғандағы көрсеткіш [35]. IVCM артықшылықтарына табиғи жағдайда инвазивті емес орындау техникасы, саңырауқұлақ элементтерін ерте анықтау, емдеуді бақылау және мониторинг жасау, сондай-ақ зақымдану тереңдігін анықтау жатады.[33,35,37 39] Алайда, бірнеше IVCM шектеулері бар. Бұл әдіс пайдаланушыға өте тәуелді, өйткені ол білікті операторды қажет етеді. Саңырауқұлақ элементтерін анықтау бактериялық кератитпен салыстырғанда әлдеқайда оңай болғанымен, бақылаушы белгілі бір тәжірибені қажет етеді. Науқастың емделуге деген ұмтылысының төмендігі және қозғалыстағы артефактілер сканерлеудің сапасына әсер етуі мүмкін. Сонымен қатар, тығыз инфильтраттар немесе қасаң қабықтың тыртықтары тиісті бейнелеуге кедергі келтіруі мүмкін.[37 39] Ақырында, кішігірім организмдерді зерттеу жағдайында IVCM тиімді емес.[32]

Саңырауқұлаққа қарсы препараттардың сезімталдық сынағы. Бактериялық кератитке қарағанда, сезімталдықты анықтау саңырауқұлақты кератитте жиі қолданылмайды. Саңырауқұлаққа қарсы препараттарға сезімталдық туралы есеп беретін бірқатар зерттеулер бар. Алайда бұл зерттеулер үлгінің шектеулі шағын өлшеміне, минималды ингибиторлық концентрация (МИК) туралы есеп беретін деректердің гетерогенділігіне немесе белгілі бір түрге, немесе түрге назар аударуына байланысты төмен дәлелділікке ие.[40 44] Жақында жүргізілген зерттеулер салыстырмалы түрде үлкен үлгідегі оқшаулардағы натамицинге (НТМ) және вориконазолға (VCZ) қатысты МИК саңырауқұлақ изоляттары туралы хабарлады.[42, 43] Медиана МИК пен NTM үшін *Curvularia* сортынан басқа барлық организмдер үшін VCZ-ға тең немесе одан жоғары болды. Басқа организмдермен салыстырғанда фузариозды изоляттар VCZ-ге қатысты ең жоғары МИК болды, ал *Flavus* изоляттар NTM-ге қатысты ең жоғары МИК болды. Бұл зерттеудің нәтижесі жергілікті микотикалық жараларды емдеу (MUTT) зерттеуінің NTM-нің VCZ-ға қарағанда жақсырақ екендігі туралы алдыңғы қорытындысын растайды. Бұл сонымен қатар, фузариоз түрлерінің VCZ -ға нашар реакциясын клиникалық бақылауын түсіндіреді.[42, 44] Соңғы бірнеше жылда клиницистер сезімталдықты тексерудің маңыздылығын түсінді және көптеген клиницистер саңырауқұлақты кератиттерді емдеуде сезімталдық тестін қолданады. Дегенмен, емдеу туралы шешім қабылдауда сезімталдықты тестілеудің рөлі туралы консенсус немесе ұсыныстар жоқ және қазіргі уақытта саңырауқұлақты кератиттің терапиясы негізінен эмпирикалық болып табылады.

Дәрі-дәрмекпен емдеу

Саңырауқұлақ кератиттерін емдеу үшін негізінен эмпирикалық түрде таңдалатын жергілікті препараттар қолданылады. 2-кестеде қазіргі уақытта негізгі саңырауқұлаққа қарсы қолжетімді дәрі-дәрмектер келтірілген. Көптеген жағдайларда дәріханаларда саңырауқұлаққа қарсы көз тамшылары жоқ. Натамициннен басқа тамшыларды көптеген елдерде ауруханалық дәріханаларда жүйелі қолдануға арналған саңырауқұлаққа қарсы ерітінділерден немесе ұнтақтардан жасайды. Қолданылатын белсенді ингредиентке немесе екеуінің комбинациясына қатысты халықаралық консенсус жоқ. [45]

2-кесте. Қазіргі уақытта саңырауқұлаққа қарсы қолжетімді негізгі дәрі-дәрмектер

Класс	Атауы
Полиендер	Амфотерицин В 0,1 ден 0,3% Натамицин 5% (пимарицин)
Азолдар Имидазолдар	Миконазол 1% Эконазол 2% Кетоконазол 1–2%
Триазолдар	Флуконазол 0,2% Итраконазол 1% Вориконазол 1% Позаконазол
Пиримидиндер	5-флуороцитозин 1%
Эхинокандиндер	Каспофунгин 0,5% Микафунгин 0,1%

Офтальмологиядағы ең үлкен тәжірибе полиендермен байланысты, олардың тиімділігі in vitro ірі клиникалық серияларында көрсетілген. Полиендер мен азолдардың комбинациясы in vitro-да синергетикалық әсерді көрсетеді. Полиендер мен азолдар жасуша мембранасына шабуыл жасайды, ал 5-фторцитозин ақуыз синтезіне кедергі келтіреді, ал эхинокандиндер саңырауқұлақтардағы жасуша қабырғасының синтезін тежейді.

MUTT I зерттеуінің нәтижелері көрсеткендей, НТМ жіп тәрізді кератитке, әсіресе прифозариозды түрлеріне арналған таңдау құралы [47,48]. Келесі бөлімде саңырауқұлақты кератиттерді емдеудегі соңғы жетістіктер көрсетілген.

Позаконазол — жаңа триазол, итраконазолдың синтетикалық құрылымдық аналогы.[48] Әсер ету механизмі – саңырауқұлақтың жасуша қабырғасында эргостерол синтезін тежеу [49]. Пробиркадағы және табиғи ортадағы зерттеулер оның көпшілігіне Candida, Cryptococcus neoformans, Aspergillus, сондай-ақ зигомиттер мен эндемиялық саңырауқұлақтарға (бүкіл әлемдегі белгілі бір географиялық нүктелердегі саңырауқұлақ қоздырғыштарына) қарсы кең спектрі бар екенін көрсетті.[49-51]. Клиникалық жағдайлар туралы жарияланған әртүрлі есептер позаконазолдың фузариозды кератитке қарсы тиімді құрал екенін көрсетті, басқа саңырауқұлаққа қарсы препараттарға төзімді.[49-53] Пероральді позаконазолдың дозасы тәулігіне төрт рет 200 мг немесе күніне екі рет 400 мг суспензияны құрады.[49-53] Жергілікті қолдануда препараттың дозалау схемасы сағат сайын 10 мг/0,1 мл және 4 мг/0,1 мл болды.[49-53] Барлық жағдайларда эндофтальмитпен бірге жүретін ауыр ағымды саңырауқұлақты кератит болды және әдеттегі саңырауқұлаққа қарсы препараттарға, соның ішінде VCZ-ге төзімді. Бұл жағдайларда позаконазолды қолдану инфекцияның айтарлықтай уыттылықсыз тез шешілуіне әкелді. Осылайша, позаконазолды стандартты саңырауқұлаққа қарсы терапияға төзімді микотикалық кератиттерде қолдануға болады деп болжауға болады. Дегенмен, әлі де бірнеше мәселені шешу керек. Тек жергілікті позаконазолды қолдану (пероральді қолданусыз) қосымша зерттеуді қажет етеді. Жергілікті қолданудағы препараттың жеткілікті концентрациясын анықтау, қауіпсіздік пен тиімділікті зерттеу қосымша зерттеулерді, соның ішінде көптеген жағдайларды зерттеуді қажет етеді.

Эхинокандиндер – 1,3-β-d-глюкан синтезін тежеу арқылы әрекет ететін саңырауқұлаққа қарсы жаңа агенттер тобы, бұл жасуша қабырғасының өткізгіштігінің жоғарылауына байланысты жасуша лизисіне әкеледі. Қазіргі уақытта қолжетімді эхинокандиндерге каспофунгин, микафунгин және анидулафунгин жатады. Рефрактерлі саңырауқұлақты кератит жағдайында жергілікті 0,2% микафунгинді сәтті қолдану туралы хабарлар бар.[54] Жергілікті түрде каспофунгинді саңырауқұлақты кератитте қарсы, ал VCZ-ды рефрактерлі саңырауқұлақ кератиті жағдайында қолданылған.[55] Адамдарда саңырауқұлақты кератитті емдеуде эхинокандиндерді қолдану туралы шектеулі дәлелдер бар. Саңырауқұлаққа қарсы препараттардың осы тобының қауіпсіздігі мен тиімділігін растау үшін тиісті үлгі өлшемдері бар клиникалық зерттеулер қажет.

Саңырауқұлаққа қарсы препараттарды тұрақты жеткізуге арналған нанобөлшектер. Жасушаға енетін пептидтер (CPP) - молекулаларды жасуша мембранасы арқылы тасымалдауға қабілетті қысқа пептидтік тізбектер. Олар плазмидтік ДНҚ-ны, микро-РНҚ-ны, олигонуклеотидтерді, пептид-нуклеин қышқылдарын, пептидтерді, ақуыздар мен липосомаларды қосқанда, әртүрлі биомолекулалардың жасушаішілік және жасушадан тыс интернализациясын күшейту үшін қолданылады [56]. Өсірілген қасаң қабықтың эпителий жасушаларын қолданатын эксперименттік зерттеуде мұндай CPP тасымалдаушысын, атап айтқанда, Tat-димерді (Tat2) пайдаланған кезде саңырауқұлаққа қарсы НТМ препаратының өткізгіштігінің жоғарылауы көрсетілген.[57] Бұл препараттың сулы ортада ерігіштігінің жоғарылауына және НТМ жасушалық өткізгіштігінің жоғарылауына әкелді. CPP-NTM кешенін қолданғаннан кейін конъюгацияланбаған NTM-мен салыстырғанда Fusarium Solani-ге қатысты саңырауқұлаққа қарсы белсенділіктің екі есе артуы байқалады. Бұл CPR-NTM кешенінің қалыптасуының клиникалық маңызы бар, өйткені ол саңырауқұлақты кератиттегі қолайсыз нәтиженің негізгі факторын, яғни организмдегі, сондай-ақ қасаң қабықтың

тініндегі саңырауқұлаққа қарсы агенттердің төмен биожетімділігін жояды. Осылайша, мұндай нанобөлшектерге негізделген терапияның болашақ зерттеулері саңырауқұлақты кератиттің емінде өте пайдалы болуы мүмкін. Микробқа қарсы пептидтер (AMP) көздің немесе басқа инфекцияларда микробқа қарсы агент ретінде қолданылатын қабілетке ие.[55, 58] Табиғат бізге микробқа қарсы қасиеттері бар пептидтер мен ақуыздарды қолданудың көптеген мысалдарын береді. Олар сондай-ақ көз жасында болады немесе конъюнктивта мен қасаң қабықтың жасушалары арқылы синтезделеді. Мұндай пептидтердің мысалдарына шағын пептидтер α және β дефензиндер және LL-37, адамның катиондық микробқа қарсы ақуызынан (CAP) алынған α 37 аминқышқылды пептид және лизоцим, лактоферрин, лактоферрицин В және муциндер сияқты ақуыздар жатады.[58,59] Бұл микробтарға қарсы табиғи агенттер бірнеше түрлі механизмдер арқылы әрекет етеді, атап айтқанда, жасушаның өлуіне әкелетін бактерия мембранасында тері тесігінің пайда болуы, бекітіліп қалудың (орнығып алудың) алдын алу, енуді тежеу немесе екеуі де; темірдің хелатталуы және бактериялық, сонымен қатар (мүмкін) саңырауқұлақты жасуша қабырғаларының лизоцимне ыдырату әрекеттері жүреді [58-60].

Әзірленген жергілікті пептидтердің ерітінділерінің клиникалық түрде қолданылатын AMB сияқты қауіпсіз және тиімді екені анықталды. Қымбат және тұрақсыз AMB-мен салыстырғанда бұл пептидтер суда ериді, арзан және тұрақты. Авторлар β -қабаттарды құрайтын синтетикалық пептидтер саңырауқұлақты кератиттерді емдеудегі лайықты үміткерлер деген қорытындыға келді.[60] Теориялық тұрғыдан катионды пептидтерді микробқа қарсы агенттер ретінде қолданудың бірнеше айқын артықшылықтары бар: микроорганизмдердің кең спектрін, соның ішінде полирезистентті саңырауқұлақтарды жою мүмкіндігі, төзімділіктің төмен қаупі, қарапайым антибиотиктермен синергия және синтездеу мүмкіндігі.[58 60] Дегенмен, негізгі шектеу зертеулердің экспериментті түрде ғана жүргізілгені болып келді. Ал, адамдарға клиникалық зерттеулер жүргізілген жоқ. Бұл пептидтердің көз жасындағы гидролитикалық ферменттермен немесе микробтар бөлетін ферменттермен жойылуы сияқты факторлар бұл саладағы зерттеулерді баяулатты. Осылайша, зерттеудің болашағы, соның ішінде адамдарда және жоғарыда аталған шектеулерді жеңу жолдары саңырауқұлақты кератиттегі AMP рөлін белгілеу үшін қажет.

Қорытынды

Саңырауқұлақ кератитін диагностикалау және емдеу мамандар үшін қиын міндет болып қала береді. Жаңа саңырауқұлақ қоздырғыштары және қолданыстағы саңырауқұлаққа қарсы препараттарға төзімділік саңырауқұлақты кератиттің нашар болжамының себептерін одан әрі күшейтеді. ПТР және IVCM сияқты жаңа зерттеу құралдары саңырауқұлақты кератитке клиникалық күдік пен микробиологиялық диагностика арасындағы уақыт аралығын азайтуға көмектеседі. Саңырауқұлаққа қарсы жаңа препараттар және дәрі-дәрмектермен мақсатты түрде жеткізудің жаңа әдістері резистентті жағдайларды емдеуде пайдалы болуы мүмкін. Нанобөлшектер мен АМП эксперименттік зерттеулерде көп үміт күтерлік нәтижелер көрсетті және болашақта саңырауқұлақты кератиттің болжамын жақсартуға үміт береді.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

REFERENCES

- Burton MJ, Pithuwa J, Okello E, et al. Microbial keratitis in east Africa: why are the outcomes so poor? *Ophthalmol Epidemiol* 2011; 18: 158–63.
- Thomas PA, Leck AK, Myatt M. Characteristic clinical features as an aid to the diagnosis of suppurative keratitis caused by filamentous fungi. *Br J Ophthalmol* 2005; 19: 210–20.
- Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *J Fungi* 2017; 3: 57.
- Shah SIA, Shah SA, Rai P, Katpar NA, Abbasi SA, Soomro AA. Visual outcome in patients of keratomycosis, at a tertiary care centre in Larkana, Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2017; 67: 1035–38.
- Whitcher JP, Srinivasan M. Corneal ulceration in the developing world—a silent epidemic. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 622–23.
- Deorukhkar S, Katiyar R, Sainil S. Epidemiological features and laboratory results of bacterial and fungal keratitis: five-year study at tertiary-care hospital in western Maharashtra, India. *Singapore Med J* 2012; 53: 264–67.
- Ong HS, Fung SS, Macleod D, Dart JK, Tuft SJ, Burton MJ. Altered patterns of fungal keratitis at a London ophthalmic referral hospital: an eight-year retrospective observational study. *Am J Ophthalmol* 2016; 168: 227–36.
- Mselle J. Fungal keratitis as an indicator of HIV infection in Africa. *Trop Doctor* 1999; 29: 133–35.
- Arunga S, Kintoki GM, Mwesigye J, et al. Epidemiology of microbial keratitis in Uganda: a cohort study. *Ophthalmol Epidemiol* 2020; 27: 121–31. For more on availability of antifungal eye drops see www.gaffi.org/antifungal-drug-maps
- FlorCruz NV, Evans JR. Medical interventions for fungal keratitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 4: CD004241.
- Leck AK, Thomas PA, Hagan M, et al. Aetiology of suppurative corneal ulcers in Ghana and south India, and epidemiology of fungal keratitis. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1211–15.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *Br Med J* 2008; 336: 995–98.
- Department of Economic and Social Affairs Population Division. *World Population Prospects. The 2015 revision. Key findings and advance tables.* New York, NY: United Nations, 2015.
- Zaki SM, Denning DW. Serious fungal infections in Egypt. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 971–4.
- Zhu L, Wu JQ, Perlman DS, Denning DW. Burden of serious fungal infections in China. *23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*; Berlin, Germany; April 27–30, 2013.
- Lin L, Lan W, Lou B, et al. Genus distribution of bacteria and fungi associated with keratitis in a large eye center located in southern China. *Ophthalmol Epidemiol* 2017; 24: 90–96.
- Khawkhali US, Denning DW. Burden of serious fungal infections in Nepal. *Mycoses* 2015; 58: 45–50.
- Imwidthaya P. Mycotic keratitis in Thailand. *J Med Vet Mycol* 1995; 33: 81–82.
- Chayakulkeeree M, Denning DW. Serious fungal infections in Thailand. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 931–35.
- Hilmioglu-Polat S, Seyedmousavi S, Ilkit M, et al. Estimated burden of serious fungal infections in Turkey. *Mycoses* 2018; 62: 22–31.

- 21 Ong HS, Fung SS, Macleod D, Dart JK, Tuft SJ, Burton MJ. Altered patterns of fungal keratitis at a London ophthalmic referral hospital: an eight-year retrospective observational study. *Am J Ophthalmol* 2016; 168: 227–36.
- 22 Jeng BH, Gritz DC, Kumar AB, et al. Epidemiology of ulcerative keratitis in Northern California. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 1022–28.
- 23 Thew MR, Todd B. Fungal keratitis in far north Queensland, Australia. *Clin Exp Ophthalmol* 2008; 36: 721–24.
- 24 Alvarez-Moreno CA, Cortes JA, Denning DW. Burden of fungal infections in Colombia. *J Fungi* 2018; 4: 41.
- 25 Kalua K, Zimba B, Denning DW. Estimated burden of serious fungal infections in Malawi. *J Fungi* 2018; 4: 61.
- 26 Thomas PA, Kalliamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 210–20.
- 27 Kumar A, Khurana A, Sharma M, Chauhan L. Causative fungi and treatment outcome of dematiaceous fungal keratitis in north India. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67: 1048.
- 28 Dahlgren MA, Lingappan A, Wilhelmus KR. The clinical diagnosis of microbial keratitis. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 940–44.
- 29 Lee MH, Abell RG, Mitra B, Ferdinands M, Vajpayee RB. Risk factors, demographics and clinical profile of acanthamoeba keratitis in Melbourne: an 18-year retrospective study. *Br J Ophthalmol* 2018; 102: 687–91.
- 30 Maycock NJ, Jayaswal R. Update on acanthamoeba keratitis: diagnosis, treatment, and outcomes. *Cornea* 2016; 35: 713–20.
- 31 Khurana S, Agrawal SK, Megha K, Dwivedi S, Jain N, Gupta A. Demographic and clinical profile of microspodial keratitis in north India: an underreported entity. *J Parasit Dis* 2019; 43: 601–06.
- 32 Mittal R, Jena SK, Desai A, Agarwal S. Pythium insidiosum keratitis: histopathology and rapid novel diagnostic staining technique. *Cornea* 2017; 36: 1124–32.
- 33 Vaddavalli PK, Garg P, Sharma S, Sangwan VS, Rao GN, Thomas R. Role of confocal microscopy in the diagnosis of fungal and acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology* 2011; 118: 29–35.
- 34 Labbé A, Khammari C, Dupas B, et al. Contribution of in vivo confocal microscopy to the diagnosis and management of infectious keratitis. *Ocul Surf* 2009; 7: 41–52.
- 35 Chidambaram JD, Prajna NV, Larke NL, et al. Prospective study of the diagnostic accuracy of the in vivo laser scanning confocal microscope for severe microbial keratitis. *Ophthalmology* 2016; 123: 2285–93.
- 36 Kanavi MR, Javadi M, Yazdani S, et al. Sensitivity and specificity of confocal scan in the diagnosis of infectious keratitis. *Cornea* 2007; 26: 782–86.
- 37 Kheirkhah A, Syed ZA, Satitpitakul V, et al. Sensitivity and specificity of laser-scanning in vivo confocal microscopy for filamentous fungal keratitis: role of observer experience. *Am J Ophthalmol* 2017; 179: 81–89.
- 38 Chidambaram JD, Prajna NV, Larke N, et al. In vivo confocal microscopy appearance of Fusarium and Aspergillus species in fungal keratitis. *Br J Ophthalmol* 2017; 101: 1119–23.
- 39 Tabatabaei SA, Soleimani M, Tabatabaei SM, Beheshtnejad AH, Valipour N, Mahmoudi S. The use of in vivo confocal microscopy to track treatment success in fungal keratitis and to differentiate between fusarium and aspergillus keratitis. *Int Ophthalmol* 2020; 40: 483–91.
- 40 Mirdehghan A, Rezaei Kanavi M, Javadi MA, Nazari R. Sensitivity and specificity of confocal scan in the diagnosis of fungal and acanthamoeba keratitis. *Bina J Ophthalmol* 2007; 12: 203–10.
- 41 Leck A. Taking a corneal scrape and making a diagnosis. *CEHJ* 2015; 28: 8.
- 42 Ansari Z, Miller D, Galor A. Current thoughts in fungal keratitis: diagnosis and treatment. *Curr Fung Infect Rep* 2013; 7: 209–18.
- 43 Prajna NV, Mascarenhas J, Krishnan T, et al. Comparison of natamycin and voriconazole for the treatment of fungal keratitis. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 672–78.
- 44 Sharma S, Silverberg M, Mehta P, Gopinathan U, Agrawal V, Naduvilath TJ. Early diagnosis of mycotic keratitis: predictive value of potassium hydroxide preparation. *Indian J Ophthalmol* 1998; 46: 31.
- 45 Zhang W, Yang H, Jiang L, Han L, Wang L. Use of potassium hydroxide, Giemsa and calcofluor white staining techniques in the microscopic evaluation of corneal scrapings for diagnosis of fungal keratitis. *J Int Med Res* 2010; 38: 1961–67.
- 46 McLeod SD, Kolahdouz-Isfahani A, Rostamian K, Flowers CW, Lee PP, McDonnell PJ. The role of smears, cultures, and antibiotic sensitivity testing in the management of suspected infectious keratitis. *Ophthalmology* 1996; 103: 23–28.
- 47 Moemen D, Bedir T, Awad EA, Ellayeh A. Fungal keratitis: rapid diagnosis using methylene blue stain. *EJBAS* 2015; 2: 289–94.
- 48 Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Meenakshi R, Mittal S, Shivakumar C, Srinivasan M. Microbiological diagnosis of infective keratitis: comparative evaluation of direct microscopy and culture results. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1271–76.
- 49 Leck A. Taking a corneal scrape and making a diagnosis. *CEHJ/ICEH* 2009; 22: 42–43.
- 50 Park J, Lee KM, Zhou H, et al. Community practice pattern for bacterial corneal ulcer evaluation and treatment. *Eye Contact Lens*. 2015;41:12–18.
- 51 Gray TB, Cursors RT, Sherwan JF, et al. Acanthamoeba, bacterial, and fungal contamination of contact lens storage cases. *Br J Ophthalmol*. 1995;79:601–605.
- 52 Larkin DF, Kilvington S, Easty DL. Contamination of contact lens storage cases by acanthamoeba and bacteria. *Br J Ophthalmol*. 1990;74: 133–135.
- 53 Dantam J, McCanna DJ, Subbaraman LN, et al. Microbial contamination of contact lens storage cases during daily wear use. *Optom Vis Sci*. 2016; 93:925–932.
- 54 Ogushi Y, Eguchi H, Kuwahara T, et al. Molecular genetic investigations of contaminated contact lens storage cases as reservoirs of Pseudomonas aeruginosa keratitis. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54:550–554.
- 55 Amann RI, Ludwig W, Schleifer KH. Phylogenetic identification and in situ detection of individual microbial cells without cultivation. *Microbiol Rev*. 1995;59:143–169.
- 56 Comez AT, Koklu A, Akcali A. Chronic dacryocystitis secondary to Stenotrophomonas maltophilia and Staphylococcus aureus mixed infection. *BMJ Case Rep*. 2014:bcr2014203642.

- 57 Hayashi Y, Eguchi H, Toibana T, et al. Polymicrobial sclerokeratitis caused by *Scedosporium apiospermum* and *aspergillus cibarius*. *Cornea*. 2014;33:875–877.
- 58 Hong J, Ji J, Xu J, et al. An unusual case of *Acanthamoeba polyphaga* and *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. *Diagn Pathol*. 2014;9:105.
- 59 Ray M, Nigel LC, Tan AM. Triple infection keratitis. *Eye Contact Lens*. 2014;40:123–126.
- 60 Pathengay A, Karosekar S, Raju B, et al. Microbiological spectrum and susceptibility of isolates in scleral buckle infection in India. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:663–664

Вклад авторов.

Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

No conflicts of interest have been declared. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding – no funding was provided.

Сведения об авторах:

1. Темирова Наргиза Данияровна, докторант 2-го года обучения по специальности «Медицина» НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»; Город и страна проживания: г.Алматы, Казахстан, конт. телефон: 87789996758, e-mail: nargiza_temirova@inbox.ru; ORCID: Nargiza Temirova - <https://orcid.org/0000-0002-8060-698X>
2. Сулейменов Марат Смагулович, д.м.н., заведующий кафедры офтальмологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»; Город и страна проживания: г.Алматы, Казахстан, конт. телефон: 87013639223, e-mail: suleymenov.m@kaznmu.kz; ORCID: Marat Suleymenov - <https://orcid.org/0000-0001-6038-8009>
3. Утельбаева Зауреш Турсуновна, д.м.н., профессор кафедры офтальмологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»; Город и страна проживания: г.Алматы, Казахстан, конт. телефон: 87772753269, e-mail: utelbaeva.z@kaznmu.kz; ORCID: Zauresh Utelbaeva - <https://orcid.org/0000-0003-4312-9093>
4. Бердишева Алия Амановна, ассистент кафедры офтальмологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»; Город и страна проживания: г.Алматы, Казахстан, конт. телефон: 87017148228, e-mail: berdisheva.a@kaznmu.kz; ORCID: Aliya Berdisheva - <https://orcid.org/0009-0008-8399-1079>
5. Абдыхали Нұрсанат Қадырқызы, резидент кафедры офтальмологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»; Город и страна проживания: г.Алматы, Казахстан, конт. телефон: 87078145938, e-mail: n.abdykhali@mail.ru; ORCID: Abdykhali Nursanat - <https://orcid.org/0000-0003-2384-2182>

Алынды: Қабылданды: Онлайн жарияланды: 29.10.2024
 ЭОЖ 616. 36 – 092. 9:613. 633
 DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.91.50.015](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.91.50.015)

Х.Р. Абдикадилова¹, К.Е. Амреева¹, К.Э. Мхитарян¹, Н.К. Омарбекова¹
¹ Қарағанды медицина университеті, Қарағанды қ, ҚР

МЫСТЫҢ АҒЗАҒА ЖӘНЕ БАУЫРҒА УЫТТЫ ӘСЕРІН СОРБЕНТТЕРМЕН ТӨМЕНДЕТУГЕ АРНАЛҒАН ӘДЕБИ ШОЛУ

Түйін: Мақалада өндіріс, өнеркәсіп орындары мен басқада көздерден шығатын шаң құрамымен бірге түсетін ауыр және түсті металл тұздары – кәсіптік және қоршаған ортаны ластап қана қоймай, адам ағзасына зиянды және кеселді салдары бар туралы жазылған.

Көптеген ғалымдардың зерттеулерінде, улы ауыр металл тұздары әсер еткенде пектинді сорбент ретінде тәжірибе жүзінде қолданып, нәтижесінде тиімділігі төмен көрсеткішке ие болған. Себебі пектин сумен белсенді әрекеттесетін сорбент болғандықтан, суда еритін уларды шығаруға ғана қабілетті. Демек ішекте улармен байланысқа түсетін және ішектегі улардың қайта сіңірілуіне кедергі жасайтын, олардың ағзадан шығарылуына ықпал ететін әртүрлі энтеросорбенттерді қолдану тиімді.

Бұл мәселені шешудің жолының бірі, металдарды асқазан – ішек жолдары арқылы шығару үдерісін пайдалану. Металдардың реабсорбциясы тоқтатылған жағдайда, олардың ішек арқылы шығарылу тиімділігі арта түседі. Бұл үшін ішектегі улы заттар мен бірқатар метаболиттерді сорбциялау үдерісі қолданылатыны белгілі. Соның нәтижесінде этиологиясы әртүрлі патологиялық үдерістердің ағымы тиімді бағытта реттеледі және улы заттар да сыртқа шығарылады.

Зерттеу мақсаты: сорбциялық заттарды қолдана отырып мыстың ағзаға және бауырға уытты әсерін төмендетуге арналған әдебиеттерге талдау жасау.

Материалдар мен әдістер: Ақпаратты талдап, салыстып ғылыми деректердің негізгі сипаттамалары анықталды. Жинақтаған эксперименттік деректеріміз арнаулы тағамның профилактикалық және антигепатоуыттық қасиетке ие, өйткені құрамы антиоксиданттық әсерге бай алмастырылмайтын аминокышқылдар мен май қышқылдарынан, тағамдық талшықтардан, витаминдерден, минаралдық заттардан тұрады.

Осылайша, полиметалл шаңының құрамындағы мыстың жалпы ағзаға және бауырға гепатоуытты әсерін азайтуға бағытталған әдеби ғылыми дереккөздерден алынған мәліметтер алуан түрлі. Сондықтан, ағзадан уытты заттарды шығарудың тиімді тәсілі алминтарлық коррекцияны қолдану.

Түйінді сөздер: Мыс, Уыттылық, Бауыр, Хелатоқұраушы агенттер, Детоксикация, Ауыр металдар, Қоршаған ортаның ластаушылары, Бауыр аурулары, Ішекте сіңірілу, Адсорбция, Сорбенттер, Тотығу стресі, Антиоксиданттар, Энтеросорбция, Уыттық кинетика

Х.Р. Абдикадилова¹, К.Е. Амреева¹, К.Э. Мхитарян¹, Н.К. Омарбекова¹
 НАО «Қарағандинский медицинский университет», Караганда, Казахстан

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР ПРИМЕНЕНИЯ СОРБЕНТОВ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕДИ НА ОРГАНИЗМ И ПЕЧЕНЬ

Резюме: В статье рассматриваются вопросы накопления солей тяжелых и цветных металлов, которые вместе с пылевыми выбросами попадают в профессиональную и окружающую среду с производственных объектов, промышленных предприятий и других антропогенных источников. Эти вещества не только загрязняют среду, но и оказывают токсическое влияние на организм человека, вызывая серьезные последствия для здоровья. В ряде научных исследований пектин применялся в качестве сорбента для токсичных солей тяжелых металлов, однако его эффективность была признана низкой. Это связано с тем, что пектин, взаимодействуя с водой, способен выводить только водорастворимые токсины. В связи с этим более эффективным подходом является использование различных энтеросорбентов, которые в кишечнике связывают токсины, препятствуют их реабсорбции и способствуют их выведению из организма.

Одним из подходов к решению данной проблемы является применение энтеросорбентов, способствующих выведению металлов через желудочно-кишечный тракт. Прекращение процесса реабсорбции металлов позволяет повысить эффективность их экскреции через кишечник. В настоящее время процесс сорбции токсичных веществ и ряда метаболитов в кишечнике рассматривается как метод, способный регулировать патологические процессы различной этиологии и способствовать выведению токсичных веществ из организма.

Цель:

Целью нашего исследования является обзор литературы, посвященной снижению токсического воздействия меди на организм и печень с использованием сорбционных веществ.

Материалы и методы:

В результате анализа информации определены основные характеристики сопоставимых научных данных. Собранные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что специализированное питание обладает профилактическими и антигепатотоксическими свойствами, так как содержит незаменимые аминокислоты, жирные кислоты, пищевые волокна, витамины и минеральные вещества, обладающие антиоксидантным действием.

Таким образом, данные, представленные в литературе, описывающие снижение гепатотоксического воздействия меди, содержащейся в полиметаллической пыли, на организм и печень, указывают на разнообразные методы. Одним из эффективных способов выведения токсических веществ из организма является алиментарная коррекция.

Ключевые слова: Медь, Токсичность, Печень, Хелатообразующие агенты, Детоксикация, Тяжелые металлы, Загрязнители окружающей среды, Заболевания печени, Всасывание в кишечнике, Адсорбция, Сорбенты, Оксидативный стресс, Антиоксиданты, Энтеросорбция, Токсикокинетика

H.R. Abdikadyrova, K.Y. Amreyeva,* E.M. Xeniya, N.K.Omarbekova

¹Non-Profit Joint-Stock Company «Karaganda Medical University», Karaganda

USE OF SORBENTS TO REDUCE THE TOXIC EFFECT OF COPPER ON THE BODY AND LIVER (literature review)

Resume: The article addresses the accumulation of heavy and colored metal salts that enter the professional and environmental atmosphere through dust emissions from industrial facilities, manufacturing plants, and other anthropogenic sources. These substances not only contribute to environmental pollution but also exert toxic effects on the human body, leading to significant health consequences. In a number of scientific studies, pectin has been tested as a sorbent for toxic heavy metal salts; however, its efficiency was found to be low. This is because pectin, which interacts with water, is primarily effective in removing water-soluble toxins. Consequently, a more effective approach is the use of various enterosorbents that bind toxins in the intestine, prevent their reabsorption, and facilitate their elimination from the body.

One approach to solving this problem is the use of enterosorbents that promote the excretion of metals through the gastrointestinal tract. Interrupting the reabsorption of metals enhances their excretion efficiency via the intestines. Currently, the sorption process of toxic substances and certain metabolites in the intestines is viewed as a method capable of regulating pathological processes of various etiologies and promoting the removal of toxic substances from the body.

Objective:

The aim of this study is to review the literature on reducing the toxic impact of copper on the body and liver through the use of sorbent substances.

Materials and Methods:

Through the analysis of relevant information, the key characteristics of comparable scientific data were identified.

The collected experimental data indicate that specialized diets have preventive and antihepatotoxic properties, as they contain essential amino acids, fatty acids, dietary fibers, vitamins, and minerals with antioxidant effects.

Thus, literature data on mitigating the hepatotoxic impact of copper, contained in polymetallic dust, on the human body and liver point to diverse methods. One of the effective approaches to removing toxic substances from the body is dietary correction.

Keywords: Copper, Toxicity, Liver, Chelating Agents, Detoxification, Heavy Metals, Environmental Pollutants, Liver Diseases, Intestinal Absorption, Adsorption, Sorbents, Oxidative Stress, Antioxidants, Enterosorption, Toxicokinetics

Кіріспе:

Өндіріс орындарында жағдайында жұмысшылардың ағзасына зиянды өндірістік факторлар әсер етеді: полиметалл шаңы, діріл, шу, қолайсыз микроклимат, кен-байыту орындарында, оларды өңдеу цехтарында табиғи жарықтың болмауы, мәжбүрлі жұмыс жағдайы және тағы басқалары. Кенді өндіру-өңдеу және оны байыту жұмыстарын жүргізу барысында ағзаға кері әсер ететін шаң факторларымен бірге, ауыр және түсті металл тұздары түседі, ал өндірістік цехтардағы полиметалл шаңы күрделі құрамға ие және оған мыналар кіреді: мыс, мырыш, кадмий, мышьяк, сурьма, қорғасын және сол сияқты т. б. [1, 2]. Осы салада жұмыс жасайтын жұмысшылардың ағзасына қолайсыз әрі кері әсер көрсетіп қана қоймай, денсаулығының бұзылуын қалыптастырудағы жетекші факторлардың бірі болып табылатын – ол шаң факторлары.

Мыс қоршаған ортада кең таралған және тірі ағзаларда ұзақ мерзімді жинақталуға қабілетті өте улы элементтерге жатады [3, 4, 5]. Мыстың детоксикациялану үдерісі бауырдың қызметіне тікелей тәуелді, әрі осы мүшеге ерекше рөл беріледі [6, 7]. Бұл өте улы аралық өнімдердің және инициациямен тығыз байланысты болғандықтан бос радикалды үдерістердің пайда болуымен жүзеге асады. Метаболизм үдерісі барысында мүшенің зақымдануы өте ықтимал [8, 9, 10]. Құрылымдық-қызметтік гомеостазды сақтау, бауыр паренхимасын энергетикалық және пластикалық материалмен қамтамасыз ету, сондай-ақ зақымдайтын агенттердің енуіндегі оның құрылымдарының қорғаныс және қорғау рөлі гепатоциттерде дамиды үдерістерге байланысты.

Жоғарыда айтылғандарды ескере отырып, осы жұмысымызда мыстың уытты әсерінен гепатоциттердегі морфофункционалды бұзылуларды әдеби дерек көздер арқылы саралап, соған байланысты мыстың бауырға уытты әсерін төмендетіп қана қоймай, профилактикалық мақсатта, құрамында уытты заттарды сорбциялауға қабілетті шөптесін, алиментарлық заттармен коррекциялау туралы ақпараттарға шолу жасай отырып, осы мәселелер жан-жақты толық зерттелмегендіктен, айтарлықтай теориялық және практикалық қызығушылық тудырады.

Зерттеу мақсаты: сорбциялық заттарды қолдана отырып мыстың ағзаға және бауырға уытты әсерін төмендетуге арналған әдебиеттерге шолу жүргізу және оны саралау.

Материалдар мен әдістер: Зерттеу материалы ретінде жалпыға қол жетімді толық мәтінді басылымдарды жан-жақты ғылыми жарияланымдар мен мамандандырылған іздеу жүйелерінің дерекқорларында жүргізілді: Google Scholar, PubMed, Web of Science, Scopus, Mendeley, CINAHL, Embase және Cochrane Library. Зерттеу барысында келесі іздеу терминдері қолданылды: өндіріс орындары, полиметалл шаңы, мыс, эксперимент, ағзалар, бауыр, морфология, алиментарлық коррекция, өсімдік және жануартекес антиоксидантты өнімдер, антиоксидантты витаминдер. Іздеу критерийлері мәліметтер базасына сәйкес бейімделген. Сондай-ақ, кез-келген ықтимал зерттеулерді анықтау үшін соңғы шолулар мен тиісті зерттеулерді қолмен іздеу жүргізілді. «PubMed» ғылыми-электронды кітапханасынан мақала іздеу кезінде «AndOrNot» әдісі қолданылды.

Сапалық нәтижелер жүйеленіп, жалпы дәлелденген алиментарлық антиоксиданттық коррекциялар қолданылған эксперименталды мақалалар қарастырылды. Енгізілген мақалаларға сапалы шолу жүргізу кезінде көптеген ғалымдардың фармакологиялық тәжірибелерінде әртүрлі метаболиттерді және осы реакцияларды катализдейтін энзимдік кофакторларды қолдануы қарастырылды.

Нәтижелер және талқылау:

Әдеби дерек көздерде бензол, көмірсутектері, кетондар, нитрозаминдер және басқа да химиялық қосылыстар жұмысшылар ағзасында гепатит, нефрит, склеродермия, тері туберкулезі сияқты белсенді оттегінің әсерінен дамиды кәсіби ауруларға ұшырайтынын көрсеткен [11]. Олардың пікірінше, белсенді оттегі цитохром Р-450 ЕІ-ді белсенді етіп және химиялық агенттер алмасуының барысында интермедиаторлар мен неоантигендер түзілуін жандандырып, уытты иммундық әсердің туындауына түрткі болады. Ал, бөгде заттар алмасуының мәні - олардың майда еритін полярлылау, суда ерігіш, ағзадан несеп пен өт арқылы оңай шығарылатын қосылыстарға айналуында [12, 13].

Микросомалық гидрототықтырушы жүйенің ерекше қасиетінің бірі - метаболизміне осы жүйе қатысатын қосылыстардың енуіне жауап ретінде ол өзіндегі ферменттердің белсенділігін жоғарылата алатынында. Бұның тағы бір ерекшелігі - микросомалық тотығу негізінен органикалық қосылыстардың әсерінен жанданатындығында. Ал кейбір химиялық элементтердің рөлі әлі толық зерттелмеген. Дегенмен, цитохром Р-450-дің зақымдалу механизмінде липидтердің асқын тотығуының орны едәуір екені белгілі. Кейбір авторлар тобы осыған сүйене отырып, бос радикалдық тотығудың ингибиторы - антиоксидант ионол ЛАТ үдерісін тежеу арқылы цитохром Р-450-ді тұрақты ететінін көрсеткен. Белсенді оттегінің түзілуін жасушадағы глутатион мен Е, С, А витаминдері тежесе, алкогольді ішімдіктер бұл қорғаныстық әсердің тиімділігін төмендетеді [14, 15].

Метаболизмдік көрсеткіштер мен липидтердің асқын тотығу үдерісіне тағамның әртүрлі ингредиенттерінің, әсіресе олардың өзара үлес сәйкессіздігінің әсері мол [16]. Сондықтан да, рационда белок жеткіліксіз болса да [17] немесе ол тым көбейсе де, липидтердің тасымалдануы бұзылады [18].

Кейбір ғалымдардың еңбегінде фармакологиялық тәжірибеде әртүрлі метаболиттерді, яғни энергиялық немесе пластикалық алмасудың аралық өнімдерін және осы реакцияларды катализдейтін энзимдік кофакторларды қолданудың болашақтағы мүмкіндігі көрсетілген [19]. Зат алмасудың эндогендік метаболиттермен және олардың аналогтарымен реттелуіне бағытталған мұндай метаболиттік әсер ауруға табиғи әрі қолайлы ағымда өтетіндей сипат береді. Май алмасуының модуляторлары ретінде: а) липолиздің ингибиторлары - инсулинді, никотин қышқылын, фосфодистеразаны белсенді ететін заттарды; б) май алмасуының метаболиттері - «эссенциалені», натрий оксидбутиратын; в) липидтердің асқын бос радикалдық тотығуының ингибиторлары - антиоксиданттарды қолдануға болады. Мұндай заттар тобына биологиялық белсенділігі жоғары және метаболизмге әсерлі алкалоидтар, гликозидтер, малмалық заттар (дубильные вещества), сапониндер, флавоноидтар, әртүрлі органикалық қышқылдар, витаминдер, май мен эфирлі майлар, микро- және макроэлементтер, тағы басқалар да жатады [20]. Оралдық мия (солодка) негізінде жасалған препараттар да тетрахлорметан зақымдаған бауыр тіндерінің гомогенатындағы және қан сарысуындағы [21] ЛАТ-тың белсенділігін төмендетіп, гепатопротекторлық әсер байқалтқан. Бұл препараттар сәулелік әсер толық қамтып, сурфактанты жедел зақымдалған өкпеде де адаптогендік, антистрестік, антиқабынулық, гиполлипидемиялық және антитотығулық қасиет танытып, жасушаларының метаболизмін реттеген [22].

Антиоксиданттық қасиеті бар өсімдіктер қатарындағы, Анжи ақ шай полифенолдарының бауырдың детоксикациялық жүйесін жандандырып, биомембраналарды тұрақты ету арқылы төртхлорлы көміртегімен уланған тышқандар бауырын қорғай алатын зат екендігі анықталған [23]. Әдебиетке талдау жасағанда, қазіргі уақытта метаболизмді реттейтін жаңа заттарды табиғи шикізаттардан, әсіресе әртүрлі өсімдіктер арасынан іздеп тауып, оларды өндіруге арналған жұмыстар кеңінен жүргізіліп жатқанын аңғаруға болады. Өйткені дәрілік өсімдіктерді қолдану тәжірибесінен олардың құрамындағы биологиялық белсенді компоненттер ағзаға өте аз мөлшерде енгізгеннің өзінде-ақ айқын бейнелі физиологиялық әсер байқалтады [24].

Филиппит сорбенті егеуқұйрықтардың қанындағы мыс пен мырыштың мөлшерін 1,6 есе, кадмийді 2 есе және қорғасынды 2,6 есе азайтқан, ал егеуқұйрықтардың бауырындағы мыс пен мырыш мөлшері 1,4 есе, ал кадмий мен қорғасын 2 есе төмендеген. Бүйрек тіндеріндегі зерттелген металдардың мөлшері екі есе азайды. Барлық зерттелген ауыр металдар үшін шабазит сорбентін қолданған кезде тіндердегі деңгейдің ұқсас төмендеуі байқалады. Егеуқұйрықтардың ағзасына клиноптилолит сорбентін енгізу қандағы мыс пен мырыштың, кадмий мен қорғасынның сәйкесінше 2,6 және 3 есе 2 есе төмендеуіне ықпал еткен. Бауыр тіндерінде мыс пен мырыштың 1,6 есе, кадмий мен қорғасынның 3 есе төмендеуі анықталды. Жануарларға морденит сорбентін енгізгенде қандағы мыс пен мырыш мөлшері бақылаумен салыстырғанда 1,5 есе, ал кадмий мен қорғасын 3 есе төмендеткен. Егеуқұйрықтардың бауырындағы барлық зерттелген металдардың мөлшері 2,4 есе азайтқан [25].

Кейбір зерттеушілер энтеросорбция, ол төтенше жағдайларда да, денені жоспарлы детоксикациялау кезінде де әртүрлі сипаттағы токсиндерді жоюдың кең қолданбалы әдісі екенін айтады, яғни ағзаны сорбенттермен тазартудың қарапайым және тиімді әдісі, кейбір аурулардың, уланудың алдын алу және емдеуде, эндо - және экзотоксикозбен байланысты патологиялық жағдайларды түзетуде қолданылады. Энтеросорбенттер токсикалық-аллергиялық реакциялардың алдын алу, шығару және мүшелерде уытты әсерді төмендетіп, метаболикалық жүктемені азайту үшін қолданған [26]. Жануарлардың асқазан-ішек инфекцияларының алдын алу және емдеу үшін шырша қабығынан алынған энтеросорбенттерді қолдану мүмкіндігі көрсетілген [27].

Жоғары активтендірілген көмір кеуекті энтеросорбенттерді енгізудің жедел аурулары бар эксперименталды жануарлардың қанындағы тотығу стрессінің көрінісіне және сарысу альбуминінің молекулалық конформациясына әсері, сонымен қатар бауыр жеткіліксіздігі зерттелген. Энтеросорбенттерді енгізу тотығу стрессінің көріністерінің төмендеуіне және сарысулық альбуминнің жергілікті молекулалық конформациясының ішінара тотықсыздануына әкелетіні көрсетілген [28].

Басқада авторлардың зерттеу нәтижелеріне сүйене отырып, Е дәрумені мен мелатонин ақуыздың тотығуына жол бермейтіні және антиоксиданттық қорғаныс жүйесін күшейтетіні анықталды. Сонымен қатар, бұл екі күшті

антиоксидант жасушалардың тұтастығын қорғау арқылы сарысу ферменттерінің белсенділігін тиімді бақылайды. Мелатонин айтарлықтай әсер еткенімен, Е дәрумені бауырдың ішінара гепатопротекторлық және қайтымды әсерін көрсетеді, бұл бауырдың дегенерациясының ауырлығын және бауырдың мыс әсерінен зақымдануымен байланысты некротикалық өзгерістерді төмендеткен [29].

Мыстың әсерінен малондильдегидтің, азот оксидінің және миелопероксидазаның белсенділігі артып, сонымен қатар егеуқұйрық миындағы супероксидті дисмутаза мен каталаза белсенділігінің төмендеуіне әкелген. Иммуногистохимия COX-2, iNOS және Bcl-2 ауыздарының жоғары экспрессияланғанын көрсетті, ал мыс қабылдаған егеуқұйрықтардың миында Вах әлсіз экспрессияланады. Сонымен қатар, тек мыс әсер еткен егеуқұйрықтардың ми жасушаларында гистологиялық дегенерацияланған нейрондар мен ми қыртысы қабының перфорацияланғаны анықталды. Осыған орай мыстың уытты әсерінен туындаған мидың зақымдануындағы рутиннің қорғаныс рөлі зерттеліп, рутинді бірге қолдану кезінде анықталған ми жасушаларының морфологиялық өзгерістерін азайтып, қабыну және антиоксиданттық биомаркерлерді жақсартатындығы байқалған. Осылайша антиоксиданттық және қабынуға қарсы механизмдер арқылы мыс тудыратын мидың зақымдануынан қорғайды [30].

Жинақтаған эксперименттік зерттеулерімізді қорыта келе, антигепатоуыттық қасиетке ие коррекциялық заттарды тиімді қолдану ағзаны өндірістік ортадан бөлінетін зиянды заттардан қорғаудың алдын-алу іс-шараларының негізгісі болып табылады.

Қорытынды: Сонымен, жоғарыда талқыланған әдеби деректерді түйіндесек, қазіргі уақытта ағзадағы әртүрлі патологиялық жағдайларды алиментарлық жолмен түзетудің (коррекция) әдістерін іздестіру - әртүрлі ксенобиотиктердің әсерінен туындайтын аурулардың алдын алу мәселесін шешу үшін болашағы мол ғылыми зерттеу бағыттарының бірі деп есептейміз. Бұл бағыт келешекте өзінің тиімділік ауқымын кеңейтіп, дами түсуі қажет. Осы тұрғыдан қарасақ, бауырдың құрылымдық және қызметтік жағдайына құрамында мыс бар полиметаллды шаңдар әсер еткенде алиментарлық коррекцияны қолдану қаншалықты тиімді немесе тиімсіз болатыны әлі өз шешімін таппаған мәселелердің бірі. Біз енді осы мәселенің шешімін іздемекпіз.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Вертинский А.П. Проблемы загрязнения окружающей природной среды Российской Федерации тяжелыми металлами. *Инновации и инвестиции*. 2020;1: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-zagryazneniya-okruzhayushchey-prirodnoy-sredy-rossiyskoy-federatsii-tyazhelyimi-metallami>.
- 2 Abdikadirova KR, Amreyeva KY et al. Morphological Changes in the Hepatic Tissue at the Impact of Industrial Copper-bearing Dust in the Experiment. *Open Access Maced J Med.Sci*.2020;8(E):653-6. <https://scholar.google.com/scholar?cluster=6510084933065011877&hl=en&oi=scholar>
- 3 Okon, A.J., Aluko, O.O., Tom, U.E. and Essien, N.E. Bioaccumulation of Heavy Metals in Liver of Albino Wistar Rats Exposed to Single and Heavy Metal Mixture. *African Journal of Environmental Health Sciences*.2020;7:101-109. https://www.researchgate.net/publication/359270511_Bioaccumulation_of_heavy_metals_in_liver_of_Albino_Wistar_rats_exposed_to_single_and_heavy_metal_mixture
- 4 Жаксылыкова А.К., Алмабаев Ы.А., Идрисов А.А., Ткаченко Н.Л. Морфофункциональные нарушения в гепатоцитах крыс при хроническом отравлении солями кадмия. *Вестник КазНМУ*. 2014;3-1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfofunktsionalnye-narusheniya-v-gepatotsitah-krys-pri-hronicheskom-otravlenii-solyami-kadmiya>
- 5 Goering P.L., Klaassen C.D. Resistance to cadmium-induced hepatotoxicity in immature rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2004;74(3):321-329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6740682/>
- 6 Jaeschke H., Gores G.J. Cederbaum A.I. et al. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicol. Sci*.2002;65:166-176. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11812920/>
- 7 Bonfim DJP et al. Influence of water pH in the hepato- and nephrotoxicity of chronic cadmium poisoning in Wistar rats. *Research, Society and Development*. 2021;10:9. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i9.17753>
- 8 Koyama H, Kamogashira T, Yamasoba T. Heavy Metal Exposure: Molecular Pathways, Clinical Implications, and Protective Strategies. *Antioxidants*. 2024; 13(1):76. <https://doi.org/10.3390/antiox13010076>
- 9 Гутникова А.Р., Мавлян-Ходжаев Р.Ш., Ашурова Д.Д., Саидханов Б.А., Махмудов К.О., Косникова И.В. Эффективность коррекции морфо-функциональных нарушений печени, индуцированных тяжелыми металлами. *Токсикологический вестник*. 2011;1(106).<https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-korreksii-morfo-funktsionalnyh-narusheniy-pecheni-indutsirovannyh-tyazhelyimi-metallami>
- 10 Sreedevi C., Kesavulu V., Usha Rani A. Heavy Metals (Cadmium and Arsenic) Bioaccumulation and Their Impact on Antioxidant Status in Liver and Kidney of Male Albino Rats. *J. Environ. Sci. Pollut. Res*. 2022;8(4):479-481. <https://doi.org/10.30799/iespr.229.22080401>
- 11 Шаравара Л.П., Дмитруха Н.М., Андрусишина И.М. Профессиональные факторы риска в процессе трудовой деятельности работников металлургического предприятия. *Материалы научно-практической конференции с международным участием* 2023; 233. <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/17336>
- 12 Кароли Тиханы. Индукция и ингибирование ферментов, метаболизирующих лекарства. *Проблемы растворимости, доставки и ADME лекарств и кандидатов на лекарства*. 2011;1:117. <https://doi.org/10.2174/97816080512051101010117>
- 13 F. Peter Guengerich. Chapter 2 - Cytochrome P450 Activation of Toxins and Hepatotoxicity. *Drug-Induced Liver Disease*.2013:15-33. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387817-5.00002-9>.
- 14 Fuertes-Agudo M, Luque-Tévar M, Cucarella C, Martín-Sanz P, Casado M. Advances in Understanding the Role of NRF2 in Liver Pathophysiology and Its Relationship with Hepatic-Specific Cyclooxygenase-2 Expression. *Antioxidants*. 2023;12(8):1491. <https://doi.org/10.3390/antiox12081491>
- 15 Елагина А.А., Ляшев Ю.Д., Ляшев А.Ю. и др. Коррекция нарушений липидного обмена при сахарном диабете пептидными препаратами. *Bull Exp Biol Med*. 2020;168:618-620. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04764-2>

- 16 Serna J, Bergwitz C. Importance of Dietary Phosphorus for Bone Metabolism and Healthy Aging. *Nutrients*. 2020;12(10):3001. <https://doi.org/10.3390%2Fnu12103001>
- 17 Ge X.K., Wang A.A., Ying Z.X., Zhang L.G., et al. Effects of diets with different energy and bile acids levels on growth performance and lipid metabolism in broilers. *Poultry Science*. 2019;98(2):887-895. <https://doi.org/10.3382/ps/pey434>
- 18 Li P, Song Z, Huang L, Sun Y, Sun Y, Wang X, Li L. Effects of Dietary Protein and Lipid Levels in Practical Formulation on Growth, Feed Utilization, Body Composition, and Serum Biochemical Parameters of Growing Rockfish *Sebastes schlegeli*. *Aquac Nutr*. 2023;1-16. <https://doi.org/10.1155%2F2023%2F9970252>
- 19 Li Y, Meng Q, Yang M, Liu D, Hou X, Tang L, Wang X, Lyu Y, Chen X, Liu K, Yu AM, Zuo Z, Bi H. Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. *Acta Pharm Sin B*. 2019;9(6):1113-1144. doi: 10.1016/j.apsb.2019.10.001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31867160/>
- 20 Фельдт Е. Г., Сиворцова Е. Л. Анализ нормохромных эритроцитов с микроядрами в периферической крови крыс после перорального введения бензола. *Гиг. и сан.* 1989;3:84-85. <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-normohromnyh-eritrotsitov-s-mikroyadrami-v-perifericheskoy-krovi-krys-posle-peroralnogo-vvedeniya-benzola/viewer>
- 21 Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Волнухин А.В., Кудлай Д.А. Гепатопротекторные свойства глицерризиновой кислоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 12(184):96-108. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108. https://www.nogr.org/jour/article/view/1502/1432?locale=ru_RU
- 22 Палагина М. В., Хасина М. А., Гельцер В. И., Девятков А. Л. Антиокислительное действие препарата солодки уральской при остром поражении сурфактанта легких тотальным облучением. *Вопр. мед. хим.* 1995;1(41):32-34. <http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-1995-41-1-32/>
- 23 Wang, R.; Yang, Z.; Zhang, J.; Mu, J.; Zhou, X.; Zhao, X. Liver Injury Induced by Carbon Tetrachloride in Mice Is Prevented by the Antioxidant Capacity of Anji White Tea Polyphenols. *Antioxidants*. 2019;8:64. <https://doi.org/10.3390/antiox8030064>
- 24 Schulz, V., Hänsel, R., Blumenthal, M., Tyler, V.E. Medicinal Plants, Phytomedicines, and Phytotherapy. In: *Rational Phytotherapy*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2004;1-42. https://doi.org/10.1007/978-3-662-09666-6_1
- 25 Mirela Ahmadi, Ihor Kalinin, Viktor Tomchuk. Removal of heavy metals using sorbents and biochemical indexes in rats. *Ukrainian journal of veterinary sciences*. 2023;14(4):9-22 <http://dx.doi.org/10.31548/veterinary4.2023.09>
- 26 Sevda Fatullayeva, Dilgam Tagiyev, Nizami Zeynalov. A review on enterosorbents and their application in clinical practice: Removal of toxic metals. *Colloids and Interface Science Communications*. 2021;45(6):100545. <http://dx.doi.org/10.1016/j.colcom.2021.100545>
- 27 Kuznetsova S.A., Skvortsova G.P., Moroz A.A., et. al. Enterosorbents from abies bark and their therapeutic and preventive properties in experimental escherichiosis of animals. *J. Siberian Federal Univ. Chem*. 2020;13(1):22. <https://doi.org/10.17516/1998-2836-0158>
- 28 Sarnatskaya V., Mikhailenko V., Prokopenko I. The effect of two formulations of carbon enterosorbents on oxidative stress indexes and molecular conformation of serum albumin in experimental animals exposed to CCl4. *Heliyon*. 2020;6:1. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e03126>
- 29 Mehmet Ali Temiz, Atilla Temur, Elif Kaval Oguz. Antioxidant and hepatoprotective effects of vitamin E and melatonin against copper-induced toxicity in rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research June*. 2018;17(6):1025-1031. DOI:10.4314/tjpr.v17i6.7, <https://doi.org/10.4314/tjpr.v17i6.7>
- 30 Arowoogun J, Akanni OO, Adefisan AO, Owumi SE, Tijani AS, Adaramoye OA. Rutin ameliorates copper sulfate-induced brain damage via antioxidative and anti-inflammatory activities in rats. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;35(1):22623. <https://doi.org/10.1002/jbt.22623>

REFERENCES

- 1 Vertinsky A.P. Problems of pollution of the environment of the Russian Federation by heavy metals. Innovation and investment. 2020;1: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-zagryazneniya-okruzhayushey-prirodnoy-sredy-rossiyskoy-federatsii-tvazhelymi-metallami>.
- 2 Abdikadirova KR, Amreyeva KY et al. Morphological Changes in the Hepatic Tissue at the Impact of Industrial Copper-bearing Dust in the Experiment. Open Access Maced J Med.Sci.2020;8(E):653-6. <https://scholar.google.com/scholar?cluster=6510084933065011877&hl=en&oi=scholar>
- 3 Okon, A.J., Aluko, O.O., Tom, U.E. and Essien, N.E. Bioaccumulation of Heavy Metals in Liver of Albino Wistar Rats Exposed to Single and Heavy Metal Mixture. *African Journal of Environmental Health Sciences*. 2020;7:101-109. https://www.researchgate.net/publication/359270511_Bioaccumulation_of_heavy_metals_in_liver_of_Albino_Wistar_rats_exposed_to_single_and_heavy_metal_mixture
- 4 Zhaksylykova A.K., Almabaev Y.A., Idrisov A.A., Tkachenko N.L. Morphofunctional disorders in rat hepatocytes in chronic cadmium salt poisoning. *Bulletin of KazNMU*. 2014;3-1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfofunktsionalnye-narusheniya-v-gepatotsitah-krys-pri-hronicheskom-otravlenii-solyami-kadmiya>
- 5 Goering P.L., Klaassen C.D. Resistance to cadmium-induced hepatotoxicity in immature rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2004;74(3):321-329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6740682/>
- 6 Jaeschke H., Gores G.J. Cederbaum A.I. et al. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicol. Sci*. 2002;65:166-176. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11812920/>
- 7 Bonfim DJP et al. Influence of water pH in the hepato- and nephrotoxicity of chronic cadmium poisoning in Wistar rats. *Research, Society and Development*. 2021;10:9. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i9.17753>
- 8 Koyama H, Kamogashira T, Yamasoba T. Heavy Metal Exposure: Molecular Pathways, Clinical Implications, and Protective Strategies. *Antioxidants*. 2024; 13(1):76. <https://doi.org/10.3390/antiox13010076>
- 9 Gutnikova A.R., Mavlyan-Khodjaev R.Sh., Ashurova D.D., Saidkhanov B.A., Makhmudov K.O., Kosnikova I.V. Effectiveness of correction of morpho-functional liver disorders induced by heavy metals. *Toxicological bulletin*. 2011;1(106).

<https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-korreksii-morfo-funktsionalnyh-narusheniy-pecheni-indutsirovannyh-tyazhelymi-metallami>

- 10 Sreedevi C., Kesavulu V., Usha Rani A. Heavy Metals (Cadmium and Arsenic) Bioaccumulation and Their Impact on Antioxidant Status in Liver and Kidney of Male Albino Rats. J. Environ. Sci. Pollut. Res. 2022;8(4):479-481. <https://doi.org/10.30799/jespr.229.22080401>
- 11 Sharavara L.P., Dmitrukha N.M., Andrusishina I.M. Professional risk factors in the course of labor activity of employees of a metallurgical enterprise. Materials of the scientific and practical conference with international participation 2023; 233. <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/17336>
- 12 Karolyi Tihanyi. Induction and inhibition of enzymes that metabolize drugs. Problems of solubility, delivery and ADME of drugs and drug candidates. 2011;1:117. <https://doi.org/10.2174/978160805120511101010117>
- 13 F. Peter Guengerich. Chapter 2 - Cytochrome P450 Activation of Toxins and Hepatotoxicity. Drug-Induced Liver Disease. 2013;15-33. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387817-5.00002-9>
- 14 Fuertes-Agudo M, Luque-Tévar M, Cucarella C, Martín-Sanz P, Casado M. Advances in Understanding the Role of NRF2 in Liver Pathophysiology and Its Relationship with Hepatic-Specific Cyclooxygenase-2 Expression. Antioxidants. 2023;12(8):1491. <https://doi.org/10.3390/antiox12081491>
- 15 Elagina A.A., Lyashev Yu.D., Lyashev A.Yu. et al. Correction of lipid metabolism disorders in diabetes mellitus with peptide preparations. Bull Exp Biol Med. 2020;168:618-620. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04764-2>
- 16 Serna J, Bergwitz C. Importance of Dietary Phosphorus for Bone Metabolism and Healthy Aging. Nutrients. 2020;12(10):3001. <https://doi.org/10.3390/2Fnu12103001>
- 17 Ge X.K., Wang A.A., Ying Z.X., Zhang L.G., et al. Effects of diets with different energy and bile acids levels on growth performance and lipid metabolism in broilers. Poultry Science. 2019;98(2):887-895. <https://doi.org/10.3382/ps/pey434>
- 18 Li P, Song Z, Huang L, Sun Y, Sun Y, Wang X, Li L. Effects of Dietary Protein and Lipid Levels in Practical Formulation on Growth, Feed Utilization, Body Composition, and Serum Biochemical Parameters of Growing Rockfish *Sebastes schlegelii*. Aquac Nutr. 2023;1-16. <https://doi.org/10.1155/2F2023%2F9970252>
- 19 Li Y, Meng Q, Yang M, Liu D, Hou X, Tang L, Wang X, Lyu Y, Chen X, Liu K, Yu AM, Zuo Z, Bi H. Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. Acta Pharm Sin B. 2019;9(6):1113-1144. doi: 10.1016/j.apsb.2019.10.001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31867160/>
- 20 Feldt E. G., Sivortsova E. L. Analysis of normochromic erythrocytes with micronuclei in the peripheral blood of rats after oral administration of benzene. Gig. and san. 1989;3:84-85. <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-normohromnyh-eritrotsitov-s-mikrovyadrami-v-perifericheskoy-krovi-krys-posle-peroralnogo-vvedeniya-benzola/viewer>
- 21 Okovity S.V., Raikhelson K.L., Volnukhin A.V., Kudlay D.A. Hepatoprotective properties of glycyrrhizic acid. Experimental and clinical gastroenterology. 2020; 12(184):96-108. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108. https://www.nogr.org/jour/article/view/1502/1432?locale=ru_RU
- 22 Palagina M. V., Khasina M. A., Geltser V. I., Devyatov A. L. The antioxidant effect of the drug licorice Ural in acute lung surfactant damage by total irradiation. Vopr. med. chem. 1995;1(41):32-34. <http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-1995-41-1-32/>
- 23 Wang, R.; Yang, Z.; Zhang, J.; Mu, J.; Zhou, X.; Zhao, X. Liver Injury Induced by Carbon Tetrachloride in Mice Is Prevented by the Antioxidant Capacity of Anji White Tea Polyphenols. Antioxidants. 2019;8:64. <https://doi.org/10.3390/antiox8030064>
- 24 Schulz, V., Hänsel, R., Blumenthal, M., Tyler, V.E. Medicinal Plants, Phytomedicines, and Phytotherapy. In: Rational Phytotherapy. Springer, Berlin, Heidelberg. 2004;1-42. https://doi.org/10.1007/978-3-662-09666-6_1
- 25 Mirela Ahmadi, Ihor Kalinin, Viktor Tomchuk. Removal of heavy metals using sorbents and biochemical indexes in rats. Ukrainian journal of veterinary sciences. 2023;14(4):9-22 <http://dx.doi.org/10.31548/veterinary4.2023.09>
- 26 Sevda Fatullayeva, Dilgam Tagiyev, Nizami Zeynalov. A review on enterosorbents and their application in clinical practice: Removal of toxic metals. Colloids and Interface Science Communications. 2021;45(6):100545. <http://dx.doi.org/10.1016/j.colcom.2021.100545>
- 27 Kuznetsova S.A., Skvortsova G.P., Moroz A.A., et. al. Enterosorbents from abies bark and their therapeutic and preventive properties in experimental escherichiosis of animals. J. Siberian Federal Univ. Chem. 2020;13(1):22. <https://doi.org/10.17516/1998-2836-0158>
- 28 Sarnatskaya V., Mikhailenko V., Prokopenko I. The effect of two formulations of carbon enterosorbents on oxidative stress indexes and molecular conformation of serum albumin in experimental animals exposed to CCl4. Heliyon. 2020;6:1. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e03126>
- 29 Mehmet Ali Temiz, Atilla Temur, Elif Kaval Oguz. Antioxidant and hepatoprotective effects of vitamin E and melatonin against copper-induced toxicity in rats. Tropical Journal of Pharmaceutical Research June. 2018;17(6):1025-1031. DOI:10.4314/tjpr.v17i6.7, <https://doi.org/10.4314/tjpr.v17i6.7>
- 30 Arowoogun J, Akanni OO, Adefisan AO, Owumi SE, Tijani AS, Adaramoye OA. Rutin ameliorates copper sulfate-induced brain damage via antioxidative and anti-inflammatory activities in rats. J Biochem Mol Toxicol. 2021;35(1):e22623. <https://doi.org/10.1002/jbt.22623>

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты. Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article. No conflicts of interest have been declared. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи. Конфликт интересов – не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

Авторлар туралы ақпарат:

Абдикадинова Хамида Рахимовна — медицина ғылымдарының кандидаты, Қарағанды медицина университеті КеАҚ физиология кафедрасының қауымдастырылған профессоры.

E-mail: Abdikadirova@qmu.kz

Мекенжай: Қазақстан, Қарағанды, Гоголь көш., 40

Телефон: +7-707-249-5766

ORCID: [0000-0003-0413-2396](https://orcid.org/0000-0003-0413-2396)

Амреева Кымбат Ералиевна — медицина ғылымдарының кандидаты, Қарағанды медицина университеті КеАҚ қоғамдық денсаулық сақтау мектебінің қауымдастырылған профессоры.

E-mail: Amreeva@qmu.kz

Мекенжай: Қазақстан, Қарағанды, Гоголь көш., 40

Телефон: +7-705-418-6903

ORCID: [0000-0001-8188-3981](https://orcid.org/0000-0001-8188-3981)

Мхитарян Ксения Эдуардовна — медицина ғылымдарының кандидаты, Қарағанды медицина университеті КеАҚ информатика және биостатистика кафедрасының қауымдастырылған профессоры.

E-mail: Mhitaryan@qmu.kz

Мекенжай: Қазақстан, Қарағанды, Гоголь көшесі, 40

Телефон: +7-701-763-6947

ORCID: [0000-0002-7142-7656](https://orcid.org/0000-0002-7142-7656)

Омарбекова Назгул Какеновна — Қарағанды медицина университеті КеАҚ информатика және биостатистика кафедрасының ассистент профессоры.

E-mail: Omarbekova@qmu.kz

Мекенжай: Қазақстан, Қарағанды, Гоголь көшесі, 40

Телефон: +7-701-763-6947

ORCID: [0000-0002-0764-7312](https://orcid.org/0000-0002-0764-7312)

Получена: 27.02.2024/ Принята: 10.09.2024 /Опубликована online: 29.10.2024

УДК: 617.7:615.457

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.38.39.016](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.38.39.016)

¹ Ж.Б. Абу, ¹ К.Д. Рахимов, ² Т.А. Букеева, ² С.Г. Мурзагельдинова, ^{1,3} А.А. Тургумбаева, ¹ Г.Б. Еркинбекова

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

² Научный центр противомикробных препаратов, Алматы, Казахстан

³Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, Алматы, Казахстан

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИЗ ЭКСТРАКТА САФЛОРЫ IN VITRO

Актуальность: В последние годы эксперименты in vitro все чаще применяются для оптимизации оценки цитотоксичности лекарственных средств и биологически активных веществ. Растущий интерес к исследованиям in vitro важен и с этической точки зрения, так как позволяет снизить количество лабораторных животных в исследованиях. Этот метод исследования предоставляет возможность комплексной оценки общей цитотоксичности препаратов, а также выявления их специфической токсичности. В течение исследовательского периода воздействие нескольких новых препаратов на клетки можно проанализировать с помощью экспресс-скрининга, что позволяет провести количественную оценку результатов. Этот подход открывает путь для дальнейших доклинических исследований новых перспективных препаратов с более низкой токсичностью.

Введение

Цитотоксичность глазных препаратов требует тщательной оценки, поскольку глазные лекарственные формы могут влиять на деликатные ткани глаза. Изучение in vitro помогает снизить использование животных моделей, позволяя определить безопасность и потенциальную токсичность при разработке новых препаратов. Экстракт сафлоры (*Carthamus tinctorius* L.), известный своими антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, рассматривается как перспективное сырье для глазных лекарственных форм.

Материалы и методы

В рамках исследования была проведена оценка цитотоксичности глазных лекарственных форм из экстракта сафлоры. Для этого использовали МТТ-тест на культуре клеток, где препарат добавляли в различных концентрациях и измеряли уровень выживаемости клеток. Этот метод позволил определить оптимальные дозировки, минимизирующие токсичность.

Результаты

Результаты показали, что глазные формы на основе экстракта сафлоры в низких концентрациях обладают минимальной цитотоксичностью, тогда как повышение концентрации увеличивает токсическое воздействие на клетки. Наиболее эффективная концентрация была установлена в диапазоне, обеспечивающем безопасность при сохранении биологической активности.

Обсуждение

Полученные результаты указывают на возможность использования экстракта сафлоры в глазных препаратах при условии соблюдения безопасных концентраций. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения механизмов действия и токсикологических характеристик сафлоры. Этот метод in vitro позволяет в дальнейшем сократить объем исследований на животных и ускорить разработку новых офтальмологических препаратов.

Заключение

Экспериментально подтверждена безопасность низких концентраций глазных препаратов на основе экстракта сафлоры in vitro. Дальнейшие доклинические исследования необходимы для подтверждения эффективности и безопасности при различных способах применения.

Ключевые слова: цитотоксичность, МТТ-тест, биологическая активность, культура клеток, сафлора (*Carthamus tinctorius* L.), глазные лекарственные формы.

¹ Ж.Б. Абу, ¹ К.Д. Рахимов, ² Т.А. Букеева, ² С.Г. Мурзагельдинова, ^{1,3} А.А. Тургумбаева, ¹ Г.Б. Еркинбекова

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

² Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан

³ Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

IN VITRO ЖАҒДАЙЫНДА МАҚСАРЫ СЫҒЫНДЫСЫНАН КӨЗІЛІК ДӘРІЛІК ТҮРЛЕРДІҢ ЦИТОТОКСИЯЛЫҒЫН ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ

Түйін: Соңғы жылдары дәрілік заттардың және биологиялық белсенді заттардың цитоуыттылығын бағалауды оңтайландыру үшін in vitro тәжірибелері жиі қолданылуда. In vitro зерттеулеріне қызығушылықтың артуы этикалық тұрғыдан да маңызды, өйткені ол зертханалық зерттеулерде тәжірибелік жануарлардың санын азайтады. Бұл зерттеу әдісінің артықшылығы дәрілік заттардың жалпы цитотоксикалық қасиетін бағалау және олардың спецификалық уыттылығын анықтау болып табылады. Зерттеу кезеңінде бірнеше жаңадан жасалған дәрілердің жасушаларға әсері нәтижелерді сандық бағалауға мүмкіндік беретін жылдам скрининг көмегімен талдауға болады, сонымен қатар уыттылығы аз перспективалы жаңа препараттарды одан әрі клиникаға дейінгі зерттеулерге жол ашады.

Кілтті сөздер: цитоуыттылық, МТТ-тест, биологиялық белсенділік, жасуша себіндісі, мақсары (*Carthamus tinctorius* L.), көзге арналған дәрілік түрлер.

Relevance:

In recent years, in vitro experiments have increasingly been utilized to optimize the assessment of cytotoxicity in pharmaceuticals and biologically active compounds. The growing interest in in vitro research is also ethically important, as it reduces the number of animals required for laboratory studies. This research approach allows for a comprehensive assessment of the overall cytotoxicity of drugs and the identification of their specific toxicities. During the research period, the effects of several new compounds on cells can be analyzed through rapid screening, enabling quantitative assessment of results. This approach paves the way for further preclinical studies of new, promising compounds with lower toxicity.

Introduction:

The cytotoxicity of ophthalmic drugs requires careful evaluation, as eye formulations can impact delicate ocular tissues. In vitro studies help reduce the use of animal models, enabling the determination of safety and potential toxicity during the development of new drugs. Safflower extract (*Carthamus tinctorius* L.), known for its antioxidant and anti-inflammatory properties, is being explored as a promising material for ophthalmic formulations.

Materials and Methods:

This study assessed the cytotoxicity of safflower-based ophthalmic formulations. An MTT assay was conducted on cell cultures, where the drug was added in various concentrations, and cell viability was measured. This method allowed for determining optimal dosages that minimize toxicity.

Results:

The results indicated that safflower-based ophthalmic formulations in low concentrations exhibited minimal cytotoxicity, while increased concentrations led to greater toxic effects on cells. The most effective concentration was identified within a range that ensures safety while maintaining biological activity.

Discussion:

The obtained results suggest the potential of safflower extract for use in ophthalmic formulations, provided safe concentration levels are maintained. Further studies are needed to clarify the mechanisms of action and toxicological characteristics of safflower. This in vitro method further allows for reducing animal studies and accelerating the development of new ophthalmic drugs.

Conclusion:

The safety of low concentrations of safflower-based ophthalmic formulations was experimentally confirmed in vitro. Further preclinical studies are necessary to confirm efficacy and safety for various applications.

Keywords: cytotoxicity, MTT-test, biological activity, cell culture, safflower (*Carthamus tinctorius* L.), ophthalmic formulations.

Актуальность

В рамках выполнения Комплексного плана развития фармацевтической промышленности на 2020-2025 годы организация производства лекарственных препаратов на основе растений, произрастающих на территории Республики Казахстан, была признана государственным приоритетом [1]. В рамках реализации Национального проекта «Здоровая нация» на 2021-2025 годы основная задача отечественной фармацевтической промышленности заключается в импортозамещении, что предполагает разработку и производство отечественных лекарственных средств полного цикла. Целью является увеличение доли российской фармацевтической продукции с 17% до 50% [2]. В связи с этим поиск перспективных лекарственных растений как источников биологически активных веществ и разработка растительных фармацевтических субстанций на их основе является актуальным.

Применение фитопрепаратов как натуральных лекарственных средств в целом при лечении многих заболеваний могут уменьшить побочные эффекты. Травяные сборы и их фитосоединения признаются полезным дополнительным средством против болезней. *Carthamus tinctorius* L., является одним из перспективных растений, широко известный как сафлора или шафран, принадлежит к семейству сложноцветных. Цветки *C. tinctorius* издавна используются для лечения аменореи, сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и других гинекологических заболеваний. Сафлора также обладает болеутоляющим и жаропонижающим свойствами, что делает ее ценным компонентом в фармакотерапии. Болеутоляющее действие сафлоры может быть связано с её способностью модулировать воспалительные процессы и снижать нервное раздражение, что помогает уменьшить дискомфорт и боль. Жаропонижающий эффект обусловлен способностью сафлоры регулировать терморегуляцию и снижать воспалительные реакции, что способствует нормализации температуры тела при лихорадке.

Кроме того, сафлора демонстрирует антиоксидантную активность, что способствует защите клеток от окислительного стресса и повреждений. В сочетании с её болеутоляющими и жаропонижающими свойствами, эти эффекты делают сафлору перспективным компонентом для разработки комплексных препаратов, которые могут оказывать многогранное действие на организм, включая офтальмологическую сферу [3].

Было показано, что этот тип растения особенно эффективен при лечении дисменореи, послеродового кровотечения, коклюша, хронического бронхита и ревматизма [4].

Активные ингредиенты видов сафлоры включают флавоноиды, органические кислоты, алкалоиды, лигнаноиды и полиацетилены, рибофлавин, алкандиолы, стероиды и хинохалкон С-гликозиды. Эти компоненты обладают разнообразными биологическими свойствами, такими как антиоксидантная, противовоспалительная и антимикробная активность. Флавоноиды, например, известны своей способностью снижать окислительный стресс и воспаление, что может быть полезно при лечении офтальмологических заболеваний. Органические кислоты и полиацетилены могут способствовать улучшению обменных процессов и поддержанию целостности клеточных мембран. Алкалоиды и стероиды играют роль в регуляции клеточных функций и обладают потенциальными терапевтическими свойствами. Лигнаноиды и хинохалкон С-гликозиды могут иметь противоопухолевое действие и помогать в защите тканей от повреждений. Эти активные компоненты обосновывают использование экстрактов сафлоры в фармакотерапии и подчеркивают их потенциальное значение в разработке новых офтальмологических препаратов [5].

Многие исследования показали, что *C. tinctorius* эффективен как антикоагулянт, сосудорасширяющее, антигипертензивное, антиоксидантное, нейропротекторное средство, противоопухолевый иммунодепрессант, а также ингибитор синтеза меланина [6].

Кроме того, сафлора считается эффективным средством в нейротропной и кроветворной системах [7].

Глазные капли из сафлоры уменьшают близорукость, особенно у детей [8]. Трахома была успешно вылечена *C. tinctorius* в сочетании с другими травами. Активизация кровообращения *C. tinctorius* а также способствует уменьшению старческой катаракты [9].

Так как в литературном поиске не найдено информации об оценке цитотоксичности глазных лекарственных форм, содержащих экстракты цветков сафлоры.

Это исследование было направлено на проверку способности экстракта *C. tinctorius* ингибировать рост мононуклеарных клеток периферической крови человека *in vitro*, чтобы расширить представление активности этого вида растений.

Исследования цитотоксичности являются одним из наиболее важных этапов раннего доклинического тестирования безопасности любого нового химического соединения. Эти исследования направлены на оценку потенциального токсического воздействия вещества на клетки и ткани, что критически важно для предотвращения возможных побочных эффектов и обеспечения безопасности применения препарата. Эти исследования являются критически важными для обеспечения того, чтобы новые химические соединения, потенциально используемые в медицине, имели минимальные риски для здоровья и соответствовали современным требованиям безопасности и эффективности. В работе исследуются механизм и природа цитотоксического действия, оценивается диапазон цитотоксических концентраций и прогнозируются токсические дозы для лабораторных животных [10, 11].

В последнее время тест-системы *in vitro* всё чаще используются для изучения токсичности новых и существующих лекарств, что связано с рядом ключевых преимуществ и тенденций в области биомедицины и фармакологии. использование тест-систем *in vitro* в изучении токсичности лекарств представляет собой важный и современный инструмент, который позволяет эффективно и безопасно оценивать новые и существующие препараты, способствуя улучшению качества и безопасности медицинских средств. Наиболее простыми и доступными из них являются модели с использованием монослойных культур клеток [12].

Авторы других исследований для оценки безопасности изучали цитотоксическое воздействие на культуры нервных клеток крыс. Результаты, полученные в результате анализа цитотоксичности, также показали зависимость от концентрации цитотоксическое действие экстракта цветков сафлоры [13].

Экстракт сафлора оказывал цитотоксический эффект, зависящий от концентрации. Максимальное ингибирование роста клеток наблюдалось при концентрации 100 мкг/мл экстракта в 1 мл среды [13].

Исследование Namad G.D. показало, как экстракт сафлора влияет на клетки рака легких человека (A549), что диапазон LC50 образца был обнаружен при концентрации 250 мкг/мл составила 52,2%, тогда как жизнеспособность клеток снизилась до 28,19% при концентрации 350 мкг/мл. А еще сафлор экстракт защищает митохондрии, уменьшая окислительный стресс и изменяя мембранный потенциал митохондрий. Таким образом, обнаружено, что экстракт сафлора оказывает антипролиферативную активность, индуцируя апоптоз, и защищает митохондрии путем борьбы с окислительным стрессом [14].

Исследования японских ученых К. Tsubota и М. Dogru показали важную роль окислительного стресса в развитии синдрома сухого глаза (ССГ) [15]. Активные формы кислорода индуцируют запрограммированную гибель любых живых клеток в результате повреждения липидов и белков их клеточных мембран, а также повреждения нуклеиновых кислот. Существующая антиоксидантная защитная система из низкомолекулярных белков и ферментов в норме регулирует процесс апоптоза. Нарушение же баланса между антиоксидантной и прооксидантной системами является одной из причин возникновения многих заболеваний, в т. ч. ССГ. Синдром «сухого глаза» является одной из распространенных патологий глазной поверхности, которой страдает от 5 до 34% населения старше 50 лет. [16].

Традиционный подход к лечению ССГ фокусируется на использовании препаратов искусственной слезы или окклюзии системы слезоотведения. Доказано, что эти методы лечения уменьшают симптомы и признаки ССГ, но являются паллиативными, так как они не лечат иммуновоспалительный процесс, лежащий в основе болезни. Омега-3 и -6 являются незаменимыми жирными кислотами (НЖК), необходимыми для оптимального гомеостаза поверхности глаза [16].

В сафлоровом масле (*C. tinctorius*) содержание линолевой кислоты составляет около 80% [5].

Биологический спектр линолевой кислоты широк. Линолевая кислота и ее метаболиты (гамма-линоленовая и арахидоновая кислоты) 5-альфа-редуктаза способен ингибировать фермент, линолеат оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие [17].

Клинические исследования, изучающие влияние применения омега-6 ненасыщенные жирные кислоты на симптомы «синдрома сухого глаза» (ССГ), проведенных в 1981 г. у пациентов с синдромом Шегрена и на ССГ, продемонстрировало существенное снижение симптомов сухости глаз [18].

В связи с недостатком исследований, касающихся воздействия ненасыщенных жирных кислот (в частности, линолевой кислоты, содержащейся в сафлоре) при местном применении, мы поставили перед собой цель разработать глазные лекарственные формы на основе экстракта сафлоры и оценить их токсичность на клеточном уровне с помощью метода *in vitro*.

Цитотоксичность оценивают по жизнеспособности клеток, культивируемых в культуральной среде, содержащей исследуемые препараты. Жизнеспособность клеток оценивают по их метаболической активности методом МТТ [19, 20, 21], широко известен как метод скрининга для измерения жизнеспособности клеток и включен во многие протоколы молекулярной биологии и медицины [22, 23, 24].

МТТ-тест – колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток. НАДФ-Н-зависимые ферменты клеточной оксидоредуктазы могут при определенных условиях указывать количество жизнеспособных клеток. Эти ферменты способны восстанавливать тетразолиевый краситель 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-

дифенилтетразолия бромид до нерастворимого формазана (1-рисунок). Другие близкородственные тетразолиевые красители: ХТТ, МТС и WST, которые используются в связи с промежуточным электроноакцептором, 1-метокси-феназин-метосульфатом (PMS). С WST-1, который не проникает в клетки, восстановление происходит вне клетки посредством транспорта электронов через клеточную оболочку [25]. Тетразолиевые красители могут также быть использованы для измерения цитотоксичности (потери живых клеток) или цитостатической активности (сдвиг от пролиферации к состоянию покоя) потенциальных лекарственных агентов и токсичных веществ. МТТ-тесты обычно выполняются в темноте, так как реагенты МТТ чувствительны к свету [26].

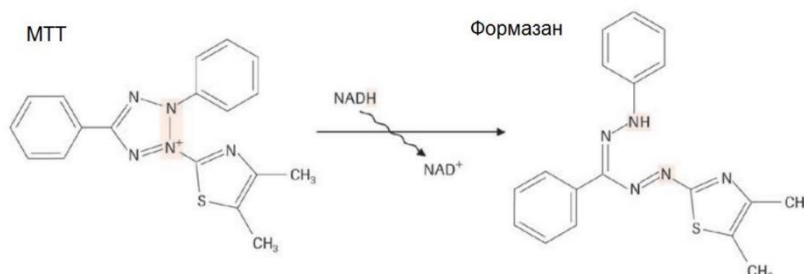


Рисунок 1 – Реакция превращения МТТ в формазан

Цель исследования: исследовать цитотоксическое воздействие офтальмологических лекарственных форм на основе экстракта сафлоры с использованием метода *in vitro*.

Материалы и методы

До недавнего времени токсикологические исследования на животных считались «золотым стандартом»; однако эти исследования являются трудоемкими и дорогостоящими, что наносит вред и приводит к летальному исходу испытуемых. Кроме того, изучение цитотоксичности лекарственных препаратов с использованием систем *in vivo* затруднено из-за структурной и функциональной неоднородности клеток, препятствующей выяснению точных молекулярных механизмов активности лекарств. Поэтому в последнее время появляется все больше данных, подтверждающих предложение о разумном сочетании экспериментов *in vivo*, *in vitro* и *in silico* (компьютерное моделирование) для улучшения оценки цитотоксичности лекарственных препаратов и биологически активных веществ. С этической точки зрения интерес к исследованиям *in vitro* постоянно растет, поскольку они позволяют сократить использование животных для биологических экспериментов. Ключевое преимущество методов *in vitro* заключается в том, что они позволяют получить исчерпывающее представление о цитотоксичности лекарственных препаратов при одновременном определении специфической токсичности. Сложная методология исследования позволяет одновременно проводить скрининг нескольких лекарственных препаратов на клетках и тканях человека, что упрощает процесс быстрой оценки [27].

Изучение цитотоксичности глазной эмульсии, капель Сафлоры, наночастиц золота и серебра оценивали на МНК периферической крови человека в опытах *in vitro*. Для получения МНК цельную периферическую кровь насливали в соотношении 1:1 на Histopaque-1.077 г/мл, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 20 минут при 4 °C, дважды отмывали 20-ти кратным объемом отмывочной среды, подсчитывали количество клеток и рассеивали в концентрации 1×10^5 кл/яч в 96-луночные планшеты. Все исследуемые препараты брали в соотношениях 1/256, 1/128, 1/64, 1/32, 1/16, 1/8, 1/4 и 1/2. Каждая концентрация использовалась в шести повторях. В качестве негативного контроля служили клетки без добавления препаратов. Растворителем исследуемых препаратов служила среда RPMI-1640. Время воздействия составляло 48 ч в CO₂ – инкубаторе при 37 °C, 5 % CO₂ и 95 % влажности. За 4 ч до окончания инкубации в лунки вносили по 20 мкл/яч раствора МТТ в концентрации 5 мг/мл (2-рисунок).

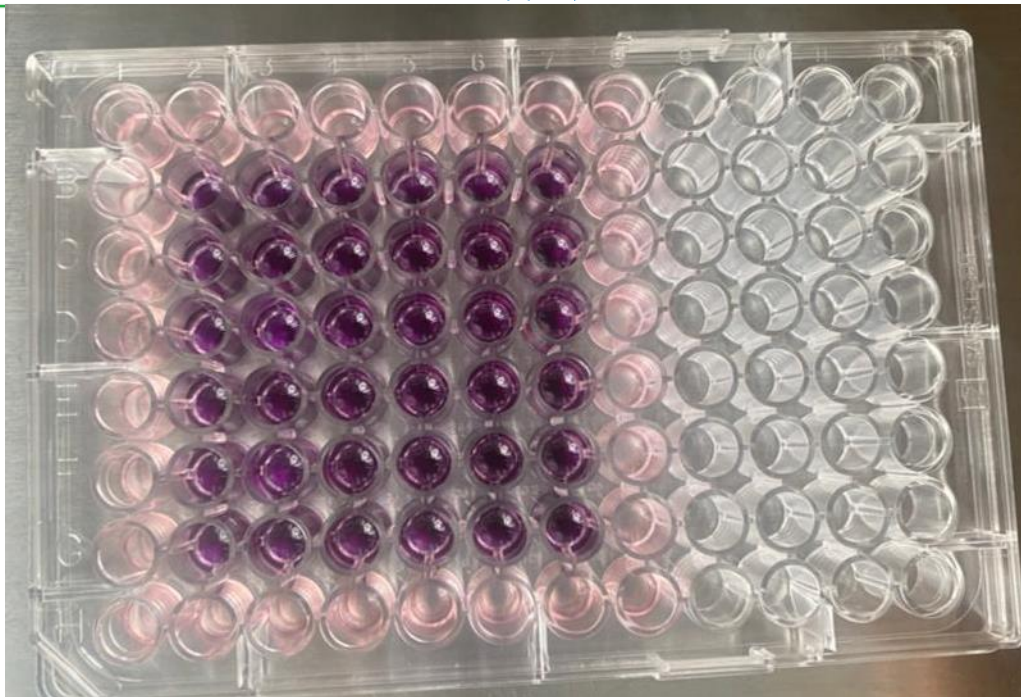


Рисунок 2 – МТТ-тест

Результаты исследования и обсуждение

По окончании времени инкубации цитотоксическую активность оценивали по выживаемости МНК в присутствии исследуемых концентраций препаратов. Для всех данных считали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение от среднего. В таблице 1 показаны результаты жизнеспособности мононуклеаров после 48-часового воздействия исследуемыми препаратами.

Таблица 1 - Результаты цитотоксичности препаратов

Концентрация	Глазные капли с наночастицами золота	Капли из сафлоры	Глазная эмульсия из сафлоры	Глазные капли с наночастицы серебра
	% жизнеспособных клеток			
1/2	26,35±6,09*	65,23±22,21*	70,75±15,70*	91,24±19,19
1/4	51,62±3,87	82,69±6,77	79,42±15,15	90,59±7,93**
1/8	74,59±3,98	99,69±13,99	104,83±13,21	109,10±9,10
1/16	103,44±13,0	116,35±10,43*	105,12±15,72	113,95±5,21
1/32	118,51±6,22	107,62±7,66	105,77±5,35	109,71±5,71
1/64	119,41±7,89	107,05±3,09	108,50±5,64	113,35±12,90**
1/128	118,38±5,31	100,72±1,85	111,58±3,57*	110,58±7,90
1/256	117,77±12,33*	100,68±11,79	105,42±7,74	108,57±7,61

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

** - различия показателей статистически не значимы ($p = 0,196$)

Результаты оценки цитотоксичности глазных капель, полученные в данном исследовании *in vitro* показали, что препараты имеют различную степень цитотоксичности.

Капли Сафлора, наночастицы серебра, наночастицы золота в исследуемых концентрациях не обладают цитотоксическим действием в отношении мононуклеаров периферической крови человека, так как жизнеспособность клеток составила больше 50 % живых клеток. Исключением стали глазные капли с наночастицам золота в разведении 1/2, где жизнеспособность клеток снизилась до 26,35 %, при этом, все остальные концентрации цитотоксическим действием не обладали. Глазная эмульсия и глазные капли из сафлоры в разведении 1/2 показали 65,23±22,2 и 70,75±15,70 показали достоверную разницу в сравнении 1/16 – 116,35±10,43 и 1/128 – 111,58±3,5. Глазные капли с наночастицами серебра во всех исследуемых концентрациях не обладали цитотоксическим действием и показатели статистически не значимы 91,24± 19,19 и 113,35± 12,90 ($p = 0,196$).

Выводы

Таким образом, проведенные исследования продемонстрировали, что система *in vitro* является эффективным инструментом для сравнительной оценки цитотоксического действия препаратов, полученных из экстракта сафлоры. Эти исследования подтвердили способность системы выявлять различия в токсичности между различными офтальмологическими формами, что позволяет более точно оценить безопасность и потенциальные риски их применения в клинической практике. Дополнительно, результаты могут служить основой для дальнейших разработок и оптимизации формул на основе сафлоры, направленных на минимизацию возможного негативного воздействия на ткани глаза. Представленные в работе результаты исследований по оценке цитотоксичности

глазных капель демонстрируют, что данные препараты могут оказывать цитостатический эффект в условиях *in vitro* и отличаются по своему цитотоксическому потенциалу. В частности, результаты показали, что некоторые глазные капли имеют более выраженное цитотоксическое действие, что может указывать на их потенциальную небезопасность при длительном применении. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейшего анализа и оптимизации формул, чтобы минимизировать риск повреждения тканей глаза. Кроме того, различия в цитотоксическом потенциале препаратов могут способствовать выбору более безопасных и эффективных офтальмологических средств для доклинического использования. Офтальмологи должны учитывать, что любой офтальмологический препарат, включая глазные лекарственные формы, способен потенциально вызывать цитотоксическое воздействие на ткани глаза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Об утверждении Комплексного плана по развитию фармацевтической и медицинской промышленности на 2020-2025 годы. Распоряжение Премьер-Министра Республики Казахстан от 6 октября 2020 года № 132-р. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/R2000000132>
- 2 Об утверждении национального проекта "Качественное и доступное здравоохранение для каждого гражданина "Здоровая нация" Постановление Правительства Республики Казахстан от 12 октября 2021 года № 725
- 3 Рахимов К.Д., Тургумбаева А.А., Устенова Г.О., Абуова Ж.Б. Фитопрепараты на основе Сафлоры. Монография трех языках. Алматы, 2019. – 644 с.
- 4 Delshad E, Yousefi M, Sasannezhad P, Rakhshandeh H, Ayati Z. Medical uses of *Carthamus tinctorius* L. (Safflower): A comprehensive review from Traditional Medicine to Modern Medicine. *Electron Physician*. 2018;10(4):6672-81. doi: 10.19082/6672, PMID 29881530.
- 5 Abuova Zhanar, Turgumbayeva Aknur, Jumagazyieva Ardak, Rakhimov Kairolla, Jussupkaliyeva Aigul. Study of Component Composition and Antimicrobial Activity of the Ophthalmic Emulsion Based on the Safflower Flowers (*Carthamus tinctorius* L.) // *International Journal of Microbiology*. – 2022. – Vol. 2022. – Article number 3181270.
- 6 Delshad E, Yousefi M, Sasannezhad P, Rakhshandeh H, Ayati Z. Medical uses of *Carthamus tinctorius* L. (Safflower): A comprehensive review from Traditional Medicine to Modern Medicine. *Electron Physician*. 2018;10(4):6672-81. doi: 10.19082/6672, PMID 29881530.
- 7 Popov AM, Kang D. Analgesic and Other Medicinal Properties of safflower (*Carthamus tinctorius* L.) Seeds. *Nuts Seeds Health Dis Prev*. 2011. doi: 10.1016/B978-0-12-375688-6.10118-5.
- 8 G. Tao, "Observation on the curative effect of traditional Chinese medicine myopic agent mixed with boiled water for treatment of false-nature myopia of youngsters [in Chinese]," *Bull. Shanxi Coll. of Traditional Chinese Medicine*, vol. 13, no. 2, pp. 46–48, 1990.
- 9 E. Delshad, M. Yousefi, P. Sasannezhad, H. Rakhshandeh, and Z. Ayati, "Medical uses of *Carthamus tinctorius* L. (Safflower): a comprehensive review from traditional medicine to modern medicine," *Electronic Physician*, vol. 10, no. 4, pp. 6672–6681, 2018.
- 10 Riss TL, Moravec RA, Niles AL. (2011) Cytotoxicity testing: measuring viable cells, dead cells, and detecting mechanism of cell death, *Methods Mol Biol*, 740:103-114. DOI: 10.1007/978-1-61779-108-6-12.
- 11 OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 129. (2010) Guidance document on using cytotoxicity tests to estimate starting doses for acute oral systemic toxicity tests. Paris, OECD.
- 12 Данченко Е. О. Оценка цитотоксичности фармацевтических субстанций с использованием клеточных культур. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2012; 2:22–31.
- 13 Nobakht M., M. Fattahi, M. Hoormand, I. Milanian, N. Rahbar, M. Mahmoudian. A study on the teratogenic and cytotoxic effects of safflower extract. *Journal of Ethnopharmacology* 73 (2000) 453 – 459
- 14 Hamad Ghaleb Dailah. *Carthamus tinctorius* L. Inhibits Proliferation of Lung Cancer A549 Cells and Tender's Mitochondrial Protection. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research* | Vol 56 | Issue 3 | Jul-Sep, 2022. DOI: 10.5530/ijper.56.3.129
- 15 Dogru M., Kojima T., Simsek C., Tsubota K. Potential Role of Oxidative Stress in Ocular Surface Inflammation and Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(14):163– 168. DOI: 10.1167/iovs.17-23402
- 16 Татарникова Е.Б., Кривошеина О.И. Синдром «сухого глаза»: современные аспекты этиологии и патогенеза. *Клиническая офтальмология*. 2020;20(3):128–132. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-128-132
- 17 Ward O., Singh A. Omega-3/6 fatty acids: Alternative sources of production // *Process Biochem*. - 2005. – Vol. 4. – P. 3627-3652.
- 18 Barabino S., Horwath-Winter J., Messmer E.M., Rolando M., Aragona P., Kinoshita S. Системная и местная терапия синдрома «сухого глаза» с применением жирных кислот. *Новое в офтальмологии*. №3, 2018. 43-48 стр.
- 19 Drozdov F.V., Mekhtiev A.R., Morozevich G.E., Timofeev V.P., Misharin A.Yu. [Cytotoxic derivatives (22R, 23R) — digidroksistigmastana]. *Tsitotoksichnye proizvodnye (22R, 23R) — digidroksistigmastana*. [Bioorgan. Chemistry]. *Bioorgan. khimiya*. 2007; 33: 349–356. (In Russ.).
- 20 Ismail, N.; Ab Ghani, N.B.; Rusli, S.N.A.; Abdullah, N.A.; Awang, R.A. Cytotoxicity assessment of zirconia-reinforced experimental nanohybrid dental composite using MTT assay. *Ann. Rom. Soc. Cell Biol*. 2021, 25, 14878–14886
- 21 Stockert, J.C.; Horobin, R.W.; Colombo, L.L.; Blázquez-Castro, A. Tetrazolium salts and formazan products in Cell Biology: Viability assessment, fluorescence imaging, and labeling perspectives. *Acta Histochem*. 2018, 120, 159–167.
- 22 Asuzu, P.C.; Trompeter, N.S.; Cooper, C.R.; Besong, S.A.; Aryee, A.N.A. Cell Culture-Based Assessment of Toxicity and Therapeutics of Phytochemical Antioxidants. *Molecules* 2022, 27, 1087. <https://doi.org/10.3390/molecules27031087>.
- 23 Bunel V, Ouedraogo M, Nguyen AT, Stévinny C, Duez P. Methods applied to the *in vitro* primary toxicology testing of natural products: state of the art, strengths, and limits. *Planta Med* 2014;80:1210-6. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1360273>

- 24 Ghasemi, M.; Turnbull, T.; Sebastian, S.; Kempson, I. The MTT Assay: Utility, Limitations, Pitfalls, and Interpretation in Bulk and Single-Cell Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 12827. <https://doi.org/10.3390/ijms222312827>
- 25 Xie L, Dai Z, Pang C, Lin D, Zheng M. Cellular glucose metabolism is essential for the reduction of cell-impermeable water-soluble tetrazolium (WST) dyes. *Int J Biol Sci* 2018; 14(11):1535-1544. doi:10.7150/ijbs.25629. <https://www.ijbs.com/v14p1535.htm>
- 26 Juan C. Stockert, Richard W. Horobin, Lucas L. Colombo, Alfonso Blázquez-Castro. Tetrazolium salts and formazan products in Cell Biology: Viability assessment, fluorescence imaging, and labeling perspectives. *Acta Histochemica*. Volume 120, Issue 3, April 2018, P.159-167. doi.org/10.1016/j.acthis.2018.02.005
- 27 Александрова Ольга Игоревна, Околов Игорь Николаевич, Тахтаев Юрий Викторович, Хорольская Юлия Игоревна, Хинтуба Тамара Славиковна, Блинова Миральда Ивановна Сравнительная оценка цитотоксичности антимикробных глазных капель // Офтальмол. ведомости. 2015. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-otsenka-tsitotoksichnosti-antimikrobnih-glaznyh-kapel>

Вклад авторов:

Абу Жанар – врач офтальмолог, разработка методологии и дизайна исследования, изучение цитотоксичности в тестах *in vitro*, анализ результатов, оформление публикаций.

Рахимов Кайролла Дюсенбаевич – врач клинический фармаколог, научный руководитель, разработка методологии и дизайна исследования, анализ результатов, оформление публикаций.

Букеева Тамара Абдуллаевна – иммунолог, изучение цитотоксичности в тестах *in vitro*, анализ и интерпретация результатов исследования

Мурзагельдинова Сабина Гаджимурадovна – иммунолог, изучение цитотоксичности в тестах *in vitro*, анализ и интерпретация результатов исследования

Тургумбаева Акнур Аманбековна – фармацевт, разработка состава глазных лекарственных форм.

Еркинбекова Гульнара Бекбосыновна – врач клинический фармаколог, анализ и интерпретация результатов исследования

Конфликт интересов – не заявлен.

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

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі:

Абу Жанар – офтальмолог дәрігер, зерттеу әдістемесін және дизайнын әзірлеу, цитотоксичносты *in vitro* тесттерінде зерттеу, нәтижелерді талдау, жарияланымдарды рәсімдеу.

Рахимов Кайролла Дюсенбайұлы – клиникалық фармаколог дәрігер, ғылыми жетекші, зерттеу әдістемесін және дизайнын әзірлеу, нәтижелерді талдау, жарияланымдарды рәсімдеу.

Букеева Тамара Абдуллаевна – иммунолог, цитотоксичносты *in vitro* тесттерінде зерттеу, зерттеу нәтижелерін талдау және интерпретациялау.

Мурзагельдинова Сабина Гаджимурадқызы – иммунолог, цитотоксичносты *in vitro* тесттерінде зерттеу, зерттеу нәтижелерін талдау және интерпретациялау.

Тұрғымбаева Ақнұр Аманбекқызы – фармацевт, көзге арналған дәрілік формалардың құрамын әзірлеу.

Еркинбекова Гүлнара Бекбосынқызы – клиникалық фармаколог дәрігер, зерттеу нәтижелерін талдау және интерпретациялау.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

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

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

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Author Contributions:

Zhanar Abu – ophthalmologist, responsible for developing the research methodology and design, conducting cytotoxicity studies in *in vitro* tests, analyzing results, and preparing publications.

Kairolla Dyusenbayevich Rakhimov – clinical pharmacologist, scientific supervisor, involved in developing the research methodology and design, analyzing results, and preparing publications.

Tamara Abdullayevna Bukееva – immunologist, conducted cytotoxicity studies in *in vitro* tests, as well as analysis and interpretation of research results.

Sabina Gadzhimuradovna Murzageldinova – immunologist, conducted cytotoxicity studies in *in vitro* tests, as well as analysis and interpretation of research results.

Aknur Amanbekovna Turgumbayeva – pharmacist, responsible for developing the composition of ophthalmic formulations.

Gulnara Bekbosynovna Erkinbekova – clinical pharmacologist, involved in the analysis and interpretation of research results.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Абу Ж., PhD, ассистент кафедры клинической фармакологии, НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», ул. Толе би, 94, г. Алматы, Казахстан. E-mail: zhanar90kz@mail.ru. ORCID ID: 0000-0001-7148-3095.

Рахимов К.Д., доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук РК, заведующий кафедрой клинической фармакологии, НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», ул. Толе би, 94, г. Алматы, Казахстан. E-mail: kdrakhimov@inbox.ru. ORCID ID: 0000-0003-3125-6845.

Букеева Т.А., научный сотрудник лаборатории иммунологии, АО «Научный центр противоиных препаратов», просп. Аль-Фараби, 75А, г. Алматы, Казахстан.

Мурзагельдинова С.Г., научный сотрудник лаборатории иммунологии, АО «Научный центр противоиных препаратов», просп. Аль-Фараби, 75А, г. Алматы, Казахстан.

Тургумбаева А.А., PhD, доцент кафедры фундаментальной медицины, Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан. ORCID ID: 0000-0002-5862-2182.

Еркинбекова Г.Б., магистр медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии, НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», ул. Толе би, 94, г. Алматы, Казахстан. E-mail: yerkinbekova.g@kaznmu.kz.

Автор-корреспондент: Абу Ж., e-mail: zhanar90kz@mail.ru, Тел.: +7 777 501 19 78.

Получена: 03.05.2024 Принята: 03.10.2024 Опубликовано online: 29.10.2024
УДК: 614.21:615.015.8
DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.41.83.017](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.41.83.017)

А.М. Молдағали², Ш.К. Кошаева¹, А.Н. Ихамбаева^{1*}, Л.Г. Макалкина^{1,3},
Н.Т. Алдиярова³, М.Е. Бихерт¹, Р.Е. Ахмедия¹, А.Д. Толепбергенова³

¹ НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан

² ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №8» акимата г. Астаны, Астана, Казахстан

³ РОО «Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», Алматы, Казахстан

МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ЗА 2019-2023 ГГ.

Резюме: Антимикробная резистентность представляет собой серьезную угрозу для общественного здоровья. Она возникает, когда микроорганизмы (бактерии, вирусы, грибы и др.) становятся устойчивыми к антимикробным препаратам. Согласно прогнозам ОЭСР, резистентность к антибиотикам последней линии возрастет вдвое к 2035 году по сравнению с 2005 годом, что подчеркивает необходимость строгого контроля за использованием антимикробных препаратов и расширения охвата мониторинга. ВОЗ выделяет три уровня приоритетности резистентных возбудителей: критический, высокий и средний. Данное исследование направлено на изучение антибиотикорезистентности в условиях отделений реанимации для разработки эффективных подходов к антибиотикотерапии.

Цель: Проведение микробиологического мониторинга внутрибольничных инфекций в отделениях интенсивной терапии и оценка его значимости в решении проблемы антибиотикорезистентности, а также определение оптимальных стратегий антибактериальной терапии.

Материалы и методы: Проведен анализ микробиологических данных, полученных из биоматериала пациентов хирургического профиля отделений интенсивной терапии, за 2019–2023 гг., с определением чувствительности к антибактериальным препаратам.

Результаты и обсуждение: За исследуемый период было выделено 398 штаммов бактерий, из них: в 2019 г. – 110, в 2020 г. – 75, в 2021 г. – 77, в 2022 г. – 72, в 2023 г. – 64. Основными возбудителями инфекций стали *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Обнаружено 109 штаммов MRGN, 29 продуцентов ESBL и 27 MRSA.

Терапия заболеваний, вызванных указанными возбудителями, основывалась на использовании резервных антибактериальных препаратов. Однако значительная часть таких препаратов не зарегистрирована в Государственном реестре лекарственных средств Казахстана, что затрудняет рациональное применение антибиотиков.

Выводы:

Рост полирезистентных штаммов приводит к развитию устойчивости, увеличению внутрибольничных инфекций, серьезным осложнениям и смертности. Решение проблемы возможно через:

1. Обеспечение доступа к современным антибактериальным препаратам путем их регистрации в Государственном реестре.
2. Ведение систематического микробиологического мониторинга с консолидацией данных на национальном уровне.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, антибиотикорезистентность, полирезистентные штаммы, микробиологический мониторинг, мультирезистентные грамотрицательные бактерии (MRGN), продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL), метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), рациональная антибиотикотерапия.

А.М. Молдағали², Ш.К. Кошаева¹, А.Н. Ихамбаева^{1*}, Л.Г. Макалкина^{1,3}, Н.Т. Алдиярова³, М.Е. Бихерт¹, Р.Е. Ахмедия¹, А.Д. Толепбергенова³

¹ «Астана медицина университеті» КЕҚБ, Астана, Қазақстан

² Астана қаласы әкімдігінің «Нов қалалық емханасы» қалалық коммуналдық қазыналық кәсіпорны, Астана, Қазақстан

³ «Клиникалық фармакологтар мен фармацевттердің кәсіби бірлестігі» РҚБ, Алматы, Қазақстан

2019-2023 ЖЫЛДАРҒА АРНАЛҒАН МИКРООРГАНИЗМДЕРДІҢ АНТИБИОТИКТЕРГЕ ТІЗІМДІЛІГІН РАНАНИМАЦИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ИНТЕНСИВТІ ТЕРАПИЯ ЖАҒДАЙЫНДАҒЫ БАҚЫЛАУ

Түйін: Антимикробтық резистенттілік – қоғамдық денсаулық сақтау үшін елеулі қауіп. Бұл микроорганизмдердің (бактериялар, вирустар, саңырауқұлақтар және т.б.) антимикробтық препараттарға төзімділігі пайда болғанда дамиды. ЭЫДҰ болжамдарына сәйкес, 2005 жылмен салыстырғанда 2035 жылға қарай соңғы сатылы антибиотиктерге резистенттілік екі есе өседі, бұл антимикробтық дәрілерді қатаң бақылаудың және мониторинг аясын кеңейтудің маңыздылығын көрсетеді. ДДСҰ антибиотиктерге резистентті патогендерді үш басымдық деңгейіне бөледі: маңызды, жоғары және орташа. Бұл зерттеу реанимация бөлімдеріндегі антибиотикорезистенттілікті зерттеуге және тиімді антибиотикотерапия әдістерін анықтауға бағытталған.

Мақсаты: Интенсивті терапия бөлімдеріндегі ауруханаішілік инфекцияларды микробиологиялық бақылауды жүзеге асыру және оның антибиотикорезистенттілік мәселесін шешудегі маңыздылығын бағалау, сондай-ақ антибактериальдық терапияның тиімді стратегияларын анықтау.

Материалдар мен әдістер: 2019-2023 жылдары хирургиялық бейіндегі қарқынды терапия бөлімшелеріндегі пациенттерден алынған биоматериалдардың микробиологиялық зерттеу нәтижелері талданды, антибактериялық дәрілерге сезімталдық анықталды.

Нәтижелер мен талқылау: Зерттелген кезеңде 398 бактерия штамы анықталды: 2019 жылы – 110, 2020 жылы – 75, 2021 жылы – 77, 2022 жылы – 72, 2023 жылы – 64. Негізгі қоздырғыштар: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli*, және *Staphylococcus aureus*. Сонымен қатар, 109 MRGN штамы, 29 ESBL продуценті және 27 MRSA штамы анықталды.

Көрсетілген қоздырғыштар тудыратын ауруларды емдеу резервтегі антибиотиктерді қолдануға негізделді. Алайда, бұл препараттардың көпшілігі Қазақстанның Мемлекеттік дәрілік заттар тізіліміне енгізілмеген, бұл антибиотиктердің рационалды қолданылуын қиындатады.

Қорытындылар:

Полирезистентті штаммдардың өсуі антибиотиктерге төзімділіктің артуына, ауруханаішілік инфекциялардың көбеюіне, ауыр асқынулар мен өлімге әкеледі. Бұл мәселені шешу үшін:

1. Мемлекеттік дәрілік заттар тізіліміне заманауи антибактериялық препараттарды енгізу арқылы оларға қолжетімділікті қамтамасыз ету.

2. Ұлттық деңгейде деректерді біріктіре отырып, ауруханаларда жүйелі микробиологиялық мониторинг жүргізу қажет.

Түйінді сөздер: антибактериялық дәрілер, антибиотикорезистенттілік, полирезистентті штаммдар, микробиологиялық мониторинг, мультирезистентті грамтеріс бактериялар (MRGN), кеңейтілген спектрлі бета-лактамазалар продуценттері (ESBL), метициллинге төзімді *Staphylococcus aureus* (MRSA), рационалды антибиотикотерапия.

A.M. Moldagali², Sh.K. Koshaeva¹, A.N. Ikhambayeva^{1*}, L.G. Malkalkina^{1,3},
N.T. Aldiyarova³, M.E. Bikhert¹, R.E. Akhmediya¹, A.D. Tolepbergenova¹

¹ Medical University of Astana, Astana, Kazakhstan

² City Polyclinic No. 8 of Astana Akimat, Astana, Kazakhstan

³ Professional Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists, Almaty, Kazakhstan

**MONITORING OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF MICROORGANISMS
IN THE INTENSIVE CARE AND RESUSCITATION DEPARTMENT, 2019-2023**

Resume: Antimicrobial resistance represents a significant threat to public health. It occurs when microorganisms (bacteria, viruses, fungi, etc.) develop resistance to antimicrobial agents. According to the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), resistance to last-resort antibiotics is expected to double by 2035 compared to 2005 levels, emphasizing the need for effective antimicrobial stewardship and expanded surveillance globally. The World Health Organization (WHO) has identified three priority levels for resistant pathogens: critical, high, and medium priority. This study aimed to monitor antimicrobial resistance in intensive care settings to address the growing issue of antibiotic resistance and improve antibacterial therapy approaches.

Objective: To conduct microbiological monitoring of nosocomial infections in intensive care departments and assess its significance in managing the spread of antibiotic resistance, as well as to determine effective antibacterial therapy strategies.

Materials and Methods: Microbiological analysis of biological samples from surgical intensive care unit patients from 2019 to 2023 was conducted, focusing on bacterial strains and their antibiotic susceptibility profiles.

Results and Discussion: During the study period, a total of 398 bacterial strains were isolated, with annual breakdowns as follows: 2019 - 110 strains, 2020 - 75 strains, 2021 - 77 strains, 2022 - 72 strains, and 2023 - 64 strains. The predominant pathogens included *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli*, and *Staphylococcus aureus*. Additionally, the following resistant strains were identified: 109 strains of multidrug-resistant gram-negative bacteria (MRGN), 29 strains producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL), and 27 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Therapeutic strategies for infections caused by MRGN, ESBL-producing *Enterobacterales*, and MRSA relied on reserve antimicrobial agents, regarded as finite resources in antimicrobial therapy. However, many of these agents lack registration in the State Register of Medicines in Kazakhstan, presenting a significant barrier to rational antibiotic use.

Conclusions: The increase and spread of multidrug-resistant strains have led to resistance to antimicrobial agents, an escalation in nosocomial infections, severe complications, and increased mortality rates. Effective solutions include:

1. Ensuring access to antibacterial agents outlined in therapy protocols through their inclusion in the State Register of Medicines of the Republic of Kazakhstan.

2. Conducting routine microbiological surveillance in hospitals and consolidating the findings into national databases on an ongoing basis.

Keywords: antibacterial agents, antibiotic resistance, multidrug-resistant strains, microbiological monitoring, multidrug-resistant gram-negative bacteria (MRGN), extended-spectrum beta-lactamase producers (ESBL), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), rational antibiotic therapy.

Введение: Антимикробная резистентность – это серьезная угроза для общественного здоровья. Она возникает, когда микроорганизмы (бактерии, вирусы, грибы и прочие) становятся устойчивыми к действию антимикробных препаратов. Прогнозы организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) указывают на ожидаемый двукратный рост резистентности к антибиотикам последней инстанции к 2035 году по сравнению с уровнями 2005

года, что подчеркивает острую необходимость в надежных методах управления противомикробными препаратами и расширении охвата эпиднадзора во всем мире [1].

На сегодняшний день ВОЗ выделяет три приоритетных групп возбудителей. Критически высокий уровень приоритетности: *Acinetobacter baumannii*, устойчивый к карбапенемам; *Enterobacterales*, устойчивые к цефалоспорином III генерации; *Enterobacterales*, устойчивые к карбапенемам. Высокий уровень приоритетности: *Salmonella typhi*, устойчивый ко фторхинолонам; *Shigella spp.*, устойчивые ко фторхинолонам; *Enterococcus faecium*, устойчивый к ванкомицину; *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивый к карбапенемам; *Salmonella* небрюшнотифозная, устойчивый ко фторхинолонам; *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивые к цефалоспорином III генерации или ко фторхинолонам; *Staphylococcus aureus*, устойчивый к метициллину. Средний уровень приоритетности: стрептококки группы А, устойчивые к макролидам; *Streptococcus pneumoniae*, устойчивый к макролидам; *Haemophilus influenzae*, устойчивый к ампициллину; Стрептококки группы В, устойчивые к пенициллину [2].

Ключевыми моментами антимикробной резистентности являются:

– Использование антимикробных препаратов. Неправильное и чрезмерное использование антимикробных средств способствует развитию резистентности. Это может происходить при неправильной дозировке, недостаточной продолжительности лечения или использовании антимикробных препаратов без реальной необходимости.

– Нозокомиальные инфекции. В медицинских учреждениях нозокомиальные инфекции могут быть вызваны резистентными микроорганизмами. Мониторинг резистентности в реанимационных отделениях и других клинических условиях помогает предотвратить распространение инфекций.

– Меры контроля. Для борьбы с антимикробной резистентностью необходимы стратегии контроля. Это включает в себя: рациональное применение антимикробных препаратов (выбор антимикробных средств должен основываться на чувствительности возбудителей), обучение медицинского персонала, мониторинг резистентности (системы мониторинга резистентности помогают отслеживать тренды и принимать меры) [3].

Цель работы – проведение и определение значимости микробиологического мониторинга возбудителей внутрибольничных инфекций в отделениях реанимационного профиля для решения проблем распространения антибиотикорезистентности и определить подходы к антибактериальной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты микробиологических исследований биоматериала из ран, трахеостом, мочи и крови пациентов реанимационного отделения стационара с определением чувствительности к антибактериальным средствам за 2019-2023 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период пятилетнего мониторинга всего выделено штаммов бактерий 398, из них в 2019 году – 110, в 2020 году – 75, в 2021 году – 77, в 2022 году – 72, в 2023 – 64. (Таблица 1).

Таблица 1 – Типы и частота выявленных штаммов бактерий в ОАРИТ за 2019-2023 гг.

Бактериальные штаммы	2019	2020	2021	2022	2023	Всего
	n	n	n	n	n	n
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	13	12	12	7	50
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	22	3	6	6	2	39
<i>Streptococcus mitis</i>	6	9	0	0	0	15
<i>Enterococcus spp.</i>	5	6	4	4	8	27
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	3	13	13	8	53
<i>Acinetobacter spp.</i>	17	11	10	8	1	47
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19	13	16	16	23	87
<i>Echerichia coli</i>	12	12	6	6	9	45
<i>Klebsiella aerogenes</i>	2	0	0	0	0	2
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	2	0	0	0	0	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	1	4	1	3	9
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	0	0	1	1	0	2

Proteus mirabilis	0	3	0	0	1	4
Proteus vulgaris	0	0	1	1	0	2
Pseudomonas putida	0	0	1	1	0	2
Enterobacter spp.	3	1	3	3	2	12
Итого	110	75	77	72	64	398

Лидирующими возбудителями инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии являлись: среди грамотрицательных бактерий – *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli*.

среди грамположительных бактерий – *Staphylococcus aureus*.

Наиболее частые возбудители нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии представлены на рисунках 1 и 2.

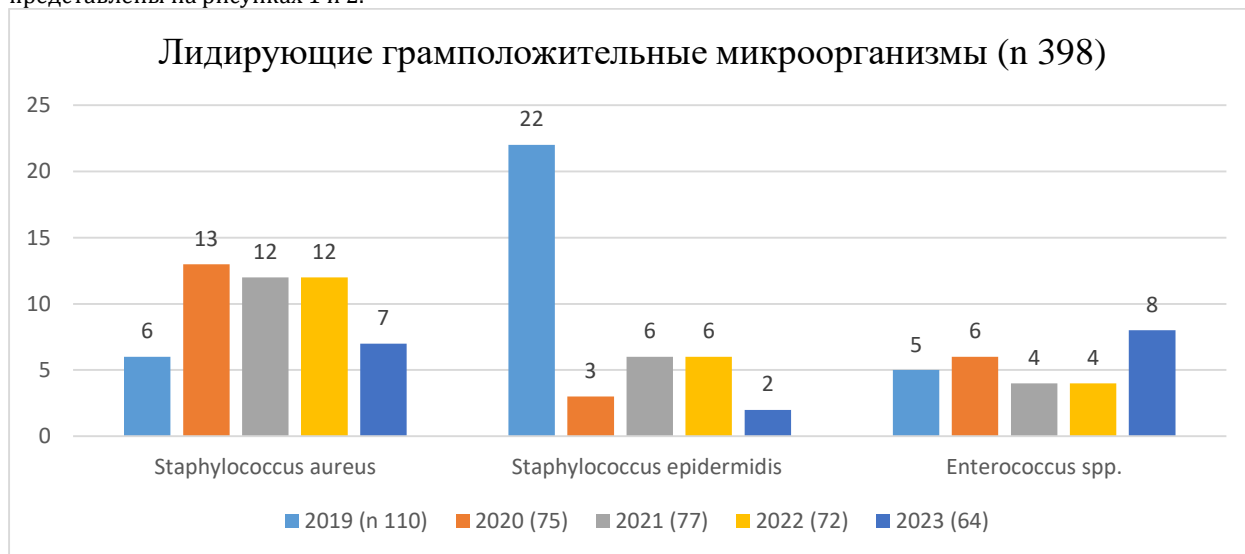


Рисунок 1– Грамположительные микроорганизмы

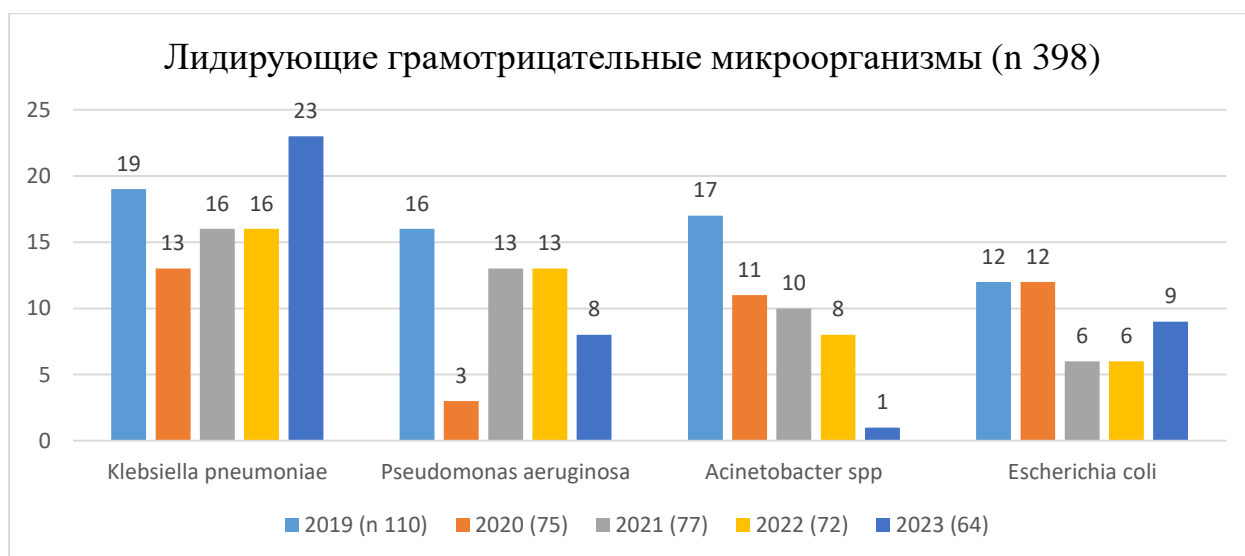


Рисунок 2 - Грамотрицательные микроорганизмы

Вместе с тем, в исследуемых биоматериалах пациентов отделения были обнаружены полирезистентные штаммы. В микробном пейзаже отделения отмечается преобладание полирезистентных штаммов бактерий MRGN. В таблице 2 представлены полирезистентные микроорганизмы, выделенные из различных источников от больных ОАРИТ. (Таблица 2).

Таблица 2 - Типы и частота выявления полирезистентных штаммов бактерий в отделении ОАРИТ за 2019-2023 гг.

2023 г.

Бактериальные штаммы	2019		2020		2021		2022		2023		Всего	Уд. вес
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%		
MRSA												
Staphylococcus aureus	1	2,7	7	21,2	5	16,1	7	27	7	18,9	27	16,3
MRGN												
Echerichia coli	6	16,2	7	21,2	4	13	7	27	1	2,7	26	15,8
Klebsiella pneumoniae	11	29,7	5	15,2	12	38,7	2	7,7	13	35,2	43	26,1
Pseudomonas aeruginosa	5	13,5	1	3	0	0	1	3,8	6	16,2	13	7,9
Acinetobacter baumannii	9	24,3	7	21,2	6	19,2	5	19,2	0	0	27	16,3
ESBL												
Echerichia coli	0	0	0	0	0	0	0	0	3	8,1	3	1,8
Klebsiella pneumoniae	5	13,6	6	18,2	4	13	4	15,3	7	18,9	26	15,8
Итого	37	100%	33	100%	31	100%	26	100%	37	100%	165	100%

По результатам проведенного анализа за исследуемый период были обнаружены следующие резистентные штаммы: бактерии MRGN – 109, продуценты ESBL – 29 MRSA – 27. Особо следует отметить высокий процент мультирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* (26,1%).

Мультирезистентные грамотрицательные бактерии (бактерии MRGN) – собирательное наименование большой группы различных бактерий, которые отчасти имеют различные свойства, но обладают одной общей чертой. Они являются устойчивыми, то есть невосприимчивыми, к часто используемым антибиотикам. Различают бактерии, которые являются резистентными к четырем (4MRGN) или трем определенным группам антибиотиков (3MRGN). В зависимости от группы бактерии находятся в желудочно-кишечном тракте животного и человека или на коже; реже в носоглотке, анальной области, а также на сырых продуктах. Резистентные бактерии особенно часто встречаются там, где используется большое количество антибиотиков. Поэтому в последние годы они стали растущей проблемой при лечении пациентов в стационарах. Между тем, бактерии MRGN обитают в организме приблизительно каждого пятого человека из сотни здоровых людей. Здоровых людей, в организме которых содержатся бактерии MRGN, называют носителями MRGN. Тем не менее для них бактерии не являются проблемой, поскольку от заболевания их защищает здоровая иммунная система. Лечение становится необходимым лишь после того, как бактерии MRGN проникают, например, с кожи или из кишечника в раны или кровотоки и становятся причиной инфекции MRGN. Распространение резистентных штаммов как MRGN, MRSA, ESBL приводит к устойчивости к противомикробным препаратам, к увеличению внутрибольничных инфекций, развитию грозных осложнений, которые приводят к смерти [4].

В Европейском союзе по сравнению с 2021 годом наиболее часто встречающимися видами бактерий в 2022 году были *E.coli* (39,2%), за которыми следовали *S.aureus* (22,1%), *K.pneumoniae* (12,3%), *E.faecalis* (8,2%), *P.aeruginosa* (6,1%), *E.faecium* (5,9%), *S.pneumoniae* (3,7%) и *Acinetobacter* spp. (2,5%). Показатели высеваемости *P. aeruginosa* и *S. pneumoniae* возросли с 2021 г. Процент устойчивости к противомикробным препаратам (УПП) остается высоким в Европейском союзе (ЕС), и существуют конкретные проблемы УПП, вызывающие обеспокоенность, такие как постоянный рост числа устойчивых к карбапенемам *K. pneumoniae* (10,9% в 2022 г.) и устойчивых к ванкомицину *E. faecium* (17,6% в 2022 г.). В 2022 году следует отметить снижение процента УПП для *Acinetobacter* spp. по сравнению с 2021 годом, а также тенденция к значительному увеличению процента устойчивости к макролидам и пенициллинам, включая комбинированную устойчивость *S. pneumoniae*, в период 2018 – 2022 годов в ЕС [5].

Оценка уровня антибиотикорезистентности в ОАРИТ влияет на клинические исходы у реанимационных пациентов с инфекцией. Отсутствие стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью приводит к неизбежному росту устойчивости нозокомиальных микроорганизмов к антибиотикам, увеличению числа инфекций, вызванных ими и возрастанию вероятности неблагоприятного исхода у реанимационных больных.

Обязательными компонентами стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в стационаре должны быть: качественный локальный микробиологический мониторинг; наличие мультидисциплинарной группы специалистов, принимающих ключевые решения о назначении антибиотиков; разработка и своевременное обновление руководств по периоперационной антибиотикопрофилактике и эмпирической антибактериальной терапии; система инфекционного контроля, проведение образовательных программ для медицинских работников; аудит эффективности реализации программы. Разработка систем инфекционного надзора и эффективной внутрибольничной политики внесут существенный вклад в снижение темпов развития антибиотикорезистентности [6].

Проведение рациональной антибактериальной терапии, выбор оптимального антибактериального препарата невозможно без проведения локального микробиологического мониторинга. Результаты локального мониторинга позволяет рационализировать лекарственный формуляр медицинской организации и закуп антибактериальных препаратов.

Авторами настоящей статьи проведен обзор международных рекомендации по антибактериальной терапии заболеваний, вызванных MRGN, Entrobacterales, продуцирующими ESBL, MRSA. Для лечения этих инфекций применяются антибактериальные средства резерва, которые можно назвать «исчерпаемыми ресурсами» противомикробной терапии.

Согласно обзору литературы Michael Klompas «Лечение госпитальной и вентилятор-ассоциированной пневмонии у взрослых», представленному на медицинском информационном ресурсе UpToDate от января 2024 года, препаратами выбора для лечения госпитальной и вентилятор-ассоциированной пневмонии, вызванной MRSA являются ванкомицин, линезолид, альтернативными препаратами - телаванцин, тидезолид, цефтаролин, клиндамицин [7]. (Таблица 3).

Таблица 3 – Антибактериальная терапия внутрибольничной или вентилятор-ассоциированной пневмонии, вызванной MRSA

Препараты выбора	Альтернативный выбор
Ванкомицин Или Линезолид	Телаванцин Или Тидезолид Или Цефтаролин (не одобрен FDA для лечения внутрибольничной и вентилятор-ассоциированной пневмонии) Или Клиндамицин

В обзоре литературы проведенном Franklin D Lowy и опубликованном в апреле 2022 года «MRSA у взрослых: лечение бактериемии» в качестве первой линии для монотерапии бактериемии, вызванной MRSA рекомендованы ванкомицин, даптомицин, тейкопланин, в то время как комбинированная терапия может быть целесообразна лишь при неблагоприятном исходе начальной терапии. Также представлены агенты, требующие дальнейшего изучения для применения в данной клинической ситуации: цефтаролин, цефтобипрол, липогликопептиды, даптомицин и цефтаролин, даптомицин и беталактам, ванкомицин и цефазолин, ванкомицин и цефтаролин [8]. (Таблица 4).

Таблица 4 – Антибактериальная терапия бактериемии, вызванной MRSA

	Первая линия	Агенты, требующие дальнейшего изучения
Монотерапия	Ванкомицин или Даптомицин или Тейкопланин	Цефтаролин, Цефтобипрол, липогликопептиды (Телаванцин, Далбаванцин, Оритаванцин)
Комбинированная терапия	Может быть целесообразна при неблагоприятном исходе первичного лечения	Даптомицин и Цефтаролин или Даптомицин+беталактам Или Ванкомицин+гидрофильный беталактам (Цефазолин, Цефтаролин)

Согласно обзору Rodrigo Hasbun, MD, MPH, FIDSA, UpToDate «Лечение бактериального менингита у взрослых, вызванного специфическими патогенами» от июля 2022 года, препаратами выбора являются нафциллин и оксациллин, препаратами альтернативного выбора - линезолид, даптомицин и рифампин, триметоприм + сульфаметоксазол [9]. (Таблица 5).

Таблица 5 – Антибактериальная терапия менингита, вызванного MRSA

Первая линия	Альтернатива
Нафциллин Или Оксациллин	Линезолид Или Даптомицин+Рифампин Или Триметоприм+Сульфаметоксазол

Ниже представлена схема антибактериальной терапии Acinetobacter baumannii, устойчивой к карбапенемам из Стэндфордского руководства по антимикробной терапии David N и др. 2022 года, согласно которой препаратом выбора для лечения инфекции, вызванной данным возбудителем является цефидерокол, альтернативными

препаратами – ампициллин + сульбактам в комбинации с меропенемом и миноциклином. Комбинация ампициллина + сульбактама с высокими дозами цефидерокола рекомендована как «терапия спасения» [10]. (Таблица 6).

Таблица 6 – Схема антибактериальной терапии *Acinetobacter baumannii*, устойчивой к карбапенемам

Микробиология: резистентность	Предлагаемая терапия		Комментарии	Другие варианты назначений
	Первой линии	Альтернатива		
Часто: ассоциированная устойчивость к другим бета-лактамам, аминогликозидам, фторхинолонам	Цефидерокол 2 г в течение 3 ч в/в каждые 8 ч (в комбинации с другим активным агентом для умеренной или тяжелой инфекции)	Ампициллин+сульбактам высокая доза + Миноциклин 200 мг в/в/ per os 2 раза в сутки + Меропенем 2 г в/в в течение 3 ч каждые 8 ч	Не включайте Рифампицин или Фосфомицин в комбинированную терапию.	Терапия спасения: Ампициллин+сульбактам высокая доза + Цефидерокол.

В Стэнфордском руководстве по антимикробной терапии David N., Gilbert M.D. 2022 года также представлена схема антибактериальной терапии инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивой к пиперациллину + тазобактаму, цефепиму, цефтазидиму, азтреонаму, меропенему, имипенему + циластатину, цiproфлоксацину, левофлоксацину, в которой даны рекомендации для отдельных клинических синдромов. Антибактериальная терапия цистита включает в себя препараты первой линии: цефтолозам + тазобактам, цефтазидим + авибактам, имипенем циластатин + релебактам, цефидерокол + разовая доза аминогликозида, альтернативные препараты: колистин. Кроме того, дано предупреждение о нецелесообразности применения полимиксина В, в виду его низких концентраций в моче. Для этиотропного лечения пиелонефрита или инфекций мочевыводящих путей рекомендованы в качестве препаратов выбора цефтолозам + тазобактам, цефтазидим + авибактам, имипенем циластатин + релебактам, цефидерокол, в качестве альтернативных препаратов – гентамицин, тобрамицин, амикацин, плазომидин; авторы обращают внимание на отсутствие эффективности меропенема + ваборбактама. Вместе с тем представлена антибактериальная терапия инфекций кроме инфекций мочевыводящих путей: цефтолозам + тазобактам, цефтазидим + авибактам, имипенем циластатин + релебактам рекомендованы как препараты выбора, цефидерокол – как альтернативный препарат; комбинированная терапия не рекомендуется, возможно применение полимиксина В при отсутствии других вариантов [10]. (Таблица 7).

Таблица 7 – Схемы антибактериальной терапии инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивой к пиперациллину+тазобактаму, цефепиму, цефтазидиму, азтреонаму, меропенему, имипенему+циластатину, цiproфлоксацину, левофлоксацину

Клинический синдром	Первая линия	Альтернатива	Комментарии
Цистит	Цефтолозам+тазобактам; Цефтазидим+авибактам; Имипенем циластатин+ релебактам; Цефидерокол+разовая доза аминогликозида	Колистин	Примечание: избегайте Полимиксина В из-за его низких концентраций в моче.
Пиелонефрит или ИМП	Цефтолозам+тазобактам; Цефтазидим+авибактам; Имипенем циластатин + релебактам; Цефидерокол	Гентамицин или Тобрамицин или Амикацин или Плазомидин	Избегайте Фосфомицина из-за устойчивости и низких концентраций в почках. Обратите внимание на отсутствие активности Меропенема+ваборбактама.
Инфекции кроме ИМП	Цефтолозам+тазобактам; Цефтазидим+авибактам; Имипенем циластатин + релебактам	Цефидерокол	Комбинированная терапия не рекомендуется. Рассмотрите терапию Полимиксином В, если нет других вариантов

В литературном обзоре David C Hooper, MD, опубликованном на медицинском информационном ресурсе UpToDate в марте 2024 года «Бета-лактамазы расширенного спектра», представлены варианты лечения тяжелых инфекций, вызванных организмами, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL), где первой

линией терапии и вариантом лечения при отсутствии резистентности или тяжелого сепсиса являются меропенем, имипенем, циластатин, альтернативными препаратами – плазомицин, который часто сохраняет активность, несмотря на устойчивость к другим аминогликозидам, и эффективен при осложненной инфекции мочевыводящих путей. Кроме того, автор предупреждает о том, что использование цефалоспоринов и пиперациллина+тазобактама было связано с неудачами лечения или более высокими показателями смертности; фторхинолоны можно использовать для лечения чувствительных изолятов, но устойчивость встречается часто [11]. (Таблица 8).

Таблица 8 – Варианты лечения тяжелых инфекций, вызванных организмами, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL)

Первая линия	Альтернатива	Комментарии
Меропенем или Имипенем; Эртапенем является приемлемым вариантом лечения при отсутствии резистентности или тяжелого сепсиса и может быть особенно полезен в амбулаторных условиях.	Плазомицин часто сохраняет активность, несмотря на устойчивость к другим аминогликозидам, и эффективен при осложненной инфекции мочевыводящих путей (ИМП). Цефтолозан-тазобактам, цефтазидим-авибактам и эравациклин кажутся многообещающими, но необходимы дополнительные клинические данные для установления их эффективности по сравнению с карбапенемами.	Использование цефалоспоринов и пиперациллина+тазобактама было связано с неудачами лечения или более высокими показателями смертности. Фторхинолоны можно использовать для лечения чувствительных изолятов, но устойчивость встречается часто.

После достижения соответствующего клинического ответа следует рассмотреть возможность перехода на пероральный прием триметоприма-сульфаметоксазола, ципрофлоксацина или левофлоксацина, если продемонстрирована чувствительность.

Врачам следует избегать перехода на пероральный прием нитрофурантоина, фосфомицина, амоксициллин-клавуланата, доксициклина или омадациклина при инфекциях кровотока БЛРС-Е. Нитрофурантоин и фосфомицин достигают низких концентраций в сыворотке. Амоксициллин-клавуланат и доксициклин достигают ненадежных концентраций в сыворотке [12].

Большинство антибактериальных лекарственных средств, применяемых для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами отсутствуют в Государственном реестре лекарственных средств Республики Казахстан. (Таблица 9). В связи с чем, в нашей стране могут возникнуть существенные трудности в лечении инфекций, вызванных полирезистентными штаммами.

Таблица 9 – Антибактериальные лекарственные средства для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами не имеющие государственную регистрацию в Республике Казахстан [13]

Групповая принадлежность	МНН	Наличие регистрации в РК*	Лекарственная форма
Цефалоспорины (V)	Цефидерокол	Нет	Порошок для приготовления раствора для инъекций 1 г
Ингибиторозащищенные аминопенициллины	Ампициллин+сульбактам	Нет	Порошок для приготовления раствора для инъекций 10 г+5 г, 2 г+1 г, 1 г+500 мг
Тетрациклины	Миноциклин	Нет	Таблетки 50 мг, 100 мг; капсулы с модифицированным высвобождением 100 мг; капсулы 50 мг, 100 мг
	Омадациклин	Нет	Порошок для приготовления раствора для внутривенных инъекций 100 мг; таблетки 150 мг
Ингибиторозащищенные цефалоспорины	Цефтолозам+тазобактам	Нет	Порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г+500 мг
Ингибиторозащищенные карбапенемы	Имипенем циластатин+релебактам	Нет	Порошок для приготовления раствора для внутривенных инъекций 1,25 г

Аминогликозиды	Плазомицин	Нет	Раствор для внутривенного введения 50 мг/мл
Липопептиды	Даптомицин	Нет	Порошок для приготовления раствора для внутривенных инъекций 500 мг, 350 мг
Пенициллины полусинтетические	Нафциллин	Нет	Порошок для приготовления раствора для инъекций 10 г, 2 г, 1 г; раствор для внутривенного введения 2 г/100 мл, 1 мг/50 мл
	Оксациллин	Нет	Порошок для приготовления раствора для инъекций 10 г, 2 г, 1 г; раствор для внутривенного введения 2 г/100 мл, 1 мг/100 мл
Липогликопептиды	Телаванцин	Нет	Порошок для приготовления раствора для внутривенных инъекций 750 мг
Оксазолидиндионы	Тидезолид	Нет	Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 200 мг

*учитывались лекарственные формы для системного применения

Распространение полирезистентных штаммов приводит к развитию устойчивости к противомикробным препаратам, увеличению внутрибольничных инфекций, грозным осложнениям, которые приводят к повышению смертности. Наиболее значимыми инструментами для решения этой проблемы являются: обеспечение доступа к антибактериальным средствам, представленным в схемах терапии путем включения их в Государственный реестр лекарственных средств Республики Казахстан, а также ведение микробиологического мониторинга в стационарах с последующей консолидацией в общенациональные данные на постоянной основе.

Выводы. Рост и распространение полирезистентных штаммов возбудителей, рассмотренных в данной статье, являются проблемой каждого медицинского учреждения в частности и человечества в целом.

Большинство антибактериальных лекарственных средств, применяемых для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами отсутствуют в Государственном реестре лекарственных средств Республики Казахстан. В связи с чем, в нашей стране возникают существенные трудности в лечении инфекций, вызванных этими возбудителями. Исходя из этого, для решения данной проблемы необходимо разработать стратегии по улучшению доступности антимикробных препаратов.

Микробиологический мониторинг, включающий в себя отражение динамики высевания той или иной микрофлоры в стационаре/отделении, включая представителей устойчивых штаммов MRGN, Entrobacterales, продуцирующих ESBL, MRSA является неотъемлемым инструментом сдерживания антибиотикорезистентности путем прямого влияния на стратегию закупа антибактериальных средств в медицинском учреждении, а также разработки рациональных стратегий антибиотикотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Kaur, N., Prasad, R., Varma, A. Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of methicillin resistant staphylococcus aureus in tertiary care hospitals. Biotechnol. J. Int. 2014, 4, 228–235;
- 2 WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024;
- 3 Pranita D. Tamma, Emily L. Heil, Julie Ann Justo, Amy J. Mathers, Michael J. Satlin, & Robert A. Bonomo. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections, Last updated December 31, 2023;
- 4 MRGN - Multiresistente gramnegative Bakterien. Der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Apr 2018. <https://www.infektionsschutz.de/ru/erregersteckbriefe/mrgn/>;
- 5 Данные эпиднадзора и заболеваний, связанных с устойчивостью к противомикробным препаратам <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data>;
- 6 Федорова О.С., Федосенко С.В., Федотова М.М., Чигрина В.П. антибактериальная терапия и отношение к проблеме антибиотикорезистентности во врачебной практике. Журнал «Профилактическая медицина», с. 106-108, 2021. <https://doi.org/10.17116/profmed202124101106>;
- 7 Michael Klompas, MD, MPH, UpToDate. Treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults, Aug 03, 2022;

- 8 Franklin D Lowy, MD, UpToDate. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in adults: Treatment of bacteremia, Apr 08, 2022;
- 9 Rodrigo Hasbun, MD, MPH, FIDSA, UpToDate. Treatment of bacterial meningitis caused by specific pathogens in adults, Jul 18, 2022;
- 10 David N., Gilbert M.D. The Sanford guide to Antimicrobial therapy, 2022;
- 11 David C Hooper, MD, UpToDate. Extended-spectrum beta-lactamases, Mar 08, 2024;
- 12 IDSA 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections;
- 13 Государственный реестр лекарственных средств Республики Казахстан
http://register.ndda.kz/category/search_prep;

REFERENCES

- 1 Kaur, N., Prasad, R., Varma, A. Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of methicillin resistant staphylococcus aureus in tertiary care hospitals. Biotechnol. J. Int. 2014, 4, 228–235;
- 2 WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024;
- 3 Pranita D. Tamma, Emily L. Heil, Julie Ann Justo, Amy J. Mathers, Michael J. Satlin, & Robert A. Bonomo. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections, Last updated December 31, 2023;
- 4 MRGN - Multiresistente gramnegative Bakterien. Der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Apr 2018.
[https://www.infektionsschutz.de/ru/erregersteckbriefe/mrgn/;](https://www.infektionsschutz.de/ru/erregersteckbriefe/mrgn/)
- 5 Dannye jepidnadzora i zabolevanij, svjazannyh s ustojchivost'ju k protivomikrobnym preparatam
[https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data;](https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data)
- 6 Fedorova O.S., Fedosenko S.V., Fedotova M.M., CHigrina V.P. antibakterial'naya terapiya i otnoshenie k probleme antibiotikorezistentnosti vo vrachebnoj praktike. ZHurnal «Profilakticheskaya medicina», s 106-108, 2021.
- 7 Michael Klompas, MD, MPH, UpToDate. Treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults, Aug 03, 2022;
- 8 Franklin D Lowy, MD, UpToDate. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in adults: Treatment of bacteremia, Apr 08, 2022;
- 9 Rodrigo Hasbun, MD, MPH, FIDSA, UpToDate. Treatment of bacterial meningitis caused by specific pathogens in adults, Jul 18, 2022;
- 10 David N., Gilbert M.D. The Sanford guide to Antimicrobial therapy, 2022;
- 11 David C Hooper, MD, UpToDate. Extended-spectrum beta-lactamases, Mar 08, 2024;
- 12 IDSA 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections;
- 13 Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Respubliki Kazakhstan dannye na 16.05.2024 g.)
http://register.ndda.kz/category/search_prep;

Вклад авторов. А.М. Молдағали, Ш. К. Кошаева, А.Н. Ихамбаева, Л.Г. Макалкина, Н.Т. Алдиярова – обработка данных, написание статьи. М.Е. Бихерт, Р.Е. Ахмедия, А.Д. Төлепбергенова – сбор материала.

Конфликт интересов. Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование. Это исследование не получило специального гранта от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом или некоммерческом секторах

Авторлардың үлестері. А.М. Молдағали, Ш.Қошаева, А.Н. Ихамбаева, Л.Г. Макалкина, Н.Т. Алдиярова – мәліметтерді өңдеу, мақала жазу. М.Е. Бихерт, Р.Е. Ахмедия, А.Д. Төлепбергенова – материалдар жинағы.

Мүдделер қақтығысы. Мүдделер қақтығысы жарияланған жоқ.

Қаржыландыру. Бұл зерттеу мемлекеттік, коммерциялық немесе коммерциялық емес секторлардағы қандай да бір қаржыландыру агенттігінен арнайы грант алған жоқ.

Authors' contribution. A.M. Moldagali, Sh. K. Koshayeva, A.N. Ikhambayeva, L.G. Makalkina, N.T. Aldiyarova - data processing, writing the article. M.E. Bichert, R.E. Akhmedia, A.D. Tolepbergenova - collection of material.

Conflict of interest. No conflict of interest declared.

Funding. This study has not received a specific grant from any funding agency in the public, commercial or non-profit sectors

Сведения об авторах:

Молдағали Алина Манатовна, клинический фармаколог ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №8» акимата г. Астаны, (010000, Республика Казахстан, г. Астана, Байконурский район, улица А. Сембинова 4/1); e-mail: alina_sak@mail.ru <https://orcid.org/0009-0007-4888-9215>

Кошаева Шолпан Камалиевна, клинический фармаколог, кафедра клинической фармакологии НАО «Медицинский университет Астана», (010000, Республика Казахстан, г.Астана, ул. Бейбитшилик 49а; e-mail: sholpan.koshaeva@mail.ru <https://orcid.org/0009-0001-1726-0410>

Ихамбаева Айнура Ныгымановна, магистр медицины, ассистент кафедры клинической фармакологии НАО «Медицинский университет Астана», (010000, Республика Казахстан, г.Астана, ул. Бейбитшилик 49а); e-mail: ainur_ikhambaeva@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-4530-5700>

Макалкина Лариса Геннадиевна, PhD, доцент кафедры клинической фармакологии НАО «Медицинский университет Астана», вице-президент РОО «Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов» (010000, Республика Казахстан, г.Астана, ул. Бейбитшилик 49а) e-mail: larisa.makalkina@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-3486-9997>

Алдиярова Нургуль Тлеубаевна, доктор медицинских наук, вице-президент РОО «Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», e-mail: aldiyarovan@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-3191-2531>

Бихерт Мария Евгеньевна, ассистент кафедры клинической фармакологии НАО «Медицинский университет Астана», e-mail: mashabikhert@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0003-5435-0890>

Ахмедия Риза Ерсланқызы, клинический фармаколог, кафедра клинической фармакологии НАО «Медицинский университет Астана», riza.akhmediyagi@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-8559-7924>

***Айнур Ныгымановна Ихамбаева** – Кафедра клинической фармакологии, НАО «Медицинский университет Астана», 010000, Республика Казахстан, г.Астана, ул. Бейбитшилик 49а; e-mail: ainur_ihambaeva@mail.ru

Received: 20.07.2024/Accepted: 03.10.2024/Published online: 29.10.2024

УДК 616-022.7:615.33

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.63.30.018](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.63.30.018)

A.A. BALAPASHEVA¹, A.Z. MUSSINA¹, G.A. SMAGULOVA¹, L.E. ZIGANSHINA², L.S. BALYMBETOVA¹

¹ NCJSC «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University», Aktobe, Kazakhstan

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (RMACPE), Moscow, Russia

THE IMPACT OF THE CORONAVIRUS PANDEMIC (COVID-19) ON ANTIBIOTIC THERAPY IN HOSPITAL SETTINGS AND CONTROL OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE: A LITERARY REVIEW

Resume. Antimicrobials play an important role in modern medicine, but growing resistance to them poses a significant threat to global health. The COVID-19 pandemic has exacerbated this problem due to the widespread and often unjustified use of antibiotics, which could lead to an increase in cases of antimicrobial resistance. Overprescription of antibiotics can result in significant financial costs to individuals and healthcare systems. When antibiotics are overprescribed, not only can they become less effective due to the development of antibiotic resistance, but they can also cause side effects that lead to additional medical costs.

Purpose: The purpose of this article is to study the impact of the COVID-19 pandemic on trends in antibiotic consumption in hospital settings.

Materials and methods: The analysis of scientific articles including meta-analyses, randomized and cohort studies, systematic reviews and data from the World Health Organization and the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan was carried out. The articles were selected from Google Scholar, PubMed, Medline, Embase and Web of Science databases for the period from 2019 to 2023. Search terms such as «antimicrobial resistance», «antibiotic consumption», «COVID-19» and «antibacterial therapy» were used, without language restrictions.

Results: Despite the viral nature of COVID-19, at the beginning of the pandemic, all patients were prescribed antibacterial therapy, including broad-spectrum antibiotics, regardless of the severity of the disease. This was due to concerns about secondary bacterial infections. Numerous studies have documented an increase in antibiotic prescriptions during the COVID-19 pandemic, with a significant proportion of hospitalized patients receiving antibiotics, although confirmed bacterial or fungal infections were detected in only a smaller percentage of patients. The review revealed regional differences in antibiotic use practices and the need to strike a balance between effective treatment and the fight against antimicrobial resistance.

Conclusions: The need for rational antibacterial therapy and improved epidemiological surveillance is becoming increasingly urgent for effective management of antibiotic resistance. The introduction of antimicrobial therapy management programs in medical institutions is an important step to reduce the unjustified consumption of antibiotics and combat the growth of antimicrobial resistance.

Keywords: antimicrobial resistance, antibiotic consumption, COVID-19, antibacterial therapy, antimicrobial stewardship.

Ә.А. БАЛАПАШЕВА¹, А.З. МУСИНА¹, Ғ.А. СМАГУЛОВА¹, Л.Е. ЗИГАНШИНА², Л.С. БАЛЫМБЕТОВА¹

¹ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КЕАҚ, Ақтөбе, Қазақстан

² Үздіксіз кәсіптік білім беру медициналық академиясы (ҮКББМА) Мәскеу, Ресей

КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯ ПАНДЕМИЯСЫНЫҢ (COVID-19) СТАЦИОНАР ЖАҒДАЙЫНДАҒЫ АНТИБАКТЕРИАЛДЫ ТЕРАПИЯҒА ӘСЕРІ ЖӘНЕ МИКРОБҚА ҚАРСЫ ТҰРАҚТЫЛЫҚТЫ БАҚЫЛАУ: ӘДЕБИ ШОЛУ

Түйін. Микробқа қарсы препараттар заманауи медицинада маңызды рөл атқарады, бірақ оларға төзімділіктің артуы жаһандық денсаулық сақтау үшін айтарлықтай қауіп төндіреді. COVID-19 пандемиясы антибиотиктерді кеңінен және жиі негізсіз қолдану әсерінен бұл мәселені одан әрі ушықтырды, бұл микробқа қарсы төзімділік жағдайларының көбеюіне әкелуі мүмкін. Антибиотиктерді шамадан тыс тағайындау жеке адамдар мен денсаулық сақтау жүйелеріне айтарлықтай қаржылық шығындарға ұшыратты. Антибиотиктерді шамадан тыс тағайындау антибиотиктерге төзімділіктің дамуына байланысты тиімділігін төмендетіп қана қоймайды, сонымен қатар олар қосымша медициналық шығындарға әкелетін жанама әсерлерді тудыруы да мүмкін.

Мақсаты: Бұл мақаланың мақсаты стационар жағдайындағы антибиотиктерді тұтыну үрдістеріне COVID-19 пандемиясының әсерін зерттеу.

Материалдар мен әдістер: Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы мен Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің жүйелі шолулары мен деректерін қамтитын ғылыми мақалаларға талдау жүргізілді. Мақалалар Google Scholar, PubMed, Medline, Embase және Web of Science дерекқорларынан 2019 және 2023 жылдар аралығында таңдалды. Тілдік шектеулерсіз «микробқа қарсы тұрақтылық», «антибиотиктерді тұтыну», «COVID-19» және «антибактериалдық терапия» сияқты іздеу терминдері қолданылды.

Нәтижелер: COVID-19 вирустық сипатына қарамастан, пандемияның басында барлық науқастарға аурудың ауырлығына қарамастан кең спектрлі антибиотиктерді қоса алғанда, антибактериалды терапия тағайындалды. Бұл қайталама бактериялық инфекциялар туралы алаңдаушылықпен байланысты болды. Көптеген зерттеулер COVID-19 пандемиясы кезінде антибиотиктерді тағайындаудың өсуі анықталды, ауруханаға жатқызылған науқастардың едәуір бөлігі антибиотиктерді қабылдады, дегенмен расталған бактериялық немесе саңырауқұлақ инфекциялары науқастардың аз пайызында ғана анықталды. Әдеби шолу антибиотиктерді қолдану тәжірибесіндегі аймақтық айырмашылықтар мен тиімді емдеуді сонымен қатар микробқа қарсы төзімділікпен күресу арасындағы тепе-теңдікті сақтау қажеттілігін көрсетті.

Қорытындылар: Антибиотиктерге төзімділікті тиімді басқару үшін ұтымды антибактериалды терапия мен жақсартылған эпидемиологиялық қадағалау қажеттілігі барған сайын өзекті бола түсуде. Медициналық

мекемелерде антибактериалды терапияны басқару бағдарламаларын енгізу антибиотиктерді негізсіз тұтынуды азайту және микробқа қарсы төзімділіктің өсуімен күресу үшін маңызды қадам болып табылады.

Түйінді сөздер: микробқа қарсы тұрақтылық, антибиотиктерді қабылдау, COVID-19, антибактериалды терапия, микробқа қарсы терапияны басқару.

А.А. БАЛАПАШЕВА¹, А.З. МУСИНА¹, Г.А. СМАГУЛОВА¹, Л.Е. ЗИГАНШИНА², Л.С. БАЛЫМБЕТОВА¹

¹ НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», Актөбе, Казахстан

² Российская медицинская академия Непрерывного Профессионального образования (РМАНПО), Москва, Россия

ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) НА АНТИБАКТЕРИАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА И КОНТРОЛЬ УСТОЙЧИВОСТИ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Резюме. Антимикробные препараты являются важным компонентом современной медицины, растущая устойчивость к ним представляет серьезную угрозу для глобального здравоохранения. Эту проблему обострила пандемия COVID-19, поскольку широкое и часто необоснованное использование антибиотиков могло привести к увеличению случаев устойчивости к противомикробным препаратам. Чрезмерное назначение антибиотиков может привести к значительным финансовым затратам для отдельных лиц и систем здравоохранения. Когда антибиотики назначаются чрезмерно, они не только могут стать менее эффективными из-за развития устойчивости к антибиотикам, но и могут вызывать побочные эффекты, которые приводят к дополнительным медицинским расходам.

Цель: Цель этой статьи состоит в том, чтобы изучить влияние пандемии COVID-19 на тенденцию потребления антибиотиков в стационарных условиях.

Материалы и методы: В исследовании использовались систематические обзоры, данные Всемирной организации здравоохранения и Министерства здравоохранения Республики Казахстан. С 2019 по 2023 годы статьи были отобраны из баз данных Google Scholar, PubMed, Medline, Embase и Web of Science. Были использованы слова без ограничений языка, такие как «устойчивость к противомикробным препаратам», «потребление антибиотиков», «COVID-19» и «антибактериальная терапия».

Результаты: Несмотря на вирусную природу COVID-19, в начале пандемии всем пациентам назначали антибактериальную терапию, включая антибиотики широкого спектра действия, независимо от тяжести заболевания. Это было сделано из-за страха перед вторичной бактериальной инфекцией. Многочисленные исследования показывают, что во время пандемии COVID-19 было увеличено назначение антибиотиков, при этом значительная часть пациентов, которые были госпитализированы, получила антибиотики. Однако только у нескольких процентов пациентов были обнаружены бактериальные или грибковые инфекции. Обзор показал, что существуют региональные различия в использовании антибиотиков. Также было показано, что необходимо поддерживать баланс между эффективным лечением и борьбой с устойчивостью к противомикробным препаратам.

Выводы: Для эффективного управления устойчивостью к антибиотикам необходима разумная антибактериальная терапия и улучшенное эпидемиологическое наблюдение. Внедрение программ управления антимикробной терапией в медицинских учреждениях является важным шагом в борьбе с ростом антимикробной резистентности и снижением необоснованного потребления антибиотиков.

Ключевые слова: устойчивость к противомикробным препаратам, потребление антибиотиков, COVID-19, антибактериальная терапия, управление противомикробной терапией.

Introduction

Antimicrobials have contributed to the progress of medicine for several decades. However, the continued emergence of antimicrobial resistance limits our ability to treat diseases and hinders efforts to achieve universal health coverage and the health-related Sustainable Development Goal. Antimicrobial resistance is a forgotten global crisis that requires urgent attention and action. This problem has significantly worsened after the COVID-19 pandemic due to an unjustified increase in the prescribing of antibiotics to patients with confirmed SARS-CoV-2 infection [1].

The beginning of 2020 is marked as a new era in medicine — the era of fighting a new coronavirus infection. The lack of etiological therapy, the risk of rapid progression and an unfavorable outcome of the disease force doctors to look for various therapeutic approaches and drugs that could help patients. Antibiotics have also become one of these «probably effective» groups of drugs. A large number of patients, overloading of health care systems, ignorance of the disease itself, lack of effective antiviral drugs and fear of developing bacterial concomitant infections have led to an increase in antibiotic prescribing. In the following months, although knowledge about COVID-19 expanded significantly, the coincidence of clinical and radiological signs of COVID-19 with bacterial respiratory tract infection helped maintain the trend towards increased and unnecessary antibiotic prescribing. Numerous studies have reported an unjustified increase in antibiotic use during the COVID-19 pandemic, potentially accompanied by the rapid development and evolution of antibiotic resistance [2,3].

Over-prescribing antibiotics can lead to significant financial costs for individuals and health systems. When antibiotics are over-prescribed, not only can they become less effective due to the development of antibiotic resistance, but they can also cause side effects that lead to additional medical costs. As antibiotic resistance increases, the cost of treating infections increases as more expensive and effective drugs are required.

According to WHO estimates, there are seven factors contributing to the irrational use of antibiotics:

- lack of skills and knowledge of the doctor prescribing medications;
- Illegal unethical promotion of medicines by pharmaceutical companies;
- unlimited availability of medicines;
- profit from the sale of drugs;
- medicines that are not affordable;

- excessive workload of medical personnel;
- the lack of a coordinated national pharmaceutical policy.

Concerned about the growing trend of antibiotic consumption, WHO has developed a global action plan to combat antibiotic resistance, which calls on all countries to increase public knowledge about antibiotics and antibiotic resistance through effective information and communication campaigns [4].

The purpose of this article is to study whether the COVID-19 pandemic has influenced the trend of antibiotic consumption in hospital settings.

Material and methods

The analysis of scientific articles containing the results of meta-analyses, randomized and cohort studies, systematic reviews, reviews of world medical journals on issues during the pandemic and data from the World Health Organization, as well as data from the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Articles are extracted from sites on evidence-based medicine, Google Scholar, PubMed, Medline, Google Scholar, Embase, Web of Science. The search interval included articles from 2019-2023 without language restrictions, using the search terms «antimicrobial resistance» or «antibiotic resistance», «coronavirus infection» or «SARS Coronavirus», «antibiotic consumption», «COVID-19» or «SARS-CoV», «antibacterial therapy». 23 scientific publications were used for this literary review. The main reasons for exclusion from the studies included: brief abstracts, editorials, repetitive data, as well as cases where sufficient data is not provided.

Results

Despite the fact that COVID-19 is a viral disease, at the beginning of the pandemic, all patients were prescribed antibacterial therapy, including broad-spectrum antibiotics, regardless of the severity of the disease. This practice has been attributed to reported, suspected, or confirmed secondary bacterial infections in patients with COVID-19. Although there are reviews of antibiotic prescribing rates, much of the literature regarding antimicrobial prescribing and the COVID-19 pandemic focuses on secondary care for patients diagnosed with COVID-19 receiving antibiotics. Most COVID-19 patients die due to bacterial superinfection. This condition requires antibacterial therapy and support in the intensive care unit for patients with COVID-19. In this case, patients with COVID-19 require antibiotics for proper treatment. But there must be a balance between effective treatment and antimicrobial resistance. Therefore, doctors should follow antibiotic treatment protocols and recommendations extrapolated from international recommendations for the treatment of bacterial superinfection in patients with COVID-19 [5,6].

A review of studies published on hospitalized COVID-19 patients showed that although 72% (1450/2010) of patients received antibiotics, only 8% (62/806) demonstrated concomitant bacterial or fungal infections [7-11]. More than half of the hospitalized patients in the Almaty study, 60% received antibiotics, and cephalosporin antibiotics were most often prescribed [12]. These figures are high, but below the global estimate, according to which 75% of patients with COVID-19 received prescriptions for antibiotics [13].

A systematic study and meta-analysis conducted in the UK showed that 7% of hospitalized patients with COVID-19 had bacterial coinfection. This figure increased to 14% in studies that included only patients in intensive care units [14].

In a study conducted in the city of Doboy in 2020 during the COVID-19 pandemic, an increase in the consumption of ceftriaxone, meropenem, vancomycin, colistin and a significant increase in the consumption of azithromycin was noted in stationary conditions [15]. Accordingly, a study conducted by our Russian colleague also showed a sharp increase in antibiotic consumption against the background of the COVID-19 pandemic. The use of azithromycin has increased especially, and the consumption of amoxicillin/clavulanic acid and levofloxacin has increased significantly. The frequency of hospitalized patients with COVID-19 who received antibacterial therapy approached 90% [16]. The increased intake of azithromycin can be partially explained by its immunomodulatory and antiviral properties, in addition to its antibacterial effects [17].

Many clinical studies have shown that the use of azithromycin did not have any positive effect in the treatment of patients with COVID-19 infection. The new version of the recommendations for the treatment of patients with COVID-19 strongly recommended against the use of azithromycin alone and azithromycin in combination with hydroxychloroquine and colchicine [18,19].

In Jordan, at the beginning of COVID-19 in 2019, the most widely used antibacterial drugs were broad-spectrum penicillin, beta-lactamase inhibitors, macrolides, fluoroquinolones and penicillin combinations [20].

A study of antibiotic use in hospitals during the COVID-19 pandemic in Egypt showed that antibiotics such as linezolid, vancomycin and carbapenems were increasingly used in 2020. Linezolid is the only antibiotic in the reserve group in the formulary of this hospital. While the use of antibiotics from the Access group decreased by 17%, on the contrary, the use of antibiotics from the Watch group and the Reserve group increased by 3% [21]. This situation also coincided with the study of the country of Spain [22]. Antimicrobial use among hospitalized COVID-19 patients in Pakistan showed that the most commonly prescribed antibiotics were azithromycin, piperacillin-tazobactam, ceftriaxone, ciprofloxacin, amoxicillin-clavulanic acid and meropenem. In this country, prescribing antibiotics of the «Watch» category is also common among hospitalized patients with COVID-19 [23].

Studies have shown that in South Asia, about 70% of hospitalized patients received at least one or more antibiotics, while 100% of patients in intensive care units received antibiotics [24].

Discussion

As a key measure to control antimicrobial resistance, WHO recommended the establishment of a system for monitoring their consumption. Surveillance and optimization of antibiotic use are necessary to manage this problem and are included in WHO's global action plans. In order to optimize the rational use of antibiotics and support monitoring, in March 2017, WHO presented a detailed classification of antibiotics, which was designated as Access, Watch and Reserve. This classification includes information on 180 antibiotics classified as Access, Watch and Reserve, as well as pharmacological classes, anatomical therapeutic classification codes and status in the WHO List of Essential Medicines.

The AWaRe classification also lists antibiotics that are not recommended by WHO, especially combinations with fixed doses of several broad-spectrum antibiotics that do not have proven indications or recommendations in high-quality international guidelines. WHO's 13th General Program of Work (GPW 13) requires that at least 60% of Access antibiotics be consumed to achieve health-related sustainable development goals [25,26]. Kazakhstan, as part of the global community, adheres to WHO recommendations. However, despite a slight decrease in the consumption of antimicrobials for systemic use in recent years, the irrational use of antibiotics continues to persist in Kazakhstan. This is due to their over—the—counter release (27.5% of antibiotics are taken without a doctor's appointment) and over-prescribing (the proportion of antibiotic prescriptions is 29.9% of all drugs, which exceeds the WHO recommended level of 20%), which leads to an increase in antimicrobial resistance. In addition, we are concerned that this trend will increase as a result of the widespread empirical use of antibiotics during the COVID-19 pandemic [27].

Antimicrobial therapy management activities should be integrated into the pandemic response across the health system. This will reduce the risk of resistant infections and ensure the rational use of antibiotics, which is especially important in conditions of increased stress on medical institutions and resources.

Conclusion

According to the literature review, antimicrobial resistance should still be recognized as a global health problem that could jeopardize all efforts within universal health coverage and the health-related Sustainable Development Goals, even in the context of the COVID-19 pandemic. This fact indicates the need to comply with rational antibacterial therapy among patients with coronavirus infection, as well as more thorough epidemiological surveillance and monitoring of antibiotic resistance in the healthcare system. The introduction of management programs in hospitals could reduce the consumption of antibiotics, which would have a positive effect on reducing antimicrobial resistance.

REFERENCES

- 1 World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2016. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763> (accessed 06/03/2024).
- 2 Rawson T.M., Moore L.S.P., Castro-Sanchez E., Charani E. COVID-19 and potential long-term effects on antimicrobial resistance // J. Antimicrob. Chemother. – 2020. №7 (75). – C. 1681–1684.
- 3 Sokolović D. et al. Consumption of antibiotics in primary care setting before and during COVID-19 pandemic in republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina // Antibiotics. – 2022. – T. 11. – №. 10. – C. 1319.
- 4 Daria S., Islam M. R. Indiscriminate use of antibiotics for COVID-19 treatment in South Asian countries is a threat for future pandemics due to antibiotic resistance // Clinical Pathology. – 2022. – T. 15. – C. 2632010X221099889.
- 5 World Health Organization. The World Health Organization's Global Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance. 2024. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763> (accessed 08/04/2024).
- 6 Martins-Filho P. R., Tavares C. S. S., Santos V. S. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data //European journal of internal medicine. – 2020. – T. 76. – C. 97.
- 7 Brundage J. F., Shanks G. D. Deaths from bacterial pneumonia during 1918–19 influenza pandemic //Emerging infectious diseases. – 2008. – T. 14. – №. 8. – C. 1193.
- 8 Monnet D. L., Harbarth S. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? //Eurosurveillance. – 2020. – T. 25. – №. 45. – C. 2001886.
- 9 Rawson T. M. et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing //Clinical infectious diseases. – 2020. – T. 71. – №. 9. – C. 2459-2468.
- 10 Lansbury L. et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis //Journal of infection. – 2020. – T. 81. – №. 2. – C. 266-275.
- 11 Nori P. et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge //Infection Control & Hospital Epidemiology. – 2021. – T. 42. – №. 1. – C. 84-88.
- 12 Gazezova S. et al. Therapies for people hospitalized with COVID-19 and alignment with national clinical guidelines in a large hospital, Almaty, Kazakhstan, 2020–2021 //Frontiers in Medicine. – 2023. – T. 10. – C. 1248959.
- 13 Langford B. J. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis //Clinical microbiology and infection. – 2021. – T. 27. – №. 4. – C. 520-531.
- 14 Lansbury L. et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis //Journal of infection. – 2020. – T. 81. – №. 2. – C. 266-275.
- 15 World Health Organization. GLASS guidelines for national Antimicrobial consumption surveillance systems in hospitals.. 2020. URL: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240000421> (accessed 11/05/2024).
- 16 Sokolović D. et al. Antibiotic consumption and antimicrobial resistance in the SARS-CoV-2 pandemic: A single-center experience //Frontiers in Pharmacology. – 2023. – T. 14. – C. 1067973.
- 17 Karnoukh, K. I. Analiz potrebleniya antibakterial'nykh sredstv na fone pandemii COVID-19: uroven' statsionara // Meditsinskiy sovet. – 2021. – № 16. – C. 118-128.
- 18 Sultana J. et al. Azithromycin in COVID-19 patients: pharmacological mechanism, clinical evidence and prescribing guidelines //Drug safety. – 2020. – T. 43. – C. 691-698.
- 19 Bogdanić N. et al. Azithromycin consumption during the COVID-19 pandemic in Croatia, 2020 //PLoS One. – 2022. – T. 17. – №. 2. – C. e0263437.
- 20 Del Fiol FS, Bergamaschi CC, Mathew JL, Motta RH, de Campos CJ, Barberato-Filho S. Consumption trends of antibiotics in Brazil during the COVID-19 pandemic. Front Pharmacol. 2022;13:844818.
- 21 Al-Azzam S. et al. An assessment of the impact of coronavirus disease (COVID-19) pandemic on national antimicrobial consumption in Jordan //Antibiotics. – 2021. – T. 10. – №. 6. – C. 690.
- 22 Hussein R. R. S. et al. Antibiotic consumption in hospitals during COVID-19 pandemic: a comparative study. //The Journal of Infection in Developing Countries. – 2022. – T. 16. – №. 11. – C. 1679-1686.

- 23 Grau S. et al. Antimicrobial consumption among 66 acute care hospitals in Catalonia: impact of the COVID-19 pandemic //Antibiotics. – 2021. – Т. 10. – №. 8. – С. 943.
- 24 Mustafa Z. U. et al. Co-infections and antimicrobial use among hospitalized COVID-19 patients in Punjab, Pakistan: findings from a multicenter, point prevalence survey //Pathogens and global health. – 2022. – Т. 116. – №. 7. – С. 421-427.
- 25 Sharland M. R. et al. Classifying antibiotics in the WHO Essential Medicines List for optimal use—be AWaRe //Lancet Infectious Diseases. – 2018. – Т. 18. – №. 1. – С. 18-20.
- 26 World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015. URL: <https://fctc.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-antimicrobial-resistance> (accessed 11/05/2024).
- 27 Zhusupova G., Zhaldybaeva S., Utepova D. Sovershenstvovanie ispol'zovaniya lekarstvennykh sredstv v organizatsiyakh zdavookhraneniya dlya resheniya problemy neratsional'nogo ispol'zovaniya lekarstvennykh sredstv v Respublike Kazakhstan // J. Health Dev. – 2020. – Т. 36. – С. 84 – 100.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

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

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

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

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

Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Information about the authors:

Aigerim Balapasheva - PhD doctoral student in medical sciences, Assistant of the Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, NCJSC "West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University". Email: [a.balapasheva@zkmk.kz]. (<https://orcid.org/0000-0001-9482-8965>)

Aigul Mussina - PhD, Assistant Professor at the Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, NCJSC "West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University". Email: [a.mussina@zkmk.kz]. (<https://orcid.org/0000-0003-4603-2131>)

Gaziza Smagulova - Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor at the Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, NCJSC "West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University". Email: [g.smagulova@zkmk.kz]. (<https://orcid.org/0000-0001-7222-620X>)

Liliya Ziganshina - Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Epidemiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (RMAPE). Email: [lezign@gmail.com]. ORCID: [0000-0003-1999-0705](<https://orcid.org/0000-0003-1999-0705>)

Lazzat Balymbetova - Assistant at the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, NCJSC "West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University". Email: [Liazkoni90@mail.ru]. (<https://orcid.org/0000-0003-0430-1807>)

Получена: 25.05.2024 Принята: 29.07.2024 Опубликовано online: 29.10.2024

УДК: 616.9-022-578.828

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.48.87.019](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.48.87.019)

Г.Ж. Билибаева¹, Д.А. Оспанова¹, Р. Кажығалиқызы¹, М.Н. Нурлыбаева¹, Ж.Е. Ибраймжанова¹, А.Б. Сейтманова¹

¹ Казахский национальный университет им аль-Фараби, г.Алматы, Республика Казахстан

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОТНОШЕНИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ СРЕДИ БЕРЕМЕННЫХ

Резюме. Беременность – очень важный и ответственный период в жизни каждой женщины, но для женщин, живущих с ВИЧ-инфекцией, этот период может быть особенно тяжелым и требует особой подготовки и внимания. Несмотря на то, что современные методы лечения ВИЧ-инфекции позволяют женщинам с ВИЧ-инфекцией родить здорового ребенка, рождение ребенка с этим заболеванием остается сложным процессом, требующим особого ухода и медицинского наблюдения.

Цель исследования: провести медико-социальное исследование ВИЧ-инфекции среди беременных.

Результаты и выводы. В ходе исследования было установлено, что некоторым ВИЧ-инфицированным беременным не была оказана своевременная медицинская помощь, что привело к осложнениям во время беременности и родов. Таким образом, результаты медико-социального исследования подчеркнули важность организации прегравидарной подготовки женщин с ВИЧ-инфекцией и необходимость повышения уровня образованности и осведомленности среди этой категории женщин.

Ключевые слова: беременность, ВИЧ-инфекция, прегравидарная подготовка.

Г.Ж. Билибаева¹, Д.А. Оспанова¹, Р. Кажығалиқызы¹, М.Н. Нурлыбаева¹, Ж.Е. Ибраймжанова¹, А.Б. Сейтманова¹

¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕР АРАСЫНДА АИТВ-ИНФЕКЦИЯСЫ БОЙЫНША МЕДИЦИНАЛЫҚ-ӘЛЕУМЕТТІК ЗЕРТТЕУЛЕР ЖҮРГІЗУ

Түйін. Жүктілік - әрбір әйелдің өміріндегі өте маңызды және жауапты кезең, бірақ АИТВ инфекциясымен өмір сүретін әйелдер үшін бұл кезең әсіресе қиын болуы мүмкін және ерекше дайындық пен назар аударуды қажет етеді. АИТВ-инфекциясын емдеудің заманауи әдістері АИТВ-инфекциясы бар әйелдерге дені сау бала тууға мүмкіндік беретініне қарамастан, бұл аурумен бала туу ерекше күтім мен медициналық бақылауды қажет ететін күрделі процесс болып қала береді.

Зерттеудің мақсаты: жүкті әйелдер арасында АИТВ-инфекциясы бойынша медициналық-әлеуметтік зерттеулер жүргізу.

Нәтижелер мен қорытындылар. Зерттеу барысында АИТВ жұқтырған жүкті әйелдердің бір бөлігі дер кезінде дәрігерлік бақылауға алынбаған, бұл жүктілік пен босану кезінде асқынуларға әкелетіні анықталды. Осылайша, медициналық-әлеуметтік зерттеудің нәтижелері АИТВ-инфекциясы бар әйелдер үшін жүктілікке дейінгі дайындықты ұйымдастырудың маңыздылығын және осы санаттағы әйелдер арасында білім мен ақпараттар деңгейін арттыру қажеттілігін атап өтті.

Түйінді сөздер: жүктілік, АҚТҚ-инфекциясы, жүктілік алды дайындық

Bilibayeva G.Zh¹, Ospanova D.A¹, Kazhygalikyzy R¹, Nurlybayeva M.N¹, Ibraimzhanova Zh.E¹, Seitmanova A.B¹

¹ Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan

MEDICAL AND SOCIAL RESEARCH ON HIV INFECTION AMONG PREGNANT WOMEN

Resume. Pregnancy is a very important and responsible period in every woman's life, but for women living with HIV infection, this period can be particularly difficult and requires special preparation and attention. Despite the fact that modern methods of HIV treatment allow women with HIV infection to give birth to a healthy child, giving birth to a child with this disease remains a complicated process requiring special care and medical supervision.

Objective of the study: to conduct a medical and social study of HIV infection among pregnant women.

Results and Conclusions. The study found that some HIV-infected pregnant women were not provided with timely medical care, which led to complications during pregnancy and childbirth. Thus, the results of the medical and social study emphasized the importance of organizing pregravidar training for women with HIV infection and the need to increase the level of education and awareness among this category of women.

Key words: pregnancy, HIV infection, prenatal preparation

Введение. Актуальность приобретает выявление новых факторов риска, влияющих на перинатальную передачу вируса. В литературе имеется недостаточно данных, свидетельствующих о течении ВИЧ-инфекции у беременных, об особенностях развития детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Известно, что передача ВИЧ от матери к ребенку может произойти во время беременности, в родах и в послеродовом периоде при грудном вскармливании. По различным данным, риск передачи ВИЧ от матерей детям зависит от стадии заболевания у матери и увеличивается при грудном вскармливании [1].

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) может передаваться от матери к ребенку во время беременности, во время родов и при грудном вскармливании. Риск вертикальной передачи ВИЧ, без какого-либо вмешательства во время беременности чтобы избежать этого, составляет от 25% до 30%. Из этого процента риск внутриутробной передачи составляет от 25% до 40%, а внутриутробно - от 60% до 75%. Грудное вскармливание связано с дополнительным

риском передачи инфекции. В случаях острой инфекции он может достигать 29%. У новорожденного входными дверями для вируса являются слизистая оболочка носоглотки и желудочно-кишечного тракта. Прекращение эпидемии СПИДа среди детей, подростков и молодых женщин требует амбициозных целей и еще более интенсивное ускорение реакции ответ на эпидемию. К 2017 году, по оценкам, 2,1 миллионов детей жили с ВИЧ.

В 2017 году в мире было зарегистрировано 160 000 новых случаев инфицирования ВИЧ среди детей, причем почти все они (140 000) сосредоточены в 23 странах, наиболее пострадавших от этого заболевания на земном шаре [2].

ВИЧ-положительные беременные или кормящие женщины могут испытывать психологический дистресс, характеризующийся страхом заразить ребенка во время беременности, роды или во время грудного вскармливания; они также сообщают о страхе поделить своим ВИЧ-позитивным положительный результат во время беременности или грудного вскармливания для членов семьи и друзей, чтобы избежать дискриминации и стигматизации общество, которое, в целом, все еще не принимает что ВИЧ-положительные женщины также имеют право на быть матерью, как любая другая женщина.

Кроме того, специалисты в области здравоохранения признают, что медицинских работников о слабом подходе к вопросам, связанным с психическим здоровьем ВИЧ-положительных женщин, в базовых службах здравоохранения. Таким образом, важно думать об укреплении здоровья для ВИЧ-положительных беременных и кормящих женщин, в более широком смысле, в котором рассматриваются дискуссии в отношении предотвращения вертикальной передачи ВИЧ, принимая во внимание, что эта тема пронизывает факторы, такие как социально-культурные и исторические характеристики населения, а также вовлеченные субъекты участвующих в поддержке женщин, живущих с ВИЧ [3].

Материалы и методы. В этой статье будут представлены и проанализированы результаты анкетирования, проведенного среди беременных женщин и ВИЧ-положительных беременных женщин на тему передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, включая общее представление о знаниях и мнениях беременных женщин и ВИЧ-положительных беременных женщин о ВИЧ-инфекции, оценка их понимания рисков передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, а также данные о доступности тестирования на ВИЧ и использовании профилактических методов. Результаты медико-социального исследования, проведенного в рамках данной научно-исследовательской работы, позволили выявить основные медико-социальные и поведенческие характеристики ВИЧ-инфицированных беременных, находящихся на диспансерном учете в СПИД центре.

Всего было опрошено 91 беременных. 79 (86,8%) городского населения, 12 (13,2%) сельского населения. В возрасте 30-39 опрошенных 47,3%; 18-29 лет 26,4%; 40-49 лет 26,4%. Официально замужем были 19 (20,9%), в фактическом браке (без регистрации) - 35 (38,5%).

Таблица 1- Демографические данные женщин

Показатели		количество	%
Место жительства	город	79	86,8
	село	12	13,2
Возрастная группа	18-29	24	26,4
	30-39	43	47,3
	40-49	24	26,4
Семейное положение	замужем	19	20,9
	не замужем	15	16,5
	разведена	18	19,8
	вдова	4	4,4
	фактическом браке (без регистрации)	35	38,5

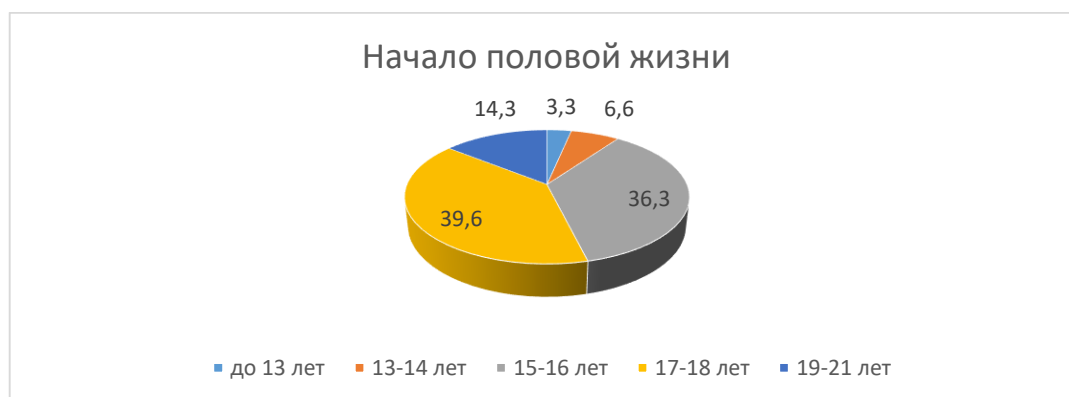


Рисунок 1 - Начало половой жизни

У 40% респондентов начало половой жизни началась в возрасте 17-18 лет. 44,0% респондентов во время половых контактов всегда используют презервативы, 26,4% никогда не использовали (рисунок 2).



Рисунок 2 - Использование презервативов во время половых контактов

У 64,8% пациентов стадия инкубационного периода ВИЧ-инфекции, 26,4% проявлены стадия острой инфекции, у 5,5% латентная стадия и 2,2% определен СПИД. (рисунок 3)

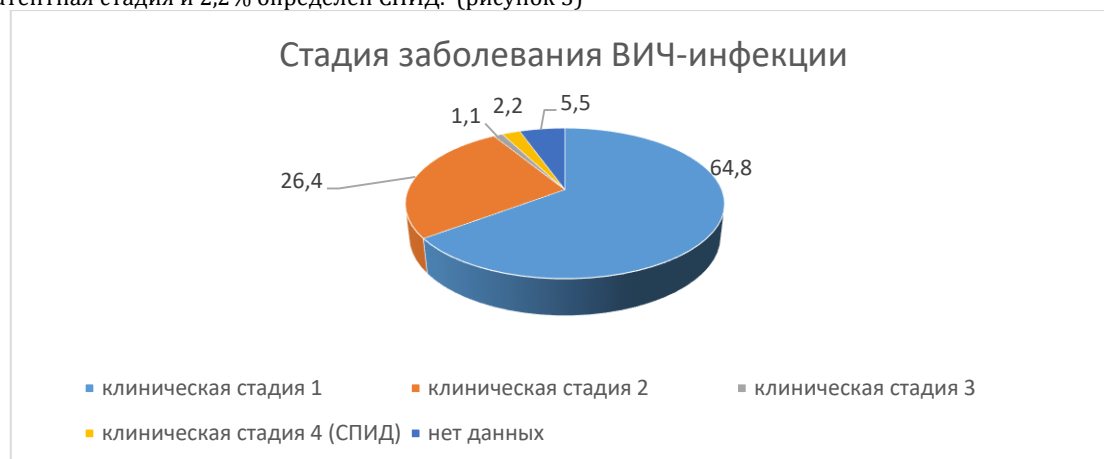


Рисунок 3 - Стадия заболевания ВИЧ-инфекции

Большинство опрошенных к главному условию рождения ребенка считают финансовая устойчивость. Об этом заявляет почти половина опрошенных (42,9%). Прежде всего, городские жители (79,5% против 20,5% сельского населения), люди, живущие в гражданском браке (38,5%), а также те, кто воспитывались в неполной семье (по 28,2%). Отсутствие жилищных проблем находится на втором месте по значимости (25,3%). На четвертом месте – наличие работы и на пятом месте психологическая зрелость. Об этом заявляет каждый седьмой опрошенный (7,7%). Планирование рождения ребенка начинается с заботы о своем организме, с подготовки его к беременности и создания благоприятных условий для ее возникновения. В период планирования беременности будущей маме желательно вместе с мужем посетить врача и обследоваться. Необходимо убедиться, что у обоих супругов нет заболеваний со стороны половой сферы и патологии других органов и систем, которые могут оказать неблагоприятное воздействие на плод. Необходимо отметить, что доминирующими причинами в развитии угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, неразвивающейся беременности являются инфекция, генетические и гормональные нарушения. В нашем исследовании всего 3,3% планировали свои беременности и у 20,9% зачать ребенка было обоюдным [4].

Рождение ребёнка – это важнейший этап в отношениях мужчины и женщины. Но, к сожалению, довольно часто случается, что это радостное событие становится началом целого ряда конфликтов в молодой семье. Появление малыша неизбежно влечёт за собой существенные перемены в укладе семьи. Очень часто это материальные трудности - 47,3%; жилищные - 19,8%; нарушение взаимопонимания между супругами -14,3% и т.д. Поэтому 92,3% опрошенных нуждаются в социальной поддержке. Половина опрошенных обращаются к ближайшим родственникам, 26,4% в официальные государственные учреждения. В основном они нуждаются социально-психологической помощи (40,7%). 74,7% обращались в Центр СПИДа. 58,2 % женщин ответили, что не хватает врачей-инфекционистов, 15,4% психологов и 8,8% психотерапевтов. Стигма и дискриминация препятствуют противодействию ВИЧ на каждом этапе, ограничивая доступ к услугам по профилактике, тестированию терапии и соблюдению режима лечения, более широким услугам в области сексуального здоровья, услугам в связи с туберкулезом и другим, повышают риск инфицирования ВИЧ и прогрессирования в СПИД, насилию и маргинализации, сокращая при этом доступ к образованию, трудоустройству и правосудию. Во всех странах, по которым имеются данные, до 21% людей, живущих с ВИЧ, сообщили, что им было отказано в медицинской помощи

за последние 12 месяцев. Также 40% людей, живущих с ВИЧ, сообщают, что их принуждают проходить определенные медицинские процедуры [5]. В нашем исследовании 20,9% опрошенных сталкивались с дискриминацией и стигматизацией в обществе. Антиретровирусная терапия сегодня рекомендуется всем людям с ВИЧ, независимо от количества клеток CD4 или стадии заболевания. Это, в том числе, касается женщин, которые беременны или кормят грудью [6]. В нашем исследовании 71,4% женщин принимали АРВ во время беременности и в данный момент. Из них 33,0% принимали - TDF/FTC/EFV; 19,8% - ABC/3TC+DTG; 5,5% - ABC/3TC+LPV/r. Терапия была изменена из-за беременности у 45,1%, 5,5% из-за побочных действия препарата. 71,4% женщин проходили тестирование на определение туберкулеза, из них у 5,0% было выявлено положительный результат. Осложнения во время беременности были 95,6%; из них ранний токсикоз у 20,9%; инфекции передаваемые половым путем (ИППП) - 16,5%; инфекции мочевых путей и экстрагенитальные заболевания по 9,9% соответственно. По данным Всемирной организации здравоохранения, вероятность передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку через грудное молоко составляет 15–30% [7].

Для того чтобы предотвратить передачу ВИЧ-инфекции через молоко матери, необходимо полностью исключить грудное вскармливание и использовать только искусственные смеси. 82,4% женщин использовали искусственные смеси. Смешанное вскармливание — чередование грудного молока и искусственных смесей — еще более опасно, чем кормление только грудным молоком. В нашем исследовании смешанное вскармливание составляет только 1,1%. У 7,7% новорожденных был положительный ВИЧ статус и все они получают АРТ-терапию [8].

Кроме того, исследование выявило, что некоторые беременные с ВИЧ-инфекцией не получали своевременного медицинского наблюдения, что может приводить к осложнениям в течение беременности и родов. Таким образом, результаты медико-социального исследования подчеркнули значимость организации прегравидарной подготовки у женщин с ВИЧ-инфекцией и необходимость повышения уровня знаний и осведомленности среди этой категории женщин [9,10].

Выводы: Из результатов проведенного социологического исследования среди беременных женщин и ВИЧ-положительных беременных женщин по проблеме передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку можно сделать следующие выводы:

- Большинство беременных женщин регулярно посещают медицинские учреждения для получения медицинской помощи по беременности, что позволяет своевременно выявлять и предотвращать риск передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку.
- Большинство беременных женщин знают о возможности передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку во время беременности, при родах или при кормлении грудью.
- Большинство беременных женщин знают о мерах профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку, таких как проведение антиретровирусной терапии (АРТ) во время беременности, проведение кесарева сечения, использование альтернативных методов кормления, либо их комбинации.
- Некоторые беременные женщины получают поддержку от медицинского персонала по вопросам, связанным с ВИЧ-инфекцией, во время беременности, что позволяет им получать своевременную и необходимую помощь.
- Большинство ВИЧ-положительных беременных женщин получают антиретровирусную терапию (АРТ) во время беременности, что позволяет снизить риск передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) - Прегравидарная подготовка. // Версия 2.0. Status Praesens – 2020., - 12.
- 2 Goga A.E., Dinh T.H., Jackson D.J., Lombard C.J., Puren A., Sherman G., et al. Population-level effectiveness of PMTCT. Option A on early mother-to-child (MTCT) transmission of HIV in South Africa: implications for eliminating MTCT // J Glob Health 2016;6(2):020405.
- 3 Chetty T., Thorne C., Tanser F., Barnighausen T., Coutsooudis A. Cohort profile: the Hlabisa pregnancy cohort, KwaZulu-Natal, South Africa. // BMJ Open - 2016., - 6(10), - 012088.
- 4 Townsend C.L., Byrne L., Cortina-Borja M., Thorne C., de Ruiter A., Lyall H., et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates. // - AIDS. 2016; - 28(7), - 1049–57.
- 5 Klebanoff M.A., Cole S.R. Use of multiple imputation in the epidemiologic literature. // Am J Epidemiol. 2018;168(4):355–357.
- 6 National Department of Health (NDoH). National HIV Testing Services., Pretoria, South Africa: NDoH., // - 2016. - Available from: <http://www.health.gov.za/index.php/gf-tb-program/332-national-hiv-testing-services>.
- 7 West B.T., Berglund P.A., Heeringa S.G. A closer examination of subpopulation analysis of complex-sample survey data., // Stata Journal 2018;8:520–531.
- 8 Staveteig S., Croft T.N., Kampa K.T., Head S.K. Reaching the 'first 90': Gaps in coverage of HIV testing among people living with HIV in 16 African countries. // PLoS One. 2017;12(10): 0186316
- 9 French R., Brocklehurst P. The effect of pregnancy on survival in women infected with HIV a systematic review of the literature and metaanalysis. // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2016; 105(8): 827–35.
- 10 Brahmbhatt H., Kigozi G., Wabwire-Mangen F., et al. Mortality in HIV-infected and uninfected children of HIV-infected and uninfected mothers in rural Uganda. // J Acquir Immune Defic Syndr. 2016; 41(4):504–8.

REFERENCE

- 1 Clinical protocol of the Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Specialists (MARS) - Pregravidial preparation. // Version 2.0. Status Praesens - 2020., - 12.
- 2 Goga A.E., Dinh T.H., Jackson D.J., Lombard C.J., Puren A., Sherman G., et al. Population-level effectiveness of PMTCT. Option A on early mother-to-child (MTCT) transmission of HIV in South Africa: implications for eliminating MTCT // J Glob Health 2016;6(2):020405.

- 3 Chetty T., Thorne C., Tanser F., Barnighausen T., Coutsooudis A. Cohort profile: the Hlabisa pregnancy cohort, KwaZulu-Natal, South Africa. // BMJ Open - 2016., - 6(10), - 012088.
- 4 Townsend C.L., Byrne L., Cortina-Borja M., Thorne C., de Ruiter A., Lyall H., et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates. // - AIDS.2016; - 28(7), - 1049-57.
- 5 Klebanoff M.A., Cole S.R.. Use of multiple imputation in the epidemiological literature. // Am J Epidemiol. 2018;168(4):355-357.
- 6 National Department of Health (NDoH). National HIV Testing Services, Pretoria, South Africa: NDoH., // - 2016. - Available from: <http://www.health.gov.za/index.php/gf-tb-program/332-national-hiv-testing-services>.
- 7 West B.T., Berglund P.A., Heeringa S.G. A closer examination of subpopulation analysis of complex-sample survey data. // Stata Journal 2018;8:520-531.
- 8 Staveteig S., Croft T.N., Kampa K.T., Head S.K.. Reaching the 'first 90': Gaps in coverage of HIV testing among people living with HIV in 16 African countries. // PLoS One. 2017;12(10): 0186316
- 9 French R., Brocklehurst P. The effect of pregnancy on survival in women infected with HIV a systematic review of the literature and metaanalysis. // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2016; 105(8): 827-35.
- 10 Brahmbhatt H., Kigozi G., Wabwire-Mangen F., et al. Mortality in HIV-infected and uninfected children of HIV-infected and uninfected mothers in rural Uganda. // J Acquir Immune Defic Syndr .2016; 41(4):504-8.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Билибаева Галия Жанузаковна Ученая степень – магистр, докторант, преподаватель кафедры фундаментальной медицины КазНУ Контактный телефон: 87789209960 e-mail: bilibaeva_galya@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-1483-2487>

Оспанова Динара Алмахановна Должность- Заведующая курсом сестринское дело кафедры фундаментальной медицины, КазНУ Ученая степень – доктор медицинских наук e-mail: dinara.ospanova@mail.ru Контактный телефон: 87017101549 <https://orcid.org/0000-0002-2206-7367>

Кажығалиқызы Р Должность- доцент кафедры фундаментальной медицины, КазНУ Ученая степень – кандидат медицинских наук e-mail: kazhigalikyzy@yandex.kz Контактный телефон: 7 707 808 2182

Нурлыбаева М.Н. Ученая степень – магистр, преподаватель кафедры фундаментальной медицины КазНУ Контактный телефон: 7 707 429 1977 e-mail: makpal_nurlibaeva@mail.ru

Ибраймжанова Ж.Е. Ученая степень – магистр, преподаватель кафедры фундаментальной медицины КазНУ Контактный телефон: 7 778 818 9606 e-mail: Zhanar.2584@mail.ru

Сейтманова А.Б. Ученая степень – магистр, преподаватель кафедры фундаментальной медицины КазНУ Контактный телефон: 7 747 157 0387 e-mail: @seitmanova_a.b@mail.ru

Алынды: 10.01.2024/Қабылданды: 15.07.2024/Онлайн жарияланды: 29.10.2024

УДК 504.5:614.7

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.10.47.020](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.10.47.020)

Г.А. Бердешева, Г.С. Жолмуратова, Б.А. Капсаламов, Н.М. Кереева, А.С. Жубаниязова, Э.Д. Хайруллина, А.Б. Туляева, З.К. Кыстаубаева

^{1,2,4,5,6,7}Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті КеАҚ Ақтобе, Қазақстан Республикасы

³Л.Н. Гумилев атындағы Еуразиялық ұлттық университеті Нур-Султан, Қазақстан Республикасы

⁸Астана медицина университеті КеАҚ Нур-Султан, Қазақстан Республикасы

ҚОРШАҒАН ОРТАНЫҢ ХРОМ ЖӘНЕ БОРМЕН ЛАСТАНУЫНЫҢ АҚТӨБЕ Өңірі Халқының Денсаулығына Әсері

Түйін. Ақтөбе өңірінде хром және бормен ластану қоғамдық денсаулыққа елеулі қауіп төндіріп отыр. Қазіргі таңда бұл өңір, маңызды өнеркәсіптік орталық, өзекті экологиялық проблемалармен бетпе-бет келеді. Хром, әсіресе алты валентті хром (Cr (VI)) түріндегі, онкологиялық ауруларды қоса алғанда, әртүрлі ауруларды тудыратын белгілі канцероген болып табылады. Жоғары концентрациядағы бор жүрек-қан тамыры жүйесіне, бүйрекке және репродуктивті функциясына теріс әсер етеді.

Ақтөбе қаласы ауданындағы Елек ластану полигоны осындай ластанудың айқын мысалы болып табылады. Жетпіс жылдан астам мұнда өнеркәсіп қарқынды дамып келеді, бұл жерасты және өзен суларының алты валентті хроммен едәуір ластануына алып келді. Зардаптарды жою жөніндегі күш-жігеріне қарамастан, ластану әртүрлі онкологиялық ауруларды туындатып, халықтың денсаулығына теріс әсер етуін жалғастыруда.

Бұл мақалада хром мен бордың Ақтөбе өңіріндегі халықтың аурушандығы мен өліміне әсері қарастырылады. Зерттеу аймақ тұрғындары арасында өкпе, тері, бауыр және асқазан қатерлі ісігі сияқты онкологиялық аурулардың жоғарылауы анықталды. Сонымен қатар, науқастардың жас және жыныстық сипаттамалары туралы мәліметтер келтірілген. Ықтимал себептер, соның ішінде экологиялық факторлардың әсері де қарастырылған. Ластану деңгейін бақылау және төмендету бойынша іс-шаралар, сондай-ақ медициналық бақылауды оңтайландыру және аурулардың алдын алу бойынша ұсынымдар әзірленді. Нәтижелері бойынша онкологиялық аурулардың қаупін азайту және халықтың өмір сүру сапасын жақсарту үшін кешенді тәсілдің қажеттілігін айқындайды.

Түйінді сөздер: денсаулық, аурушандық, обыр, қоршаған орта, бор, хром, өлім –жітім, экология.

Г.А. Бердешева, Г.С. Жолмуратова, Б.А. Капсаламов, Н.М. Кереева, А.С. Жубаниязова, Э.Д. Хайруллина, А.Б. Туляева, З.К. Кыстаубаева

^{1,2,4,5,6,7} НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Ақтобе, Республика Казахстан

³Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, Нур-Султан, Республика Казахстан

⁸НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан

ВЛИЯНИЕ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ХРОМОМ И БОРОМ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ АКТЮБИНСКОГО РЕГИОНА

Резюме:

Промышленное загрязнение хромом и бором в Актыбинском регионе оказывает значительное влияние на общественное здоровье и экологическую обстановку. Хром, особенно в виде шестивалентного хрома (Cr(VI)), является канцерогеном и может вызывать широкий спектр заболеваний, включая онкологические. Высокие концентрации бора также оказывают неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему, функции почек и репродуктивную систему человека. Илекский полигон загрязнения вблизи города Ақтобе служит примером длительного накопления загрязнений: за последние семьдесят лет в этом регионе активно развивалась промышленность, что привело к существенному загрязнению водных источников шестивалентным хромом. Несмотря на принимаемые меры по ликвидации последствий загрязнения, его негативное влияние на здоровье населения сохраняется, повышая риск различных онкологических заболеваний.

Цель данного исследования — изучение влияния загрязнения окружающей среды хромом и бором на показатели заболеваемости и смертности населения в Актыбинском регионе. В работе представлены данные, свидетельствующие об увеличении частоты онкологических заболеваний, включая рак легких, кожи, печени и желудка, среди жителей региона. Рассмотрены возрастные и половые характеристики заболеваемости, выявлены возможные причины и факторы риска, включая воздействие неблагоприятных экологических факторов. Также предложены меры по мониторингу и снижению уровня загрязнения, а также рекомендации по совершенствованию медицинского наблюдения и профилактике заболеваний. Полученные результаты подчеркивают важность комплексного подхода к снижению онкологических рисков и улучшению качества жизни населения Актыбинского региона.

Ключевые слова: общественное здоровье, заболеваемость, онкология, экология, бор, хром, смертность, экологические факторы.

G.A. Berdysheva, G.S. Zholmuratova, B.A. Kapsalyamov, N.M. Kerreyeva, A.S. Zhubanyazova, E.D. Khairullina, A.B. Tulyaeva, Z.K. Kystaubayeva

^{1,2,4,5,6,7}Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan

IMPACT OF ENVIRONMENTAL POLLUTION BY CHROMIUM AND BORON ON PUBLIC HEALTH IN THE AKTOBE REGION

Resume: Industrial pollution by chromium and boron in the Aktoobe region significantly affects public health and the ecological environment. Chromium, especially in the form of hexavalent chromium (Cr(VI)), is a known carcinogen that may lead to a range of diseases, including cancer. High concentrations of boron have also been found to adversely affect the cardiovascular system, kidney function, and reproductive health. The Ilek pollution site near Aktoobe exemplifies the accumulation of pollutants: over the past seventy years, intense industrial development in the region has led to substantial contamination of water sources with hexavalent chromium. Despite ongoing remediation efforts, the negative impact of this pollution on public health remains significant, increasing the risk of various cancers.

The aim of this study is to assess the effects of environmental pollution by chromium and boron on morbidity and mortality rates in the Aktoobe region. The study presents data indicating an increased incidence of cancer, including lung, skin, liver, and stomach cancers, among residents of the region. Age and gender characteristics of morbidity are analyzed, and possible causes and risk factors, including adverse environmental impacts, are identified. Measures for monitoring and reducing pollution levels are proposed, along with recommendations to improve medical monitoring and disease prevention. The findings underscore the importance of a comprehensive approach to reducing cancer risks and improving the quality of life for the population of the Aktoobe region.

Keywords: public health, morbidity, oncology, environment, boron, chromium, mortality, environmental factors.

Кіріспе. Ақтөбе өңірінің хром және бормен ластануы жан-жақты бірнеше ондаған жылдар бойы зерттелгенімен, экологиялық ахуалы қазіргі таңда да қоғам денсаулығына қауіпті әсері жалғасуда және бұл кешенді ғылыми талдауды талап етеді.

Зерттеудің мақсаты: Ақтөбе өңірі қоршаған ортасының хром және бор элементтерімен ластануы салдарының аурушандық пен өлім-жітім деңгейіне әсерін анықтау.

Зерттеу міндеттері:

1. Ақтөбе өңіріндегі қоршаған ортаның хром және бормен ластану деңгейін бағалау.
2. Халық денсаулығына хром мен бордың әсеріне байланысты әртүрлі аурулармен сырқаттанушылық динамикасын зерделеу, өлім-жітім деңгейіне әсерін бағалау.
3. Хром мен бордың халық денсаулығына қауіпті әсерін азайту жөнінде ұсыныстар әзірлеу.

Зерттеу әдістері. Қоршаған ортаның хром және бормен ластану себептерін анықтау мақсатында әдебиет көздеріне шолу жүргізу. Белгілі бір аурушандық пен өлім-жітім деңгейін анықтау үшін медициналық статистикалық талдау жасау. Алынған нәтижелер негізінде хром мен бордың халық денсаулығына әсерін төмендету бойынша ұсыныстар мен іс-шаралар әзірлеу.

Қазіргі уақытта Ақтөбе өңірі маңызды өнеркәсіп орталығы ретінде қоршаған ортаның ластануына байланысты елеулі мәселелерімен бетпе-бет келіп отыр. Жоғарыда аталған элементтердің экожүйеге және адам денсаулығына елеулі әсер етуі мүмкін, және бұл ауыр металдар аса қауіпті ластанушылардың бірі болып табылады. Хромның, әсіресе алты валентті хром (Cr (VI)) түрі, онкологиялық ауруларды қоса алғанда, әртүрлі ауруларды тудыруға қабілетті белгілі канцероген болып табылады [1-5].

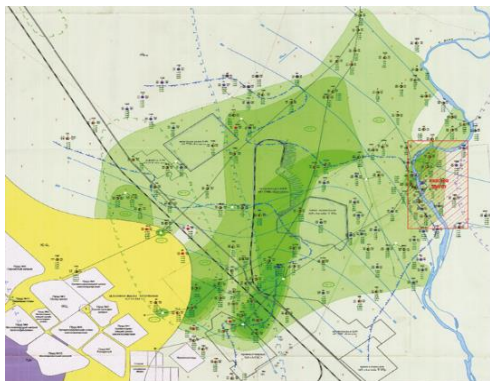
Бор, қалыпты дәрежеде уытты болмаса да, жоғары шоғырлану кезінде жүрек-қан тамыры жүйесіне, бүйректерге және адамның репродуктивті функциясына теріс әсер етуі мүмкін [6 - 8].

Қазақстан аумағындағы алты валентті хроммен ластанудың айқын мысалдарының бірі Ақтөбе қаласының Елек өзенінің маңындағы өнеркәсіптік аймағында орналасқан Елек ластану полигоны болып табылады. Ақтөбе облысында жарты ғасырдан астам уақыт төңірегінде хром қосындылар, ферроқорытпа зауыттары, сондай-ақ энергетика өнеркәсіп орындары белсенді дамыған. Өнеркәсіп нысандары салыну барысында ескертпелі және ағымдағы санитарлы-гигиеналық талаптардың сақталмауына байланысты, бүгінгі күні қоршаған ортаны, әсіресе жер беті және жерасты су қоймаларына ықтимал әсерін бағалаусыз, аумақтың геологиялық құрылымы мен гидрогеологиялық жағдайларының ерекшеліктері ескерусіз қалған, сол себепті бүгінгі күні кешегі салғырттықтың зардабы халық денсаулығына орасан нұқсан келтіруде.

Жер асты су көздерін алты валентті хромнан тазарту процестеріне химиялық және микробиологиялық қалпына келтіру, фиторемедиация, иондық алмасу, адсорбция, мембраналық сүзу, топырақты жуу, электр кинетикасы және химиялық тиімді тосқауылдарды салу жолымен оқшаулау сияқты әртүрлі әдістермен жүзеге асыруға болады. Осы әдістердің әрқайсысы өзінің артықшылықтары мен экологиялық және экономикалық нысаналылық дәрежесі бойынша ерекшеленеді [9 -14].

Осы бағатта «Водгео» ҒЗИ, «Казводоканалпроект», «Запказгеология» ПГО АХҚЗ, «Запрудгеология» ААҚ гидрогеологиялық зерттеулерді жүзеге асырды, суды пайдалану жобасын әзірлеуге мүмкіндік берді. Сонымен қатар, «Ақпан» ЖШС, «GeoNet» ЖШС-мен бірлесіп Елек өзені алқабының жер асты суларының ластануының геофльтрациялық және геомиграциялық үлгілерін жасады. Осы кезеңінде «Ақпан» ЖШС 014 мемлекеттік бағдарлама шеңберінде Елек полигонындағы жерасты суларының техногендік ластануына мониторинг жүргізді. «Денсаулық сақтау және экожобалау орталығы» ЖШС жер асты суларын алты валентті хромнан тазарту бойынша ғылыми-зерттеу және тәжірибелік-эксперименттік жұмыстар жүргізді және Елек полигонының аумағына гидрогеологиялық және санитарлық-экологиялық зерттеулер жүргізіліп, су сынамаларына зертханалық химиялық талдаулар орындалды. Ал «Геотерм» өндірістік компаниясы Елек өзенінің сол жағалауында жер асты суларын тазарту жұмыстарын жүргізді. «Ақпан» ЖШС орындайтын дала жұмыстары 2018 жылға дейін жалғасты. 2018-2019 жылдары жұмыстарды «Геотерм» ЖШС өндірістік компаниясы орындады. Алайда, 2019 жылдан бастап мұндай байқауларды қаржыландыру тоқтатылуына байланысты, экологиялық ахуалдың жағдайы алаңдаушылық туғызады. [16, 17].

Көпжылдық күш-жігерге қарамастан, қоршаған ортаның алты валентті хроммен ластану деңгейі әлі күнге дейін өңір халқының денсаулығына едәуір теріс әсерін тигізуде. Негізінен алты валентті хром канцерогендік қасиеттерге ие уытты зат болғандықтан, оның адам ағзасына ұзақ уақыт әсер етуі өкпе, бүйрек және асқазан обырын қоса алғанда, әртүрлі аурушандықтың дамуына тікелей әсер етеді. Сонымен қатар, тері және тыныс алу жүйелерінің ауруларына әкелуі де мүмкін. Нақты нәтижелерге қол жеткізу үшін жер асты суларының жай-күйіне мониторингті жалғастыру, тұрақты гидрогеологиялық зерттеулер жүргізу және тазартудың жаңа технологияларын әзірлеу қажет. [15- 17].



а) б)
1-сурет - а) - Елек полигонының Cr (VI) ластануы және қоршаған ортаға түсу көздері б) [17]

Жоғарыда 1-суретте жерасты суларының алты валентті хроммен ластануы мен Елек полигонының орналасу схемасы берілген. «Қазхром ТҰК» АҚ филиалының ЖҚҚ сүзу алаңдары, Қазхром ТҰК «АҚ филиалының ЖҚҚ өнеркәсіптік алаңы», Қазхром ТҰК «АҚ филиалының ЖҚҚ шлак үйіндісі», «АХҚЗ» АҚ шламды тұндырғыш тоғандары, «АХҚЗ» АҚ өнеркәсіптік алаңы, «Ақтөбе жылу электр орталығы» АҚ өнеркәсіп алаңы алты валентті хромның суға түсу көздері болып табылады.

Бұл химиялық ластағыш орталықтары экожүйелер мен адам денсаулығына теріс әсер етіп, әртүрлі аурулар туындауына септігін тигізе отырып, табиғи ресурстарды бұзады. Аталған химиялық канцерогендер лейкомия, өкпе және бауыр обыры сияқты түрлі қатерлі істердің дамуына әкеп соқтырады [18].

Қоршаған орта элементтерінің ластану деңгейі аурушандықтың, оның ішінде онкологиялық және тыныс алу жүйелері ауруларына әсерін зерттеу, сондай-ақ өлім-жітімді талдау, өңірдегі экологиялық жағдайдың алдын алудың және басқарудың тиімді стратегияларын әзірлеу үшін қажетті құрал болып табылады. Бұл мақалада Ақтөбе өңірі халқының денсаулығы мен қоршаған ортадағы хром мен бор деңгейлерінің арасындағы өзара байланысты анықтауға бағытталған зерттеулердің нәтижелерін ұсынып отыр. Өнеркәсіпте кеңінен қолданылатын химиялық элемент - хромның ұзақ уақыт бойы адам ағзасына әсері, онымен байланысты аурулардың адам денсаулығына тигізген нұқсанын бағалау осы бағыттағы зерттеулерге кеңінен шолу жүргізу арқылы зерттеудің маңыздылығын айқындайды.

Тыныс алу жүйесі мен онкологиялық процестерді қоса алғанда, хромның адам ағзасына ұзақ уақыт бойы әсерінен туындайтын әртүрлі аурулардың арасындағы байланысты көрсететін деректердің өсіп келе жатқанын расталады [19, 20].

Қоршаған ортаның химиялық ластануы адам денсаулығына және экожүйеге елеулі қатер төндіреді. Бұл проблеманы шешу үшін технологияларды реттеу, енгізу және білім беру бастамаларын қамтитын кешенді шаралар қажет [21-28].

Төменде, қатерлі ісік ауруларымен сырқаттанушылық және өлім-жітімді талдау деректері келтірілген. Ақтөбе өңіріндегі 20 көрсетілген 20-2023 жылдар аралығында обырдан сырқаттанушылық пен өлім-жітімді талдау 1-кестеде көрсетілген.

Кесте1 - Ақтөбе өңіріндегі 2020-2023 жылдар аралығында обырдан сырқаттанушылық пен өлім-жітімді талдау

Ағза немесе ағза жүйесі	Ауру, жағдайлардың саны	Жеткенше к жас, %	Орта жас, %	Егде жас, %	Әйел жынысы, %	Ер жынысы, %	Өмір сүру, жылы	Аурудың сипаттамасы
Қан айналымы жүйесі	Жіті миелоидты лейкоз (6)	-	100	-	50	50	өмір сүру 1 жыл	Миелоидты жасушаларды зақымдайтын тез үдемелі қан обыры
Қан айналымы жүйесі	Жіті миелоидты лейкоз (10)	40	30	30	50	50	өмір сүру 1 жыл	Балаларға жиі лимфобласттарды зақымдайтын қан обыры
Қан айналымы жүйесі	Созылмалы миелоидты лейкоз (4)	-	80	20	-	100	өмір сүру 4 жыл	Миелоидты жасушаларды зақымдайтын баяу дамидын қан обыры
Қан айналымы жүйесі	Созылмалы миелоидты лейкоз (4)	40	30	40	50	50	өмір сүру 1 жыл	Лимфоциттерді зақымдайтын баяу үдемелі қан обыры
Жүйке жүйесі	Ми қарыншасының қатерлі ісігі(1)	100	-	-	100	-	өмір сүру 4 жыл	Ми қарыншасындағы қатерлі ісік
Сүйек жүйесі	Аяқтың ұзын сүйектерінің қатерлі ісігі(2)	100	-	-	50	50	өмір сүру 1 жыл	Жасөспірімдерде жиі ұзын аяқ сүйектерін зақымдайтын обыр
Ас қорыту органдары	Сигма тәрізді ішектің қатерлі ісігі(10)	-	40	60	27	73	өмір сүру 4 жыл	Сигма тәрізді ішек обыры, қалың ішектің бөлігі
Тыныс алу органдары	Өкпенің немесе бронхтың қатерлі ісігі(26)	-	70	30	92	8	өмір сүру 2 жыл	Бронхтa немесе өкпеде дамидын обыр
Несеп жүйесінің органдары	Қуықтың бүйір қабырғасының қатерлі ісігі(3)	-	30	70	100	-	өмір сүру 2 жыл	Қуық қабырғасын зақымдайтын обыр
Ас қорыту органдары	Сүт безінің қатерлі ісігі (13)	-	62	38	-	100	өмір сүру 4 жыл	Әйелдерде сүт безін зақымдайтын обыр
Ас қорыту органдары	Асқазанның қатерлі ісігі (31)	-	38	62	70	30	өмір сүру 1 жыл	Асқазанның әртүрлі бөліктерінде дамидын обыр
Ас қорыту органдары	Ұйқы безінің қатерлі ісігі (14)	-	50	50	43	57	өмір сүру 1 жыл Мүмкін 0	Ұйқы безін зақымдайтын обыр, жиі агрессивті
Лимфа жүйесі	Ходжкин ауруы, аралас-жасушалық нұсқа (2)	0	70	30	33	67	өмір сүру 2 жыл	Лимфа жүйесін зақымдайтын лимфома түрі
Қан айналымы жүйесі	Ходжкиннің диффузды емес ірі жасушалы лимфома (13)	0	0	100	50	50	өмір сүру 8 жыл	Ходжкин емес лимфоманың лимфа жасушаларын зақымдайтын агрессивті түрі
Ас қорыту органдары	Асқазан қақпасының қатерлі ісігі (22)	0	40	60	50	50	өмір сүру 1 жыл Мүмкін 0	Асқазанды зақымдаушы қақпашы (пилориялық бөлім) обыры
Ас қорыту органдары	Асқазан денесінің қатерлі ісігі (94)	0	60	40	32	68	өмір сүру 15 жыл	Асқазанның ортаңғы бөлігін (денені) зақымдайтын обыр

Ас қорыту органдары	Төмен түсетін ішектің қатерлі ісігі (6)	0	80	20	-	100	өмір сүру 2 жыл	Шеткі ішектің төмен түсетін бөлігін зақымдайтын обыр
Ас қорыту органдары	Тік ішектің қатерлі ісігі (61)	0	40	60	41	59	өмір сүру 1 жыл	Тік ішекті зақымдайтын обыр
Ас қорыту органдары	Ректосигмоидты қосылыстың қатерлі ісігі (30)	0	70	30	36	64	өмір сүру 6 жыл	Тік және сигма тәрізді ішектердің қосылуын зақымдайтын обыр
Ас қорыту органдары	Ұйқы безінің (дененің) қатерлі ісігі(57)		70	30	40	60	өмір сүру 4 жыл	Ұйқы безінің денесін зақымдайтын обыр
Ас қорыту органдары	Фатеров емізігі ампуласының қатерлі ісігі (1)	0	100	0	0	100	өмір сүру 2 жыл	Фатеров емізігінің ампуласын зақымдайтын обырдың сирек түрі
Ас қорыту органдары	Плевра мезотелиомасы (1)	0	100	0	0	100	өмір сүру 1 жыл	Асбест әсерімен байланысты плевра обыры
Тыныс алу органдары	Злокачественное новообразование главного бронха(48)	0	30	70	30	70	өмір сүру 2 жыл	Басты бронхты зақымдаушы обыр
Тыныс алу органдары	Бронхтардың немесе анықталмаған жеңіл орналасудың қатерлі ісігі (5)	0	50	50	0	100	өмір сүру 1 жыл	Бронхта немесе өкпеде дамидын обыр
Ас қорыту органдары	Бауырдың қатерлі ісігі (анықталмаған)(8)	0	50	50	0	100	өмір сүру 1 жыл Мүмкін 0	Орналасуы анықталмаған бауыр обыры
Ас қорыту органдары	Өт қабының қатерлі ісігі (6)	0	100	0	0	100	өмір сүру 1 жыл Мүмкін 0	Өт қабын зақымдайтын обыр
Ас қорыту органдары	Жоғарыда көрсетілген бір және одан да көп орналасу шегінен шығатын асқазанның зақымдануы (2)	0	1	0	0	100	өмір сүру 1 жыл Мүмкін 0	Асқазанның бірнеше бөлігін зақымдайтын обыр
Несеп жүйесінің органдары	Қуықтың қатерлі ісігі (үшбұрыш) (1)	0	100	0	0	100	өмір сүру 1 жыл Мүмкін 0	Қуықтың үшбұрышын зақымдаушы обыр
Ас қорыту органдары	Асқазан түбінің қатерлі ісігі (5)	0	50	50	33	67	өмір сүру 4 жыл	Асқазан түбін зақымдайтын обыр
Сүйек жүйесі	Жамбас, құйымшақ және құйымшақ сүйектерінің қатерлі ісігі (1)	-	100	-	-	100	өмір сүру 1 жыл Мүмкін 0	Жамбас сүйектерін, құйымшақ пен құйымшақ зақымдаушы обыр

Сүйек жүйесі	Бас сүйегі мен бет сүйектерінің қатерлі ісігі (2)	-	80	20	100	-	өмір сүру 1 жыл Мүмкін 0	Бас сүйегі мен бет сүйектерін зақымдайтын обыр
Тыныс алу органдары	Мұрын-жұтқыншақтың жоғарғы қабырғасының қатерлі ісігі (2)	0	60	40	30	70	өмір сүру 4 жыл	Мұрын-жұтқыншақтың жоғарғы қабырғасын зақымдайтын обыр
Тыныс алу органдары	Мұрын-жұтқыншақтың бүйір қабырғасының қатерлі ісігі (8)	0	60	40	30	70	өмір сүру 4 жыл	Мұрын-жұтқыншақтың бүйір қабырғасын зақымдайтын обыр
Тыныс алу органдары	Бас миының маңдай бөлігінің қатерлі ісігі (1)	0	20	80	100	0	өмір сүру 1 жыл Мүмкін 0	Бас миының маңдай бөлігін зақымдайтын обыр
Тыныс алу органдары	Бас миының мұрын бөлігінің қатерлі ісігі (2)	0	100	0	100	0	өмір сүру 1 жыл Мүмкін 0	Ми тұтас бөлігін зақымдайтын обыр
Тыныс алу органдары	Сүт безінің орталық бөлігінің қатерлі ісігі (6)	0	50	50	100	0	өмір сүру 4 жыл	Сүт безінің орталық бөлігін зақымдайтын обыр
Тыныс алу органдары	Беттің шырышты қабығының қатерлі ісігі (5)	0	100	0	100	0	өмір сүру 2 жыл	Беттің шырышты қабатын зақымдайтын обыр
Тыныс алу органдары	Тіл негізінің қатерлі ісігі (3)	0	100	0	0	100	өмір сүру 3 жыл	Тілдің негізін зақымдайтын обыр
Тыныс алу органдары	Өңеш шұңқырының қатерлі ісігі (1)	0	50	50	0	100	өмір сүру 2 жыл	Өңеш үстіндегі шұңқырды зақымдайтын обыр
Тыныс алу органдары	Көмей жұтқыншағының қатерлі ісігі (10)	0	50	50	0	100	өмір сүру 2 жыл	Өңеш жұтқыншағын зақымдайтын обыр
Тыныс алу органдары	Ауыз қуысы бүйір бөлігінің қатерлі ісігі (1)	0	50	50	0	100	өмір сүру 2 жыл	Ауыз қуысы түбінің бүйір бөлігін зақымдайтын обыр
Тыныс алу органдары	Ауыз жұтқыншағының артқы қабырғасының қатерлі ісігі (1)	0	50	50	0	100	өмір сүру 2 жыл	Ауыз жұтқыншағының артқы қабырғасын зақымдайтын обыр
Тыныс алу органдары	Тілдің арқасының қатерлі ісігі (2)	0	0	100	100	0	өмір сүру 1 жыл Мүмкін 0	Тілдің арқасын зақымдайтын обыр
Тыныс алу органдары	Беттің шырышты қабығының қатерлі ісігі (5)	0	100	0	100	0	өмір сүру, 0	Беттің шырышты қабатын зақымдайтын обыр
Тыныс алу органдары	Тілдің бүйір бетінің қатерлі ісігі (3)	0	100	0	100	0	өмір сүру, 0	Тілдің бүйір бетін зақымдайтын обыр

Тыныс алу органдары	Тілдің қатерлі ісігі (3)	0	100	0	100	0	өмір сүру 1 жыл	Тілді зақымдайтын обыр
Тыныс алу органдары	Көмейдің қатерлі ісігі (1)	0	100	0	0	100	өмір сүру 10 жыл	Көмейге зақым келтіретін обыр
Тыныс алу органдары	Жақ қуысының қатерлі ісігі (2)	-	50	50	-	100	өмір сүру 2 жыл	Жақ жақ қуысын зақымдайтын обыр
Тыныс алу органдары	Көз ұясының қатерлі ісігі (1)	-	10	90	100	-	өмір сүру, 0	Көз қуысын зақымдайтын обыр
Тыныс алу органдары	Өңештің мойын бөлігінің қатерлі ісігі (9)	0	0	100	0	100	өмір сүру 1 жыл Мүмкін 0	Өңештің мойын бөлігінің шырышты қабығын зақымдайтын обыр
Тыныс алу органдары	Қалқанша бездің қатерлі ісігі (12)	0	100	0	100	0	өмір сүру 1 жыл Мүмкін 0	Қалқанша безді зақымдайтын обыр
Тыныс алу органдары	Мұрын-жұтқыншақтың жоғарғы қабырғасының қатерлі ісігі (8)	0	90	10	0	100	өмір сүру 1 жыл	Мұрын-жұтқыншақтың жоғарғы қабырғасын зақымдайтын обыр
Лимфа жүйесі	Ходжкин ауруы, нодулярлық склероз (4)	20	40	40	50	50	өмір сүру 1 жыл	Лимфа түйіндерінде түйінді склерозды өзгерістердің болуымен сипатталатын Ходжкин лимфомасының нұсқасы
Лимфа жүйесі	Перифериялық Т-жасушалық лимфома (4)	0	50	50	100	0	өмір сүру 2 жыл	Перифериялық орналасуы бар Т-жасушаларын зақымдайтын лимфа агрегаты
Ұрпақты болу жүйесінің органдары	Жыныс еріннің қатерлі ісігі (2)	0	80	20	100	0	өмір сүру 2 жыл	Жыныс кішігірім ерінге зақым келтіретін обыр
Тыныс алу органдары	Вальдейердің жұтқыншақ сақинасының қатерлі ісігі (1)	0	80	20	100	0	өмір сүру 1 жыл	Вальдейердің жұтқыншақ сақинасын зақымдайтын обыр
Қан түзу органдары	Анықталмаған оқшауланған бас миының қатерлі ісігі (1)	0	88	12	0	100	өмір сүру 1 жыл	Орналасуын нақтылаусыз ми зақымдайтын обыр
Ұрпақты болу жүйесінің органдары	Сүт безінің орталық бөлігінің қатерлі ісігі (6)	0	50	50	100	0	өмір сүру 6 жыл	Сүт безінің орталық бөлігін зақымдайтын обыр
Ұрпақты болу жүйесінің органдары	Сүт безінің қатерлі ісігі (4)	0	50	50	100	0	өмір сүру 6 жыл	Сүт безін зақымдайтын обыр

Ас қорыту органдары	Шеткі ішектің қатерлі ісігі 6)	0	0	100	70	30	өмір сүру 1 жыл	Шеткі ішектің көтерілуін зақымдайтын обыр
Ас қорыту органдары	Шеткі ішектің қатерлі ісігі (20)	0	50	50	40	60	өмір сүру 5 жыл	Сигма тәрізді ішекті зақымдайтын обыр
Қан түзу органдары	Жұлынның қатерлі ісігі 2)	100	0	0	100	0	өмір сүру 4 жыл	Жұлынды зақымдайтын обыр
Қан түзу органдары	Лимфа түйіндерінің қатерлі ісігі (2)	0	70	30	0	100	өмір сүру 8 жыл	Лимфа түйіндерін зақымдайтын обыр
Қан түзу органдары	Бастың, беттің және мойынның лимфа түйіндерінің қатерлі ісігі (2)	0	70	30	0	100	өмір сүру 1 жыл	Бас, бет және мойынның лимфа түйіндерін зақымдайтын обыр

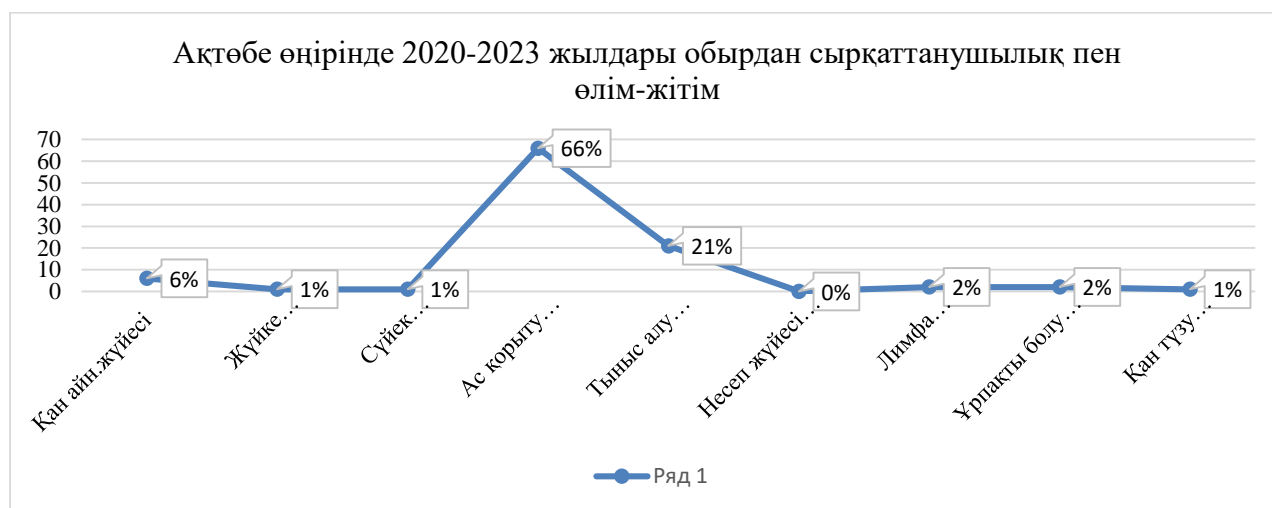


Диаграмма 1 - Ақтөбе өңірінде 2020-2023 жылдары обырдан сырқаттанушылық пен өлім-жітім динамикасы

Жоғарыда диаграммада көрсетілгендей, Ақтөбе өңірінде 2020-2023 жылдары обырдан сырқаттанушылық пен өлім-жітім динамикасы бойынша ас қорыту және тыныс алу органдары алдыңғы қатардан орын алуда. Осы көріністің орын алуына басты себептерінің бірі, қоршаған орта элементтерінің, яғни атмосфералық ауаның ұзақ жылдар бойы антропогенді әсерге ұшырауы, осыған байланысты күллі биосфералық ауытқу адамзат өмір сүруіне қажетті шикізат көздері және тұтынатын таза экологиялық өнімдердің азаюы мен құрамының сапасы төмендеуіне әкеп соқтырады. Сонымен қатар, халықтың азық-түлікке қажеттілігін толықтай қамтамасыз ету үшін мемлекет тарапынан тұтынатын өнім түрі, көлемі мен оның сапасын арттыру мақсатында ауыл шаруашылығында химиялық қоспаларды шектен тыс тұтынуы өнімнің сапасына орасан зор нұқсан келтіруде. Осының салдарынан, экожүйе айналымы арқылы адам ағзасына уытты заттардың түсуі, аурушаңдықтың белең алуына тікелей әсер етеді. [34-36].

Сонымен қатар, заманауи адамзат еңбегінің жаппай цифрландырылуға көшуі, халықтың негізгі бөлігінің көлік құралдарына жүгінуі, адамның салауатты өмір салтын ұстанбауы, адам гиподинамиясының өршуіне алып келсе, ол өз кезегінде тынысалу, жүрек-қанайналым, асқорыту, жүйке жүйесі және т.б. көптеген өмірлік маңызды жүйелер мен мүшелердің қызметінің бұзысына әкеліп соқтырады. Заманауи трендке айналған, гендік өзгеріске ұшыраған өнімдерден әзірленген тағамдар мен газдалған сусындарды шамадан тыс көп тұтыну да бауыр, ұйқы безі, асқазан-ішек жолдары қызметіне зиянды әсер етеді [37-41].

Қорытынды. Хром мен бордың ұзақ уақыт бойы әсер етуі Ақтөбе өңірі халқының денсаулығы үшін елеулі зардабын тигізуі мүмкін. Аурушаңдықты талдау барысында, ағзаның түрлі мүшелері мен жүйелерінің қатерлі ісіктері сияқты аурулардың деңгейі жоғары болуы, бұл мәселеге ерекше назар аударуды талап ететінін көрсетті. Кестеде көрсетілгендей, организмнің мүшелері мен жүйелеріне бөлінген әртүрлі обыр ауруларының түрлері,

сондай-ақ аурулардың жас және жыныстық сипаттамалары, қоршаған ортаның ластануының әсерін қоса алғанда, ықтимал себептері туралы ақпараттарды жинақтай отырып, одан әрі зерделеуді қажет етеді. [31-33].

Зерттеуді қорытындылай келе, қоршаған ортаның хром және бормен ластануы қатерлі ісіктердің даму қауіпінің ұлғаюына ықпал ететінін көрсетеді. Мысалы, хромның жоғары деңгейі өкпе, тері, бауыр және асқазан обырының жоғары даму қауімімен байланысты болса, бор өз кезегінде, репродуктивті жүйеге уытты әсер етуі және жасушалардың мутациясын тудыруы мүмкін, бұл да әртүрлі обырдың түрлерінің дамуына септігін тигізеді. Сүт безі, асқазан, өкпе, сондай-ақ лейкоз және лимфа обырлары жағдайларының едәуір саны осы уытты заттардың әсеріне байланысты артуы мүмкін. Бірақ, қоршаған ортаның ластануы обырдың дамуына әсер ететін жалғыз фактор болып табылмайтынын, десек те оның әсерін жете бағаламау керектігін атап өте маңызды. [29-33].

Аталған жағдайды жақсарту үшін төмендегідей кешенді шаралар жүргізу қажет:

Ластануды мониторингтеу және қадағалау. Қоршаған ортадағы хром мен бор деңгейлерін тұрақты бақылау және олардың шоғырлануын төмендету үшін арнайы іс-шаралар қабылдау.

Медициналық бақылау және алдын алу. Халық арасында онкологиялық ауруларды ерте анықтау мақсатында халық арасында үгіт-насихат жүргізу және тұрақты медициналық тексерісті уақытылы, сапалы жүргізу.

Білім беру және ақпараттандыру. Қоршаған ортаның ластануы, тұтынатын өнім сапасының төмендігіне байланысты туындайтын қауіп-қатерлері және зиянды заттардың әсерлерін азайту тәсілдері туралы халықты үнемі ақпараттандыру.

Ғылыми зерттеулер. Хром мен бордың денсаулыққа әсер ету тетігін неғұрлым терең түсіну үшін ғылыми зерттеулерді қолдау және олардың әсерін төмендетудің тиімді әдістерін әзірлеу.

Тұтастай алғанда, қоршаған ортаның ластануына және оның халық денсаулығы көрсеткіштерінің төмендеуіне қарсы күрес үкіметтің, медициналық мекемелердің, ғылыми ұйымдар мен жұртшылықтың бірлескен күш-жігерін талап етеді. Тек кешенді тәсіл ғана онкологиялық аурулардың даму қаупін төмендетуге және Ақтөбе өңіріндегі өмір сүру сапасын жақсартуға мүмкіндік береді.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Hopkins J. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Volume 49. Chromium, nickel and welding: Lyon, 1990. — 677 с. — Sw. fr. 95.00. ISBN 92 832 1249 5. — 1991.
- 2 Hessel E. V. S. et al. Occupational exposure to hexavalent chromium. Part I. Hazard assessment of non-cancer health effects // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. — 2021. — Т. 126.
- 3 Braver-Sewradj S. P. et al. Occupational exposure to hexavalent chromium. Part II. Hazard assessment of carcinogenic effects // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. — 2021. — Т. 126.
- 4 Xie Y. et al. Evaluating the impact of the US National toxicology program: A case study on hexavalent chromium // *Environmental Health Perspectives*. — 2017. — Т. 125. — № 2. — С. 181-188.
- 5 Shekhawat K. et al. Chromium toxicity and its health hazards // *International Journal of Advanced Research*. — 2015. — Т. 3. — № 7. — С. 167-172.
- 6 Nielsen F. H. Boron // Merian E., Anke M., Ihnat M., Stoepler M., ред. Elements and their compounds in the environment. Occurrence, analysis and biological relevance. Vol. 3: Nonmetals, particular aspects. 2nd ed. — Вайнхайм: Wiley-VCH Verlag, 2004. — С. 1251-1260.
- 7 Nielsen F. H. Manganese, molybdenum, boron, silicon and other trace elements // Marriott B., Birt D., Stallings G., Yates A., ред. Present knowledge in nutrition. 11th ed. — Амстердам: Elsevier (в печати).
- 8 Nielsen F. H., Meacham S. L. Growing evidence for human health benefits of boron // *J. Evid. Based Complement. Altern. Med.* — 2011. — Т. 16. — С. 169-180.
- 9 Faroon O. et al. Agency for toxic substances and disease Registry (ATSDR) toxicological profiles // *Toxicological profile for cadmium*. — 2012. — 430 с.
- 10 World Health Organization et al. Chromium in drinking-water. — World Health Organization, 2020. — № WHO/HEP/ECH/WSH/2020.3. — 52 с.
- 11 Loprieno N. International Agency for Research on Cancer (IARC) monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man: "relevance of data on mutagenicity" // *Mutation Research*. — 1975. — Т. 31. — № 3. — С. 210.
- 12 Araujo Silva A. L. Hexavalent Chromium Removal from Residual Ion-Exchange Brine Using Ferrous Sulfate: дис. — University of Nevada, Las Vegas, 2018. — 120 с.
- 13 Alam Z. F., Carandang J. S. R. V. The impact of E-waste toxicity—an emerging global challenge // *International Journal of Cell Science*. — 2016. — Т. 1. — № 1. — С. 1-11.
- 14 Faybishenko B. et al. In situ long-term reductive bioimmobilization of Cr (VI) in groundwater using hydrogen release compound // *Environmental Science & Technology*. — 2008. — Т. 42. — № 22. — С. 8478-8485.
- 15 Корчевский А. А., Бахтин И. И., Бураков М. М. Техничко-экономическое обоснование к инвестиционному проекту очистки подземных вод от загрязнения хромом (VI) в зоне, примыкающей к реке Илек // Центр охраны здоровья и экопроектирования, Алматы, 2008. — 68 с.
- 16 Фадин В. А., Исин К., Касслер Р. Рабочий проект по объекту: «Очистка подземных вод опытно-промышленного участка № 3 от загрязнения шестивалентным хромом в зоне, примыкающей к реке Илек в Актюбинской области» // ТОО «Водотехносервис», Алматы, 2010. — 85 с.
- 17 Калитов Д. К., Бураков М. М. и др. Отчет о результатах очистки подземных вод на участке № 3 Илекского полигона загрязнения, в Актюбинской области. — Алматы, 2013. — 54 с.
- 18 Евтеева А. А., Шеремета М. С., Пигарова Е. А. Эндокринные дисрапторы в патогенезе таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет, злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания, патология репродуктивной системы // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — № 3. — С. 327-335.
- 19 Бурматова О. П. Возможности внедрения принципа НДТ в российскую практику экологической политики // *Мир экономики и управления*. — 2018. — Т. 18. — № 3. — С. 29-41.

- 20 Ермакова В. С. Eco-friendly концепция как фактор устойчивого развития городской среды (на примере деятельности ОАО «Томский электромеханический завод им. В. В. Вахрушева»). — 2019. — 115 с.
- 21 Manahan S. E. *Environmental Chemistry*. — CRC Press, 2022. — 912 с.
- 22 World Health Organization et al. *Chemical safety and protection of human health: the Slovenian experience*. — 2016. — 68 с.
- 23 Pimentel D. Amounts of pesticides reaching target pests: environmental impacts and ethics // *Journal of Agricultural and Environmental Ethics*. — 1995. — Т. 8. — С. 17–29.
- 24 Pretty J., Pervez Bharucha Z. Integrated pest management for sustainable intensification of agriculture in Asia and Africa // *Insects*. — 2015. — Т. 6. — № 1. — С. 152–182.
- 25 Daughton C. G., Ternes T. A. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? // *Environmental Health Perspectives*. — 1999. — Т. 107. — № suppl 6. — С. 907–938.
- 26 Barnes R. T., Raymond P. A. The contribution of agricultural and urban activities to inorganic carbon fluxes within temperate watersheds // *Chemical Geology*. — 2009. — Т. 266. — № 3–4. — С. 318–327.
- 27 Järup L. Hazards of heavy metal contamination // *British Medical Bulletin*. — 2003. — Т. 68. — № 1. — С. 167–182.
- 28 Tchounwou P. B. et al. Heavy metal toxicity and the environment // *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology: Volume 3: Environmental Toxicology*. — 2012. — С. 133–164.
- 29 Breivik K. et al. Towards a global historical emission inventory for selected PCB congeners—a mass balance approach: 2. Emissions // *Science of the Total Environment*. — 2002. — Т. 290. — № 1–3. — С. 199–224.
- 30 Современные аспекты профилактики рака желудка / В. В. Цуканов [и др.] // *Доктор.Ру*. — 2020. — № 7. — С. 37–40.
- 31 Актуальные вопросы профилактики рака желудка / Ю. П. Успенский [и др.] // *Consilium Medicum*. — 2022. — № 5. — С. 358–364.
- 32 Новый методологический подход к профилактике рака поджелудочной железы / И. В. Угаров [и др.] // *Вопросы питания*. — 2018. — № 5. — С. 123.
- 33 Рак поджелудочной железы (данные регистра в Новосибирске, факторы риска, возможности профилактики) / О. В. Решетников [и др.] // *Вопросы онкологии*. — 2016. — № 3. — С. 433–439.
- 34 Винс Дж. А. Реакция населения на неоднородную среду // *Annual Review of Ecology and Systematics*. — 1976. — Т. 7. — № 1. — С. 81–120. doi:10.1146/annurev.es.07.110176.000501.
- 35 Силлеро Н. Что моделирует экологическое моделирование? Предлагаемая классификация моделей экологических ниш на основе лежащих в их основе методов // *Ecological Modelling*. — 2011. — Т. 222. — № 8. — С. 1343–1346. doi:10.1016/j.ecolmodel.2011.01.018.
- 36 Чантранупонг Л., Вольфсон Р. Л., Сабатини Д. М. Механизмы восприятия питательных веществ в эволюции // *Cell*. — 2015. — Т. 161. — № 1. — С. 67–83.
- 37 Ефеев А., Комб В. С., Сабатини Д. М. Механизмы и пути восприятия питательных веществ // *Nature*. — 2015. — Т. 517. — № 7534. — С. 302–310.
- 38 Гейтенби Р. А., Гиллис Р. Дж. Микросредовая модель канцерогенеза // *Nature Reviews Cancer*. — 2008. — Т. 8. — № 1. — С. 56–61.
- 39 Полтавец В., Кочеткова М., Питсон С. М., Сэмюэл М. С. Роль внеклеточного матрикса и его молекулярных и клеточных регуляторов в пластичности раковых клеток // *Frontiers in Oncology*. — 2018. — Т. 8. — С. 431.
- 40 Палм В., Томпсон С. В. Стратегии получения питательных веществ клетками млекопитающих // *Nature*. — 2017. — Т. 546. — № 7657. — С. 234–242.
- 41 Торренс М. Э., Мэннинг Б. Д. Чувствительность питательных веществ при раке // *Annual Review of Cancer Biology*. — 2018. — Т. 4. — № 2. — С. 251–269.

REFERENCES

- 1 Hopkins J. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Volume 49. Chromium, nickel and welding*. Lyon, 1990. — 677 s. — Sw. fr. 95.00. ISBN 92 832 1249 5. — 1991.
- 2 Hessel E. V. S. et al. Occupational exposure to hexavalent chromium. Part I. Hazard assessment of non-cancer health effects // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. — 2021. — Т. 126.
- 3 Braver-Sewradj S. P. et al. Occupational exposure to hexavalent chromium. Part II. Hazard assessment of carcinogenic effects // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. — 2021. — Т. 126.
- 4 Xie Y. et al. Evaluating the impact of the US National toxicology program: A case study on hexavalent chromium // *Environmental Health Perspectives*. — 2017. — Т. 125. — № 2. — С. 181–188.
- 5 Shekhawat K. et al. Chromium toxicity and its health hazards // *International Journal of Advanced Research*. — 2015. — Т. 3. — № 7. — С. 167–172.
- 6 Nielsen F. H. Boron // Merian E., Anke M., Ihnat M., Stoeppeler M., red. *Elements and their compounds in the environment. Occurrence, analysis and biological relevance. Vol. 3: Nonmetals, particular aspects*. 2nd ed. — Vainkheim: Wiley-VCH Verlag, 2004. — С. 1251–1260.
- 7 Nielsen F. H. Manganese, molybdenum, boron, silicon and other trace elements // Marriott B., Birt D., Stallings G., Yates A., red. *Present knowledge in nutrition*. 11th ed. — Amsterdam: Elsevier (v pechati).
- 8 Nielsen F. H., Meacham S. L. Growing evidence for human health benefits of boron // *J. Evid. Based Complement. Altern. Med.* — 2011. — Т. 16. — С. 169–180.
- 9 Faroon O. et al. Agency for toxic substances and disease Registry (ATSDR) toxicological profiles // *Toxicological profile for cadmium*. — 2012. — 430 s.
- 10 World Health Organization et al. *Chromium in drinking-water*. — World Health Organization, 2020. — № WHO/HEP/ECH/WSH/2020.3. — 52 s.
- 11 Loprieno N. International Agency for Research on Cancer (IARC) monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man: "relevance of data on mutagenicity" // *Mutation Research*. — 1975. — Т. 31. — № 3. — С. 210.

- 12 Araujo Silva A. L. Hexavalent Chromium Removal from Residual Ion-Exchange Brine Using Ferrous Sulfate: dis. — University of Nevada, Las Vegas, 2018. — 120 s.
- 13 Alam Z. F., Carandang J. S. R. V. The impact of E-waste toxicity—an emerging global challenge // *International Journal of Cell Science*. — 2016. — Т. 1. — № 1. — С. 1–11.
- 14 Faybishenko B. et al. In situ long-term reductive bioimmobilization of Cr (VI) in groundwater using hydrogen release compound // *Environmental Science & Technology*. — 2008. — Т. 42. — № 22. — С. 8478–8485.
- 15 Korchevskii A. A., Bakhtin I. I., Burakov M. M. Tekhniko-ekonomicheskoe obosnovanie k investitsionnomu projektu oчитки podzemnykh vod ot zagryazneniya khromom (VI) v zone, primykayushchey k reke Ile k v Aktyubinskoi oblasti // *TOO «Vodotekhnoservis»*, Almaty, 2010. — 85 s.
- 16 Fadin V. A., Isin K., Kassler R. Rabochii projekt po ob"ektu: «Oчитka podzemnykh vod opytно-promyshlennogo uchastka № 3 ot zagryazneniya shestivalentnym khromom v zone, primykayushchey k reke Ile k v Aktyubinskoi oblasti» // *TOO «Vodotekhnoservis»*, Almaty, 2010. — 85 s.
- 17 Kalitov D. K., Burakov M. M. i dr. Otchet o rezul'tatakh oчитки podzemnykh vod na uchastke № 3 Ile'skogo poligona zagryazneniya, v Aktyubinskoi oblasti. — Almaty, 2013. — 54 s.
- 18 Evteeva A. A., Sheremeta M. S., Pigarova E. A. Endokrinnye disruptory v patogeneze takikh sotsial'no znachimyykh zabolevaniy, kak sakharnyi diabet, zlokachestvennye novoobrazovaniya, serdechno-sosudistye zabolevaniya, patologiya reproduktivnoi sistemy // *Ozhirenie i metabolism*. — 2021. — Т. 18. — № 3. — С. 327–335.
- 19 Burmatova O. P. Vozmozhnosti vnedreniya printsipa NDT v rossiiskuyu praktiku ekologicheskoi politiki // *Mir ekonomiki i upravleniya*. — 2018. — Т. 18. — № 3. — С. 29–41.
- 20 Ermakova V. S. Eco-friendly kontseptsiya kak faktor ustoychivogo razvitiya gorodskoi sredy (na primere deyatel'nosti OAO «Tomskiy elektromekhanicheskii zavod im. V. V. Vakhrusheva»). — 2019. — 115 s.
- 21 Manahan S. E. *Environmental Chemistry*. — CRC Press, 2022. — 912 s.
- 22 World Health Organization et al. Chemical safety and protection of human health: the Slovenian experience. — 2016. — 68 s.
- 23 Pimentel D. Amounts of pesticides reaching target pests: environmental impacts and ethics // *Journal of Agricultural and Environmental Ethics*. — 1995. — Т. 8. — С. 17–29.
- 24 Pretty J., Pervez Bharucha Z. Integrated pest management for sustainable intensification of agriculture in Asia and Africa // *Insects*. — 2015. — Т. 6. — № 1. — С. 152–182.
- 25 Daughton C. G., Ternes T. A. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? // *Environmental Health Perspectives*. — 1999. — Т. 107. — № suppl 6. — С. 907–938.
- 26 Barnes R. T., Raymond P. A. The contribution of agricultural and urban activities to inorganic carbon fluxes within temperate watersheds // *Chemical Geology*. — 2009. — Т. 266. — № 3–4. — С. 318–327.
- 27 Järup L. Hazards of heavy metal contamination // *British Medical Bulletin*. — 2003. — Т. 68. — № 1. — С. 167–182.
- 28 Tchounwou P. B. et al. Heavy metal toxicity and the environment // *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology: Volume 3: Environmental Toxicology*. — 2012. — С. 133–164.
- 29 Breivik K. et al. Towards a global historical emission inventory for selected PCB congeners—a mass balance approach: 2. Emissions // *Science of the Total Environment*. — 2002. — Т. 290. — № 1–3. — С. 199–224.
- 30 Sovremennyye aspekty profilaktiki raka zheludka / V. V. Tsukanov [i dr.] // *Doktor.Ru*. — 2020. — № 7. — С. 37–40.
- 31 Aktual'nye voprosy profilaktiki raka zheludka / Yu. P. Uspenskii [i dr.] // *Consilium Medicum*. — 2022. — № 5. — С. 358–364.
- 32 Novyy metodologicheskii podkhod k profilaktike raka podzheludochnoi zhelezy / I. V. Ugarov [i dr.] // *Voprosy pitaniya*. — 2018. — № 5. — С. 123.
- 33 Rak podzheludochnoi zhelezy (dannyye registra v Novosibirske, factory riska, vozmozhnosti profilaktiki) / O. V. Reshetnikov [i dr.] // *Voprosy onkologii*. — 2016. — № 3. — С. 433–439.
- 34 Vins Dzh. A. Reaktsiya naseleniya na neodnorodnuyu sredy // *Annual Review of Ecology and Systematics*. — 1976. — Т. 7. — № 1. — С. 81–120. doi:10.1146/annurev.es.07.110176.000501.
- 35 Sillero N. Chto modeliruet ekologicheskoe modelirovanie? Predlagaemaya klassifikatsiya modelei ekologicheskikh nish na osnove lezhashchikh v ikh osnove metodov // *Ecological Modelling*. — 2011. — Т. 222. — № 8. — С. 1343–1346. doi:10.1016/j.ecolmodel.2011.01.018.
- 36 Chantranupong L., Vol'fson R. L., Sabatini D. M. Mekhanizmy vospriyatiya pitatel'nykh veshchestv v evolyutsii // *Cell*. — 2015. — Т. 161. — № 1. — С. 67–83.
- 37 Efeyan A., Komb V. S., Sabatini D. M. Mekhanizmy i puti vospriyatiya pitatel'nykh veshchestv // *Nature*. — 2015. — Т. 517. — № 7534. — С. 302–310.
- 38 Geitenbi R. A., Gillis R. Dzh. Mikrosredovaya model' kantseregenezы // *Nature Reviews Cancer*. — 2008. — Т. 8. — № 1. — С. 56–61.
- 39 Poltavets V., Kochetkova M., Pitson S. M., Sem'yuel M. S. Rol' vnekletochnoy matriksы i ego molekulyarnykh i kletochnykh regulatorov v plastichnosti rakovykh kletok // *Frontiers in Oncology*. — 2018. — Т. 8. — С. 431.
- 40 Palm V., Tompson C. B. Strategii polucheniya pitatel'nykh veshchestv kletkami mlekoпитayushchikh // *Nature*. — 2017. — Т. 546. — № 7657. — С. 234–242.
- 41 Torrens M. E., Menning B. D. Chuvstvitel'nost' pitatel'nykh veshchestv pri rake // *Annual Review of Cancer Biology*. — 2018. — Т. 4. — № 2. — С. 251–269.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

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

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

Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

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

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Бердешева Гулшара Айткалиевна – к.м.н., ORCID: 0000-0001-7043-2528, электронная почта: berdga@mail.ru, НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, руководитель кафедры общей гигиены, тел.: +7 701 556 63 27.

Жолмуратова Гульзат Сериковна – магистр, ORCID: 0009-0006-3803-7855, электронная почта: gulzat_honey@mail.ru, НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, старший преподаватель кафедры общей гигиены, тел.: +7 705 495 96 87.

Капсалимов Б. А. – д.т.н., ORCID: 0000-0002-3674-8200, электронная почта: kapsalyamov_ba@enu.kz, Евразийский национальный университет имени Л. Гумилева, профессор кафедры экологии, тел.: +7 771 313 60 34.

Кереева Н. М. – к.м.н., ORCID: 0000-0001-6205-4029, электронная почта: nrgl77@mail.ru, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», доцент кафедры онкологии, тел.: +7 701 453 67 21.

Жубаниязова А. С. – ORCID: 0000-0002-0285-5462, электронная почта: aiagul_m.s@mail.ru, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», старший преподаватель кафедры общей гигиены, тел.: +7 705 148 18 73.

Хайруллина Эльмира Досамановна – магистр мед. наук, ORCID: 0000-0002-8394-3252, электронная почта: ismagulova-e@mail.ru, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +7 702 709 83 83.

Туляева А. Б. – PhD, ORCID: 0000-0001-7149-0121, электронная почта: dekart_85@mail.ru, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», ассистент кафедры онкологии, тел.: +7 701 659 98 61.

Кыстаубаева З. К. – к.м.н., ORCID: 0000-0003-0973-9496, электронная почта: zaure1001@mail.ru, НАО «Медицинский Университет Астана», старший преподаватель, тел.: +7 701 313 60 33.

Получена: 17.05.2024 Принята: 08.10.2024 Опубликовано online: 29.10.2024

УДК 614.2

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.83.45.021](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.83.45.021)

Н.Ж. Дармен¹, Н.У. Алеkenова², Г.Е. Аимбетова³, М.Н. Жакупова⁴, М.С. Мусина⁵

¹докторант Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова по образовательной программе «8D10101-Общественное здравоохранение»; Алматы, Казахстан

²PhD, руководитель департамента академической работы Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова; Актобе, Казахстан

³к.м.н., ассоциированный профессор, профессор кафедры общественного здравоохранения Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова; Алматы, Казахстан

⁴PhD, доцент кафедры общественного здравоохранения Казахского Национального медицинского университета имени С. Д. Асфендиярова; Алматы, Казахстан

⁵магистр здравоохранения, лектор кафедры общественного здравоохранения Казахского Национального медицинского университета имени С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БОЛЕЗНЯМИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Резюме. Заболевания мочеполовой системы как наиболее распространенные патологии являются глобальной проблемой здравоохранения. Зачастую болезни мочеполовой системы протекают бессимптомно или мало выражено, что ведет к хронизации процесса с последующей почечной недостаточностью или даже к озлокачествлению. Поэтому для рациональной организации урологической помощи важно периодически проводить анализ показателей заболеваемости.

Цель исследования: провести анализ структуры и динамики показателей заболеваемости болезнями мочеполовой системы взрослого населения Республики Казахстан (РК) за 2015—2022 г.г. по данным статистических сборников РК.

Материалы и методы: В статье проанализированы показатели заболеваемости болезнями мочеполовой системы взрослого населения по данным официальных статистических сборников «Здоровье населения РК и деятельность организации здравоохранения» за 2015-2022 годы и «Показатели онкологической службы РК» за 2017-2022 годы. В ходе анализа применялись статистические и аналитические методы исследования.

Результаты: В Казахстане болезни мочеполовой системы в структуре общей заболеваемости находятся на четвертом месте, составляя 6,1% в 2022 году.

За анализируемый период наблюдается тенденция к снижению заболеваемости болезнями мочеполовой системы в РК. Общая заболеваемость болезнями мочеполовой системы снизилась на 12% и первичная заболеваемость - на 20,3%.

В структуре заболеваемости взрослого населения по регионам наиболее высокий уровень заболеваемости встречается в Жамбылской области и наиболее низкий - в Атырауской области, тогда как среди населения в целом лидирует город Алматы. В структуре заболеваемости по нозологиям, представленным в статистическом сборнике, ведущее место занимают тубулоинтерстициальные болезни почек, которые в 13 раз превышают заболеваемость мочекаменной болезнью и в 81,7 раз - заболеваемость гломерулярными болезнями. Анализ динамики отдельных нозологий также показывает стабильное снижение заболеваемости.

Настораживает тот факт, что снижение показателей заболеваемости болезнями мочеполовой системы, которая начинается с периода пандемии COVID-19, продолжается до 2022 года. Что, в первую очередь, говорит о снижении обращаемости населения в государственные медицинские организации. Поэтому необходим глубокий анализ работы медицинских организаций, оказывающие урологическую помощь на уровне первичного звена.

Ключевые слова: заболеваемость болезнями мочеполовой системы, показатели заболеваемости, первичная медико-санитарная помощь, урологическая помощь.

Дармен Н.Ж.¹, Алеkenова Н.У.², Айымбетова Г.Е.³, Жакупова М.Н.⁴, М.С. Мусина М.С.⁵

¹Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің «8D10101-Қоғамдық денсаулық сақтау» білім беру бағдарламасы бойынша докторанты;

²PhD, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің оқу жұмысы бөлімінің меңгерушісі;

³м.ғ.к., қауымдасқан профессор, С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университетінің Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасының профессоры;

⁴PhD, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университетінің Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасының доценті;

⁵Денсаулық сақтау магистрі, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университетінің Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасының лекторы

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ЕРЕСЕК ТҰРҒЫНДАРЫНЫҢ ЕСЕП-ЖЫНЫС ЖҮЙЕСІ АУРУЛАРЫНЫҢ СЫРҚАТТАНУШЫЛЫҚ КӨРСЕТКІШІН ТАЛДАУ

Түйін. Несеп-жыныс жүйесінің аурулары ең көп таралған патологиялар ретінде жаһандық денсаулық мәселесі болып табылады. Жиі несеп-жыныс жүйесінің аурулары симптомсыз немесе белгілері әлсіз болып табылады. Бұл аурудың созылмалы болуына, кейін бүйрек жеткіліксіздігіне немесе тіпті қатерлі ісікке әкеледі. Сондықтан урологиялық көмекті ұтымды ұйымдастыру үшін сырқаттанушылық көрсеткіштеріне кезеңді түрде талдау жүргізу маңызды.

Зерттеудің мақсаты: Қазақстан Республикасының (ҚР) статистикалық жинақтары бойынша 2015-2022 жылдарға арналған ҚР ересек тұрғындарының несеп-жыныс жүйесі ауруларының сырқаттанушылық көрсеткіштерінің құрылымы мен динамикасына талдау жүргізу.

Материалдар мен әдістері: Мақалада 2015-2022 жылдарға арналған «ҚР халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі» және 2017-2022 жж бойынша «ҚР онкологиялық қызметінің көрсеткіштері» ресми статистикалық жинақтары бойынша ересек тұрғындардың несеп-жыныс жүйесі ауруларымен сырқаттанушылық көрсеткіштері талданады. Талдау барысында статистикалық және аналитикалық зерттеу әдістері қолданылды.

Нәтижелері: Мақалада 2015-2022 жылдардағы ҚР ересек тұрғындарының несеп-жыныс жүйесі ауруларымен сырқаттанушылық көрсеткіштерін талдау нәтижелері берілген және осы кезеңдегі негізгі тенденциялар мен өзгерістер анықталған. Талданып отырған кезеңде сырқаттанушылықтың төмендеу тенденциясы байқалды. Жүргізілген талдау нәтижесінде ҚР жалпы несеп-жыныс жүйесі ауруларымен сырқаттанушылық 12%-ға, біріншілік 20,3%-ға төмендеді. Аймақтар бойынша ересек тұрғындар арасындағы сырқаттанушылық құрылымында ең жоғары көрсеткіші Жамбыл облысында және ең төмені Атырау облысында тіркелген, ал жалпы халық арасында көш бастаған Алматы қаласы болды. Статистикалық жинақта ұсынылған нозологиялар бойынша сырқаттанушылық құрылымында бүйректің тубулоинтерстициалды аурулары жетекші орынды алады, олар несеп тас ауруларының сырқаттанушылығынан 13 есе және гломерулярлық ауруларының сырқаттанушылығынан 81,7 есе жоғары.

Сонымен қатар, несеп-жыныс жүйесі ауруларының сырқаттанушылық деңгейінің төмендеуі COVID-19 пандемиясы кезінде басталып, 2022 жылға дейін жалғасқаны алаңдатады. Бұл, ең алдымен, халықтың мемлекеттік медициналық ұйымдарға қаралуының азайғанын көрсетеді. Сондықтан біріншілік деңгейдегі урологиялық көмек көрсететін медициналық ұйымдардың жұмысын терең талдау қажет.

Түйінді сөздер: несеп-жыныс жүйесі аурулары, несеп-жыныс жүйесі аурулары, аурушандық көрсеткіштері, алғашқы медициналық-санитарлық көмек, урологиялық көмек.

Darmen N.Zh.¹, Alekenova N.U.², Aimbetova G.E.³, M.N. Zhakupova⁴, M.S. Musina⁵

¹doctoral student of the West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov in the educational program "8D10101-Public Health";

²PhD, head of the department of academic work at the West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov";

³Candidate of medical sciences, associate professor, professor of the Department of Public Health of Asfendiyarov Kazakh National Medical University;

⁴PhD, , associate professor of the Department of Public Health, Asfendiyarov Kazakh National Medical University;

⁵Master of Public Health, lecturer at the Department of Public Health of Asfendiyarov Kazakh National Medical University

ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF DISEASES OF THE GENITOURINARY SYSTEM OF THE ADULT POPULATION OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Resume. Diseases of the genitourinary system, as the most common pathologies, are a global health problem. Often, diseases of the genitourinary system are asymptomatic or mild, which leads to chronicity of the process, followed by renal failure or even malignancy. Therefore, for the rational organization of urological care, it is important to periodically analyze morbidity rates.

Purpose: to analyze the structure and dynamics of incidence rates of diseases of the genitourinary system of the adult population of the Republic of Kazakhstan for 2015-2022 according to statistical collections of the Republic of Kazakhstan.

Materials and methods: The article analyzes the incidence rates of diseases of the genitourinary system of the adult population according to the official statistical collections "Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations" for 2015-2022 and "Indicators of the Oncology Service of the Republic of Kazakhstan" for 2017-2022. During the analysis, statistical and analytical research methods were used.

Results: In Kazakhstan, diseases of the genitourinary system are in fourth place in the structure of general morbidity, accounting for 6.1% in 2022.

During the analyzed period, there was a tendency towards a decrease in the incidence of diseases of the genitourinary system in the Republic of Kazakhstan. The overall incidence of diseases of the genitourinary system decreased by 12% and the primary incidence - by 20.3%.

In the structure of morbidity among the adult population by region, the highest incidence rate is found in the Zhambyl region and the lowest in the Atyrau region, while among the population as a whole the city of Almaty is in the lead.

It is alarming that the decline in incidence of diseases of the genitourinary system, which began during the COVID-19 pandemic, continues until 2022. That, first of all, indicates a decrease in the population's appeal to state medical organizations. Therefore, an in-depth analysis of the work of medical organizations providing urological care at the primary care level is necessary.

Key words: incidence of diseases of the genitourinary system, morbidity rates, primary health care, urological care.

Введение. Заболевания мочеполовой системы представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему общества. Стрессовые ситуации, экологическое неблагополучие, увеличение продолжительности жизни населения и нерациональное использование лекарственных средств влияют на рост заболеваний мочеполовой системы [1,2]. Это, в свою очередь, влечет за собой существенное ухудшение качества жизни пациентов.

По данным ВОЗ в экономически развитых странах болезни органов мочевыделительной и мужской половой системы в общей структуре заболеваемости человека составляют 5,0-6,0% и занимают седьмое место в структуре смертности населения. Болезни мочеполовой системы поражают все возрастные группы, но чаще в наиболее трудоспособном возрасте и являются одной из частых причин потери трудоспособности и даже к инвалидности населения [3].

В Казахстане болезни мочеполовой системы в структуре общей заболеваемости находятся на четвертом месте после болезней органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения, составляя 6,1% в 2022 году [4].

Зачастую болезни мочеполовой системы протекают бессимптомно или мало выражено, затрудняя раннюю диагностику и своевременное лечение патологий, что ведет к хронизации процесса с последующей почечной недостаточностью (острой или хронической) нередко с необратимыми функциональными изменениями в органе или даже к озлокачествлению [5].

Хроническая болезнь почек является одним из актуальных проблем здравоохранения, поскольку характеризуется нарастающей распространенностью, негативным влиянием на сердечно-сосудистую и общую смертность [6]. В настоящее время от различных видов заболеваний почек страдают около 850 млн человек. У каждого 10-го взрослого во всем мире диагностируется хроническая болезнь почек [7].

Органы мочевыделительной системы тесно связаны с органами репродуктивной системы, поэтому воспаления могут перемещаться от одной системы в другую. Поэтому заболевания мочеполовой системы могут стать причиной бесплодия многих супружеских пар. Болезни органов мочеполовой системы мужчин считаются одним из основных причин общей заболеваемости, смертности и потери трудоспособности, снижения репродуктивной функции и качества жизни [8].

Улучшение состояния здоровья населения осуществляется за счет обеспечения доступной и качественной медицинской помощи, что требует определения потребности в медицинской помощи. Потребность в медицинской помощи в значительной мере определяется как демографической ситуацией, так и ростом заболеваемости населения. Поэтому анализ структуры и динамики заболеваемости болезнями мочеполовой системы имеет важное значение для системы здравоохранения в организации урологической помощи населению.

Цель исследования: провести анализ структуры и динамики показателей общей и первичной заболеваемости болезнями мочеполовой системы взрослого населения РК за 2015—2022 гг.

Материалы и методы. Объектом исследования является население РК, страдающее болезнями мочеполовой системы. Для анализа заболеваемости использованы официальные статистические сборники «Здоровье населения РК и деятельность организации здравоохранения за 2015-2022 годы» [4,9,10,11,12] и «Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2017-2022 годы» [13-16]. В ходе анализа применялись статистические и аналитические методы исследования. Данные из всех сборников сведены в таблицу, после чего проводилась статистическая обработка и анализ и интерпретация полученных результатов. Полученные результаты представлены в виде табличного представления и графического изображения. Проанализирована динамика общей и первичной заболеваемости взрослого населения болезнями мочеполовой системы, структура заболеваемости по нозологии, включенных в статистический сборник «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организации здравоохранения», к которым относятся гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, камни почек и мочеочника, сальпингит, офорит, эрозия и эктропион шейки матки, осложнения беременности, родов и послеродового периода, а также злокачественные новообразования мочевого пузыря, почки и предстательной железы. Статистический анализ проводился с помощью программы Excel 2013 с применением динамических рядов.

Результаты. Полученные результаты анализа заболеваемости за исследуемый период свидетельствуют о снижении заболеваемости болезнями мочеполовой системы взрослого населения РК (рисунки 1 и 2).

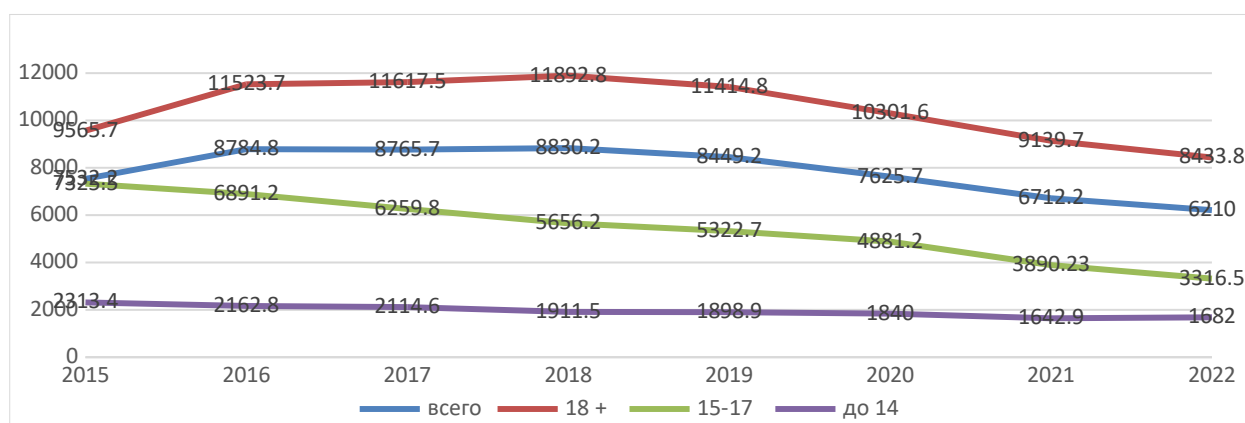


Рисунок 1 - Динамика общей заболеваемости болезнями мочеполовой системы в РК за 2015-2022 гг.

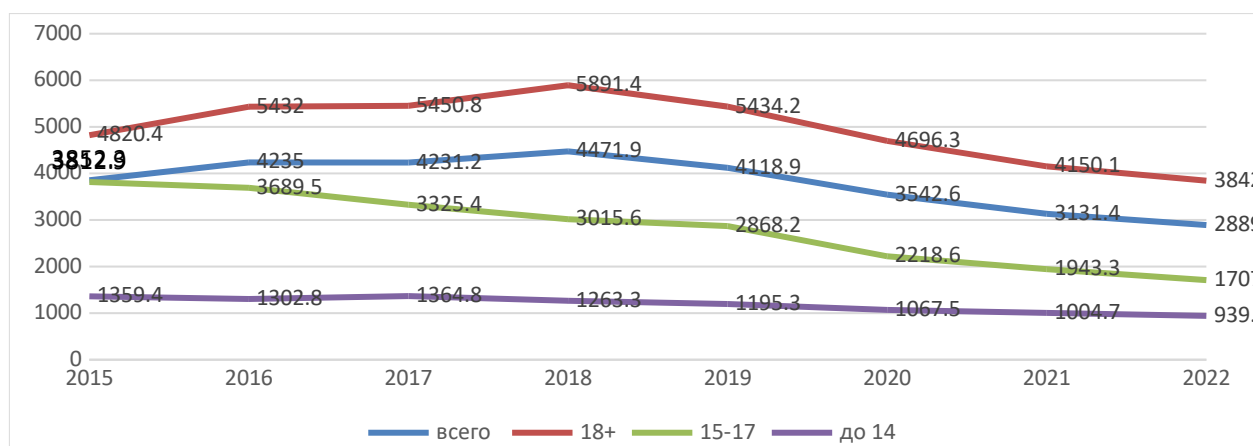


Рисунок 2 - Динамика первичной заболеваемости болезнями мочеполовой системы РК за 2015-2022 гг.

Так, общая заболеваемость болезнями мочеполовой системы взрослого населения снизилась на 12%, что составила 1131,9 случаев на 100 тыс. соответствующего населения (таблица 1), т.е. тенденция к снижению наблюдается с 9565,7 случаев на 100 тыс. соответствующего населения в 2015 году до 8433,80 случаев на 100 тыс. соответствующего населения в 2022 году.

Первичная заболеваемость за этот период снизилась на 20,3% и составила 977,8 случаев на 100 тыс. соответствующего населения, т.е. тенденция к снижению наблюдается с 4820,4 случаев на 100 тыс. соответствующего населения в 2015 году до 3842,6 случаев на 100 тыс. соответствующего населения в 2022 году (таблица 2).

Таблица 1-Динамика общей заболеваемости болезнями мочеполовой системы взрослого населения РК на 100 тыс населения

Годы	Показатели	Абсолютный прирост	Козф роста	Темп роста	Козф прироста	Темп прироста	Среднее значение
2015	9565,7						
2016	11523,7	1958	1,205	120,469	0,205	20,469	$8433,80/9565,7*100=88,17$
2017	11617,5	93,8	1,008	100,814	0,008	0,814	
2018	11892,8	275,3	1,024	102,370	0,024	2,370	$8433,80-9565,7=-1131,9$
2019	11414,8	-478	0,960	95,981	-0,040	-4,019	
2020	10301,60	-1113,2	0,902	90,248	-0,098	-9,752	$-1131,9/9565,7 * 100 = -11,8$
2021	9139,70	-1161,9	0,887	88,721	-0,113	-11,279	
2022	8433,80	-705,9	0,923	92,277	-0,077	-7,723	
	10486,2						

Таблица 2 -Динамика первичной заболеваемости болезнями мочеполовой системы взрослого населения РК на 100 тыс населения

Годы	Показатели	Абсолютный прирост	Козф роста	Темп прироста	Козф прироста	Темп прироста	Среднее значение
2015	4820,4						
2016	5432,0	611,6	1,1	112,7	0,1	12,7	$3842,6/4820,4*100=79,72$
2017	5450,8	18,8	1,0	100,3	0,0	0,3	
2018	5891,4	440,6	1,1	108,1	0,1	8,1	$3842,6-4820,4=-977,8$
2019	5434,2	-457,2	0,9	92,2	-0,1	-7,8	
2020	4696,3	-737,9	0,9	86,4	-0,1	-13,6	$-977,8/4820,4*100=-20,3\%$
2021	4150,1	-546,2	0,9	88,4	-0,1	-11,6	
2022	3842,6	-307,5	0,9	92,6	-0,1	-7,4	
	4964,7						

Следует отметить, что и общая и первичная заболеваемость болезнями мочеполовой системы взрослого населения значительно превышает показатели заболеваемости населения в целом по республике.

При рассмотрении заболеваемости с впервые установленным диагнозом болезнями мочеполовой системы по регионам за 2015-2022 годы установлено, что наиболее высокий уровень заболеваемости встречается в Жамбылской области, а самый низкий – в Атырауской области (рисунок 3).

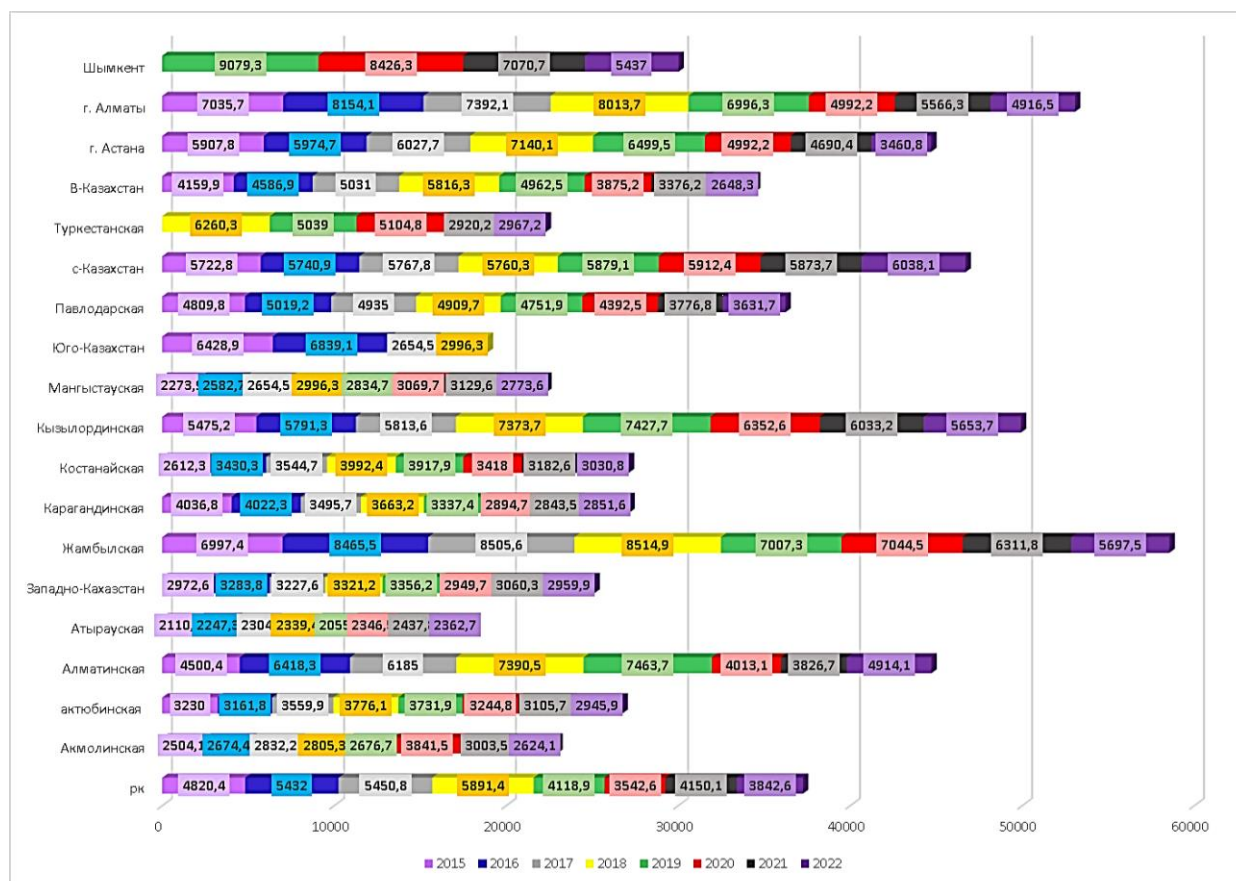


Рисунок 3 - Динамика заболеваемости болезнями мочеполовой системы взрослого населения в целом по регионам за 2015-2022 гг.

В то же время, в 2015 году самые высокие показатели зарегистрированы в городе Алматы (7035,7 на 100 тыс. населения), следом - в Жамбылской области (6997,4 на 100 тыс. населения), затем - в Южно-Казахстанской области (6428,9 на 100 тыс. населения). В 2016-2018 годы лидируют Жамбылская область, г. Алматы и Алматинская область, в 2019-2021 годы - в г. Шымкент, Жамбылской и Кызылординской областях, в 2022 году - в Жамбылской, Кызылординской областях и в г. Шымкент. Показатели заболеваемости большинства регионов в 2 и более раз превышают среднереспубликанское значение.

Таким образом, в большинстве случаев ведущие места по заболеваемости болезнями мочеполовой системы взрослого населения РК заняли южные регионы, тогда как самые низкие показатели, близкие к среднереспубликанским, продемонстрировали западные регионы Казахстана.

Учитывая, что к мочеполовой системе относятся и мочевыделительные и репродуктивные органы, которые тесно между собой связаны, анализ динамики и структуры заболеваемости по нозологиям проведен по заболеваниям, зарегистрированным впервые в жизни, которые представлены в статистических сборниках «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельности организации здравоохранения» и «Показатели онкологической службы Республики Казахстан» и за периоды 2017-2022 годы, так как до 2018 года отмечается постоянный рост их общей и первичной заболеваемости с дальнейшим постепенным снижением. Заболевания мочевыделительной системы представлены тремя основными группами - гломерулярные болезни, тубулоинтерстициальные болезни почек, камни почки и мочеточника; заболевания репродуктивных органов - сальпингит, офорит, эрозия и эктропион шейки матки, осложнения беременности, родов и послеродового периода; злокачественные новообразования - рак предстательной железы, почки и мочевого пузыря.

В результате анализа структуры нозологии мочевыделительной системы установлено, что первое место занимают тубулоинтерстициальные болезни почек со средним значением 809,9 случаев, за ним следуют камни почки и мочеточника со средним значением 60,1 случаев и гломерулярные болезни со средним значением 10,7 случаев на 100 тыс. соответствующего населения (рисунок 4). При этом заболеваемость тубулоинтерстициальными болезнями почек (средний показатель - 780,46 случаев на 100 тыс. взрослого населения) в 13 раз превышает заболеваемость камней почки и мочеточника (средний показатель - 60,15 случаев на 100 тыс. взрослого населения) и в 81,7 раз - заболеваемость гломерулярными болезнями (средний показатель 9,55 случаев на 100 тыс. взрослого населения). В динамике также просматривается стабильное снижение, но с 2017 года.

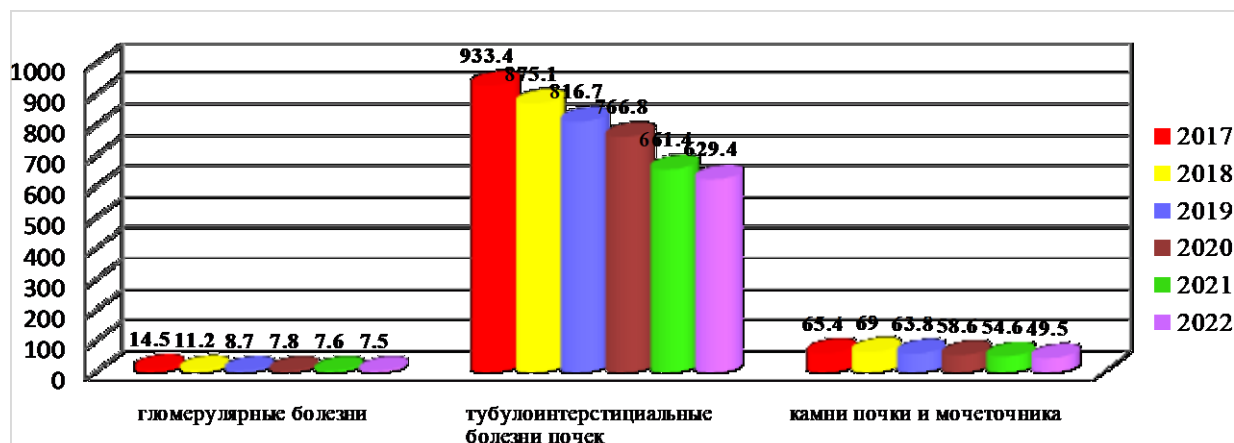


Рисунок 4 - Динамика основных групп нозологии мочевыделительной системы РК за 2017-2022 годы (на 100 тыс. соответствующего населения)

Анализ структуры основных нозологии репродуктивной системы женщин, представленных в статистическом сборнике, показывает, что осложнения беременности, родов и послеродового периода (среднее значение - 4354,7 случаев на 100 тыс. соответствующего населения) приблизительно в 10 раз превышает сальпингит, офорит (среднее значение- 443,7667 случаев на 100 тыс. соответствующего населения) и в 9 раз - эрозию и эктропион шейки матки (среднее значение- 443,7667 случаев на 100 тыс. соответствующего населения). В динамике можно увидеть стабильное снижение сальпингита, офорита, эрозии и эктропиона шейки матки с 2017 года и осложнения беременности, родов и послеродового периода с 2018 года с резким снижением в 2 раза в 2020 году (рисунок 5).

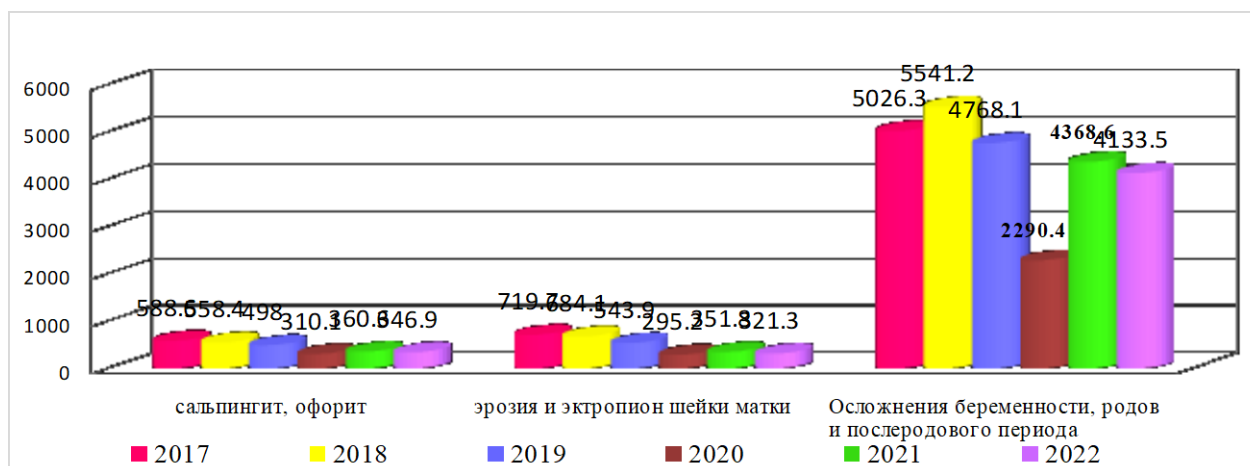


Рисунок 5 - Динамика основных нозологии репродуктивной системы женщин в РК за 2017-2022 годы (на 100 тыс. соответствующего населения)

В последнее десятилетие проблема рака стала одной из главных направлений системы здравоохранения. В мире наблюдается неуклонный рост злокачественных новообразований.

Наиболее распространенными злокачественными новообразованиями органов мочеполовой системы являются рак предстательной железы, почки и мочевого пузыря [17]. Анализ проводился по населению в целом, так как не было повозрастных структур онкологических заболеваний.

Результаты анализа заболеваемости раком предстательной железы за 2017-2022 годы показали, что самый высокий показатель рака предстательной железы приходится на 2017 год (8,5 случаев на 100 тыс. населения), когда занимал шестое место среди злокачественных новообразований. До 2020 года отмечается снижение показателей до 5,1, с дальнейшим ростом до 7,5 в 2022 году.

Заболеваемость раком почки в 2017 году находился на десятом месте (6,5 случаев на 100 тыс. населения) и поднялся в 2022 году до 7,4, со сниженными показателями в 2020 и 2021 годах, как и при других заболеваниях.

За 2017-2022 годы рак мочевого пузыря находится в стабильном состоянии (4 случая на 100 тыс населения в 2017 году и 4,1 в 2022 году) со снижением в 2020-2021 годах (рисунок 7).

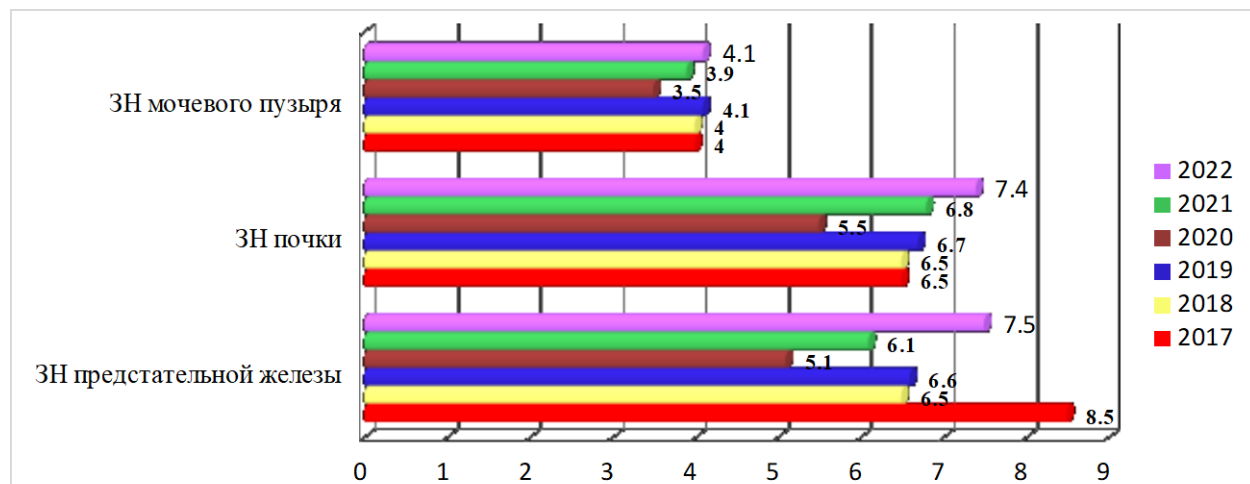


Рисунок 6 - Динамика заболеваемости злокачественных новообразований органов мочеполовой системы в РК за 2017-2022 годы (на 100 тыс. населения)

Обсуждение

Болезни мочеполовой системы в РК в структуре и общей и первичной заболеваемости по классам болезней занимают четвертое ранговое место после болезней органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения, составляя 6,1% в 2022 году. Динамика заболеваемости за 2015-2022 годы показывает тенденцию к снижению заболеваемости и распространенности болезней мочеполовой системы, в том числе и по нозологиям за 6 последних лет.

Интерес вызывает тот факт, что с 2019 года заболеваемость болезнями мочеполовой системы взрослого населения идет на спад, который приходится на период пандемий COVID 19, и после завершения карантина все также стабильно идет к снижению почти по всем болезням мочеполовой системы, кроме злокачественных. Вероятнее всего, это может быть вследствие снижения обращаемости населения к государственным медицинским организациям по причине ограниченного доступа медицинской помощи, по причине привыкания после карантина к самостоятельному лечению, также ростом предпочтения частных медицинских организаций. Не исключается и факт низкой выявляемости заболеваний мочеполовой системы. Ведь, как показывает исследование, значительное снижение заболеваемости болезнями мочеполовой системы как взрослого населения, так и всего населения РК, не снижает заболеваемость злокачественными новообразованиями мочеполовой системы. Назрела необходимость в глубоком анализе деятельности медицинских организаций, оказывающие урологическую помощь на уровне первичной медико-санитарной помощи, разработать мероприятия по совершенствованию организации урологической помощи на первичном уровне.

Результаты анализа показали наибольшую распространенность заболеваний среди людей трудоспособного возраста и, в основном, в южных регионах страны, а значит исследования в области урологии следует начинать с взрослого населения и выяснить причину территориальности заболеваний.

Установлено значительное преобладание в нозологии болезней мочеполовой системы тубулоинтерстициальных болезней почек за весь исследуемый период, что требует пристального внимания со стороны урологической службы. Тубулоинтерстициальные болезни почек развиваются в ответ на воздействие экзо- и эндогенных факторов и проявляющееся воспалительными изменениями тубулоинтерстициальной ткани почек. Многочисленные научные исследования доказывают, что тубулоинтерстициальное поражение почек определяет тяжесть течения хронического повреждения почки с неуклонным снижением способности к выполнению возложенных на нее функций, то есть прогрессирование болезни с формированием хронической болезни почек [18]. Поэтому необходимо глубокое изучение причины роста данной патологии, организации раннего выявления и своевременного лечения.

В ходе исследования было установлено, что нозологии, включенные в статистические сборники, не раскрывают истинной картины заболеваний мочеполовой системы, тем более, некоторые заболевания входят в статистику других болезней. Анализ заболеваемости, как известно, является одним из критериев оценки качества и доступности оказываемой медицинской помощи, поэтому для получения наиболее правдоподобного результата целесообразно будет включить дополнительные нозологии, которые характеризуются ростом в мировой статистике, такие как острая и хроническая почечная недостаточность, доброкачественная гиперплазия предстательной железы в статистический сборник «Здоровье населения РК и деятельности организации здравоохранения» и основные возрастные категории в «Показатели онкологической службы РК».

Выводы:

В структуре общей заболеваемости болезни мочеполовой системы взрослого населения Республики Казахстан за анализируемый период с 2019 по 2022 годы показывает тенденцию к стабильному снижению на 12% и первичной заболеваемости - на 20,3%, что показывает низкую обращаемость населения или низкую выявляемость; Рост заболеваемости болезнями мочеполовой системы регистрируется, в основном, в южных регионах страны, низкие показатели - в западных регионах;

Выявлены наиболее высокие показатели тубулоинтерстициальных болезней почек, который в 13 раз превышает показатели мочекаменной болезни, что требует более глубокого изучения причины роста данной патологии, организации раннего выявления и своевременного лечения;

Стабильное снижение заболеваемости болезнями мочеполовой системы при росте злокачественных новообразований этих органов свидетельствует о неэффективности организации медицинской помощи на уровне первичной медико-санитарной помощи.

Анализ заболеваемости как один из критериев качества и доступности медицинской помощи требует внесения дополнений в статистический сборник «Здоровье населения РК и деятельности организации здравоохранения» с включением некоторых нозологии болезней мочеполовой системы, являющимися актуальным в мировой статистике здоровья населения и основных возрастных категории в «Показатели онкологической службы РК».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Bruce MA, Griffith DM, Thorpe RJ Jr. Stress and the kidney. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2015;22(1):46-53. doi: 10.1053/j.ackd.2014.06.008.
- 2 Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Сабиров И.С., Юсупов Ф.А. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит: распространенность, факторы риска и диагностика. *Русский медицинский журнал*. 2023;8:31-35.
- 3 Барсегян А.Г. Качество жизни пациентов с заболеваниями органов мочеполовой системы при использовании эндовидеохирургических и миниинвазивных методов лечения //автореферат дис. к.м.н.//Москва: 2020. 98 с.
- 4 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2022 году: стат. сборник/Нурсултан, 2023-340б.
- 5 Искендерова Б.Е., Мусабекова Ж.А., Калиолданова Д.К., Мурсалимова А.Т., Гинаятowa Л.А. Эпидемиологические аспекты болезней мочеполовой системы. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2022. №3. <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-aspekty-bolezney-mochepolovoy-sistemy> (дата обращения: 27.03.2024).
- 6 Батюшин М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(6):938-947. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-06.
- 7 Симонов П.А., Фирсов М.А., Дунц Д.А., Безруков Е.А., Ивлиев С.В. Роль урологической патологии в развитии терминальной почечной недостаточности. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):759-762. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201927.
- 8 Байтиленов Б.С. Болезни органов мочеполовой системы как актуальная проблема здравоохранения (обзор литературы) // Наука, образование и культура. 2017. №9 (24).
- 9 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2015 году: стат. сборник/Нурсултан, 2016-358б.
- 10 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2016 году: стат. сборник/Нурсултан 2017-356б.
- 11 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2018 году: стат. сборник/Нурсултан, 2019-324б.
- 12 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2020 году: стат. сборник/Нурсултан, 2021-324б.
- 13 Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018 год (статистические и аналитические материалы) / под редакцией Д.Р. Қайдарова, Ж.К. Чингисова, О.В. Шатковская, Б.Т. Оңгарбаев, Г.Т. Сейсенбаева, А.Е. Аймагамбетова, А.Ж. Жылқайдарова, И.К. Лаврентьева, М.С. Саги – Алматы, 2019. – 214 б.
- 14 Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2020 год (статистические и аналитические материалы) / под редакцией Қайдарова Д.Р., Душимова З.Д., Шатковская О.В., Оңгарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т., Аймагамбетова А.Е., Жылқайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. – Алматы: «ҚазОжРҒЗИ» АҚ, 2021. – 366 б.
- 15 Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2021 год (статистические и аналитические материалы) / Д.Р. Қайдарова, О.В. Шатковская, Б.Т. Оңгарбаев, Г.Т. Сейсенбаева, А.Е. Аймагамбетова, А.Ж. Жылқайдарова, И.К. Лаврентьева, М.С. Саги – Алматы, 2022. – 384 б.
- 16 Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2022 год (статистические и аналитические материалы) / Д.Р. Қайдаровой / О.В. Шатковская, Б.Т. Оңгарбаев, Г.Т. Сейсенбаева, А.Е. Аймагамбетова, А.Ж. Жылқайдарова, И.К. Лаврентьева, М.С. Саги – Алматы, 2023. – 430 б.
- 17 Борисов П.С., Орлова Р.В., Топузов Э.Э. Особенности биологии опухолей мочеполовой системы. *Практическая онкология*. 2019;20 (2):85-97.
- 18 Зорин И.В., Вялова А.А., Плотникова С.В., Чеснокова С.А., Гунькова Е.В., Куценко Л.В., Устинова О.О., Гайкова Л.А. Тубулоинтерстициальные болезни почек в структуре хронической болезни почек у детей Оренбургской области. *Лечащий врач*. 2018. № 1.С. 56-58.

REFERENCES

- 1 Bruce MA, Griffith DM, Thorpe RJ Jr. Stress and the kidney. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2015;22(1):46-53. doi: 10.1053/j.ackd.2014.06.008.
- 2 Murkamilov I.T., Fomin V.V., Sabirov I.S., Jusupov F.A. Hronicheskij tubulointersticijal'nyj nefrit: rasprostranennost', faktory riska i diagnostika. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2023;8:31-35.
- 3 Barsegjan A.G. Kachestvo zhizni pacientov s zabolevanijami organov mochepolovoj sistemy pri ispol'zovanii jendovideohirurgicheskix i miniinvazivnyh metodov lechenija //avtoreferat dis. k.m.n.//Moskva: 2020. 98 s.
- 4 Zdorov'e naselenija Respubliki Kazahstan i dejatel'nost' organizacij zdrazvoohranenija v 2022 godu: stat. sbornik/Nursultan, 2023-340b.
- 5 Iskenderova B.E., Musabekova Zh.A., Kalioldanova D.K., Mursalimova A.T., Ginajatova L.A. Jepidemiologicheskie aspekty boleznej mochepolovoj sistemy. *Medicina. Sociologija. Filosofija. Prikladnye issledovanija*. 2022. №3.

- <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-aspekty-bolezney-mochepolovoy-sistemy> (data obrashheniya: 27.03.2024).
- 6 Batjushin M.M. Hronicheskaja bolezni' pochek: sovremennoe sostojanie problemy. Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii. 2020;16(6):938-947. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-06.
 - 7 Simonov P.A., Firsov M.A., Dunc D.A., Bezrukov E.A., Ivliev S.V. Rol' urologicheskoy patologii v razvitii terminal'noj pochechnoj nedostatochnosti. Consilium Medicum. 2022;24(10):759-762. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201927.
 - 8 Bajtilenov B.S. Bolezni organov mocheopolovoy sistemy kak aktual'naja problema zdravooxranenija (obzor literatury) // Nauka, obrazovanie i kul'tura. 2017. №9 (24).
 - 9 Zdorov'e naselenija Respubliki Kazahstan i dejatel'nost' organizacij zdravooxranenija v 2015 godu: stat. sbornik/Nursultan, 2016-358b.
 - 10 Zdorov'e naselenija Respubliki Kazahstan i dejatel'nost' organizacij zdravooxranenija v 2016 godu: stat. sbornik/Nursultan 2017-356b.
 - 11 Zdorov'e naselenija Respubliki Kazahstan i dejatel'nost' organizacij zdravooxranenija v 2018 godu: stat. sbornik/Nursultan, 2019-324b.
 - 12 Zdorov'e naselenija Respubliki Kazahstan i dejatel'nost' organizacij zdravooxranenija v 2020 godu: stat. sbornik/Nursultan, 2021-324b.
 - 13 Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazahstan za 2018 god (statisticheskie i analiticheskie materialy) / pod redakciej D.R. Kajdarova, Zh.K. Chingisova, O.V. Shatkovskaja, B.T. Ongarbaev, G.T. Sejsenbaeva, A.E. Azhmagambetova, A.Zh. Zhylkajdarova, I.K. Lavrent'eva, M.S. Sagi – Almaty, 2019. – 214 b.
 - 14 Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazahstan za 2020 god (statisticheskie i analiticheskie materialy) / pod redakciej Kajdarova D.R., Dushimova Z.D., Shatkovskaja O.V., Ongarbaev B.T., Sejsenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylkajdarova A.Zh., Lavrent'eva I.K., Sagi M.S. – Almaty: «KazOzhRFZI» AQ, 2021. – 366 b.
 - 15 Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazahstan za 2021 god (statisticheskie i analiticheskie materialy) / D.R. Kajdarova, O.V. Shatkovskaja, B.T. Ongarbaev, G.T. Sejsenbaeva, A.E. Azhmagambetova, A.Zh. Zhylkajdarova, I.K. Lavrent'eva, M.S. Sagi – Almaty, 2022. – 384 b.
 - 16 Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazahstan za 2022 god (statisticheskie i analiticheskie materialy) / D.R. Kajdarova / O.V. Shatkovskaja, B.T. Ongarbaev, G.T. Sejsenbaeva, A.E. Azhmagambetova, A.Zh. Zhylkajdarova, I.K. Lavrent'eva, M.S. Sagi – Almaty, 2023. – 430 b.
 - 17 Borisov P.S., Orlova R.V., Topuzov Je.Je. Osobennosti biologii opuholej mocheopolovoy sistemy. Prakticheskaja onkologija. 2019;20 (2):85-97.
 - 18 Zorin I.V., Vjalkova A.A., Plotnikova S.V., Chesnokova S.A., Gun'kova E.V., Kucenko L.V., Ustinova O.O., Gajkova L.A. Tubulointersticijal'nye bolezni pochek v strukture hronicheskoy bolezni pochek u detej Orenburgskoj oblasti. Lechashhij vrach. 2018. № 1.S. 56-58.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Дәрмен Нүргүл Жарылқасынқызы – докторант Запдно-Казакстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, тел: 87053391577, orcid.org/0009-0000-2877-2043, г. Алматы, Казахстан, почта- darmen-nurgul@mail.ru

Алекенова Нургуль Умирбековна – PhD, руководитель ДАР Запдно-Казакстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, orcid.org/0000-0001-5751-1678, г. Актобе, Казахстан, почта - knurgul7@mail.ru

Аимбетова Гульшара Ергазыевна - к.м.н., ассоциированный профессор, профессор кафедры общественного здравоохранения Казахского национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова, orcid.org/0000-0002-9466-6297, г. Алматы, Казахстан, почта- agulshara@mail.ru.

Жакупова Майя Нурдаулетовна - PhD, доцент кафедры общественного здравоохранения Казахского Национального Медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова, orcid.org/ 0000-0002-1529-0018, Алматы, Казахстан; почта- m.zhakupova@mail.ru

Мусина Майра Сақыпкерейқызы – магистр здравоохранения, лектор кафедры общественного здравоохранения Казахского Национального Медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова, orcid.org/0000-0003-1681-1142, Алматы, Казахстан; почта- musina-mayra@mail.ru.

Получена: 27.04.2024/Принята: 24.09.2024/Опубликована online: 29.10.2024

УДК 618.14-006:616-056.8

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.11.46.022](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.11.46.022)

Д.Н. Кусаинова ¹, Г.Е. Аимбетова ², Ф.А. Багиярова ²,
М.А. Рамазанова ², А.Е. Турсынбекова ², Н.Н. Иванченко ², А.Б. Джанбаева ²

¹ Казахский научный-исследовательский институт онкологии и радиологии, г. Алматы, Казахстан

² НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан

СТИГМАТИЗАЦИЯ ЖЕНЩИН С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР)

Резюме. Несмотря на то, что за последние десятилетия уровень выживаемости онкологических пациентов увеличился, существуют определенные факторы, негативно влияющие на качество их жизни. Это обусловлено психологическими проблемами, связанными с неопределенным прогнозом болезни, страхом рецидива, психоэмоциональным состоянием, возможными нарушениями семейных отношений, страхом потери работы, суицидальными мыслями и т.д. Подобные мысли способны формировать стигматизацию, как у самих женщин с онкопатологиями, так и у окружающих их лиц. Это усугубляет психопатологическую симптоматику и снижает качество жизни у онкологических пациентов. Психологическая помощь является важнейшей частью лечения и реабилитации онкологических пациентов и способствует улучшению качества жизни. При этом важнейшей задачей является психологическая поддержка онкологических пациенток как на этапе выявления, так и на всех этапах лечения онкопатологии. Несмотря на успехи данного типа помощи, необходимо продолжать поиск путей оказания эффективной и доступной социально-психологической помощи для данной группы пациенток.

Ключевые слова: стигма, психологическая помощь, онкология, репродуктивная система, дискриминация, женщины.

Д.Н. Кусаинова ¹, Г.Е. Аимбетова ², Ф.А. Багиярова ²,
М.А. Рамазанова ², А.Е. Турсынбекова ², Н.Н. Иванченко ², А.Б. Джанбаева ²

¹ Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, г. Алматы, Қазақстан

² НАО «С.Д. Асфендиярова атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» г. Алматы, Қазақстан

РЕПРОДУКТИВТІ ЖҮЙЕНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ БАР ӘЙЕЛДЕРДІ СТИГМАТИЗАЦИЯЛАУ (ШОЛУ)

Түйін. Онкологиялық науқастардың өмір сүру деңгейі соңғы онжылдықтарда жоғарылағанымен, олардың өмір сүру сапасына теріс әсер ететін белгілі бір факторлар бар. Бұл аурудың белгісіз болжамына, рецидивтен қорқуға, психоэмоционалды жағдайға, отбасылық қатынастардың мүмкін бұзылуына, жұмысынан айырылу қорқынышына, суицидтік ойларға және т. б. байланысты психологиялық проблемаларға байланысты. Бұл психопатологиялық симптоматологияны күшейтеді және онкологиялық науқастардың өмір сүру сапасын төмендетеді. Психологиялық көмек онкологиялық науқастарды емдеу мен оңалтудың маңызды бөлігі болып табылады және өмір сүру сапасын жақсартуға ықпал етеді. Сонымен қатар, онкопатологияны анықтау кезеңінде де, емдеудің барлық кезеңдерінде де онкологиялық науқастарды психологиялық қолдау маңызды міндет болып табылады. Көмектің осы түрінің жетістіктеріне қарамастан, пациенттердің осы тобы үшін тиімді және қолжетімді әлеуметтік-психологиялық көмек көрсету жолдарын іздеуді жалғастыру қажет.

Түйінді сөздер: стигма, психологиялық көмек, онкология, репродуктивті жүйе, кемсітушілік, әйелдер.

Д.Н. Кусаинова ¹, Г.Е. Aimbetova ², Ф.А. Багиярова ²,
М.А. Рамазанова ², А.Е. Tursynbekova ², N.N. Ivanchenko ², А.Б. Джанбаева ²

¹ Kazakh Institute of oncology and radiology, Almaty, Kazakhstan

² Asfendiyarov Kazakh national medical university, Almaty, Kazakhstan

STIGMATIZATION OF THE WOMEN WITH REPRODUCTIVE SYSTEM CANCER ISSUES (REVIEW)

Resume. Although the survival rate of cancer patients has increased over the last decades, certain factors still affect their quality of life. It happens due to psychological problems associated with the uncertain prognosis of the disease, fear of recurrence, psycho-emotional state, possible violations of family relations, fear of job loss, suicidal thoughts, etc. Such a state of mind is capable of forming stigmatization both in women with such pathologies themselves and in those around them. Consequently, psychopathologic symptomatology aggravates. So, it reduces the quality of life in cancer patients. Psychological care is an essential part of treating and rehabilitating cancer patients leading to quality-of-life improvement. At the same time, the most important task is the psychological support of cancer patients both at the stage of detection and at all stages of oncopathology treatment. Overall, it is necessary to continue searching for ways to provide effective and accessible socio-psychological support for this group of patients.

Keywords: stigma, psychological support, oncology, reproductive system, discrimination, women

Введение. Стигматизация представляет собой предвзятое или негативное отношение окружающих по факту наличия у человека того или иного признака [1]. В случае с пациентами, страдающими онкологическими заболеваниями, явления стигматизации связаны с тем, что диагноз «рак» в обществе носит характер фатального заболевания и воспринимается как конец жизни [2].

Такие установки зачастую способствуют стигматизации онкологических пациентов и приводят к позднему обращению, отказу от скрининговых исследований, что серьезно ухудшают прогноз заболевания. Изучение научных

источников позволяет прийти к выводу о широкой распространенности «канцерофобии» в современном обществе, которые приводят к стигмам и дискриминации пациентов с онкопатологиями [3].

Как отмечают многие исследователи, особенности стигматизации онкобольных репродуктивной системы заключаются в следующем:

- восприятие большинством больных диагноза «рак» как конца жизни независимо от стадии болезни;
- боязнь окружающих «заразиться» этой болезнью и негативными переживаниями больных;
- последующей психологической реакцией данных пациентов, которая выражается в таких чувствах, как обида, вина, стыд, одиночество, непонимание, вплоть до бессмысленности жизни.

Причинами подобной реакции со стороны как пациентов, так и окружающих их людей, по данным ученых, является недостаточная осведомленность о этиологии, диагностике, лечении и профилактике онкологических состояний [4, 5].

Материалы и методы. Авторами проводился поиск статей и других научных материалов в базах данных PubMed, Scopus (Elsevier), Web of Science, elibrary.ru (Российский индекс научного цитирования - РИНЦ), Cyberleninka, Cochrane Library. Общее количество статей, найденных по данной теме, составило 65. 24 статьи были включены в данную обзорную статью. 41 источник был исключен из статьи. В 15 статьях присутствовало лишь мнение исследователей об онкологии и стигмах, однако, эмпирические данные отсутствовали. 15 источников раскрыли данную проблему, приведя в качестве методологии проспективные аналитические исследования, однако, влияние на качество жизни женщин с онкологическими заболеваниями не было раскрыто. Отсутствие статистического анализа с определением уровня значимости в 11 исследованиях явилось причиной исключения их из нашей статьи.

Результаты и обсуждение. Один из российских исследователей в своей работе сообщает, что проблема стигматизации и дискриминации особенно актуальна у женщин при раке репродуктивной системы. Стигмы проявляются в сокрытии диагноза, отношении к телесным изменениям, столкновениях с новой идентификацией пациента, степенью контролируемости стигмы со стороны индивида, фрустрацией. Ещё одним фактором, усугубляющим психические страдания, является стигматизация психологической помощи, проявляемая не только пациентами, но и их родственниками. Существует 4 вида стигм при онкопатологиях (рисунок 1) [6].

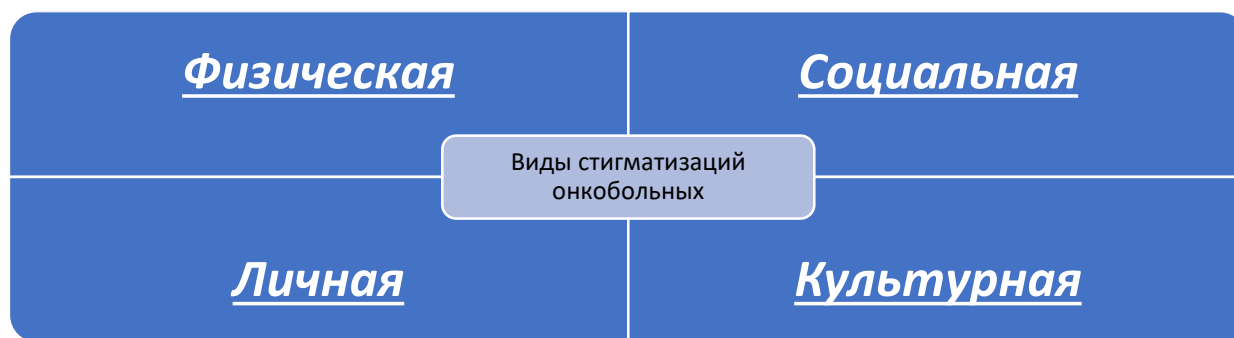


Рисунок 1 - Стигматизация онкобольных

Физическая стигматизация обусловлена выраженным болевым синдромом и другими субъективными жалобами. Например, для облегчения боли часто назначают опиоиды. В одном из исследований изучалась опиоидная стигма и связанное с ней поведение пациентов. Опиоидная стигма была подтверждена у 61% пациентов. Она включала страх зависимости (36%), трудности с получением препаратов (22%), неловкость и стыд (15%). Наиболее распространенной причиной приема опиоидов было облегчение боли (94%) и улучшение сна (25%). 13% пациентов сообщили об употреблении меньшего, а 8% пациентов – об употреблении большего количества опиоидных препаратов, чем рекомендовано. Авторы также предложили пути снижения стигмы, а также безопасного и эффективного использования опиоидов [7].

Радикальное лечение рака репродуктивной системы нередко сопровождается калечащими хирургическими операциями. Физические изменения и психологические последствия после мастэктомии или гистерэктомии влияют на сексуальную жизнь женщины и могут стать причиной стигматизации [8].

Нередко у женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы имеются и коморбидные заболевания. Результаты исследования китайских ученых показали, что почти у 70% выживших женщин с раком молочной железы (РМЖ) было одно или несколько сопутствующих заболеваний. Стигматизация была выше среди выживших в группе с большим числом сопутствующих заболеваний, что позволяет сделать вывод, что наличие данных стигм имеет прямую корреляцию с наличием сопутствующих патологий у женщин с онкопатологиями ($p < 0,05$) [9].

Культурная стигматизация связана с отношением к болезни в обществе, в зависимости от культурных особенностей определенного региона. Например, в исследовании, проведенном в Кении в 2019 году, было отмечено, что самой выраженной установкой был страх смерти, связанный с положительным тестом на наличие вируса папилломы человека (ВПЧ). Это произошло из-за непонимания различий между ВПЧ и раком шейки матки, что стало серьезным препятствием для женщин, решивших пройти скрининг или продолжить лечение. Таким образом, дискриминационное отношение членов общества, в том числе предположения о беспорядочных половых связях, неверности или статусе инфицированного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), стало препятствием для скрининга и лечения пациентов с данной патологией [10].

Данный вид стигматизации также свойственен и для стран с развитой экономикой. Важно отметить, что и в развитых странах одной из самых важных потребностей онкологических пациентов является получение

достоверной информации о заболевании и обучение. Так, мультицентровое поперечное исследование в одном из городов Южной Кореи показало, что уровень неудовлетворенных потребностей корейских женщин с РМЖ был самым высоким в области получения информации и обучения ($p < 0,05$), а также необходимость психологической помощи для преодоления страха рецидива была на высоком уровне. Данные аспекты также способствовали появлению сопутствующих патологий у психологически неудовлетворенных женщин [11].

В Англии, Израиле и США стигматизация рака была выявлена среди определенных этнических групп (коренные англичане, друзья и «китаизированные» американцы, соответственно), что отрицательно влияет на психологическое состояние пациенток, у которых была выявлена онкопатология на этапе скрининга. Сообщалось, что количество обращений за медицинской помощью женщин, подвергшихся стигматизации резко уменьшилось, даже после появления клинической симптоматики [12-14].

Личная стигматизация обусловлена реакцией пациента на негативное отношение социального окружения и характеризуется различными психогенными симптомами (депрессия и тревога), неудовлетворенными биологическими, психосоциальными и духовными потребностями. Депрессивные и деморализованные пациенты подвергаются более высокому риску самоубийства, что было показано в исследовании, проведенном в одной из стран Южной Азии у пациентов с РМЖ. Авторы исследования отмечают, что с увеличением стадии рака увеличивается и риск суицида у данных пациентов (относительный риск = 2,25; $p < 0,01$) [15].

В США заболеваемость и смертность от рака шейки матки гораздо выше среди этнических меньшинств и женщин с низким доходом. Несмотря на доступность первичной и вторичной профилактики, показатели вакцинации и скрининга на вирус папилломы человека низкие, что указывает на наличие нефинансовых барьеров для охвата этой группы населения. В одном из исследований был выявлен недостаток знаний о профилактике рака шейки матки в одном из американских штатов, что вызвало личную стигматизацию, без осуждения со стороны окружающих пациентов людей [16].

Социальная стигматизация представляет собой комплекс негативных отношений со стороны общества, влияющий на социальную адаптацию онкопациента в обществе. Как показала практика российских и китайских ученых онкологов и психоаналитиков, данный вид стигматизаций является самым влиятельным на качество жизни пациента в целом ($p < 0,05$), т.к. по мнению ученых социальное функционирование пациента является сниженным, вплоть до его полного отсутствия [17-19].

Представляет определенный интерес исследование, проведенное в Шанхае с участием 937 женщин с РМЖ, целью которого было изучение взаимосвязи между социальной стигматизацией и соответствующим функционированием пациенток. Результаты показали зависимость социального функционирования от таких факторов, как индекс массы тела, уровень образования и дохода, трудовая занятость. Был сделан вывод об отрицательном влиянии стигматизации на социальное благополучие женщин с РМЖ ($p < 0,05$) [20].

Одним из видов социальной стигматизации является дискриминация пациенток на рабочем месте. Это может также препятствовать трудоустройству онкологических пациентов. Систематический обзор, проведенный в Канаде, был посвящен исследованию влияния стигмы и дискриминации на рабочем месте среди выживших после рака. Авторы пришли к выводу о сохраняющихся до сих пор мифах о заразности и фатальности рака, которые могут создавать неверные представления о возможностях трудоустройства выживших и приводить к личной стигматизации. Дискриминация на рабочем месте, по мнению ряда авторов, может включать дискриминацию при приеме на работу, перевод на другую работу, потерю работы и ограниченное продвижение по службе. Стратегии по смягчению стигмы и дискриминации на рабочем месте включают обучение населения, юридическую защиту их интересов и антидискриминационную политику в канадских городах и провинциях. Данные меры способствовали улучшению результатов лечения онкопатологии среди женщин [21].

В исследовании, проведенном в России, представлена проблема потребности больных и их близких родственников в психологической помощи. Полученные данные свидетельствуют о необходимости информационно - просветительской работы по борьбе с психостигматизирующими установками, а также работы по удовлетворению существующей потребности в психологической помощи путем создания полноценной онкопсихологической службы. После ее создания качество жизни пациенток с онкопатологиями увеличилось путем уменьшения стигматизации ($p < 0,05$) [22].

Необходимость психологических вмешательств для женщин с РМЖ обоснована и в мета-анализе, проведенном в Омане. Авторы показали, что психологические и образовательные вмешательства эффективно снимают тревожные и депрессивные симптомы у женщин с РМЖ после лечения [23].

Результаты следующего мета-анализа исследований по оказанию психологической помощи женщинам с РМЖ позволили обнаружить статистически значимые эффекты психосоциальных вмешательств (95% доверительный интервал (95% доверительный интервал = -0,30; -0,08) [24].

Заключение. Стигматизация женщин со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы является распространенным явлением как в странах с низким и средним доходом, так и в развитых странах. Стигма является препятствием для скрининга, ранней диагностики, лечения и обращения за медицинской помощью женщин с симптомами онкологического заболевания. Нередко стигматизация рака приводит к дискриминации больных и значительно снижает их качество жизни. Причиной стигм зачастую является недостаточная осведомленность о причинах, лечении и профилактике рака среди населения. Борьба со стигматизацией путем проведения консультативной психологической помощи и обучения населения может значительно улучшить качество жизни женщин с онкологическими заболеваниями. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования стигм в отношении онкологических патологий для разработки мер по улучшению доступа к информации, скринингу, лечению и подъему качества жизни среди данной группы пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Положий БС, Руженкова ВВ. Стигматизация и самостигматизация больных шизофренией и шизоактивным расстройством с суицидальным поведением. *Научные ведомости, Серия Медицина. Фармация*, 2021; 4(201): 49-56.

- 2 Яровая ЕГ. К проблеме психолого-социального сопровождения онкологических больных. *Консультативная психология и психотерапия*, 2014;1:178-195
- 3 Чулкова ВА, Пестерева ЕВ. Социально-психологические аспекты онкологических заболеваний в современном обществе. *Социальная психология и общество*, 2015;6(1):117-126
- 4 Solikhah S, Matahari R, Utami FP, Handayani L, Marwati TA. Breast cancer stigma among Indonesian women: a case study of breast cancer patients. *BMC Womens Health*, 2020;20(1):116. doi: 10.1186/s12905-020-00983-x.
- 5 Nyblade L, Stockton M, Travasso S, Krishnan S. A qualitative exploration of cervical and breast cancer stigma in Karnataka, India. *BMC Womens Health*, 2017;17(1):58. doi: 10.1186/s12905-017-0407-x.
- 6 Дренева АА. Стигматизирующие и негативные установки в области онкологии в России: распространённость, информационные аспекты, психологическая помощь. Результаты социологического исследования. *Социология медицины*, 2022;21(1):37-48.
- 7 Bulls HW, Hoogland AI, Craig D, Paice J, Chang YD, Oberoi-Jassal R, et al. Cancer and Opioids: Patient Experiences With Stigma (COPEs)-A Pilot Study. *J Pain Symptom Manage*, 2019;57(4):816-819. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2019.01.013.
- 8 Zhang Y, Zhao J, Jiang N, Wang T, Cao H, Wang Q, et al. Effects of Stigma on the Relationship Between Perceived Social Support and Sexual Satisfaction Among Breast Cancer Survivors. *J Sex Med*, 2022;19(6):1002-1011. doi: 10.1016/j.jsxm.2022.03.617.
- 9 Zhang Y, Zhao J, Jiang N, Liu Y, Wang T, Yu X, et al. The association between comorbidities and stigma among breast cancer survivors. *Sci Rep*, 2022;12(1):13682. doi: 10.1038/s41598-022-15460-8.
- 10 Ginjupalli R, Mundaden R, Choi Y, Herfel E, Oketch SY, Watt MH et al. Developing a framework to describe stigma related to cervical cancer and HPV in western Kenya. *BMC Womens Health*, 2022;22(1):39. doi: 10.1186/s12905-022-01619-y.
- 11 Chae BJ, Lee J, Lee SK, Shin HJ, Jung SY, Lee JW, et al. Unmet needs and related factors of Korean breast cancer survivors: a multicenter, cross-sectional study. *BMC Cancer*, 2019;19(1):839. doi: 10.1186/s12885-019-6064-8.
- 12 Vrinten C, Gallagher A, Waller J, Marlow LAV. Cancer stigma and cancer screening attendance: a population-based survey in England. *BMC Cancer*, 2019;19:566. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5787-x>
- 13 Gershfeld-Litvin A, Halabi S, Bellizzi KM. Stigma related to breast cancer among women and men: The case of the Druze minority in Israel. *J Health Psychol*, 2023;2(2):189-199. doi: 10.1177/1359105322115619.
- 14 Tsai W, Lu Q. Ambivalence over emotional expression and intrusive thoughts as moderators of the link between self-stigma and depressive symptoms among Chinese American breast cancer survivors. *J Behav Med*, 2019;42(3):452-460. doi: 10.1007/s10865-018-9996-6.
- 15 Chang TG, Hung CC, Huang PC, Hsu CY, Yen TT. Demoralization and Its Association with Quality of Life, Sleep Quality, Spiritual Interests, and Suicide Risk in Breast Cancer Inpatients: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*, 2022;19(1):12815. doi: 10.3390/ijerph191912815.
- 16 Peterson CE, Dykens JA, Weine SM, Holt HK, Fleurimont J, Hutten CG et al. Assessing the interrelationship between stigma, social influence, and cervical cancer prevention in an urban underserved setting: An exploratory study. *PLoS One*, 2022;17(12):e0278538. doi: 10.1371/journal.pone.0278538.
- 17 Соловьева СЛ. Стигматизация и самостигматизация как фактор превращения личности здорового в личность больного. *Неврологический вестник*, 2017;1:49-56.
- 18 Chu Q, Wong CCY, Chen L, Shin LJ, Chen L, Lu Q. Self-stigma and quality of life among Chinese American breast cancer survivors: A serial multiple mediation model. *Psychooncology*, 2021;30(3):392-399. doi: 10.1002/pon.5590.
- 19 Cui C, Wang L, Wang X. Health-related quality of life and social constraints among Chinese breast cancer patients: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*, 2021;19(1):238. doi: 10.1186/s12955-021-01871-0.
- 20 Jiang N, Zhang YX, Zhao J, Shi HY, Wang T, Jin W, et al. The mediator role of stigma in the association of mindfulness and social engagement among breast cancer survivors in China. *Support Care Cancer*, 2022;30(6):5007-5015. doi: 10.1007/s00520-022-06882-1.
- 21 Stergiou-Kita M, Qie X, Yau HK, Lindsay S. Stigma and work discrimination among cancer survivors: A scoping review and recommendations: Stigmatisation et discrimination au travail des survivants du cancer: Examen de la portée et recommandations. *Can J Occup Ther*, 2017;84(3):178-188. doi: 10.1177/0008417417701229.
- 22 Дренёва АА, Праведников АВ, Чистякова ДН, Гольдман ОЭ, Богдан ИВ. Оценка потребности онкологических пациентов и их близких родственников в психологической помощи. *Журнал сибирского федерального университета. Серия: гуманитарные науки*, 2022;15(9):1249.
- 23 Al-Alawi KS, Al-Azri M, Al-Fahdi A, Chan MF. Effect of Psycho-Educational Intervention to Reduce Anxiety and Depression at Postintervention and Follow-Up in Women with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Oncol Nurs*. 2022;38(6):151315. doi: 10.1016/j.soncn.2022.151315.
- 24 Abrahams HJG, Knoop H, Schreurs M, Aaronson NK, Jacobsen PB, Newton RU, et al. Moderators of the effect of psychosocial interventions on fatigue in women with breast cancer and men with prostate cancer: Individual patient data meta-analyses. *Psychooncology*. 2020;29(11):1772-1785. doi: 10.1002/pon.5522.

REFERENCES

- 1 Polozhij BS, Ruzhenkova VV. Stigmatizaciya i samostigmatizaciya bol'nyh shizofreniej i shizoaktivnym rasstrojstvom s suicidal'nym povedeniem. Nauchnye vedomosti, Seriya Medicina. *Farmaciya*, 2021; 4(201): 49-56.
- 2 Yarovaya EG. K probleme psihologo-social'nogo soprovozhdeniya onkologicheskikh bol'nyh. *Konsul'tativnaya psihologiya i psihoterapiya*, 2014;1:178-195
- 3 Chulkova VA, Pestereva EV. Social'no-psihologicheskie aspekty onkologicheskikh zabolevanij v sovremennom obshchestve. *Social'naya psihologiya i obshchestvo*, 2015;6(1):117-126
- 4 Solikhah S, Matahari R, Utami FP, Handayani L, Marwati TA. Breast cancer stigma among Indonesian women: a case study of breast cancer patients. *BMC Womens Health*, 2020;20(1):116. doi: 10.1186/s12905-020-00983-x.

- 5 Nyblade L, Stockton M, Travasso S, Krishnan S. A qualitative exploration of cervical and breast cancer stigma in Karnataka, India. *BMC Womens Health*, 2017;17(1):58. doi: 10.1186/s12905-017-0407-x.
- 6 Dreneva AA. Stigmatiziruyushchie i negativnye ustanovki v oblasti onkologii v Rossii: rasprostranyonnost', informacionnye aspekty, psihologicheskaya pomoshch'. Rezul'taty sociologicheskogo issledovaniya. *Sociologiya mediciny*, 2022;21(1):37-48.
- 7 Bulls HW, Hoogland AI, Craig D, Paice J, Chang YD, Oberoi-Jassal R, et al. Cancer and Opioids: Patient Experiences With Stigma (COPEs)-A Pilot Study. *J Pain Symptom Manage*, 2019;57(4):816-819. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2019.01.013.
- 8 Zhang Y, Zhao J, Jiang N, Wang T, Cao H, Wang Q, et al. Effects of Stigma on the Relationship Between Perceived Social Support and Sexual Satisfaction Among Breast Cancer Survivors. *J Sex Med*, 2022;19(6):1002-1011. doi: 10.1016/j.jsxm.2022.03.617.
- 9 Zhang Y, Zhao J, Jiang N, Liu Y, Wang T, Yu X, et al. The association between comorbidities and stigma among breast cancer survivors. *Sci Rep*, 2022;12(1):13682. doi: 10.1038/s41598-022-15460-8.
- 10 Ginjupalli R, Mundaden R, Choi Y, Herfel E, Oketch SY, Watt MH et al. Developing a framework to describe stigma related to cervical cancer and HPV in western Kenya. *BMC Womens Health*, 2022;22(1):39. doi: 10.1186/s12905-022-01619-y.
- 11 Chae BJ, Lee J, Lee SK, Shin HJ, Jung SY, Lee JW, et al. Unmet needs and related factors of Korean breast cancer survivors: a multicenter, cross-sectional study. *BMC Cancer*, 2019;19(1):839. doi: 10.1186/s12885-019-6064-8.
- 12 Vrinten C, Gallagher A, Waller J, Marlow LAV. Cancer stigma and cancer screening attendance: a population-based survey in England. *BMC Cancer*, 2019;19:566. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5787-x>
- 13 Gershfeld-Litvin A, Halabi S, Bellizzi KM. Stigma related to breast cancer among women and men: The case of the Druze minority in Israel. *J Health Psychol*, 2023;2(2):189-199. doi: 10.1177/1359105322115619.
- 14 Tsai W, Lu Q. Ambivalence over emotional expression and intrusive thoughts as moderators of the link between self-stigma and depressive symptoms among Chinese American breast cancer survivors. *J Behav Med*, 2019;42(3):452-460. doi: 10.1007/s10865-018-9996-6.
- 15 Chang TG, Hung CC, Huang PC, Hsu CY, Yen TT. Demoralization and Its Association with Quality of Life, Sleep Quality, Spiritual Interests, and Suicide Risk in Breast Cancer Inpatients: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*, 2022;19(19):12815. doi: 10.3390/ijerph191912815.
- 16 Peterson CE, Dykens JA, Weine SM, Holt HK, Fleurimont J, Hutten CG et al. Assessing the interrelationship between stigma, social influence, and cervical cancer prevention in an urban underserved setting: An exploratory study. *PLoS One*, 2022;17(12):e0278538. doi: 10.1371/journal.pone.0278538.
- 17 Soloveva SL. Stigmatizaciya i samostigmatizaciya kak faktor prevrashcheniya lichnosti zdorovogo v lichnost' bol'nogo. *Nevrologicheskij vestnik*, 2017;1:49-56.
- 18 Chu Q, Wong CCY, Chen L, Shin LJ, Chen L, Lu Q. Self-stigma and quality of life among Chinese American breast cancer survivors: A serial multiple mediation model. *Psychooncology*, 2021;30(3):392-399. doi: 10.1002/pon.5590.
- 19 Cui C, Wang L, Wang X. Health-related quality of life and social constraints among Chinese breast cancer patients: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*, 2021;19(1):238. doi: 10.1186/s12955-021-01871-0.
- 20 Jiang N, Zhang YX, Zhao J, Shi HY, Wang T, Jin W, et al. The mediator role of stigma in the association of mindfulness and social engagement among breast cancer survivors in China. *Support Care Cancer*, 2022;30(6):5007-5015. doi: 10.1007/s00520-022-06882-1.
- 21 Stergiou-Kita M, Qie X, Yau HK, Lindsay S. Stigma and work discrimination among cancer survivors: A scoping review and recommendations: Stigmatisation et discrimination au travail des survivants du cancer: Examen de la portée et recommandations. *Can J Occup Ther*, 2017;84(3):178-188. doi: 10.1177/0008417417701229.
- 22 Drenyova AA, Pravednikov AV, Chistyakova DN, Goldman OE, Bogdan IV. Ocenka potrebnosti onkologicheskikh pacientov i ih blizkikh rodstvennikov v psihologicheskoy pomoshchi. *Zhurnal sibirskogo federal'nogo universiteta. Seriya: gumanitarnye nauki*, 2022;15(9):1249.
- 23 Al-Alawi KS, Al-Azri M, Al-Fahdi A, Chan MF. Effect of Psycho-Educational Intervention to Reduce Anxiety and Depression at Postintervention and Follow-Up in Women with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Oncol Nurs*. 2022;38(6):151315. doi: 10.1016/j.soncn.2022.151315.
- 24 Abrahams HJG, Knoop H, Schreurs M, Aaronson NK, Jacobsen PB, Newton RU, et al. Moderators of the effect of psychosocial interventions on fatigue in women with breast cancer and men with prostate cancer: Individual patient data meta-analyses. *Psychooncology*. 2020;29(11):1772-1785. doi: 10.1002/pon.5522.

Вклад авторов. Работа выполнена в рамках докторской диссертации по теме «Онкологические заболевания у женщин: общие эпидемиологические тенденции в мире и в Казахстане». Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Жұмыс «Әйелдердің онкологиялық аурулары: әлемдегі және Қазақстандағы жалпы эпидемиологиялық тенденциялар» тақырыбындағы докторлық диссертация аясында орындалды. Бұл мақаланы жазуға барлық авторлар бірдей атсалысты.

Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру – жүргізілмеді.

Authors' Contributions. The work was carried out as part of a doctoral dissertation on the topic "Oncological diseases in women: general epidemiological trends in the world and in Kazakhstan."

All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding – no funding was provided.

Сведения об авторах:

№	ФИО (полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл.почта
1	Кусаинова Динара Нуртасовна	Руководитель отдела психологической и социальной помощи КазНИИОиР	+77077168887	dinara_k2011@mail.ru https://orcid.org/0000-0002-7123-8927
2	Аимбетова Гульшара Ергазыевна	Профессор кафедры общественного здравоохранения КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова	+77013561128	agulshara@yandex.ru https://orcid.org/0000-0002-9466-6297
3	Багиярова Фатима Арыстановна	Профессор кафедры коммуникативных навыков КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова	+77017600942	bagiyarova@list.ru 0000-0003-0000-1321
4	Рамазанова Маншук Аниязовна	Лектор кафедры общественного здравоохранения КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова		m_ramazanova00@mail.ru 0000-0003-0893-9007
5	Турсынбекова А.Е.	Заведующий кафедрой коммуникативных навыков КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова	+77089301350	dr.tursynbekova@gmail.com https://orcid.org/0000-0002-0248-5174
6	Иванченко Н.Н.	Руководитель отдела магистратуры и PhD докторантуры	+77758823125	nivanchenko@bk.ru https://orcid.org/0000-0002-4378-0049
7	Джанбаева А.Б.	Магистрант 2-го года обучения КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова	+77024557166	abdjanbaeva@mail.ru https://orcid.org/0009-0003-0518-171X

Алынды: 24.04.2024 Қабылданды: 08.10.2024 Онлайн жарияланды: 29.10.2024

ӘОЖ: 615.15:341.92

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.31.55.023](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.31.55.023)

С.Б. Джиенбаламов¹, А.С. Калыкова¹, К.С. Жакипбеков², Ә.А. Кудайберген¹,
Э.Б. Картбаева¹, А.А. Тургумбаева¹, Н.А. Рахымбаев², Н.Е. Конаш²

¹ «Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан

² «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ДӘРІХАНА ҰЙЫМДАРЫНДА КАДРЛЫҚ САЯСАТЫНДАҒЫ КОНФЛИКТ-МЕНЕДЖМЕНТ ТЕНДЕНЦИЯСЫ

Кіріспе. Жанжалды жағдайлар қазіргі заманғы ұйымдардың, соның ішінде дәріхана мекемелерінің ажырамас бөлігі болып табылады, онда олар кадр саясатына айтарлықтай әсер етеді. Жанжалдарды дұрыс шешпеу көбінесе айналымның жоғарылауына, өнімділік пен қаржылық көрсеткіштердің төмендеуіне әкеледі. Бұл сонымен қатар қосымша стрессті тудырады және қызметкерлердің психологиялық және физикалық жағдайына теріс әсер етеді. Фармацевтикалық сектордағы білікті кадрлардың тапшылығы жағдайында жанжалды басқару тенденцияларын зерттеу дәріхана ұйымдарының тұрақтылығын қамтамасыз ету және тиімділігін арттыру үшін маңызды болады.

Әдістері. Қақтығыстардың негізгі факторларын анықтауға, оларды шешудің қолданыстағы стратегияларының тиімділігін бағалауға және шешілмеген қақтығыстардың кадрлар динамикасына әсерін зерттеуге баса назар аударылды.

Нәтижелер. Талдау тиімсіз қақтығыстарды басқару мен дәріхана ұйымдарындағы айналымның артуы арасындағы күшті корреляцияны көрсетті. Негізгі факторлардың қатарында қақтығыстарды басқару саласындағы менеджерлерді жеткіліксіз даярлау және конфликтология принциптерін шектеулі ҚОЛДАНУ бар. Шешілмеген қақтығыстар сонымен қатар қызметкерлердің белсенділігі мен өнімділігінің төмендеуіне әкеледі.

Қорытынды. Қақтығыстарды тиімді басқару дәріхана ұйымдарындағы тұрақты Кадр саясаты үшін өте маңызды. Анықталған үрдістерді есепке алу және нысаналы шараларды енгізу кадр құрамының тұрақтылығын едәуір арттырып, айналымдылықты төмендетіп, Қазақстанның фармацевтикалық компанияларының жалпы табысына ықпал етуі мүмкін.

Түйінді сөздер: кадр саясаты, жанжал-менеджмент, персоналды басқару, дәріхана ұйымдары, фармацевтикалық компаниялар.

С.Б. Джиенбаламов¹, А.С. Калыкова¹, К.С. Жакипбеков², Ә.А. Кудайберген¹,
Э.Б. Картбаева¹, А.А. Тургумбаева¹, Н.А. Рахымбаев², Н.Е. Конаш²

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

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

ТЕНДЕНЦИИ КОНФЛИКТ-МЕНЕДЖМЕНТА В КАДРОВОЙ ПОЛИТИКЕ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Введение. Конфликтные ситуации являются неотъемлемой частью современных организаций, включая аптечные учреждения, где они существенно влияют на кадровую политику. Неправильное разрешение конфликтов часто приводит к увеличению текучести кадров, снижению продуктивности и финансовых показателей. Это также создает дополнительный стресс и негативно отражается на психологическом и физическом состоянии сотрудников. В условиях дефицита квалифицированных кадров в фармацевтическом секторе исследование тенденций конфликт-менеджмента становится ключевым для обеспечения стабильности и повышения эффективности работы аптечных организаций.

Методы. Основное внимание уделялось выявлению основных факторов конфликтов, оценке эффективности существующих стратегий их разрешения и изучению влияния нерешенных конфликтов на динамику кадрового состава.

Результаты. Анализ показал сильную корреляцию между неэффективным управлением конфликтами и увеличением текучести кадров в аптечных организациях. Среди ключевых факторов выделены недостаточная подготовка менеджеров в области управления конфликтами и ограниченное применение принципов конфликтологии. Нерешенные конфликты также приводят к снижению вовлеченности сотрудников и их производительности.

Обсуждение. Результаты подчеркивают необходимость интеграции компетенций по управлению конфликтами в кадровую политику аптечных организаций. Структурированные стратегии разрешения конфликтов позволят устранить основные причины споров, сократить текучесть кадров и улучшить моральный климат в коллективе. В обсуждении представлены рекомендации по формированию устойчивой к конфликтам организационной культуры и повышению удержания сотрудников.

Заключение. Эффективное управление конфликтами является критически важным для устойчивой кадровой политики в аптечных организациях. Учет выявленных тенденций и внедрение целевых мер могут значительно повысить стабильность кадрового состава, снизить текучесть и способствовать общему успеху фармацевтических компаний Казахстана.

Ключевые слова: кадровая политика, конфликт-менеджмент, управление персоналом, аптечные организации, фармацевтические компании.

Jiyenbalanov S.B.¹, Kalykova A.S.¹, Zhakipbekov K.S.², Kudaibergen A.A.¹, Kartbayeva E.B.¹, Turgumbayeva A.A.¹, Rakhymbayev N.A.², Konash N.Ye.²

¹ Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

² Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

TENDENCIES OF CONFLICT MANAGEMENT IN PERSONNEL POLICY OF PHARMACY ORGANIZATIONS OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Introduction. Conflict situations are an integral part of modern organizational environments, particularly in pharmacy organizations, where they can significantly impact HR policies. Poorly resolved conflicts often lead to higher staff turnover, decreased productivity, and reduced financial performance. This creates additional stress and negatively affects the psychological and physical well-being of employees. With the growing shortage of qualified personnel in the pharmaceutical sector, understanding conflict management trends has become crucial for maintaining operational stability and improving HR practices.

Methods. This study employed a mixed-methods approach, including qualitative interviews with pharmacy staff and quantitative analysis of employee turnover data from pharmacy organizations in Kazakhstan. The investigation focused on identifying key conflict triggers, evaluating the effectiveness of existing conflict resolution strategies, and assessing the impact of unresolved conflicts on workforce dynamics.

Results. The findings revealed a strong correlation between ineffective conflict management and increased staff turnover in pharmacy organizations. Specific trends, such as lack of conflict resolution training among managers and limited application of conflictology principles, were identified as contributing factors. The study also highlighted that unresolved conflicts frequently led to decreased employee engagement and productivity.

Discussion. The results underscore the urgent need for integrating conflict management competencies into HR policies in pharmacy organizations. By adopting structured conflict resolution strategies, management can address the root causes of disputes, reduce staff turnover, and improve workplace morale. The discussion also explores best practices for fostering a conflict-resilient organizational culture and enhancing employee retention.

Conclusion. Effective conflict management is critical for the sustainability of HR policies in pharmacy organizations. Addressing the identified trends and implementing targeted interventions can significantly improve staff stability, reduce turnover, and contribute to the overall success of pharmaceutical companies in Kazakhstan.

Keywords: HR policy, conflict management, personnel management, pharmacy organizations, pharmaceutical companies.

Өзектілігі. 2023 жылғы статистикалық мәліметтерге сүйенсек, фармацевтика саласындағы жұмыстан шығу ағымы 15% артқан. Дәріхана ұйымдарындағы жұмыскерлерінің сауалнама нәтижелері бойынша жұмыс берушінің ұсынатын әлеуметтік қолдаулары төмен болуынан 19% кадр жұмыстан кетсе, 21% конфликт ситуациялар салдарынан жұмыстан шыққан [1].

Дәріхана ұйымы қызметкерлері көбінесе кәсіби міндеттерді сапалы орындауға кедергі келтіретін, эмоционалды жағдайды нашарлататын, дәріханаға келушіде де, фармацевтте де стрессті тудыратын жанжалды жағдайларға тап болады. Нәтижесінде дұрыс конфликтологиялық құзыреттілік дағдылары игерілмеген ұйымның жұмыстан шығу ағымын өседі. Кадрлық жоспарлауда конфликт-менеджмент құзыреттіліктері маңызды аспектілердің бірі болып табылады. Конфликт-ситуациялар барлық ұйымдарда кездесуі мүмкін. Бұл ретте конфликт-менеджмент ұғымының принциптерін дұрыс қолдана алу керек. Себебі дұрыс емес ұйымдастыру ұйымның жұмыскерлерінің денсаулығына және әлеуметтік қалпына кері әсерін тигізуі мүмкін. Одан қоса, пациент сатып алған дәрілердің де фармакологиялық белсенділігі азаюы мүмкін. Сәйкесінше, дұрыс басқарылатын конфликт-менеджмент, ұйымның конфликт-ситуацияларын ғана алдын алмай, әлеуетін де жоғарылатады [2, 3].

Жұмыс мақсаты. Дәріхана ұйымдарындағы кадрлық менеджмент саясатындағы конфликтологиялық құзыреттілік тенденциясына шолу жасау.

Материалдар мен әдістер: Отандық және шет елдік жұмыстарға шолу жасау, PubMed, Scopus базасынан ақпарат жинастыру.

Нәтижелерді жинақтау және талдау

Ең алғашқы дәріхана ұйымдарындағы конфликт-менеджмент ұғымын XX-ғасырдың 2-ші жартысында Абрамсон М. еңбектерінде кездестіруге болады. Ол жұмыстарында әлеуметтік конфликт теориясы мен әр түрлі жұмыс топтарына қолдануға бағыттады. Көп жағдайларда конфликт-менеджментте топтық шешім қабылдау мен жауапкершілікті қарастырды. Зерттелген көп еңбектерді қарастыратын болсақ, дәрігер мен медицина қызметкерлері арасында көп, мүмкін болатын жанжалдарды зерттеген. Сонымен қоса медицина қызметкерлері мен пациенттер арасындағы конфликт-жағдайлар да зерттелген [4]. Нарықтық ортада басқарушылық шешімдер мен ақпараттық технологиялардың үнемі өзгеруі және адами құндылықтардың қайта бағалануы фармацевттердің кәсіби құзыреттілігін арттыруға негіз болып табылады. Құзыреттілік – білім, дағды, тәжірибе ұғымдары арқылы анықталатын тұлғаның жеке қабілеті. Дәріханалық ұйымдағы әр қызметкер конфликтологиялық құзыреттілігін жақсы меңгеруі керек. Себебі олар белгілі бір деңгейде тұтынушылардың саны мен ұйымдағы қызметкерлер арасындағы ішкі климатқа (атмосфераға) әсерін тигізеді.

Фармацевтикалық ұйымдағы қарым-қатынасты бірнеше түрге жіктесек болады:

- 1) фармацевттің дәріхана тұтынушысымен қарым-қатынасы;
- 2) фармацевттің медицина қызметкерлерімен қарым-қатынасы;
- 3) фармацевттің ұйымдағы қызметкерлермен қарым-қатынасы.

Оның өзін 2-ге бөліп қарастырамыз:

– Қызметкерлердің өзара қарым-қатынасы;

– Қызметкерлердің бөлім меңгерушісімен, дәріханалық ұйымның әкімшілігімен, техперсоналмен және т.б.).

Әдебиеттерге сүйенсек, конфликтті шешу үшін төмендегі конфликтологиялық құзыреттілік негіздері әрекеттер ұсынылады:

конфликтті жағдайды басқару, өзін-өзі басқарудан басталады;

науқастың жағдайын сезіну; тыныштандыруға тырысу;

кінәнің бір бөлігін өзіңізге алу, шешім ұсыну;

науқасты жағдайдың шешілетініне сендіру;

түсіністікпен қарап, сөзін бөлмей тыңдау;

конфликтті тоқтатып, оны шешуге көмектескені үшін алғыс айту.

«Конфликт» ұғымына анықтама шетелдік зерттеулерде әр түрлі сипатталады. Н.Ф.Вишнякова «Конфликтология» еңбектерінде: «Конфликт термині - шешілмейтін қайшылықтардың пайда болуы, бәсекелестік негізінде қарама-қарсы мүдделердің қақтығысы, эмоционалды қобалжу әсерінен өткір мәселелерге байланысты өзара түсіністіктің болмауы», - деп келтірген [5].

Дафт Р.Л. «Менеджмент» еңбегінде конфликт ол- бір тарап екінші тараптың мақсаттарына немесе ниеттеріне кедергі келтіруге тырысатын дұшпандық әрекеттер деп сипаттаған [6].

Е.В Буртовая жұмыстарында: «Конфликт деп - адамдар арасындағы өзара әрекеттесу сапасы немесе жеке тұлғаның ішкі құрылымының элементтері өз мүдделері мен мақсаттарына қол жеткізу үшін тараптардың қарама-қайшылықтарға баруы [7].

Кесте 1 – Конфликт классификациясы

Классификация	Түрлері
Уақыт параметрлеріне қарай	– қысқа мерзімді – ұзақ мерзімді
Сипатына қарай	– ашық – жасырын – тікелей – созылмалы
Себебіне қарай	– реалистік – реалистік емес – ұйымдастырылған – тұлға аралық
Қатысушылар санына қарай	– тұлғалық – топ аралық – топ және тұлға аралық
Шығуына көздеріне қарай	– құндылықтар конфликті – құрылым конфликті – қызығушылықтар конфликті – қарым-қатынастар конфликті

Соңғы 3 жылдықты қарастыратын болсақ, бірнеше отандық жұмыстардың көбінде дәріхана жұмыскерлерінен немесе дәріханаға келушілер арасынан сауалнамалар алу арқылы конфликт-менеджмент жағдайын, туындаған проблематика жолдары анықталған.

Әдеби шолу барысында конфликт-менеджментке тиісті бірнеше отандық соңғы 3 жылдық еңбектерді қарастырдық. 2-кестеден көріп отырғанымыздай, дәріхана ұйымдарындағы туындайтын конфликт-ситуацияларды зерттеуге арналған бірнеше жұмыс көрсетілген. Жарияланымдардың негізгі тақырыбы дәріхана ұйымдарындағы конфликттердің негізгі себептері мен жиілігін зерттеу болып табылады.

Кесте 2 – Конфликт-менеджмент зерттеулер

Авторлар	Жылы	Респонденттер саны	Респонденттер	Зерттеу мақсаты
Жакипбеков К.С. Бейсенова С.Б.	2022	112 фармацевт 120 дәріхана келушілері [8].	Алматы қаласы дәріхана ұйымдары фармацевттері	Дәріхана ұйымдарындағы конфликт себептері зерттелді

Жакипбеков К.С. Алпысбай М.Ж.	2023	60 фармацевт	Алматы қаласы дәріхана ұйымдары фармацевттері	Фармацевттерде жұмыс барысында туындайтын мәселелері анықталды
----------------------------------	------	--------------	---	--

Кесте 3 – Конфликт-менеджмент шет елдік зерттеулері

Авторлар	Жылы	Зерттеу субъектері	Зерттеу мақсаты
Фун-Рейхерт Ай-Ленг; Гриндрод Келли А; Эдвардс Дэвид Джей; Остин Зубин; Хоул Шерилин К. Д.	2023	Канада дәріхана ұйымдарындағы жұмыскерлер	Дәріхана ұйымдарындағы туындаған конфликттер, Канадалық фармацевтер мен демографиялық факторлары бар кез келген бірлестіктер үшін тәртіптік жазаның себептерін және оның салдарын анықтауға бағытталды. Тәртіптік жаза қолдану туралы істерінен ақпарат алынған.
Файрке Керри К.; Ли Гарднер А.; Джонс Ким М.	2023	Фармацевтикалық факультет студенттері	Конфликт-ситуацияларды басқаруды қалай тиімді түрде оқыту керектігін зерттеу және болашақ мамандарға конфликт-менеджмент ұғымын қалыптастыру болды.
Григорий Пол А. М.; Остин Зубин	2020	Зерттеуге барлығы 41 дәріхана жұмыскерлері (14 фармацевт, 14 технолог және ассистент).	Фармацевтер, білікті мамандар мен ассистенттер арасындағы ішкі кәсіби конфликт-ситуацияларды, дәріханалардағы ахуалды зерттеу.
Натали Кенни-Каульбах, Сара Опи, Вирджиния Кроули, Соня Биттиг, Карен Барбери	2023	Фармацевтикалық факультеті 93 студенті және 29 фармацевт- технолог қатысты.	Топтық жұмыс және конфликт-ситуацияларды басқару: фармация студенттері мен фармацевт-технологтарға арналған кәсіби семинар

Файрке Керри К.; Ли Гарднер А.; Джонс Ким М. еңбектерін қарастыратын болсақ, зерттеушілер конфликттерді басқару жүйесінің үш түрлі аспектісіне назар қойды:

1. Студенттердің конфликт басқаруға беретін құндылығы;
2. Студенттердің конфликттерді басқару қабілетіне деген сенімділігі;
3. Конфликт сценарийлерін қарастыру дағдылары [9, 10].

Григорий Пол А. М.; Остин Зубин «Қоғамдық дәріхана тәжірибесіндегі конфликт» еңбектерінде: фармацевтер, технологтар және ассистенттер тәжірибес негізінде жүргізілген. Зерттеуге барлығы 41 дәріхана жұмыскерлері (14 фармацевт, 14 технолог және 13-ассистент) қатысқан. Қоғамдық дәріханалардағы конфликт-ситуацияларда қатысты 4 негізгі проблемалық критерийлер анықталды:

1. Жауапкершілікті дұрыс түсінбеу
2. Өзін-өзі басқару принциптері
3. Қақтығыстарды басқару стиліндегі айырмашылықтар
3. Жұмыс орнындағы демотивация [12].

М. Ж. Алпысбай. еңбегінде конфликттердің туындау себептерінің бірі және жұмыстан кету себебі- профессионалды стрессті зерттеді. Зерттеу нәтижелерінде фармацевттерде болатын профессионалды стресс: Жұмыс барысы бірқалыпты және көп жылдамдықты талап етуі, жұмыс кезінде мотивация жоқтығынан туындайды. Кейбір жағдайларда орын алған конфликт ситуациялардың әсерінен жұмысқа құлшыныстың болмауы жұмыскерлердің мотивациясын азайтуын да ескере кетсек болады. Егер кадрларды жетістіктері үшін, еңбектері үшін мотивация берсе, профессионалды стресс көрсеткіші төмен болар еді. Сәйкесінше, конфликт-ситуациялар аз болатын еді. Сонымен қоса жұмыс тиімділігіне ықпалы бар ішкі және сыртқы факторларды көрсетті [13].

Ішкі факторлар: кадрлардың ішкі мен сыртқы қабілеттері, қасиеттері, мотивациясы, денсаулығы, әріптестерімен және басшыларымен қарым-қатынасы, құзыреттілік жатады.

Сыртқы факторлар: кадрлардың физикалық еңбек қалыптары, менеджмент стилі және практикасы, лидерлік қасиеттер жатады.

Көрсетілген факторлар кадрлардың тиімділігінің жоғарылауына ықпал етеді. Фармацевттердің жұмыс кезінде пайда болатын қолайсыз климатты болдырмау, сапаны көтеру, тиімділікті жақсарту үшін заманауи ақпарат құралдарын пайдалануға болады.

Жалпы кадрларға конфликтологиялық құзыреттілік негіздерін тиімді қолдану заманауи бағыттарындағы үш жолды анықтадық:

инновациялық-білім беру менеджменті;

инновациялық-кадрлық маркетинг;

инновациялық-технологиялық менеджмент.

Әдеби шолу барысында, қазіргі дәріхана ұйымдарында конфликтологиялық құзыреттілік негіздерін оқыту үшін тиімді негізгі инновациялық құралдарды анықтадық:

Кадрларды оқыту (тренингтер өткізу, семинарлар, лекциялар).

Кадрлар аттестациясы (сұхбаттасу, тесттер алу, 360 градус әдісі).

Кадрларға еркін климат жасау (аутстаффинг, аутсорсинг, лизинг).

Ұйымды цифрландыру жұмыстары (онлайн жұмыстар, вебинар, онлайн кездесулер) [14].

Қорытынды. Фармацевтикалық қызметтегі кадрлық ағымға әсер ететін конфликттерді зерттеу нәтижелеріне шолу жасау арқылы бірнеше маңызды аспектілер анықталды.

– Дәріханалық ұйымдардағы конфликт-менеджмент кейбір тұстары жеткілікті деңгейде еместігін көрсеткен.

– Конфликтология мәселелерінде фармацевтикалық мамандарды теориялық даярлаудың жеткіліксіздігі, кейбір мамандардың жұмыс орнындағы жанжал жағдайлары нәтижесінде дамидын стресстің салдарын тиімді теңестіруге жеткіліксіз дайындығы анықталды. Нәтижесінде, фармацевтикалық қызметкерлердің конфликтологиялық құзыреттілігін қалыптастыру мен үздіксіз дамытудың әдістемелік тәсілдерін әзірлеу қажеттілігін тудырды.

– Жас мамандардағы конфликт жиілігін азайту және профессионалды стресс синдромын алдын алу керектігі туындаған. Негізгі мақсат дәріхана ұйымдарында конфликтологиялық құзыреттілікті қолдану және конфликтті алдын алу жөніндегі міндетті бөлімді қамтитын жаңадан қабылданған қызметкерлерді бейімдеудің үлгілік бағдарламасын әзірлеу қажеттіліктері бар.

Жоғарыда атап өткендей, ұйымдардың заман талабына сай бәсекеге қабілетті және тиімді түрде дамып отыруы тікелей адами ресурстарға байланысты болып келеді.

Шет елдік және отандық әдебиеттерді зерттей отырып дәріхана ұйымдары басшылығы үшін конфликтологиялық құзыреттілік маңызды бөлім екені анықталды. Конфликт-менеджмент дұрыс игерілмесе, кадрлық жоспарлауға кері әсер ететіні байқалды. Жұмыстан шығу көрсеткіші өсуі көбінесе ұйымдағы әлеуметтік-психологиялық ахуалға байланысты болып шықты. Фармацевтикалық ұйымдарда әлеуметтік-психологиялық климатты басқару функцияларын іске асыру, басшылықтан коммуникативтік дағдылар мен адами қатынастар психологиясы саласындағы білімді, ал фармацевтикалық персоналдың өзінен - жоғары мәдениет пен кәсіби құзыреттілікті талап етеді. Дәріханалық ұйымдардағы жұмыстан шығу ағымы, дәріханалық ұйымдардағы конфликт-менеджмент тенденциясы кадрлық менеджмент дамуына тікелей әсер ететіні анықталды.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Текучесть персонала в компаниях за 2023 год. Antal Kazakhstan.kz [Antal-Uzbekistan Результаты-опроса Текучесть-персонала-в-компаниях-за-2023-год.pdf](#) Q

2 Калугина Т. В., Заричная Т. П. Изучение причин конфликтных ситуаций между посетителями и сотрудниками аптечных учреждений // Фундаментальная наука в современной медицине – 2018. – С. 119 – 121.

3 Смирнов А.В., Чернухина Н.Ю. Социологическое изучение конфликтных ситуаций в аптечной организации / Смирнов А.В., Чернухина Н.Ю. // Фармация и фармакология – 2015. - №1. – С.70 – 72.

4 Abramson, M. Collective responsibility in interdisciplinary collaboration: An ethical perspective for social workers / M. Abramson // Social Work in Health Care. – 1984. – Vol.

5 Вишнякова, Н. Ф. Конфликтология / Н.Ф. Вишнякова. – Минск: Изд-во «Университетское», 2000. – 246 с.

6 Дафт, Р. Менеджмент / Р.Дафт. – 6-е изд. – СПб.: Изд-во «Питер», 2006. – 864 с.

7 Буртовая, Е.В. Конфликтология: учебное пособие / Е.В. Буртовая. – М.: Юнити-дана, 2005. – 312 с.

8 Жакипбеков К.С. Бейсенова С.Б. «Алматы қаласы бойынша дәріханалық ұйымдардағы фармацевтикалық қызметкерлерде кездесетін конфликтологиялық жағдайларға талдау жүргізу.» Ақпан №1 (240), 2022, 8-10

9 Ворожцова Е.С., Гурьянова М.Н., Тарасевич В.Н., Новикова Н.В. Конфликт в фармацевтической деятельности // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №3. – С. 89 – 96.

10 Foong-Reichert, A.-L., Grindrod, K.A., Edwards, D.J., Austin, Z., Houle, S.K.D. Pharmacist Disciplinary Action: What Do Pharmacists Get in Trouble for? Healthcare policy = Politiques de sante., 2023, 18(3), 60–71

11 Fierke Kerry K.;Lepp Gardner A.; Jones Kim M Teaching conflict management: An approach to increasing students' value, confidence, and ability. Currents in Pharmacy Teaching and Learning, 15 (3), pp. 252-257.2023

12 Conflict in community pharmacy practice: The experience of pharmacists, technicians and assistants. Canadian Pharmacists Journal, 150 (1), pp. 32-41. 2017

13 Жакипбеков К.С., Алпысбай М.Ж. «Алматы қаласындағы фармацевттердің еңбек жағдайын бағалау» Алматы, Сәуір №2 (240), 2022, 150-153

14 Курмангожаева А. Б. и др. Методы совершенствования управления человеческими ресурсами в фармацевтической отрасли Казахстана // Фармация Казахстана. – 2019. – №. 1. – С. 21-26.

REFERENCES

1 Staff turnover in companies for 2023. Antal Kazakhstan.kz Antal-Uzbekistan_Results of the survey_Staff turnover in companies for 2023.pdf

2 Kalugina T. V., Zarichnaya T. P. Study of the causes of conflict situations between visitors and employees of pharmacy institutions // Fundamental Science in Modern Medicine - 2018. - C. 119 - 121.

3 Smirnov A.V., Chernukhina N.Y. Sociological study of conflict situations in the pharmacy organization./Smirnov A.V., Chernukhina N.Y // Pharmacy and pharmacology - 2015. - №1. - C.70 - 72.

- 4 Abramson, M. Collective responsibility in interdisciplinary collaboration: An ethical perspective for social workers / M. Abramson. Abramson // Social Work in Health Care. - 1984. - Vol.
- 5 Vishnyakova, N. F. Conflictology / N. F. Vishnyakova. - Minsk: Izdvo "Universitetskoe", 2000. - 246 c.
- 6 Daft, R. Management / R. Daft. - 6th ed.- SPb.: Izdvo "Peter", 2006. - 864 c.
- 7 Burtovaya, E.V. Conflictology: textbook / E.V. Burtovaya. - M.: UNITY-DANA, 2005. - 312 c.
- 8 Zhakipbekov K.S. Beisenova S.B. "Almaty kalasy boyynsha darikhanalyk kuyimdardagy pharmaceutikalyk kyzmetkerlerde kezdesetin conflict conflictologiyiy zhagdaylarga taldau zhurgizu." Akpan No. 1 (240), 2022, 8-10
- 9 Vorozhtsova E.S., Guryanova M.N., Tarasevich V.N., Novikova N.V. Conflict in pharmaceutical activity // Bulletin of Smolensk State Medical Academy. - 2018. - T.17, №3. - C. 89 - 96.
- 10 Foong-Reichert, A.-L., Grindrod, K.A., Edwards, D.J., Austin, Z., Houle, S.K.D. Pharmacist Disciplinary Action: What Do Pharmacists Get in Trouble for? Healthcare policy = Politiques de sante., 2023, 18(3), 60-71
- 11 Fierke Kerry K.;Lepp Gardner A.;Jones Kim M Teaching conflict management: An approach to increasing students' value, confidence, and ability. Currents in Pharmacy Teaching and Learning, 15 (3), pp. 252-257.2023
- 12 Conflict in community pharmacy practice: The experience of pharmacists, technicians and assistants. Canadian Pharmacists Journal, 150 (1), pp. 32-41. 2017
- 13 Zhakipbekov K.S., Alpysbay M.J. "Almaty kalasyndagy pharmacetterdiñ eñbek zhagdayyn bagalau "Almaty, Saur №2 (240), 2022, 150-153
- 14 Kurmangozhaeva A. B. et al. Methods of improving human resource management in the pharmaceutical industry of Kazakhstan //Pharmacy of Kazakhstan. - 2019. - №. 1. - C. 21-26

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

Конфликт интересов – не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

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

No conflicts of interest have been declared. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Авторлар туралы мәліметтер:

Джиенбаланов Сырым Бекетович – <https://orcid.org/0000-0002-8481-4831>, PhD докторант, , Іргелі медицина кафедрасы, Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы қ., ҚР. 87076965323. E-mail: Syrymnurtaev98@gmail.com

Калыкова Асем Сериковна –PhD, Іргелі медицина кафедрасы, доцент м.а, Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы қ., ҚР.. E-mail: a.kalykova@gmail.com

Тургумбаева Акнур Аманбековна - PhD, қауымдастырылған профессор, Іргелі медицина кафедрасы, Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы қ., ҚР.. E-mail: turgumbayeva.ahnur@med.kaznu.com

Картбаева Эльмира Бекболовна - PhD, Іргелі медицина кафедрасы, доцент м.а, Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы қ., ҚР.. E-mail: e.kartbayeva@gmail.com

Жакипбеков Кайрат Сапарханович – <https://orcid.org/0000-0003-3179-9460>, PhD, қауымдастырылған профессор, Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасының меңгерушісі, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., +77479224950. E-mail: kairat_phd@mail.ru

Құдайберген Әзиза Асылбекқызы – магистрант, , Іргелі медицина кафедрасы, Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы қ., ҚР. 87073877406. E-mail: azi_2702@mail.ru

Рахымбаев Нұрғали Аманбайұлы - <https://orcid.org/0000-0003-1183-2083>, PhD, Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасының лекторы, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., +77786567826. E-mail: nr_farma@mail.ru

Конаш Нышанбай Ермеқұлы – <https://orcid.org/0000-0002-3609-1464>, PhD докторант, фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасының ассистенті, С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., ҚР. 87754288343. E-mail: nyshank@mail.ru

Алынды: 24.04.2024 Қабылданды: 08.10.2024 Онлайн жарияланды: 29.10.2024

УДК: 61.613;613.06.02;616-001.3

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.29.26.024](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.29.26.024)

А.Б. Бекмагамбетов¹, А.М. Рахметова¹, Ж.Ж. Нұрғалиева², Л.Б. Умбетьярова³,
Г.А. Тусупбекова³, Э.А. Құлмағамбетова¹, Ә.Ш. Тәшенов¹, Г.К. Атанбаева³, Р.Ж. Сейсебаева²
¹Қазақстан Республикасы Еңбек және халықты әлеуметтік қорғау министрлігінің Еңбекті қорғау жөніндегі
республикалық ғылыми-зерттеу институты, Қазақстан, Астана
²С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Қазақстан, Алматы
³Ал-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы

ҚҰРЫЛЫС САЛАСЫНДАҒЫ КӘСІБИ ТӘУЕКЕЛ ҚАУІПІН БАҒАЛАУ ӘДІСТЕРІН ТАЛДАУ: ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ПРАКТИКА

Түйін. Бұл мақалада құрылыс саласындағы кәсіби тәуекел қауіпін бағалау проблемасы, жазатайым оқиғалардың пайда болу себептері және кәсіби сырқаттанушылық бойынша шетелдік ғалымдардың зерттеулерін талдау материалдары қамтылған. Мақалада құрылыстағы өндірістік жарақаттану және кәсіби сырқаттанушылық көрсеткіштері, таңдалған әдістің әртүрлі қасиеттерінің болуын ескере отырып, өндірістік қызметтің ерекшеліктеріне сәйкес келетін және процесс пен нәтижелерді бақылау, қайталанғыштық, тексеру мүмкіндігін қамтамасыз ететін кәсіптік тәуекелдер деңгейін бағалау әдістері талданды. Бұл мақалада өндірістік жарақаттар статистикасы бойынша зерттеу нәтижелері жинақталған. Еңбек және еңбекті қорғау институты жариялаған құрылыс саласының өндірісіндегі статистика деректері бойынша 2020 жылы жарақаттану саны 59,61% жағдайды құрды. Халықаралық тәжірибеде кәсіби тәуекел қауіпін бағалауда қолданылатын әдістер мен бағдарламалардың артықшылықтары мен кемшіліктері қарастырылды.

Түйінді сөздер: кәсіби тәуекел қауіпі, құрылыс саласы, бағалау әдістемелері, зиянды факторлар, өндірістік жарақаттану, кәсіби сырқаттанушылық.

А.Б.Бекмагамбетов¹, А.М.Рахметова¹, Ж.Ж.Нұрғалиева², Л.Б.Умбетьярова³, Г.А.Тусупбекова³,
Э.А.Құлмағамбетова¹, Ә.Ш.Ташенов¹, Г.К.Атанбаева³, Р.Ж.Сейсебаева²

¹Республиканский научно-исследовательский институт по охране труда Министерства труда и социальной защиты населения Республики Казахстан, Казахстан, Астана

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

³Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Казахстан, Алматы

АНАЛИЗ МЕТОДИК ОЦЕНКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ РИСКОВ В СТРОИТЕЛЬНОЙ ОТРАСЛИ: МЕЖДУНАРОДНАЯ ПРАКТИКА

Резюме. Данная статья содержит материалы анализа исследований зарубежных ученых по проблеме оценки профессиональных рисков в строительной отрасли, причины возникновения несчастных случаев и профессиональной заболеваемости. В статье проанализированы показатели производственного травматизма и профессиональной заболеваемости в строительстве, методы оценки уровня профессиональных рисков, учитывающих наличие у выбираемого метода различных свойств, соответствующих особенностям производственной деятельности и обеспечивающие возможность и прослеживания, воспроизводимости, проверки процесса и результатов. В данной статье собраны результаты исследований по статистике производственных травм. По данным статистики на производстве строительной отрасли, опубликованной Институтом труда и охраны труда, количество травматизма в 2020 г. составило 59,61% случаев. Рассмотрены достоинства и недостатки применяемых методик оценки профессиональных рисков и программ в международной практике.

Ключевые слова: профессиональные риски, строительная отрасль, методики оценок, вредные факторы, производственный травматизм, профессиональная заболеваемость.

А.Б.Бекмагамбетов¹, А.М.Рахметова¹, Ж.Ж.Нұрғалиева², Л.Б.Умбетьярова³,
Г.А.Тусупбекова³, Э.А.Құлмағамбетова¹, А.Ш.Ташенов¹, Г.К.Атанбаева³, Р.Ж. Сейсебаева²
¹Rubican Research Institute For Occupational Safety And Health of the RRIOSH MLSPK RK, Kazakhstan, Astana
²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan
³al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

ANALYSIS OF METHODS FOR ASSESSING OCCUPATIONAL RISKS IN THE CONSTRUCTION INDUSTRY: INTERNATIONAL PRACTICE

Abstract. This article contains materials from the analysis of research by foreign scientists on the problem of assessing occupational risks in the construction industry, the causes of accidents and occupational morbidity. The article analyzes the indicators of occupational injuries and occupational morbidity in construction, methods for assessing the level of occupational risks, taking into account the presence of various properties of the selected method corresponding to the characteristics of industrial activity and providing the possibility of tracing, reproducibility, verification of the process and results. This article contains the results of research on occupational injury statistics. According to statistics on the production of the construction industry published by the Institute of Labor and Occupational Safety, the number of injuries in 2020 amounted to 59.61% of cases.

The advantages and disadvantages of the applied methods and programs for assessing occupational risks in international practice were considered.

Key words: occupational risks, construction industry, assessment methods, harmful factors, occupational injuries, occupational morbidity.

Кіріспе. Қазақстан Республикасының 2024-2030 жылдарға арналған Қауіпсіз еңбек тұжырымдамасына сәйкес мемлекеттің ұзақ мерзімді стратегиялық мақсаттарының бірі еңбекті қорғау саласындағы кәсіби тәуекел қауіпін басқару жүйесіне көшу есебінен өндірістегі жазатайым оқиғалардан және кәсіби аурулардан болатын өлім-жітім мен жарақаттану деңгейін қысқарту болып табылады [1].

Қазақстанда қолданыстағы еңбекті қорғауды басқару жүйесі (ЕҚБЖ) еңбекті қорғау, еңбек қауіпсіздігі талаптарын орындау, кәсіптік тәуекелдерді басқару жөніндегі саясатты іске асыру жөніндегі өзара байланысты іс-шаралар кешені болып табылады.

Кәсіби тәуекел қауіпін басқару ЕҚБЖ-нің негізгі элементтерінің бірі ретінде кәсіптік тәуекелдерді сәйкестендіру мен бағалауды, түзету шараларын, кәсіптік тәуекелдерді бақылау мен мониторингті қамтиды [2]. Кәсіби тәуекел қауіптерді бағалаусыз еңбекті қорғауды тиімді басқару мүмкін емес [3]. Тәуекелді бағалау өндірістік қауіптердің әсерінен болатын жарақаттардың немесе аурулардың ықтималдығы мен ауырлығын талдауды қарастырады және жұмыскерлердің өндірістік процестерді жүзеге асыру нәтижесінде зардап шегу ықтималдығын азайтуға мүмкіндік береді [4].

Қабылданған қауіпсіздік шараларының нәтижелілігі және еңбекті қорғау жөніндегі іс-шаралардың жүйелі мониторингі, оларды бақылау және жоспарлау барлық қауіпті оқиғалар, оларды бағалау нәтижелерінің құжаттамасы, ел экономикасы объектілеріндегі өндірістік орта мен еңбекті қорғаудың жай-күйін талдау ескерілетін кәсіптік тәуекелдерді дұрыс бағалау кезінде мүмкін болады [4].

Әлемдік экономиканың қарқынды дамуы жағдайында құрылыс қауіпсіздігі орнықты даму проблемасына айналуға [5]. Құрылыс еңбек қауіпсіздігі саласында жоғары тәуекелге ұшырайтын сала болып табылады және Еңбек министрлігінің статистикасы басқа салаларға қарағанда құрылыс индустриясындағы өндірістегі өлім-жітімнің айтарлықтай жоғары деңгейін көрсетеді [6]. Құрылыстағы өндірістік жарақаттану және кәсіптік сырқаттанушылық көрсеткіштері әлі де жоғары деңгейде [6].

Статистикаға сәйкес әлемде өндірістегі әрбір 6-шы өлім құрылыс жұмыстарын орындау кезінде орын алады. Құрылыс саласы жұмыскерлерінің 40% - дан астамы зиянды және (немесе) қауіпті еңбек жағдайлары бар (3 және 4-сыныпқа жатқызылған) жұмыстармен айналысады, бұл өндірістік жарақаттанудың жоғары деңгейінің және құрылыс кәсіпорындары жұмыскерлерінің кәсіптік сырқаттануының негізгі себептерінің бірі болып табылады [2,7].

Халықаралық еңбек ұйымының мәліметтері бойынша бүкіл әлемде жыл сайын 60 мыңнан астам өлім-жітім тіркелген, мұндай оқиғалардың белгілі бір бөлігі, әсіресе дамушы елдерде және заңсыз мигранттардың еңбегі белсенді қолданылатын елдерде тіркелмегенін түсіну қажет. Сонымен қатар, Франция сияқты дамыған елдерде де кәсіптік аурулардың жалпы санының шамамен 20% құрылыс саласының жұмыскерлерінде диагноз қойылады [7].

Австралияда жүргізілген зерттеулерге сәйкес жұмыс орындарындағы биіктіктен құлау 2015-2019 жылдар аралығында тұрғын үй құрылыстарындағы жарақаттар мен өлім-жітімнің негізгі себептерінің бірі болды және осы кезеңде 49 өлімге әкелді. Биіктіктен құлау АҚШ-тағы құрылыс апаттарының 36,9% құрайды, сонымен қатар Сингапурдың құрылыс индустриясында 2006-2008 жылдар аралығында 40 адамның өліміне себеп болды [8].

Екі жыл ішінде Үндістанның Бангалор қаласында жүргізілген тағы бір зерттеуде биіктіктен құлау құрбандарының көпшілігі (49-дан 36-сы) құрылысшылар екендігі анықталды, 2014-2016 жылдар аралығында құлаудан қайтыс болғандардың 41,1% Бангалордағы зерттеуде құрылыс салу қызметімен байланысты болды. Кейінгі салалық есептер құрылыстағы жарақат деңгейі басқа салалардағы орташа деңгейден екі есе жоғары екенін көрсетеді. Мұндай статистика құрылыс құлау қаупі бар қауіпті сала екенін көрсетеді [8].

Авторлардың талдауы бойынша [9] Сингапурдағы өлім-жітім 2006 жылдан бастап 2012 жылға дейін мынаны құрды: өлім-жітімнің 34% құлаған жазатайым оқиғалардан болды, олардың 51% құрылыс индустриясында болды. Логистикалық регрессияны қолдана отырып, Гонконгтағы құрылыс нысандарындағы 7497 жазатайым оқиға туралы статистика ұсынылған. Аурудың ең жоғары деңгейі 31,4% құрады (2014). Зардап шеккендердің 95,1% (6007) ерлер болса, әйелдер тек 4,1% – 3 (307) құрады. Түркиядағы өндірістегі жазатайым оқиғалардың статистикалық талдауы (2012-2019), қарастырылған 3517 ірі апаттың 51% құрылыс кезінде болғанын көрсетті. Тегеранда 2011-2017 жылдар аралығында Қытайдың құрылыс индустриясындағы құрылыс нысандарында 6355 жазатайым оқиға анықталды 2010-2019 жылдар аралығында 6005 жазатайым оқиға орын алып, барлығы 7275 адам қаза тапты. Мұның бәрі құрылыс қауіпсіздігін басқару және тұрақты даму үшін үлкен қиындықтар туғызады.

Тайваньның құрылыс индустриясындағы өлім-жітім деңгейі соңғы онжылдықтарда айтарлықтай төмендеген жоқ, сонымен қатар Тайваньдағы бұл көрсеткіш жалпы басқа елдерге қарағанда жоғары [10]. АҚШ-тағы еңбек қауіпсіздігі және еңбекті қорғау басқармасы (OSHA) тіркеген құлау жағдайларын талдау [11], құлау өндірістегі өлімге әкелетін жазатайым оқиғалардың ең көп тараған себебі екенін көрсетті құрылыс саласында және өндірістегі барлық жазатайым оқиғалардың шамамен 43,5% себепшісі болды.

Дамыған және дамушы елдерде тіркелген өлім-жітімнің жоғары деңгейі осы саланың тұрақсыздығын растайды. АҚШ-та, барлық қарастырылып отырған салалар арасында тіркелген өлім жарақаттарының барлық үлесінің шамамен 18% құрылыс алаңдарында болған. Хамид және басқалар жүргізген зерттеулерге сәйкес, алты жылдық кезеңде (2009 жылдан 2015 жылға дейін) малайзиялық құрылысшылар арасында өлім-жітім санының шамамен 125% өсуі тіркелді. Шафик пен Рафик (2019) жүргізген тағы бір зерттеуде Гонконгтың құрылыс индустриясы барлық салалар арасында жұмысшылардың өлімінің шамамен 75% айыпталғаны көрсетілген [12].

Еңбек және еңбекті қорғау институты жариялаған ірі өндірістік жазатайым оқиғалар статистикасына сәйкес құлау және сырғанау 2020 жылы құрылыс индустриясындағы өндірістік жазатайым оқиғалардың 59,61% құрды [13]. Ресей экономикасында (Иркутск облысы) құрылыс индустриясы бірінші орындардың бірін алады, статистикаға сәйкес онда аймақтың еңбек ресурстарының шамамен 6% жұмыс істейді. Иркутск облысындағы құрылыс индустриясындағы жарақат алу қаупі Ресейдегі құрылысшылардың жарақат алу қаупімен сәйкес келетіні және өте жоғары деңгейде екендігі анықталды, Ресей мен Иркутск облысында бір жыл ішінде жарақат алу қаупі сәйкесінше 0,022 және 0,016 құрайды, еңбек өтілі (25 жыл) кезінде жарақат алу қаупі және Ресейде – 0,055%, Иркутск облысында – 0,041% [14,15]. Құрылыс индустриясындағы өндірістік жарақаттанудың жоғары деңгейі ішінара көптеген жұмыстардың көптеген машиналарды, тетіктерді, электр құралдарын қолдана отырып, биіктікте және ашық ауада жүргізілуіне байланысты, бұл тәуекелдің жоғары деңгейін тудырады және нәтижесінде жұмысшылардың жарақаттануына әкеледі [15]. Айта

кету керек, құрылыс саласының жұмыскерлері Шу мен дірілдің жоғары деңгейіне, қауіпті химиялық заттарға ұшырайды, бұл кәсіптік аурулардың дамуына әкеледі [16].

Құрылыс саласындағы жарақаттанудың жоғары деңгейін, құрылыстағы еңбек жағдайларының сақталуына бақылау жүргізу мәселелерін, жұмыс орнындағы қауіпті бағалау мен бақылауды, оларға кәсіптік тәуекел деңгейін тағайындау жөніндегі шараларды ескере отырып, тиісті Тараптардың жұмыс орнында тәуекелдерді бағалау мен басқарудың қажетті процестеріне қатысуын қамтамасыз ету өзекті болып қала береді, кәсіптік тәуекелдердің алдын алу басымдыққа ие болады.

Зерттеудің мақсаты – құрылыс саласындағы кәсіптік тәуекелдерді бағалаудың заманауи әдістерін қолданудың халықаралық тәжірибесін талдау және олардың тиімділігін бағалау.

Әдістер. Әдеби шолуда зерттеудің теориялық әдістері ретінде отандық және шетелдік авторлардың ғылыми еңбектерін талдау, қарастырылып отырған тақырып бойынша жалпылау және теориялық ойлар, сондай-ақ құрылыс саласындағы жазатайым оқиғалар мен кәсіптік аурулардың жиілігін талдау қолданылады. Жағдайды жақсарту үшін еңбек қауіпсіздігі мен еңбекті қорғауды қамтамасыз етуге, қызметкерлердің денсаулығын сақтауға, жұмыс орнындағы жарақаттану мен кәсіптік аурулардың санын азайтуға, сондай-ақ құрылыс саласындағы қызметкерлердің жалпы жағдайын жақсартуға бағытталған түрлі әдіснамалық тәсілдер қолданылады.

Нәтижелер. Соңғы онжылдықтарда көптеген ғалымдар құрылыстағы еңбек жағдайларын қорғау мен қауіпсіздікті зерттеді. Еңбек жағдайларының қауіпсіздігі бойынша қолданылатын әдістемелердің халықаралық тәжірибесі талданды. Авторлар [16,17,18,19,20,21,22,23] тұрғын үй жобалары мен құрылыс тәуекелдерін бағалаудың бірқатар әдістерін әзірледі және ұсынды:

- Байес желілік моделі, адам, материалдар, қоршаған орта және басқару көрсеткіштерін қарастыру арқылы ғимараттардың қауіпсіздігінің кросс-тәуекелін бағалау үшін ең тиімді;
- құрылыс жобаларының қауіпсіздік тәуекелдерін бағалау және ерте ескерту механизмін құру үшін ықтимал қауіпсіздік мәселелерін анықтауға бағытталған таратылған Машиналық оқыту алгоритмі;
- қауіпсіздік тәуекелін бағалауға арналған аналитикалық иерархиялар және құрылыс жобаларын жоспарлау және бюджеттеу процестері үшін қауіпсіздік шығындарының моделі;
- қолданыстағы ғимараттарды қайта құру жобаларының құрылыс қауіпсіздігін бағалау үшін белгісіз энтропияны өлшеу, алты қауіп факторын қарастырады;
- құрылысшылардың болжамды тәуекелін бағалау үшін машиналық оқыту;
- ғимараттарды ақпараттық модельдеу (BIM), цифрлық ортада инженерлерге көмек ретінде;
- қауіпсіздік пен сыни әсерлерді талдау, тәуекелдерді бағалаудың дәлдігін арттыру үшін оны Пифагордың анық емес жиынтығымен кеңейтті;
- ірі коммерциялық кешендердегі өрт қаупін бағалау үшін энтропиялық салмаққа отқа төзімділік, түтін, авариялық жарықтандыру және эвакуация сияқты көрсеткіштер кірді;
- қауіпсіз құрылыс тәртібін жақсарту үшін тәуекелдерді бағалау;
- құрылыс индустриясында электр тогының соғуына байланысты өлімге әкелетін жазатайым оқиғаларды талдауға арналған блок-схемалар;
- сындарлы қателіктердің қауіпті мінез-құлыққа әсерін зерттеу үшін когнитивті сенімділік және қателерді талдау.

Алайда, қарастырылған зерттеулер құрылыс алаңдарының қауіпсіздігін тексеру деректерін ескермейтін бағалау әдістерін қолданды. Еңбек жағдайларының қауіпсіздігі бойынша қолданылатын әдістемелердің талданған халықаралық тәжірибесі, оған сәйкес белгілі әдістерді қолдану бойынша бірқатар зерттеушілердің жұмыстары қарастырылады, тек төрт дәстүрлі көрсеткішті қамтиды: адамдар, жабдықтар, қоршаған орта және басқару және табиғи апаттарды тудыратын факторларды ескереді. Тәуекелді ғылыми және кешенді бағалаудың болмауы жобаның қауіпсіздік жағдайын өзгертіп, оны кері әсер етуі мүмкін.

Ғалымдар [15,23,24,25] индекстер жүйесіне құрылыстағы қауіпті мінез-құлық факторларын қамтитын тәуекелдерді бағалаудың дамыған ғылыми және кешенді жүйесін ұсынды. Бұл модель әртүрлі құрылыс алаңдарында қолданылады, бұл кездейсоқ және анық емес талдау үшін кеңейту бұлт теориясын қолдана отырып, кәсіби тәуекелдерді бақылауды және ескертуді жеңілдетеді.

Құрылысшылардың қауіпсіздігін жақсартуды ескере отырып, соңғы жылдары салыстырмалы түрде көп ғалымдар [11,23,25] құрылыс индустриясы жағдайында кәсіптік тәуекелді бағалау әдістерін әзірлеу бойынша зерттеулер жүргізді. Құрылыс қауіпсіздігі тәуекелдерін бағалау саласында әртүрлі құрылыс кәсіптерімен байланысты қауіпсіздікті бағалау жүйесі әзірленді; туннельдер салу кезінде туындайтын тәуекелдерді бағалау моделі, жалпақ бақылау деректеріне негізделген банктік талдау әдісін қолдана отырып, әр түрлі құрылыс алаңдарында; 14 жалпы кәсіп түріне, жазатайым оқиғаларға және жазатайым оқиғалардың себептеріне қатысты әртүрлі кәсіптері бар жобаның әртүрлі кезеңдеріндегі тәуекел деңгейлерін бағалау үшін тәуекелдерді бағалау; құрылыс жобаларының кезеңдеріне қолданылатын міндеттер мен талаптарды бағалау тәсілі; аналитикалық иерархия процесін қолдану арқылы жұмысшылардың қауіпсіздік деңгейін бағалау жүйесі.

Жұмыскерлердің еңбегін қорғауды жақсарту мақсатында Delphi техникасын қолдана отырып, шешім қабылдауды қолдау жүйесі әзірленді. Соуза және басқалар (2015), ресурстарды басқару есебіне негізделген жетілдірілген модель. Өзірленген статистикалық модель, құрылыс жұмыстарына байланысты ықтимал өлім-жітімді анықтауға бағытталған; ядро мен копула тығыздығын бағалауды қолдана отырып, объектілерде болған жазатайым оқиғалардың ықтималдығына немесе салдарына әсер ететін бес деңгейлі қауіпсіздік факторлары [26,27,28,29].

Анықталған қауіпсіздік тәуекелдерін жою үшін стохастикалық модель жасалды, АҚШ-тағы тұрақты құрылыс жобаларына қатысатын жұмыскерлердің қауіпсіздігін бағалау. Сингапурдағы жасыл құрылыс жобаларында туындайтын қауіпсіздік тәуекелдерінің ауқымы есептелді [30,31,32,33,34,35,36,37].

Екі параметрге негізделген жаңа тәуекел матрицасын, атап айтқанда, тиісті жұмыскерлердің жарақаттарының ауырлығын және ағымдағы бақылау деңгейімен пайдалана отырып, жұмыскерлер ұшырайтын тәуекелдермен күресу үшін қауіпсіздікті бағалау жүйесі ұсынылған, құрылыс қызметіне қатысатын әртүрлі кәсіптердегі жұмыскерлер өміріне қауіп төндіретін қауіпсіздік тәуекелдерін бағалау үшін ережеге негізделген бұлыңғыр жүйе. Тәуекелдерді бағалаудың кешенді моделі, жұмыскерлердің қауіпсіздігі үшін тәуекелдерді бағалауға байланысты сәйкестендіру, талдау және бағалаудың кемшіліктерін жеңуге мүмкіндік береді [38].

Үш негізгі параметрге қатысты еңбекті қорғауды бағалаудың әзірленген моделі ұсынылған, жалпы FMEA-да қолданылады (атап айтқанда, ықтималдығы, ауырлығы және анықталуы) сәйкесінше құбыр құрылысына және ғимарат құрылысына қатысатын жұмысшылар үшін, жалпы тәуекел матрицасы тәсілінде бар параметрлерді қолдана отырып, қауіпсіздік тәуекелін бағалау моделі, кәсіби денсаулық пен қауіпсіздік тәуекелдерін бағалаудың кешенді моделі (HONSRAM), ол мүдделі қауіпсіздік мамандарына қауіпсіздік тәуекелдерінің сенімді және нақты түпкілікті жіктелуін қамтамасыз ету үшін соншалықты жан-жақты болуы керек.

Құрылыс индустриясында фирмалардың басым көпшілігі қауіпсіздікті бағалаудың дәстүрлі тәсілін қолданады, ол екі параметрді қарастыруға негізделген, атап айтқанда «ықтималдық» және «ауырлық». Сол сияқты, қалған компаниялар Файн Кинни негізінде тәуекелдерді бағалау әдісін енгізуді жақтайды, оның шеңберінде дәстүрлі бағалау тәсілінде қарастырылатын параметрлерге «әсер ету» параметрі қосылады [25,39].

Халықаралық деңгейде Еуропалық Одақ үшін құрылыс индустриясындағы еңбек қауіпсіздігі және еңбекті қорғау науқаны басталды, нақты жағдайларды, жұмыстарды жүргізудің балама тәсілдерін және заңнамаға сәйкестікті зерттеу арқылы құрылыс жұмыстарын өндірудің қауіпсіз әдістерін қолдануды насихаттады [8,26,40,41,42,43,44,45]. Халықаралық Құрылыс және ағаш өңдеу жұмысшылары Федерациясы жүргізетін Дүниежүзілік «салауатты жұмыс, салауатты даму» бағдарламасы бүкіл әлем бойынша құрылыс өнеркәсібі жұмысшыларының еңбек жағдайларын жақсартуға бағытталған шараларды жүзеге асыру үшін 65 елде 100-ден астам кәсіподақтарды ынтымақтастыққа тартты.

Көптеген елдер құрылыс секторында жазатайым оқиғалардың алдын алу бойынша өздерінің бағдарламаларын қабылдады, мысалы Малайзияда бірнеше жылдар бойы әлеуметтік серіктестер мен еңбек инспекциясы арасындағы тығыз ынтымақтастықта құрылыста еңбекті қорғау бағдарламасы жұмыс істейді. Оған сәйкес ірі көпұлтты кәсіпорындарды – «тәлімгерлерді» шағын және орта компаниялармен біріктірудің инновациялық әдістемесі қолданылады, оның шеңберінде арнайы оқытылған инспекторлар кәсіпорындардың барлық түрлеріне Үйлестірілген сапарлар жүргізеді және нәтижелерді бақылайды. Сарапшылардың бағалауы бойынша, бағдарлама ақпараттандыруды жақсартуға да, осы саладағы жазатайым оқиғалар мен сырқаттанушылықты азайтуға да айтарлықтай әсер етеді.

Екінші жағынан Бразилияда мүлдем басқа стратегия қолданылады, онда ұлттық және аймақтық деңгейде құрылыс индустриясында үшжақты еңбекті қорғау комиссиялары құрылды, оған барлық әлеуметтік серіктестер кіреді және сол арқылы еңбекті қорғау қызметін жоспарлауға үйлестірілген үшжақты көзқарас қамтамасыз етіледі.

Ұлыбританияда интеграцияланған тәсіл бар. Құрылыстағы еңбекті қорғаудың ұлттық бағдарламасы осы саланың барлық қатысушыларының тиімді серіктестігіне және әр түрлі араласулардың жиынтығына негізделген [8,27,46,47,48,49,50].

Халықаралық тәжірибе көрсеткендей, құрылыс секторы еңбекті қорғау мен еңбек жағдайларының қауіпсіздігіне байланысты жарақаттанудың жоғары деңгейімен танымал, сондықтан бұл салада неге көбірек зерттеулер жүргізіліп жатқаны өте орынды болып көрінеді. Құрылыс саласының жұмыс учаскелерінде кәсіптік тәуекелдерді төмендету бойынша тиісті қауіпсіздік шаралары мен алдын алу шараларын қабылдау үшін нысаналы тексерулер арқылы іске асыратын кәсіптік тәуекелдерді төмендету және алдын алу жөніндегі бағдарламаларды және интеграцияланған тәсілдерді қолдануды, құрылыс саласында қауіпсіздік қағидалары нормаларын сақтаудың тиісті талаптарын орындауды, құрылыс өнеркәсібінде ақпараттандыруды арттыруға және стандарттарды арттыруға бағытталған іс-шараларды жүргізуді көздейді.

Осылайша, кәсіптік тәуекелдерді бағалау бойынша талданған әзірленген әдістемелер артықшылықтары мен кемшіліктерін қамтиды, бұл болашақта кәсіби тәуекелдерді бағалауда олардың тиімділігін арттыру мақсатында болашақ зерттеулерде ескерілетін болады. Кәсіби тәуекелдер деңгейін бағалау әдісін таңдағанда, таңдалған әдістің өндірістік қызметтің ерекшеліктеріне сәйкес келетін және бақылау, репродуктивтілік, процесс пен нәтижелерді тексеру мүмкіндігін қамтамасыз ететін әртүрлі қасиеттерінің болуын ескеру ұсынылады. Өндірістік процестер мен жабдықтардың күрделілігін, бағалау объектісінің ерекшеліктерін, сондай-ақ әртүрлі факторларды, соның ішінде ресурстардың қолжетімділігін, деректер мен ақпараттың белгісіздігінің сипаты мен дәрежесін, әдістің күрделілігін, бейімделу мүмкіндігін және қолдану аясын ескеру ұсынылады.

Қорытынды. Халықаралық тәжірибе көрсеткендей, құрылыс секторы еңбекті қорғау мен еңбек жағдайларының қауіпсіздігіне байланысты жарақаттанудың жоғары деңгейімен танымал, сондықтан бұл салада неге көбірек зерттеулер жүргізіліп жатқаны өте орынды болып көрінеді. Құрылыс саласының жұмыс учаскелерінде кәсіптік тәуекелдерді төмендету бойынша тиісті қауіпсіздік шаралары мен профилактика шараларын қабылдау үшін нысаналы тексерулер арқылы іске асыратын кәсіптік тәуекелдерді төмендету және алдын алу жөніндегі бағдарламаларды және интеграцияланған тәсілдерді қолдануды, құрылыс саласында қауіпсіздік қағидалары нормаларын сақтаудың тиісті талаптарын орындауды, ақпараттандыруды арттыруға және құрылыс өнеркәсібінде стандарттарды арттыруға бағытталған іс-шараларды жүргізуді көздейді.

Кәсіптік тәуекелдер деңгейін бағалау әдісін таңдағанда өндірістік қызметтің ерекшеліктеріне сәйкес келетін және процесс пен нәтижелерді бақылау, қайталғыштық және тексеру мүмкіндігін қамтамасыз ететін әртүрлі қасиеттерінің болуын ескеру ұсынылады. Өндірістік процестер мен жабдықтардың күрделілігін, бағалау объектісінің ерекшеліктерін, сондай-ақ әртүрлі факторларды, соның ішінде ресурстардың қолжетімділігін, деректер мен ақпараттың белгісіздігінің сипаты мен дәрежесін, әдістің күрделілігін, бейімделу мүмкіндігін және қолдану аясын ескеру ұсынылады.

Осылайша, осы саладағы айтарлықтай жетістіктерге қарамастан, өнеркәсіптік жарақат өндірістердегі өлім-жітімнің жалпы себебі болып қала береді. Авторлар құрылыстағы кәсіптік тәуекелдерді бағалау, олардың тиімділігін бағалау әдістемелерін қолданудың халықаралық тәжірибесі тұрғысынан құрылыс саласындағы еңбекті қорғау мәселелері бойынша өзекті зерттеулерді талдауға тырысты. Кәсіптік тәуекелдерді бағалау әдістері көптеген әзірленді, олардың ішіндегі ең танымал және жиі қолданылатындары ұсынылды. Кәсіпорындардағы кәсіптік тәуекелдерді бағалауға көп көңіл бөлінетінін ескере отырып, үнемі жаңа әдістер жасалуда. Кәсіптік тәуекелдерді бағалаудың қарастырылған әдістемелері дәстүрлі көрсеткіштерді қамтитын артықшылықтар мен кемшіліктерді қамтиды: адамдар, жабдықтар, қоршаған орта мен басқару және табиғи апаттарды тудыратын факторлар. Сонымен қатар талдау әдеби дереккөздерде құрылыс саласында кәсіптік тәуекелдерді бағалаудың бірыңғай біріздендірілген жүйесі жоқ екенін көрсетті, бұл болашақта олардың тиімділігін арттыру мақсатында болашақ зерттеулерде ескерілетін болады.

Жұмыскердің жарақаттарына, ауруына немесе тіпті өліміне әкелуі мүмкін кәсіби қызметіне байланысты қауіпті азайту мақсатында кәсіптік тәуекелдерді бағалаудың заманауи әдістемелері мен бағдарламалары әзірленуде және функционалды түрде жетілдірілуде, сондықтан жаңа зерттеулердің нәтижелері құрылыстағы еңбекті қорғау саласындағы кәсіптік тәуекелдерді бағалау әдістемелерін қолдану саласындағы көптеген зерттеулер мен әзірлемелерді толықтыратын және жинақтайтын қазіргі жағдайда еңбек қауіпсіздігі саласындағы жаңа бағыттарды әзірлеу кезінде бастапқы дәл болып табылады.

Мақалада тақырып бойынша ғылыми-техникалық бағдарламаны жүзеге асыру барысында алынған ғылыми зерттеулердің нәтижелері берілген. «Еңбек қауіпсіздігі және еңбекті қорғау республикалық ғылыми-зерттеу институтының ғылыми-зерттеу жұмыстарын бағдарламалық-мақсатты қаржыландыру шеңберінде «Жасыл экономикаға» көшу шеңберіндегі (ЖТН BR22182667) «Еңбек жағдайлары және кәсіптік тәуекелдер: жіктеу, санаттар және топтастыру критерийлері» Қазақстан Республикасы Еңбек және халықты әлеуметтік қорғау министрлігі»

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Концепция безопасного труда Республики Казахстан на 2024-2030 годы. Постановление Правительства Республики Казахстан от 28 декабря 2023 года №1182. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2300001182> (на казахском и русском языках) / Konceptsiya bezopasnogo truda Respubliki Kazakhstan na 2024-2030 gody. Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazakhstan ot 28 dekabrya 2023 goda №1182. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2300001182> (na kazahskom i russkom yazykah)
2. Типовое положение о системе управления охраной труда. Приказ Министра труда и социальной защиты населения Республики Казахстан №550 от 31 декабря 2022 года (на казахском и русском языках) / Tipovoe polozhenie o sisteme upravleniya ohranoj truda. Prikaz Ministra truda i social'noj zashchity naseleniya Respubliki Kazakhstan №550 ot 31 dekabrya 2022 goda (na kazahskom i russkom yazykah)
3. Пузырев А.М., Козырева Л.В. Разработка методики оценки профессиональных рисков в строительстве. // Безопасность техногенных и природных систем.-М., 2022,- № 1.- С.9-17. ISSN 2541-9129 <https://doi.org/10.23947/2541-9129-2022-1-9-17> (на русском языке) / Puzyrev A.M., Kozyreva L.V. Razrabotka metodiki ocenki professional'nyh riskov v stroitel'stve. // Bezopasnost' tekhnogennyh i prirodnyh sistem.-M., 2022,- № 1.- S.9-17. ISSN 2541-9129 <https://doi.org/10.23947/2541-9129-2022-1-9-17> (na russkom yazyke)
4. Левашов С.П. Мониторинг и анализ профессиональных рисков в России и зарубежом / Монография.- М., 2013. – 345с. (на русском языке) / Levashov S.P. Monitoring i analiz professional'nyh riskov v Rossii i zarubezhom / Monografiya.- M., 2013. – 345s. (na russkom yazyke)
5. Лубенцов А. В. Синтез иерархической многоуровневой модели параметров для оценки эффективности системы защиты информации в условиях неопределенных данных // Изв. вузов. Электроника. – 2024. – Т. 29. – № 2. – С. 236–248. <https://doi.org/10.24151/1561-5405-2024-29-2-236-248> (на русском языке) / Lubentsov A. V. Synthesis of a hierarchical multilevel parameter model for evaluating the effectiveness of an information security system under conditions of uncertain data. Proc. Univ. Electronics, 2024, vol. 29, no. 2, pp. 236–248. <https://doi.org/10.24151/1561-5405-2024-29-2-236-248> (na russkom yazyke)
6. Современные методы исследования безопасности и физиологической эффективности применения промышленных экзоскелетов / А.М. Гереев, Е.С. Шитова, И.С. Малахова, Е.С. Шупорин, Е.В. Бондарук, А.Р. Ефимов, В.Х. Так // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 3. – С. 148–159. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.18 (на русском языке) / Geregei A.M., Shitova E.S., Malakhova I.S., Shuporin E.S., Bondaruk E.V., Efimov A.R., Takh V.Kh. Up-to-date techniques for examining safety and physiological efficiency of industrial exoskeletons. Health Risk Analysis, 2020, no. 3, pp. 148–159. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.18.eng (na russkom yazyke)
7. Оценка профессиональных рисков в строительстве <https://starkonsalting.ru/ocenka-professionalnyh-riskov-v-stroitelstve/> (на русском языке) / Ocenka professional'nyh riskov v stroitel'stve https://starkonsalting.ru/ocenka-professionalnyh-riskov-v-stroitelstve (na russkom yazyke)
8. Wei Yi J., Jie W., Qingchun K., Juncheng J., Zhixiang X. A method based on the theories of game and extension cloud for risk assessment of construction safety: A case study considering disaster-inducing factors in the construction process // Journal of Building Engineering.-M.,2022.-V.62.-P.105317 DOI:10.1016/j.jobe.2022.105317 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352710222013237> (на английском языке)
9. Ким Х. и др. Автоматизированная идентификация опасной зоны с использованием фактических и оптимальных маршрутов работников. // Автоматика. Конструктор.- М., 2016. - С. 21-32 (на русском языке) / Kim H. i dr. Avtomatizirovannaya identifikaciya opasnoj zony s ispol'zovaniem fakticheskikh i optimal'nyh marshrutov rabotnikov. // Avtomatika. Konstruktor.- M., 2016. - S. 21-32 (na russkom yazyke)
10. Хуанг Х. и др. Факторы успеха в области безопасности строительства: пример из Тайваня Устойчивое развитие // Институт труда, безопасности и гигиены труда Министерства труда. Годовые отчеты об исследованиях. - М., 2020.-533 с. (на русском языке) / Huang H. i dr. Faktory uspekha v oblasti bezopasnosti stroitel'stva: primer iz Tajvanya Ustojchivoe razvitie // Institut truda, bezopasnosti i gigieny truda Ministerstva truda. Godovye otchety ob issledovaniyah. - M., 2020.-533 s. (na russkom yazyke)
11. Min-Yuan Cheng, Quoc-Tuan Vu, Ren-Kwei Teng. Real-time risk assessment of multi-parameter induced fall accidents at construction sites // Automation in Construction.-M.,2024.-V.162.-P.105409 <https://doi.org/10.1016/j.autcon.2024.105409> <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0926580524001456> (на английском языке)
12. Хван С. и др. Носимые медицинские устройства браслетного типа для измерения физических потребностей строителей. // Автоматика. Конструктор.- М., 2017- С.330-340 (на русском языке) / Hvan S. i dr. Nosimye medicinskie ustrojstva brasletnogo tipa dlya izmereniya fizicheskikh potrebnostej stroitelej. // Avtomatika. Konstruktor.- M., 2017- S.330-340 (na russkom yazyke)
13. Тимофеева С.С., Тимофеев С.С., Цветкун Н.В. Условия труда и профессиональные риски в строительных организациях Иркутской области // Вестник ЮУрГУ. Серия «Строительство и архитектура».- М., 2018.- Т. 18 -№ 3. -С. 46–52 DOI: 10.14529/build180307 (на русском языке)

- Timofeeva S.S., Timofeev S.S., Cvetkun N.V. Usloviya truda i professional'nye riski v stroitel'nyh organizatsiyah Irkutskoj oblasti // Vestnik YUUrGU. Seriya «Stroitel'stvo i arhitektura». - M., 2018.- T. 18, -№ 3. -S. 46–52 DOI: 10.14529/build180307 (na russkom yazyke)
14. Қарауш С.А., Герасимова О.О., Ковалев Г.И. К вопросу оценки профессионального риска в строительной отрасли // Вестник ТГАСУ.- М., 2014. - № 3. - С.172-176 (на русском языке)
- Қарауш С.А., Герасимова О.О., Ковалев Г.И. К вопросу оценки профессионального риска в строительной отрасли // Vestnik TGASU.- М., 2014. - № 3. - С.172-176 (na russkom yazyke)
15. Яковлева Т.П., Калинина М.А., Новохатская Э.А. Проблема травматизма в строительстве. // Жилищное строительство. – 2015 – №1-2 – С.63-66 (на русском языке)
- Yakovleva T.P., Kalitina M.A., Novokhatskaya E.A. Problem of Traumatism in Construction. // General issues of construction. – 2015 – №1-2 – С.63-66 (na russkom yazyke)
16. Смирнова О.В., Авдеев К.В., Полянский Н.А. Общие принципы оценки риска при проектировании зданий и сооружений. // Инженерный вестник Дона. – 2023 - №8 – С. 1-12. (на русском языке).
- Smirnova O.V., Avdeev K.V., Polyansky N.A. General principles of risk assessment in the design of buildings and structures. // Engineering Bulletin of the Don. – 2023 - No. 8 – P. 1-12. (na russkom yazyke)
17. Сагиндикова Н.Т., Бекмагамбетов А.Б., Рахметова А.М. Оценка профессиональных рисков в строительной отрасли: международный опыт. // Охрана труда Казахстана. – 2024 - №7 – Электронный журнал (на русском языке)
- Sagindikova N. T., Bekmagambetov A. B., Rakhmetova A. M. Assessment of professional risks in the construction industry: international experience. // Labor protection in Kazakhstan. – 2024 - No. 7 – Electronic magazine (na russkom yazyke)
18. Карас А.Н. и др. Новый подход к оценке рисков: анализ безопасности и критических эффектов (SCEA) и его расширение нечеткими множествами Пифагора. // Наука о безопасности. – М., 2018.- С.173-187 (на русском языке)
- Karas A.N. i dr. Novyy podhod k ocenke riskov: analiz bezopasnosti i kriticheskikh effektiv (SCEA) i ego rasshirenie nechetkimi mnozhestvami Pifagora. // Nauka o bezopasnosti. – M., 2018.- S.173-187 (na russkom yazyke)
19. Гуркан Л.И. и др. Оценка рисков на основе деятельности и оценка затрат на безопасность для проектов строительства жилых зданий. // Наука о безопасности. – М., 2015. - С. 1-12 (на английском языке)
- Gurkan L.I. i dr. Ocenka riskov na osnove deyatel'nosti i ocenka zatrat na bezopasnost' dlya projektov stroitel'stva zhilyh zdaniy. // Nauka o bezopasnosti. – M., 2015. - S. 1-12 (na anglijskom yazyke)
20. Чжан Г.В. и др. Методы количественной оценки риска безопасности эвакуации при обрушении крупной металлоконструкции спортивного зала в результате локализованного пожара. // Наука о безопасности.- М., 2016. - С.234-242 (на английском языке)
- CHzhan G.V. i dr. Metody kolichestvennoj ocenki riska bezopasnosti evakuacii pri obrushenii krupnoj metallokonstrukcii sportivnogo zala v rezul'tate lokalizovannogo pozhara. // Nauka o bezopasnosti.- M., 2016. - S.234-242 (na anglijskom yazyke)
21. Тихонова Г., Чуранова А. Многолетний анализ особенностей учета несчастных случаев на производстве в России // Демографическое обозрение – 2019 - 6(2) – С.142-164 DOI:10.17323/demreview.v6i2.9875 (на русском языке)
- Tikhonova G., Churanova A. Long-term analysis of the features of recording industrial accidents in Russia // Demographic Review - 2019 - 6(2) - P.142-164 DOI:10.17323/demreview.v6i2.9875 (na russkom yazyke)
22. Ляо и др. Механизм того, как неудачи проектирования вызывают небезопасное поведение: метод когнитивной надежности и анализа ошибок (CREAM), // Процедура англ. – М., 2016. - С. 715-722 (на русском языке)
- Lyao i dr. Mekhanizm togo, kak neudachi proektirovaniya vyzyvayut nebezopasnoe povedenie: metod kognitivnoj nadezhnosti i analiza oshibok (CREAM), // Procediya angl. – M., 2016. - S. 715-722 (na russkom yazyke)
23. Ким Н.Э. Ким Моделирование многофакторной зависимости с заданными маргинальными значениями и структурированной связью при оценке рисков крупномасштабных проектов. // Евро. Дж. Опер. Рез. – М., 2022.- С.17-22 (на русском языке)
- Kim N.E. Kim Modelirovanie mnogofaktornoj zavisimosti s zadannymi marginal'nyimi znacheniyami i strukturirovannoy svyaz'yu pri ocenke riskov krupnomasshtabnyh projektov. // Evro. Dzh. Oper. Rez. – M., 2022.- S.17-22 (na russkom yazyke)
24. Ayodele Oluwole Alejo, Clinton Aigbavboa, Douglas Aghimien How Can Safety Contribute to Working Conditions in the Construction Industry? A Conceptual Framework // Not peer-reviewed – Posted: 10 May 2024 doi:10.20944/preprints202405.0553.v1
25. Нежникова Е.В., Аксенова А.А. Система менеджмента охраны здоровья и безопасности труда как инструмент безопасности работ в строительной отрасли // Вестник МСГУ.- М., 2014 – №7. - С.166-170. (на русском языке)
- Nezhnikova E.V., Aksenova A.A. Sistema menedzhmenta ohrany zdorov'ya i bezopasnosti truda kak instrument bezopasnosti rabot v stroitel'noj otrasli // Vestnik MSGU.- M., №7. – 2014.-S.166-170. (na russkom yazyke)
26. Пузырев А.М., Козырева Л.В. Разработка методики оценки профессиональных рисков в строительстве // Безопасность техногенных и природных систем. — 2022. — № 1. — С. 9–17. <https://doi.org/10.23947/2541-9129-2022-1-9-17>. (на русском языке)
- Puzyrev A.M., Kozyreva L.V. Development of a methodology for assessing professional risks in construction. // Safety of Technogenic and Natural Systems. 2022;1:9–17. <https://doi.org/10.23947/2541-9129-2022-1-9-17>. (na russkom yazyke)
27. Widiastuti I.E., Purba H.H., Purba A. Identification of safety risk in construction project: A systematic literature review // Advance researches in civil engineering. — 2020. — Vol. 2, No. 3. — P. 24–40. DOI: 10.30469/ARCE.2020.117871 (на английском языке)
28. Winge S., Albrechtsen E., Mostue B.A. Causal factors and connections in construction accidents // Safety science. — 2019. — Vol. 112 (1). — P. 130–141. DOI: 10.1016/j.ssci.2018.10.015 (на английском языке)
29. Глебова Е.В., Фомина Э.А., Иванова М.В. Порядок допуска подрядных организаций к выполнению работ на строительной площадке // Безопасность труда в промышленности. — 2021. — № 2. — С. 24–28. DOI: 10.24000/0409-2961-2021-2-24-28 (на русском языке)
- Glebova E.V., Fomina E.A., Ivanova M.V. The procedure for admitting contractors to perform work on a construction site // Labor safety in industry. — 2021. — No. 2. — pp. 24–28. DOI: 10.24000/0409-2961-2021-2-24-28 (na russkom yazyke)

30. Safi U., Deng X., Diana R. Anbar, Chiemela V.A., Abiodun K.O., Muhammad W.A., Muhammad S. Risk identification techniques for international contracting projects by construction professionals using factor analysis // Ain Shams Engineering Journal. – М., 2024. – V 15, Issue 4.-P. 102655 DOI:10.1016/j.asej.2024.102655 (на английском языке)
31. Abbasi S, Sıcakıyüz Ç, Erdebili B. Designing the home healthcare supply chain during a health crisis. // Journal of Engineering Research. – М., - 2023. - P.100098. <https://doi.org/10.1016/j.jer.2023.100098>. (на английском языке)
32. Abdul-Rahman H, Loo SC, Wang C. Risk identification and mitigation for architectural, engineering, and constructionrms operating in the Gulf region. Can // J Civ Eng – 2012. – V.39(1). – P.55–71. <https://doi.org/10.1139/111-111>. (на английском языке)
33. Esmaeili B., Hollowell M.R., Rajagopalan B. Attribute-Based Safety Risk Assessment. I: Analysis at the Fundamental Level. // Journal of Construction Engineering and Management. – 2015 – 141(8). [https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)CO.1943-7862.0000980](https://doi.org/10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0000980). (на английском языке)
34. -Nguyen L.D., Tran D.Q., Chandrawinata M.P. Predicting safety risk of working at heights using Bayesian networks. // Journal of Construction Engineering and Management. – 2016 – 142(9)- P.1–11. [https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)CO.1943-7862.0001154](https://doi.org/10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0001154) (на английском языке)
35. Nicholson A., Road Safety: Risk Management Perspective, ASCE-ASME Journal of Risk and Uncertainty in Engineering Systems. // Part A: Civil Engineering. – 2020 – 6(1) – P.1–10. <https://doi.org/10.1061/AJRUA6.0001027> (на английском языке)
36. Ali P, Simon H, Anil K, Puying L. The International Competitiveness of Chinese Construction Firms. European Real Estate Society (ERES) // Conference – 27 June 2015. (на английском языке)
37. Профессиональные риски: выбор метода оценки, разработка и реализация мер управления. // Отчет – 2022 <https://kiout.ru/info/publish/30534> (на русском языке)
- Occupational risks: selection of assessment method, development and implementation of management measures. Report – 2022 <https://kiout.ru/info/publish/30534> (na russkom yazyke)
38. Amare T.T., Getachew A.A., Natnael M. W. Assessment of risk factors on construction projects in gondar city, Ethiopia. // Heliyon. – М.,2022. -V. 8, Issue 11- P. 11726 DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e11726 (на английском языке)
39. Berke P.R. Does sustainable development offer a new direction for planning? Challenges for the twenty-first century. J. Plann. Lit.- М., 2002.- V.1.- P.21–36. (на английском языке)
40. Iqbal S., Choudhry R.M., Holschemacher K., Ali A., Tamošaitienė J. Risk management in construction projects. // Technological and Economic Development of Economy. – 2015 – 21(1). – P.65–78. <https://doi.org/10.3846/20294913.2014.994582>. (на английском языке)
41. Yadeta Andualem Endris. Critical risks in construction projects in Ethiopia. // Int. J. Civil Engin. Const. Estate Manag. – М., - 2020.- V.8.-P.30–40. <https://doi.org/10.33422/IARCEA.2019.10.35> (на английском языке)
42. Skinner D.J.C., Rocks S.A., Pollard S.J.T., Drew G.H. Identifying Uncertainty in Environmental Risk Assessments: The Development of a Novel Typology and Its Implications for Risk Characterization. // Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal. – 2014 – 20(3). – P.607–640. <https://doi.org/10.1080/10807039.2013.779899> (на английском языке).
43. Mitikie Bahiru Bewket, Lee Jaeho, Lee Tai Sik. The impact of risk in Ethiopian construction project performance. //Open Access Library J.-M., - 2017.- V 4. DOI: 10.4236/oalib.1104233 (на английском языке)
44. Laccourreye O, Maisonneuve H. French scientific medical journals confronted by developments in medical writing and the transformation of the medical press. // Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. – 2019 – Nov;136(6) – P.475-480. doi: 10.1016/j.anorl.2019.09.002. PMID: 31540851. (на английском языке)
45. Ning X., Qi J., Wu C.A quantitative safety risk assessment model for construction site layout planning. // Safety Science. – 2018 – 104 – P.246–259. <https://doi.org/10.1016/j.ssci.2018.01.016>. (на английском языке)
46. - Namian M., Albert A., Feng, J. Effect of Distraction on Hazard Recognition and Safety Risk Perception, Journal of Construction Engineering and Management. – 2018 – 144(4) – P.1–11. [https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)CO.1943-7862.0001459](https://doi.org/10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0001459) (на английском языке)
47. Li W., Li Q., Liu Y., Li H., Pei X. Construction Safety Risk Assessment for Existing Building Renovation Project Based on Entropy-Unascertained Measure Theory. // Appl. Sci. – 2020. – 10 – 2893. <https://doi.org/10.3390/app10082893> (на английском языке).
48. A. Dziadosz, The influence of solutions adopted at the stage of planning the building investment on the accuracy of cost estimation, Procedia Engineering.- М., 2013.- V 54.-P.625-635. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2013.03.057> (на английском языке)
49. Dziadosz A., Rejment V. Risk Analysis in Construction Project - Chosen Methods //Procedia Engineering. – М., 2015. – V.122. – С.258-265. DOI:10.1016/j.proeng.2015.10.034 (на английском языке)
50. Глебова Е.В., Фомина Э.А., Иванова М.В. Порядок допуска подрядных организаций к выполнению работ на строительной площадке // Безопасность труда в промышленности. – 2021. – № 2. – С. 24–28. DOI:10.24000/0409-2961-2021-2-24-28 (на русском языке)
- Glebova E.V., Fomina E.A., Ivanova M.V. The procedure for admitting contractors to perform work on a construction site // Labor safety in industry. – 2021. – No. 2. – P. 24–28. DOI:10.24000/0409-2961-2021-2-24-28 (na russkom yazyke)

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликтов интересов.

Вклад авторов

Разработка концепции – Бекмагамбетов А.Б., Рахметова А.М., Құлмағамбетова Э.А.

Исполнение – Рахметова А.М., Құлмағамбетова Э.А., Умбетъярова Л.Б., Тусупбекова Г.А.

Обработка результатов – Бекмагамбетов А.Б., Рахметова А.М., Нургалиева Ж.Ж., Умбетъярова Л.Б., Тусупбекова Г.А., Атанбаева Г.К.

Научная интерпретация результатов – Рахметова А.М., Құлмағамбетова Э.А., Нургалиева Ж.Ж., Умбетъярова Л.Б., Тәшенов Ә.Ш.

Написание статьи – Бекмагамбетов А.Б., Рахметова А.М., Нургалиева Ж.Ж., Умбетъярова Л.Б., Тусупбекова Г.А., Тәшенов Ә.Ш., Сейсебаева Р.Ж.

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

Финансирование: в рамках НТП Республиканского научно-исследовательского института по охране труда Министерства труда и социальной защиты населения Республики Казахстан – ЖТН BR22182667.

Мүдделер қақтығысы

Біз мүдделер қақтығысының болмағанын мәлімдейміз.

Авторлардың үлестері

Тұжырымдаманы әзірлеу – Бекмағамбетов А.Б., Рахметова А.М., Құлмағамбетова Э.А.

Орындау – Рахметова А.М., Құлмағамбетова Э.А., Умбетъярова Л.Б., Тусупбекова Г.А.

Нәтижелерді өңдеу – Бекмағамбетов А.Б., Рахметова А.М., Нургалиева Ж.Ж., Умбетъярова Л.Б., Тусупбекова Г.А., Атанбаева Г.К.

Нәтижелерді ғылыми түсіндіру – Рахметова А.М., Құлмағамбетова Э.А., Нургалиева Ж.Ж., Умбетъярова Л.Б., Тәшенов Ә.Ш.

Мақала жазу – Бекмағамбетов А.Б., Рахметова А.М., Нургалиева Ж.Ж., Умбетъярова Л.Б., Тусупбекова Г.А., Тәшенов Ә.Ш., Сейсебаева Р.Ж.

Біз бұл материалдың бұрын жарияланбағанын және басқа баспагерлер тарапынан қарастырылмағанын мәлімдейміз.

Қаржыландыру: Қазақстан Республикасы Еңбек және халықты әлеуметтік қорғау министрлігінің Республикалық еңбекті қорғау ғылыми-зерттеу институтының ғылыми-техникалық прогресс шеңберінде – ЖТН BR22182667.

No conflicts of interest have been declared.

Authors' contributions

Concept development – Bekmagambetov A.B., Rakhmetova A.M., Kulmagambetova E.A.

Execution – Rakhmetova A.M., Kulmagambetova E.A., Umbetyarova L.B., Tussupbekova G.A.

Processing of results – Bekmagambetov A.B., Rakhmetova A.M., Nurgaliyeva Zh.Zh., Umbetyarova L.B., Tussupbekova G.A., Atanbayeva G.K.

Scientific interpretation of the results – Rakhmetova A.M., Kulmagambetova E.A., Nurgaliyeva Zh.Zh., Umbetyarova L.B., Tashenov A.Sh.

Article writing – Bekmagambetov A.B., Rakhmetova A.M., Nurgaliyeva Zh.Zh., Umbetyarova L.B., Tussupbekova G.A., Tashenov A.Sh., Seisebayeva R.Zh.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

Funding: within the framework of the scientific and technical progress of the Republican Research Institute for Labor Protection of the Ministry of Labor and Social Protection of the Population of the Republic of Kazakhstan – ZhTN BR22182667.

Авторлар туралы мәліметтер:

Рахметова Анар Муратовна; <https://orcid.org/0000-0002-0008-4887>; медицина ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор; биомониторинг және еңбек гигиенасы бөлімінің басшысы, «Қазақстан Республикасы Еңбек және халықты әлеуметтік қорғау министрлігінің Еңбекті қорғау жөніндегі республикалық ғылыми-зерттеу институты» ШЖҚ РМК, Астана қ., Қазақстан, ra_anar@mail.ru; h-index (Scopus)- 2, <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201518918>;

Нұрғалиева Жанар Женисовна; <https://orcid.org/0000-0003-0490-8000>; медицина ғылымдарының кандидаты, доцент; Амбулаторлық педиатрия кафедрасының профессоры, С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Қазақстан, Алматы, nurgaliyeva.z@kaznmu.kz;

Құлмағамбетова Эльмира Амангельдиевна; <https://orcid.org/0000-0002-7799-3974>; химия ғылымдарының кандидаты, биомониторинг және еңбек гигиенасы бөлімінің жетекші ғылыми қызметкері, «Қазақстан Республикасы Еңбек және халықты әлеуметтік қорғау министрлігінің Еңбекті қорғау жөніндегі республикалық ғылыми-зерттеу институты» ШЖҚ РМК, Астана қ., Қазақстан, elva_kulmagambet@mail.ru; h-index (Scopus) - 3 <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58758173600>;

Умбетъярова Ляззат Бекимовна; <https://orcid.org/0000-0002-0024-4748>; медицина ғылымдарының кандидаты, доцент, Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы. umbetyarovalyazzat75@gmail.com; h-index (Scopus)-1 <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57224508641>

Тусупбекова Гульмира Аблаевна; <https://orcid.org/0000-0001-9379-4687>; медицина ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор, Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы. gulmira.ablaikizi@gmail.com; h-index (Scopus) – 3 <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201525842>

Атанбаева Гулшат Капалбаевна; <https://orcid.org/0000-0002-9718-5616>; биология ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор, Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы. h-index (Scopus) - 3 <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205242469>

Тәшенов Амирхан Шынгысханович; жаратылыстану ғылымдарының магистрі, еңбек экологиясы секторының ғылыми қызметкері, «Қазақстан Республикасы Еңбек және халықты әлеуметтік қорғау министрлігінің Еңбекті қорғау жөніндегі республикалық ғылыми-зерттеу институты» ШЖҚ РМК, (Астана қ. Қазақстан), wl_t@mail.ru; ORCID ID: 0009-0004-4794-6853 <https://orcid.org/0009-0004-4794-6853>, h-index (Scopus) – нет

Бекмағамбетов Алимжан Бауыржанович; з.ғ.к., қауымдастырылған профессор, бас директордың ғылыми жұмыс жөніндегі орынбасары «Қазақстан Республикасы Еңбек және халықты әлеуметтік қорғау министрлігінің Еңбекті қорғау жөніндегі республикалық ғылыми-зерттеу институты» ШЖҚ РМК, (Астана қ. Қазақстан), ORCID ID: 0002-2033-3625 <https://orcid.org/0000-0002-2033-3625?lang=en> h-index (Scopus)-1

Сейсебаева Роза Жакановна; медицина ғылымдарының докторы, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті КЕАҚ амбулаторлық педиатрия кафедрасының меңгерушісі, Алматы қ., тел. +7 771 272 9176, электрондық пошта: seisebaeva_68@mail.ru, ORCID идентификаторы: <https://orcid.org/0000-0003-1606-7077>

Алынды: 07.10.2024 Қабылданды: 04.10.2024 Онлайн жарияланды: 29.10.2024

УДК: 616.5-002

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.65.60.025](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.65.60.025)

А.Т. Олжабай¹, Г.С. Шындаулетова¹, Б.Ж. Тантаева¹, М. Насир¹, С.Т. Султанбекова¹, Г.Б. Джузенова²

«BioEtica» ЖШС сынақ орталығы (СО «BioEtica» ЖШС), Шымкент, Қазақстан

²«ЭКО-ФАРМ» ЖШС отандық тауар өндіруші, Алматы, Қазақстан

Ұзақ уақыт кию кезінде медициналық бетперденің функционалдық сипаттамаларын және бактериялық ластануын зерттеу және бетпердені киюдің оңтайлы уақытын анықтау

Түйін: COVID-19 пандемиясы кезінде бір рет қолданылатын бетперде кию бүкіл әлемде медицина қызметкерлері немесе мамандандырылған қызметкерлер үшін ғана емес, қарапайым адамдар үшін де күнделікті әдетке айналды. Вирустың таралу қаупін азайтуда сөзсіз оң әсер бар болса да, денсаулыққа ықтимал теріс салдарды болдырмау үшін бетпердені қанша уақытқа киюге болатындығын түсіну маңызды. Бетпердені кию ұзақтығының ауа өткізгіштігінің өзгеруіне, бөлшектерді сүзу тиімділігіне және бактериялық ластануға әсері аз зерттелген. Бетпердені кию уақытын есепке алу және оның қасиеттерінің өзгеруін бақылау арқылы ауа өткізгіштігіне, бөлшектерді сүзу тиімділігіне және бактериялық ластану мөлшеріне бетпердені ұзақ уақыт киюдің оңтайлы уақытын және әсерін анықтау мақсатында осы ғылыми зерттеу жүргізілді.

Түйінді сөздер: медициналық бетперде, бактериялық ластану, кию ұзақтығы, физика-химиялық зертхана, микробиологиялық зертхана.

А.Т. Олжабай¹, Г.С. Шындаулетова¹, Б.Ж. Тантаева¹, М. Насир¹, С.Т. Султанбекова¹, Г.Б. Джузенова²

¹Испытательный центр ТОО «BioEtica» (ИЦ ТОО «BioEtica»), Шымкент, Казахстан

²Отечественный товаропроизводитель ТОО «ЭКО-ФАРМ», Алматы, Казахстан

ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК И БАКТЕРИАЛЬНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ МАСКИ ПРИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОМ НОШЕНИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ВРЕМЕНИ НОШЕНИЯ МАСОК

Резюме: Во время пандемии COVID-19 ношение одноразовой маски стало повседневной рутиной во всем мире не только для медицинских работников или специализированного персонала, но и для обычных людей. Несмотря на неоспоримый положительный эффект в снижении риска передачи вируса, важно понимать, как долго можно носить маски во избежание потенциальных отрицательных последствий для здоровья. На минимальном уровне изучены влияние длительности ношения маски на изменения воздухопроницаемости, эффективности фильтрации частиц и бактериального загрязнения. С целью выявления оптимального времени и влияние длительного ношения маски на воздухопроницаемость, эффективность фильтрации частиц и количество бактериального загрязнения путем учета времени ношения маски и мониторинга изменения её свойств нами проведено данное исследование.

Ключевые слова: медицинская маска, бактериальное загрязнение, продолжительность ношения, физико-химическая лаборатория, микробиологическая лаборатория.

A.T. Olzhabay¹, G.S. Shyndautetova¹, B.Zh. Tanteeva¹, M. Nasir¹, S.T. Sultanbekova¹, G.B. Juzenova²

¹Testing center «BioEtica» LLP (TC «BioEtica» LLP), Shymkent, Kazakhstan

²Domestic producer «ECO-PHARM» LLP, Almaty, Kazakhstan

STUDYING THE FUNCTIONAL CHARACTERISTICS AND BACTERIAL CONTAMINATION OF A MEDICAL MASK DURING PROLONGED WEAR AND DETERMINING THE OPTIMAL TIME FOR WEARING MASKS

Resume: During the COVID-19 pandemic, wearing a disposable mask has become a daily routine around the world, not only for healthcare workers or specialized personnel, but also for ordinary people. Although there is an undeniable positive effect in reducing the risk of transmission of the virus, it is important to understand how long masks can be worn to avoid potential negative health consequences. The effects of duration of mask wear on changes in air permeability, particle filtration efficiency, and bacterial contamination have been minimally studied. In order to identify the optimal time and the effect of long-term wearing of a mask on air permeability, particle filtration efficiency and the amount of bacterial contamination by taking into account the time of wearing a mask and monitoring changes in its properties, we conducted this study.

Key words: medical mask, bacterial contamination, duration of wearing, physicochemical laboratory, microbiological laboratory.

Введение. Первые случаи коронавирусной инфекции COVID-19 были зарегистрированы на территории Казахстана 13 марта 2020 года (1). Респираторные заболевания повысили осведомленность о ношении одноразовой маски в общественных местах и на рабочем месте. Ношение масок может ограничить распространение вируса через аэрозоли в воздухе (2). Каждая маска содержит примерно 5 грамма полимерных материалов, и выброшенные маски следует утилизировать как медицинские отходы, а не перерабатывать. Таким образом, массовое производство и выбрасывание медицинских масок приведет к загрязнению окружающей среды, потреблению ресурсов и другим проблемам (3). В этом исследовании мы изучаем сопротивление дыханию, эффективности фильтрации аэрозолей и бактериальное загрязнение в зависимости от длительности ношения медицинских масок в лаборатории и определяем оптимальное время ношения для медицинских масок. Этим мы стремимся снизить воздействие

утилизации масок на окружающую среду за счет сокращения отходов масок и обеспечения их защитной эффективности.

В статье, опубликованной в Журнале опасных материалов, исследователи из известного Глобального центра исследований чистого воздуха в Суррее (Великобритания) выявило, что со временем фильтры лицевого покрытия начинают засоряться частицами аэрозоля, а сопротивление дыханию также увеличивается по мере ношения масок. Точка пересечения между проникновением частиц и сопротивлением дыханию определяет идеальную продолжительность использования. Основной метод определения сопротивления дыханию было получено из стандарта СТ РК EN 14683-2020 (приложение С, метод определения воздухопроницаемости или перепад давления). Для измерения сопротивления дыханию использовали прибор для определения сопротивления дифференциального давления, встроенным дифференциальным манометром и расходомером. Для определения эффективности фильтрации аэрозолей было использовано прибор согласно методу, описанной в стандарте ГОСТ 12.4.294-2015 (п. 8.5).

Бактериальное загрязнение является важнейшим параметром, определяющим продолжительность ношения медицинской маски. В этом исследовании мы использовали метод глубинного посева в чашки Петри с питательным агаром для наблюдения за общим количеством бактерий в использованных медицинских масках для лица. Метод глубинного посева в чашки Петри с питательным агаром был разработан для подсчета бактерии медицинских масок (4, 5). Основной метод исследования бактериального загрязнения было получено из работы Медицинского факультета Саарландского Университета в Германии (6).

Для исследования воздухопроницаемости, эффективности фильтрации частиц и бактериального загрязнения одноразовых масок, мы набрали 14 добровольцев, которые носили маски в рабочее время. Возраст добровольцев был от 22 до 63 лет (средний возраст 32 года), среди них семь женщин и семь мужчин. У всех добровольцев не было заболеваний полости рта, кожи лица и органов дыхания. Каждый человек надевал маску один раз в день, время ношения составляло 0,5, 1, 2, 4, 6 часов соответственно, и каждое время ношения повторялось 3 раза. В этом исследовании было использовано 630 масок для определения сопротивления дыханию, эффективности фильтрации аэрозолей и бактериального загрязнения.

Для определения разницы сопротивления дыханию и эффективности фильтрации частицы до и после ношения использовали прибор для определения дифференциального давления и эффективности фильтрации частиц в физико-химической лаборатории. Для исключения заражения добровольцев после испытания на воздухопроницаемости и эффективности фильтрации были использованы воздух, очищенный HEPA фильтром и раствор натрия хлорида (х.ч.), приготовленной в дистиллированной воде. Для испытания на бактериальное загрязнение наружные и внутренние слои маски были разрезаны на кусочки в шкафу биобезопасности в микробиологической лаборатории.

Исследование бактериального загрязнения проводили на внутренние и внешние слои маски по отдельности, чтобы изучить проницаемость бактерий.

Материалы и методы

Материалы: В этом исследовании были использованы медицинские маски типа IIR двух плотностей 75 г/м² и 100 г/м², произведенные отечественным производителем ТОО «ЭКО-ФАРМ», предназначенные для ограничения передачи инфекционных агентов от медицинского персонала пациентам и соответствующие действующему стандарту СТ РК EN 14683-2020 и обеспечивают микробную чистоту менее 30 КОЭ/г, непроницаемость синтетической крови при 16 кПа, воздухопроницаемость (перепад давления) не более 60 Па/см² и эффективность фильтрации бактерий не менее 98%. Эти маски также можно использовать в хирургии при выполнении оперативных вмешательств, они устойчивы к проникновению жидкостей. Медицинская маска состоит из трех слоев: наружный слой – спанбонд, средний слой – мейлблэун, внутренний слой – спанлейс (3). Каждый слой маски имеет свое назначение:

Наружный слой – гидрофобный, его задача – отталкивать жидкость. Это защитная свойства, который не должен допустить проникновения брызг и мельчайших капелек внутрь маски.

Средний слой - фильтрующий, препятствующую прохождению вируса и бактерий, но при этом пропускающую воздух в обоих направлениях.

Внутренний слой (находящийся у лица) - гидрофильный, задача которого впитывать жидкость, также создать комфорт.

Питательная среда приготовили из триптиказеино-соевого агара (ТСА) компании Alliance Bio Expertise (Франция). Готовую питательную среду проверили на ростовые культуральные свойства с помощью стандартного штамма *staphylococcus aureus* ATCC 65923 компании MicroBiologics (Франция). Экстракционную жидкость для разбавления приготовили из пептона и NaCl компании HiMedia (Индия).

Бокс биологической безопасности, микробиологический инкубатор, используемый в этом исследовании, приобретен у Haier Biomedical (Китай), орбитальный шейкер и счетчик колонии у Lighthouse Worldwide Solutions, Inc. (США), прибор для определения сопротивления дифференциального давления у GPBI (Китай), прибор для определения эффективности проникновения частицы у Drick Instruments (Китай). Все приборы аттестованные и калиброванные (поверенные).

Методы: В этом исследовании мы использовали методы, представленные СТ РК EN 14683-2020 (приложение С) для определения воздухопроницаемости (перепад давления или сопротивление дыханию) и ГОСТ 12.4.294-2015 (п. 8.5) для определения эффективности фильтрации частицы с использованием аэрозоля натрия хлорида (NaCl). Аэрозоль NaCl генерируется из 2%-го раствора натрия хлорида (х.ч.) в дистиллированной воде.

Для наблюдения за общим количеством бактерий было использовано метод глубинного посева микроорганизмов в чашки Петри с питательным агаром. Чтобы определить биологическое загрязнение мы применяли метод глубинного посева микроорганизмов согласно стандарта ГОСТ ISO 11737-1-2012.

Экстракция бактерии из внутреннего и внешнего слоев маски

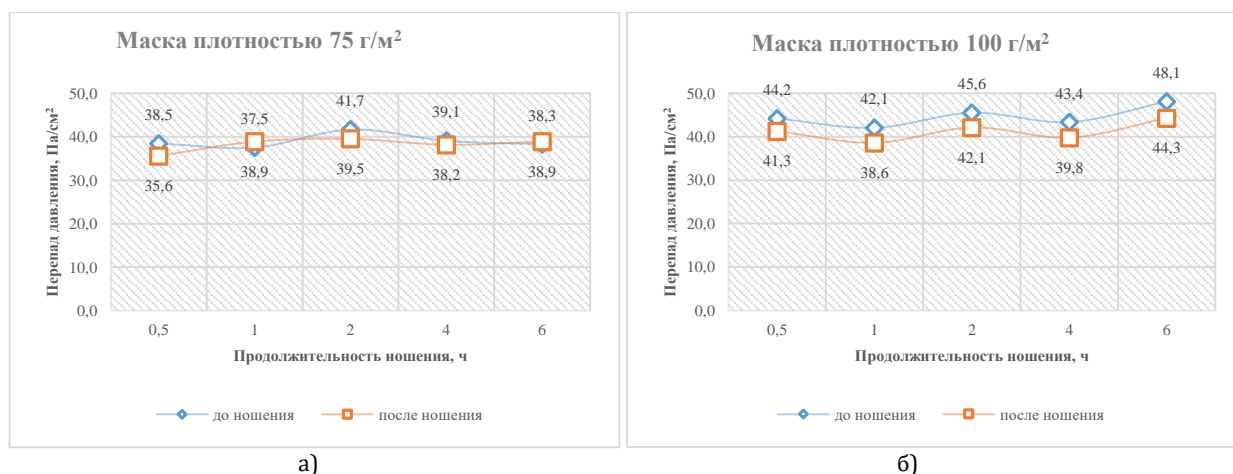
С помощью стерильных ножиц края исследуемых масок разрезали таким образом, чтобы получить квадратную форму размером 10 × 10 см (примерно срединная часть маски, т.е. область максимального распространения бактерий). Полученные квадратные формы внутренних и внешних слоев разрезали на мелкие кусочки (примерно 2 × 2 см), и эти кусочки поместили в стерильный флакон объемом 200 мл, содержащий 100 мл экстракционной жидкости. Флакон установили на орбитальный шейкер и встряхивали в течение 5 мин с частотой 250 мин⁻¹. После этой стадии экстракции 1 мл экстракционной жидкости добавили в пробирку для разбавления, содержащую 9 мл экстракционной жидкости, чтобы получить разведение 10⁻³ от исходной экстракционной жидкости. Далее 1 мл разбавленной экстракции из пробирки добавили еще одну пробирку для разбавления, содержащую 9 мл экстракционной жидкости. В итоге, получили разведение 10⁻⁴.

Концентрация питательной среды: ТСА содержит казеинового пептона 15 г/л, соевого пептона 5 г/л, хлорида натрия 5 г/л, полисорбата (твин 20) 2 г/л). Среду стерилизовали автоклавом при 121 °С в течение 15 мин, а затем в тот же день эксперимента переносили на водяную баню с температурой 48°С. 1 мл из готовых разведений 10⁻², 10⁻³, 10⁻⁴ вводили в пустую чашку Петри и сверху добавили 20 мл среды при 48°С. Таким образом, повторили три раза на каждое разведение. Аккуратно вращали чашку Петри, чтобы смешать образец с агаром. После того как агар полностью затвердел, переворачивали чашку и поместили в термостат для инкубации при температуре (36 ± 1) °С в течение 48 часов. С помощью счетчика колонии подсчитывали общее количество бактерий, полученное число колонии умножали на коэффициент разведения и поделили на 100 см² (10 см×10 см). В результате получили итоговое значение в КОЕ/см².

Результаты и обсуждение

Результаты анализов сопротивления дыханию и эффективности фильтрации аэрозолей показывают неизменность в течение всего времени ношения, то есть маски не теряют свои функциональные характеристики.

Сопротивление дыханию масок плотностью 75 г/м² до ношения в среднем составило 39,0 Па/см², после ношения 37,7 Па/см², а для масок плотностью 100 г/см² до ношения в среднем составило 44,5 Па/см², после ношения 41,0 Па/см² (см. таблицу 1).



а) б)
Рисунок 1 - Данные о результатах сопротивления дыханию:
а) масок плотностью 75 г/м², б) масок плотностью 100 г/м²

Наблюдается закономерность незначительного уменьшения сопротивления дыханию после продолжительного ношения, то есть наблюдается увеличение проницаемости воздуха на 3% и 8% соответственно. Это говорит, что маски не были сильно увлажнены и поры незабиты, так как маски одевали здоровые добровольцы в лабораторном помещении в комфортных условиях (при темп. 22 °С, отн. вл. 45%). Также большую роль играет качество и назначения материалов, из которых изготовлена маска, так как внутренний слой «спанлейс» маски ТОО «ЭКО-ФАРМ» имеет функцию абсорбировать влагу (абсорбция не менее 500%).

Исследования также показывают, что размер и количество пор тесно связаны с воздухопроницаемостью материала. Чем больше средний размер пор и их количество одного и того же вида материала, тем лучше будет ее воздухопроницаемость. Из таблицы 1 можно увидеть, что сопротивление к дыханию более плотных масок (100 г/м²) на 12% выше чем менее плотных масок (75 г/м²), а также большинство добровольцев носившие маски, более комфортно чувствовали в менее плотных масках.

Однако эффективность фильтрации частиц показывает в среднем 99,4% до и после ношения для обоих видов медицинских масок (см. рисунок 2). Это объясняется тем, что средний размер пор материалов масок обоих плотностей равный, отличающийся только толщиной. Если проанализировать, то это легко понять, что материалы для производства масок приобретался у одного того же поставщика отечественным производителем. Технология производства (пористость материала) этого поставщика для каждого вида нетканых материалов одинаковая, отличающийся только толщиной материала.

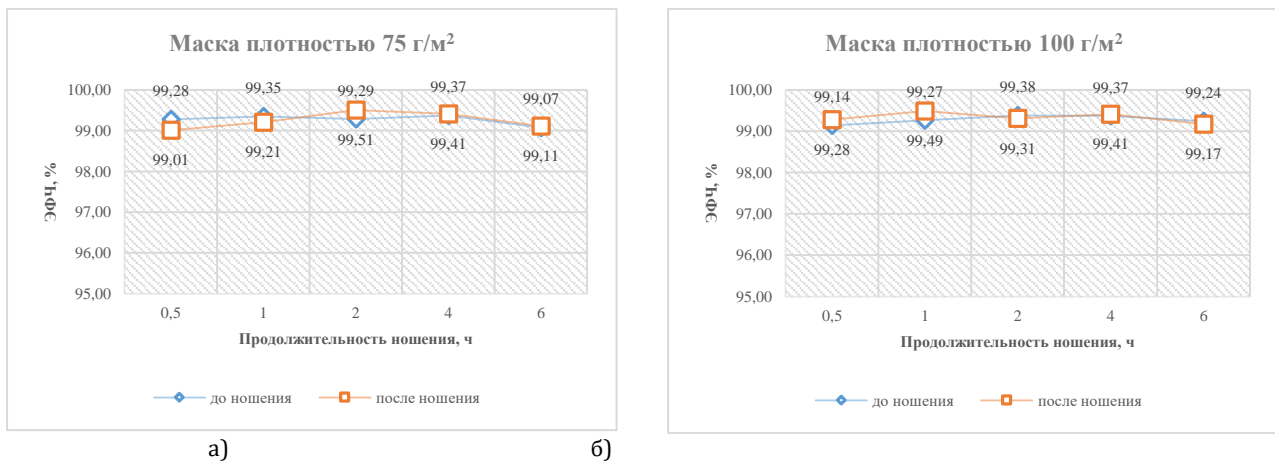


Рисунок 2 - Данные о результатах эффективности фильтрации частиц:
а) масок плотностью 75 г/м², б) масок плотностью 100 г/м²

В трех разведениях (10^{-2} , 10^{-3} и 10^{-4}) на чашки от 30 до 300 КОЕ подсчитывали общее количество бактерий. Значения ниже 30 КОЕ и выше 300 КОЕ были исключены из среднего значения трех дубликаций в каждом разведении. Все разведения, составивших менее 30 КОЕ, общее количество бактерий были рассчитаны по количеству колоний в чашке с наименьшим разведением. Результаты проиллюстрированы на рисунке 3.

Общее количество бактерий на внутренней поверхности было выше, чем на внешней. Общее количество бактерий масок плотностью 75 г/м² колеблется от 44,8 до 980 КОЕ/см² на внутренних слоях, от 4,2 до 487,7 КОЕ/см² на внешних слоях в течение времени ношения от 0,5 до 4 часов, для масок плотностью не менее 100 г/м² колеблется от 16,3 до 240,7 КОЕ/см² на внутренних слоях, от 1,3 до 80,7 КОЕ/см² на внешних слоях в течение времени ношения от 0,5 до 4 часов. Общая численность бактерий масок плотностью 75 г/м² достигает 3042,3 КОЕ/см² на внутренних слоях и 1946,8 КОЕ/см² на внешних слоях, для масок плотностью 100 г/м² достигает 961,4 КОЕ/см² на внутренних слоях и 324,7 КОЕ/см² на внешних слоях маски при ношении в течение 6 часов. Тенденция роста общей численности бактерий до четырех часов была относительно равномерной. После 4 часов наблюдался всплеск общего количества бактерий. Однако скорость роста бактерий на внутренних внешних слоях маски плотностью 100 г/м² меньше примерно 3 - 4 раза чем маски плотностью 75 г/м². Это объясняется тем, что количество пор (свободного пространства) у менее плотных материалов среднего слоя меньше, в связи с этим быстрее насыщаются бактериями и это ускоряет рост бактерий на внутренней и внешней слоях маски.

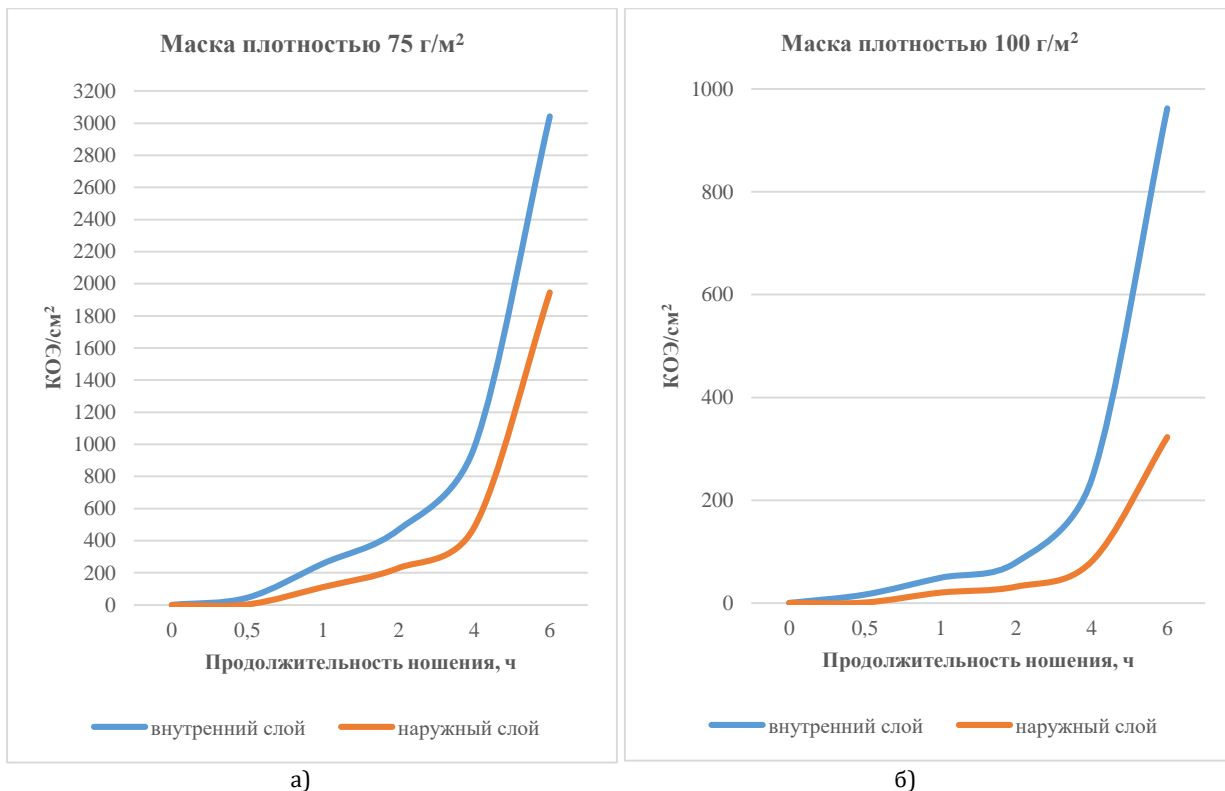


Рисунок 3 - Общее количество бактерий внутри и снаружи маски:
а) масок плотностью 75 г/м², б) масок плотностью 100 г/м²

Оптимальное время ношения медицинской маски для лица

В научных журналах и интернет ресурсах очень мало научных материалов и статьи об исследованиях оптимального ношения медицинских масок. Многие исследователи уделяли свое внимание изучением воздухопроницаемости и эффективности бактериальной фильтрации медицинских масок для лица и рекомендовали оптимальное время ношения масок от 2 до 8 часов. В работах Ding G. (6) были изучены бактериальное накопление и загрязнение, идентификации и скорости проникновения бактерии после продолжительного ношения маски и рекомендует носить маски до 4 часов. Хотя исследование не учитывало изменение функциональных характеристик при продолжительном ношении маски. По этой причине мы анализируем функциональные характеристики и общее количество бактерий. В нашем исследовании значения воздухопроницаемости и эффективности фильтрации частиц остаются неизменными в течение времени ношения. Это можно объяснить тем, что маски носили здоровые добровольцы в лабораторном помещении, где условия окружающей среды контролируется. Не контролируемых (загрязненных, пыльных) помещениях есть большая вероятность быстрого засорения маски, который может привести к ускорению снижения функциональных характеристик. При исследовании бактериального загрязнения принималось точка перегиба, при которой общая численность бактерий резко возрастала. После ношения маски в течение четырех часов наблюдался всплеск общего количества бактерий. По результатам исследования и с учетом стабильности функциональных характеристик, медицинские маски могут быть использованы в течение 4 часов. Однако скорость роста бактерий масок с меньшей плотностью 75 г/м² превышает 3 - 4 раза, который увеличивает риск заражения окружающей среды или ухудшения здоровья пользователя маски. Поэтому, мы рекомендуем своевременную замену масок плотностью 75 г/м², носившихся не более трех часов. Маски плотностью 100 г/м², мы рекомендуем носить не более четырех часов.

Выводы

В зависимости от общего количества бактерий и стабильности функциональных характеристик мы рекомендуем менять маски каждые 4 часа, если позволяют условия. В этом исследовании мы исследуем воздухопроницаемости, эффективности фильтрации частиц и бактериальное загрязнение медицинских масок, используя добровольцев, носящих маски, а не симулятор. Не было обнаружено значительных изменений воздухопроницаемости и эффективности фильтрации частиц в масках, которую носили в течение шести часов.

Мы проанализировали бактериальное загрязнение, обнаруженных как на внутренней, так и на внешней слоях масок. Наблюдается всплеск общего количества бактерий после ношения маски в течение четырех часов в условиях лабораторного или офисного помещения. Однако маски плотностью 75 г/м² рекомендуется носить в течение трех часов. Эта рекомендация связана с риском размножения инфекционных патогенов в масках.

ТОО «ЭКО-ФАРМ» рекомендует медицинским персоналам носить свои медицинские трехслойные маски от 2 до 6 часов, в зависимости от внешних условий. В период эпидемий или в лечебных учреждениях рекомендуется использовать маску не более двух часов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ситуация с коронавирусом официально. www.coronavirus2020.kz. Дата обращения: 10 марта 2021. Архивировано 27 марта 2020 года.
- 2 Sputniknews.kz (12 марта 2020). Дата обращения: 15 марта 2020. Архивировано 25 марта 2020 года.
- 3 Н.Н. Сатыбалди, У.А. Арыстанбекова, Н.С. Шалабаев, А.Т. Олжабай, У.С. Кемелбеков. Влияние климатических условий на старение и разложение медицинской маски в почве. Фармация Казахстана выпуск 6 от декабря 2022 г.
- 4 СТ РК EN 14683-2020 Маски медицинские. Требования и методы испытаний.
- 5 ГОСТ ISO 11737-1-2012 Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продукции.
- 6 Ding G. et al. Bacterial contamination of medical face mask wearing duration and the optimal wearing time //Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2023. – Т. 13. – С. 1231248.

REFERENCES

- 1 Ситуация с коронавирусом официально. www.coronavirus2020.kz. Дата обращения: 10 марта 2021. Архивировано 27 марта 2020 года.
- 2 Sputniknews.kz (12 марта 2020). Дата обращения: 15 марта 2020. Архивировано 25 марта 2020 года.
- 3 Н.Н. Сатыбалди, У.А. Арыстанбекова, Н.С. Шалабаев, А.Т. Олжабай, У.С. Кемелбеков. Влияние климатических условий на старение и разложение медицинской маски в почве. Фармация Казахстана выпуск 6 от декабря 2022 г.
- 4 СТ РК EN 14683-2020 Маски медицинские. Требования и методы испытаний.
- 5 ГОСТ ISO 11737-1-2012 Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продукции.
- 6 Ding G. et al. Bacterial contamination of medical face mask wearing duration and the optimal wearing time //Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2023. – Т. 13. – С. 1231248.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Аязбек Тойбекулы Олжабай, Директор Испытательного центра ТОО «BioEtica, a.olzhabay@bioetica.kz; ORCID 0009-0001-5786-6441, 8-701-989-31-48

Гулжан Сайлаубековна Шындаулетова, зав. микробиологической лаборатории ТОО «BioEtica»; office@bioetica.kz ORCID 0009-0003-3944-9825

Мардан Калдарбекулы Насир, специалист микробиологической лаборатории ТОО «BioEtica»; office@bioetica.kz , ORCID 0009-0007-0106-3942

Султанбекова Сауле Турегельдиевна, зав. физико-химической лаборатории ИЦ ТОО «BioEtica, 8-747-359-31-00, ORCID 0009-0002-9662-5445

Тантеева Балкия Жамашовна, специалист физико-химической лаборатории ИЦ ТОО «BioEtic, 8-705-720-05-15, ORCID 0009-0009-4991-6670

Гулия Бексултановна Джузенова, исполнительный директор ТОО «ЭКО-ФАРМ», 8-701-712-33-88 , ORCID 0009-0005-9537-9301

Алынды: 27.03.2024 Қабылданды: 04.10.2024 Онлайн жарияланды: 29.10.2024

УДК: 616.5-002

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.67.24.026](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.67.24.026)

С.А.Туктибаева¹, К.Ж.Кенесова², Б.К.Алимов³, Ф.Д.Хатамов¹

¹Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан

²Оңтүстік Қазақстан медициналық академия, Шымкент, Қазақстан

³Ұлттық ғылыми медициналық орталық, Астана, Қазақстан

ҚАЗАҚСТАНДА ТЕЛЕМЕДИЦИНАЛЫҚ КӨМЕК ЖҮЙЕСІ

Түйін. Ғылыми мақала ең перспективалы бағыттардың бірі-телемедицинаны енгізу мәселесіне арналған. Бірқатар анықтамалар беріледі, енгізудің кейбір аспектілері, қазіргі жағдайда телемедициналық технологияларды қолдану ерекшеліктерін талдау, перспективалар қысқаша қарастырылады.

Зерттеудің мақсаты. Халыққа медициналық көмектің қолжетімділігін телемедициналық технологияларды қолдану арқылы зерделеу.

Әдістері. «Дәрігер-дәрігер» форматындағы телемедициналық кеңес берудің ерекшеліктері үшін қазіргі заманғы әдістер кешені қолданылды: социологиялық, математикалық-статистикалық, медициналық-статистикалық.

Сонымен қатар отандық және шетелдік әдебиеттерді, нормативтік құқықтық құжаттарды, телемедициналық технологияларды қолдана отырып медициналық көмек көрсетудің есептіліктің статистикалық нысандарын талдауды қамтыды.

Нәтижелері. Телемедициналық кеңестер өңірлерде сұранысқа ие болуы жоғары деңгейде қалып отыр. Ең белсенді өңірлер Түркістан облысы, бұдан әрі Ақмола облысы, Маңғыстау облысы болып табылады. Қостанай облысы. Терапевтік бейіндегі ең көп сұралған мамандар: гастроэнтеролог, гепатолог, нефролог, ревматолог, кардиолог, пульмонолог, эндокринолог, реаниматолог. Өңірлерде мамандардың үлкен тапшылығы байқалады, ол өз кезегінде профильді мамандардың кеңестерін қажет етеді.

Қорытынды. «Дәрігер-дәрігер» форматындағы телемедицинаны кешенді талдауға арналған жұмыстар саны өте шектеулі.

Түйінді сөздер: телемедицина, дәрігер, кеңес беру.

С.А.Туктибаева¹, К.Ж.Кенесова², Б.К.Алимов³, Ф.Д.Хатамов¹

¹Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Шымкент, Казахстан

²Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Казахстан

³АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан

СИСТЕМА ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В КАЗАХСТАНЕ

Резюме. Научная статья посвящена одному из наиболее перспективных направлений-вопросу внедрения телемедицины. Дается ряд определений, кратко рассматриваются некоторые аспекты внедрения, анализ особенностей применения телемедицинских технологий в современных условиях, перспективы.

Цель исследования. Изучение доступности медицинской помощи населению с применением телемедицинских технологий.

Методы. Для особенностей телемедицинского консультирования в формате «врач-врач» применен комплекс современных методов: социологический, математико-статистический, медико-статистический.

Он также включал анализ отечественной и зарубежной литературы, нормативных правовых документов, статистических форм отчетности по оказанию медицинской помощи с применением телемедицинских технологий.

Результаты. Востребованность телемедицинских консультаций в регионах остается на высоком уровне. Наиболее активными регионами являются Туркестанская область, далее Акмолинская область, Мангистауская область. Костанайская область. Наиболее востребованными специалистами терапевтического профиля являются: гастроэнтеролог, гепатолог, нефролог, ревматолог, кардиолог, пульмонолог, эндокринолог, реаниматолог. В регионах наблюдается большой дефицит специалистов, что, в свою очередь, требует консультации профильных специалистов.

Вывод. Количество работ по комплексному анализу телемедицины в формате «врач-врач» очень ограничено.

Ключевые слова: телемедицина, врач, консультирование.

S.A. Tuktibayeva¹, K.Zh. Kenessova², B.K. Alimov³, F.D. Khatamov¹

¹Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, Kazakhstan

²South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan

³JSC «National Scientific Medical Center», Astana, Kazakhstan

TELEMEDICAL CARE SYSTEM IN KAZAKHSTAN

Resume. This scientific article is devoted to one of the most promising areas - the issue of implementing telemedicine. There are several definitions given, some aspects of implementation are briefly discussed, an analysis of the features of the use of telemedicine technologies in modern conditions is conducted, and prospects are reviewed.

Purpose of the study. Studying the availability of medical care to the population using telemedicine technologies.

Methods. For the specific features of telemedicine consultation in the "doctor-to-doctor" format, a complex of modern methods was used: sociological, mathematical-statistical, medical-statistical.

It also included an analysis of domestic and foreign literature, regulatory legal documents, and statistical forms of reporting on the provision of medical care using telemedicine technologies.

Results. The demand for telemedicine consultations in the regions remains high. The most active regions are the Turkestan region, followed by the Akmola region, the Mangistau region, and the Kostanay region. The most popular therapeutic specialists are as follows: gastroenterologist, hepatologist, nephrologist, rheumatologist, cardiologist, pulmonologist, endocrinologist, resuscitator. There is a large shortage of specialists in the regions, which, in turn, requires consultation with specialized specialists.

Conclusion. The number of works on comprehensive analysis of telemedicine in the “doctor-to-doctor” format is very limited.

Keywords: telemedicine, doctor, consulting.

Кіріспе. Телемедицина – медициналық ақпарат алмасу үшін компьютерлік және телекоммуникациялық технологияларды қолдану. Бұл әлемдегі ең жылдам дамып келе жатқан денсаулық сақтау сегменттерінің бірі (жылына шамамен 20%)[1].

«Телемедицина» терминінің көптеген анықтамалары бар. Ресми анықтама құқықтық және саяси тұрғыдан маңызды. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының телемедицина саясаты аясында 1997 жылы келесі анықтама ұсынылды[2,3]: Телемедицина-бұл қашықтық маңызды фактор болып табылатын жағдайларда денсаулық сақтау қызметтерін ұсыну, аурулар мен жарақаттарды диагностикалау, емдеу және алдын алу, зерттеулер мен бағалаулар жүргізу, сондай-ақ халықтың денсаулығын жақсарту және жергілікті қауымдастықтарды дамыту мүддесі үшін медицина қызметкерлеріне үздіксіз білім беру мақсатында қажетті ақпаратпен алмасу үшін ақпараттық-коммуникациялық технологияларды пайдалану.

Префикс телос-грек тілінен қашықтықты білдіреді. Бірінші рет термин «телемедицина» өткен ғасырдың 70-ші жылдарында қолданысқа енгізілді зерттеушілері К. Т. Берд (1971), Р. Л. Мерфи (1974), Р. Г. Марк (1974).

Медициналық деректерді тікелей қашықтықтан беруді дамыту белгілі бір тарихи кезеңдегі қол жетімді технологиялармен байланысты. Телеграфтың құрылуы мен дамуын келесі технологиялардың біріншісі деп санауға болады. Телефон мен радионы құрудың арқасында даму мүмкін болды.

Телемедицинаның дамуына әсер еткен келесі маңызды фактор, теледидардың пайда болуы. 1950 жылдардың аяғында жүйелерді дамыту жабық теледидар мен бейне телекоммуникация қабылданды теледидарды қолдана бастаған [4].

2005 жылы ДДҰ -WHA58.28 «eHealth/электрондық денсаулық сақтау», алғаш рет телемедицинаны пайдалануды реттейтін тарихи құжатты қабылдайды [5].

Жылдам дамып келе жатқан компьютерлік және Ақпараттық технологиялар, қазіргі уақытта белсенді зерттеу жүргізілуде. Денсаулық сақтау саласында жасанды интеллектті қолдану мүмкіндіктері телемедицинаны, атап айтқанда дамытуда [6,7]. Телемедицинаның медициналық ұйымның зияткерлік капиталы ретінде маңыздылығы О. В. Аникинаның жұмысында сипатталған. [8].

Елбасы жолдауында отандық денсаулық сақтаудың маңызды бағыттарының бірі телемедицина саласын атап өтті.

11 мамыр 2020 ж. Мемлекет басшысының сөзінен Мемлекеттік қызметтің қорытынды отырысында төтенше жағдай жөніндегі комиссияда: Бізге түпкілікті өзгертулер қажет. Қоғамдық денсаулық сақтау жүйесінің сапасын жоғарлатуға, медициналық ұйымдарды толық технологиялық ұамтамасыз ету, медициналық персоналдардың құзыреттерін арттыру. Кез келген сипаттағы төтенше жағдайларда бейімделу қажет жылдам әрекет ету. Телемедицина және қашықтан диагностика үшін тәсілдер әзірленуі тиіс. Түбегейлі күшейту керек,-деді [9].

Зерттеудің мақсаты. Халыққа медициналық көмектің қолжетімділігін телемедициналық технологияларды қолдану арқылы зерделеу.

Әдістері. «Дәрігер-дәрігер» форматындағы телемедициналық кеңес берудің ерекшеліктері үшін қазіргі заманғы әдістер кешені қолданылды: социологиялық, математикалық-статистикалық, медициналық-статистикалық.

Сонымен қатар отандық және шетелдік әдебиеттерді, нормативтік құқықтық құжаттарды, телемедициналық технологияларды қолдана отырып медициналық көмек көрсетудің есептіліктің статистикалық нысандарын талдауды қамтыды.

Нәтижелері. Қазақстан Республикасында телемедицина 2004 жылдан бастап ауылдық жерлердегі денсаулық сақтауда мобильдік және телемедицинаны дамыту жобасы шеңберінде дамыды. Республиканың медициналық ұйымдарына телемедициналық жабдықтарды жеткізу 2011 жылға дейін жалғасты.

Бүгінгі күні Ұлттық телемедицина желісі (бұдан әрі – ҰТМЖ) Қазақстан Республикасының аудандық, облыстық және республикалық деңгейдегі 217 Денсаулық сақтау нысанын біріктіреді. Оның ішінде: 118 аудандық аурухана, 36 облыстық және қалалық аурухана; 27 республикалық клиника және басқа да денсаулық сақтау ұйымдары. 2004-2011 жылдар аралығындағы кезеңде 217 ҰТМЖ нысаны – 175 медициналық ұйым республикалық бюджет қаражаты есебінен қосылды. Тағы 32 нысан-өңірлердегі филиалдары. қалған Денсаулық сақтау объектілері – жергілікті бюджет қаражаты есебінен қосылған.

Өңірлер бойынша бөліністе қосылған денсаулық сақтау объектілерінің саны ҰТМЖ, келесідей: Астана қаласында-15; Алматы қаласында-10; Шымкент қаласында-5; Абай облысында-1; Алматы облысында-2; Ақмола облысында – 21; Ақтөбе облысында-9; Атырау облысында-11; ШҚО-да-5; Жамбыл облысында-16; Жетісу облысында - 2; БҚО-да-12; Қарағанды облысында - 4; Қостанай облысында-18; Қызылорда облысында – 19 бар; Маңғыстау облысында-10; Павлодар облысында-22; СҚО-да-16; Түркістан облысында-19; Ұлытау облысында денсаулық сақтау нысандары жоқ. Барлығы-217 нысан.

Жыл сайын ҰТМЖ бойынша республикалық клиникалардың, облыстық және аудандық ауруханалардың дәрігерлері арасында 17500-ге жуық телемедициналық кеңестер өткізіледі.

Кесте 1- Өңірлер бөлінісінде телемедициналық кеңестер статистикасы

Жылдар	Астана	Алматы	Шымкент	Ақмола обл.	Ақтөбе	Алматы обл.	Атырау	ШҚО	Жамбыл обл.	БҚО	Қарағанды	Қостанай	Қызылорда	Маңғыстау	Павлодар	СҚО	Түркістан обл.
2019	17	6	15	35	14	1	20	15	14	16	12	35	25	35	20	25	37
2020	14	2	7	28	9	1	15	7	5	4	3	23	14	20	9	22	23
2021	13	1	10	41	12	0	16	7	6	16	5	23	15	28	6	7	47

Телемедициналық кеңестер өңірлерде сұранысқа ие болуы жоғары деңгейде қалып отыр (Кесте 1). Ең белсенді өңірлер Түркістан облысы, бұдан әрі Ақмола облысы, Маңғыстау облысы болып табылады. Қостанай облысы (қабылдау бөлімінің деректерімен корреляция бар). Ең төменгі пайыз бұл Алматы және Алматы облысы, бұл түсінікті, себебі өтініштің негізгі бөлігі медициналық ұйымдарға жіберіледі. Бұл есепте тек мемлекеттік медициналық ұйымдардан өтінімдер келтірілген (формат «дәрігер-дәрігер»), дегенмен іс жүзінде жеке өтініш («пациент-дәрігер») бірнеше есе көп, бірақ олар іс жүзінде жүргізе алмады, себебі нақты реттелген нормативтік база болмады және төлемдер жүйесі пысықталмады.

Кесте 2- Нозология бойынша телемедициналық кеңестер статистикасы

Жылдар	терапия	нефрология	ревматология	эндокринология	гематология	хирургия	КХО	аритмия	интеркардио	уроги неология	неврология	реанимация
2019	110	27	29	7	6	27	35	9	22	6	16	18
2020	45	20	12	8	3	12	11	8	4	5	21	24
2021	87	50	8	11	2	21	11	3	5	5	7	20

Кесте-2 көрсетілгендей терапевтік бейіндегі ең көп сұралған мамандар: гастроэнтеролог, гепатолог, нефролог, ревматолог, кардиолог, пульмонолог, эндокринолог, реаниматолог және хирургиялық балалар мен ересектерге арналған кардиохирург, торако - іш, онко хирург сияқты профильге, диагностикалық қызмет мамандарына да өтініштер бар. Өздеріңіз білетіндей өңірлерде мамандардың үлкен тапшылығы байқалады, ол өз кезегінде профильді мамандардың кеңестерін қажет етеді.

Қазақстан Республикасында телемедицинаны дамытудың негізгі бастапқы мақсаттарының бірі шалғай аудандарда, ауылдық жерлердегі ауруханаларда жұмыс істейтін дәрігерлерге көмек көрсету болып табылады. Диагностикада облыстық ауруханаларда және ірі республикалық клиникаларда жұмыс істейтін мамандар тарапынан. Қазақстан Республикасының Ұлттық телемедициналық желісі (бұдан әрі- ҰТМЖ) әлеуметтік проблемаларды шешуге бағытталған және мамандандырылған және жоғары мамандандырылған медициналық көмектің қолжетімділігінде республиканың қалалық және ауылдық тұрғындары арасындағы бар алшақтықты жоюға мүмкіндік береді.

Қазақстанда телемедицинаның дамуындағы маңызды кезең медициналық қызметті жүзеге асыруды реттейтін нормативтік құқықтық актілерді телемедициналық технологияларды қолдана отырып және оны бекітетін көмек негізгі құқықтық нормаларды қабылдау болды.

Қазақстан Республикасында 2013 жылдан бастап ҚР электрондық денсаулық сақтауды дамытудың 2013-2020 жылдарға арналған тұжырымдамасы іске асырылды [10]. Қазіргі уақытта ҚР Денсаулық сақтау министрінің 2018 жылғы 10 желтоқсандағы № 696 бұйрығына сәйкес күші жойылды.

Қазіргі кезде саланы реттейтін негізгі Мемлекеттік бағдарлама «Ақпараттық Қазақстан-2020» [11].

Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы

Қазақстан Республикасының 2020 жылғы 7 шілдедегі № 360-VI ҚРЗ Кодексі [12].

Қашықтықтан медициналық қызметтерді ұйымдастыру, ұсыну және ақы төлеу қағидаларын бекіту туралы

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 1 ақпандағы № ҚР ДСМ-12 бұйрығы. Қазақстан Республикасының Әділет министрлігінде 2021 жылғы 3 ақпанда № 22151 болып тіркелді [13]

Қорытынды. Осылайша, жүргізілген талдау мыналарды көрсетеді телемедицинаға деген жоғары қызығушылығы ТМК санының артуы. Көбінесе жұмыстар қашықтан басқару ерекшеліктерін зерттеуге арналған «дәрігер-пациент» форматында кеңес беру, ал «дәрігер-дәрігер» форматындағы телемедицинаны кешенді талдауға арналған жұмыстар саны өте шектеулі екенін көрсетті.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Мария Попова. Телеускорение Архивная копия от 18 июня 2017 на Wayback Machine // Коммерсантъ, № 95 (6089), 31 мая 2017

2 Всемирная организация здравоохранения. Телемедицина. Возможности и развитие в государствах-членах = Telemedicine: opportunities and developments in Member States: report on the second global survey on eHealth 2009. — 2012. — Т. 2. — С. 9. — 94 с. — (Глобальная обсерватория по электронному здравоохранению). — ISBN 978 92 4 456414 1.

- 3 A health telematics policy in support of WHO's Health-for-all strategy for global health development : report of the WHO Group Consultation on Health Telematics (англ.) (16 декабря 1997). Дата обращения: 22 апреля 2020.
- 4 Zundel K.M. Telemedicine: history, applications, and impact on librarianship. Bulletin of the Medical Library Association. 1996; 84(1): 71.
- 5 Владимирский А.В. История телемедицины: люди, факты, технологии. Донецк: ООО «Цифровая типография»; 2008.
- 6 Васильев И. С. Информационная система телемедицины. Наукосфера. 2023;2-1: 164-168.
- 7 Гусев А. В., Астапенко Е. М., Иванов И. В. и др. Принципы формирования доверия к системам искусственного интеллекта для сферы здравоохранения. Вестник Росздравнадзора. 2022; 2: 25-33.
- 8 Аникина О.В., Ивушкина Е.Б. Телемедицина как интеллектуальный капитал в медицинской организации. Дневник науки. 2023; 75(3).
- 9 https://www.akorda.kz/ru/speeches/internal_political_affairs/in_speeches_and_addresses/vystuplenie-glavy-gosudarstva-na-zaklyuchitelnom-zasedanii-gosudarstvennoi-komissii-po-chrezvychainomu-polozheniyu
- 10 Қазақстан Республикасының электрондық денсаулық сақтау саласын дамытудың 2013-2020 жылдарға арналған тұжырымдамасы
- 11 <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/P1200001534>.
- 12 <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/K2000000360>
- 13 <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/V2100022151>

REFERENCES

- 1 Maria Popova. Teleacceleration. Archived copy dated June 18, 2017 on the Wayback Machine // Kommersant, No. 95 (6089), May 31, 2017
- 2 World Health Organization. Telemedicine: opportunities and developments in Member States: report on the second global survey on eHealth 2009. - 2012. - Vol. 2. - P. 9. - 94 p. — (Global Observatory on eHealth). — ISBN 978 92 4 456414 1.
- 3 A health telematics policy in support of WHO's Health-for-all strategy for global health development: report of the WHO Group Consultation on Health Telematics (English) (December 16, 1997). Date accessed: April 22, 2020.
- 4 Zundel K.M. Telemedicine: history, applications, and impact on librarianship. Bulletin of the Medical Library Association. 1996; 84(1): 71.
- 5 Vladzimirsky A.V. History of telemedicine: people, facts, technologies. Donetsk: Digital Printing House LLC; 2008.
- 6 Vasilyev I. S. Telemedicine information system. Scienceosphere. 2023;2-1: 164-168.
- 7 Gusev A.V., Astapenko E.M., Ivanov I.V. et al. Principles of building trust in artificial intelligence systems for the healthcare sector. Bulletin of Roszdravnadzor. 2022; 2: 25-33.
- 8 Anikina O.V., Ivushkina E.B. Telemedicine as intellectual capital in a medical organization. Diary of Science. 2023; 75(3).
- 9 https://www.akorda.kz/ru/speeches/internal_political_affairs/in_speeches_and_addresses/vystuplenie-glavy-gosudarstva-na-zaklyuchitelnom-zasedanii-gosudarstvennoi-komissii-po-chrezvychainomu-polozheniyu
- 10 The concept of the development of the field of electronic health care of the Republic of Kazakhstan for 2013-2020.
- 11 <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/P1200001534>.
- 12 <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/K2000000360>
- 13 <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/V2100022151>

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

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

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

Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

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

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided

Сведения об авторах:**Туктибаева Сауле Актлеуовна, PhD**

Преподаватель кафедры педиатрии, Международный казахско-турецкий университет имени Х.А. Ясави, г. Шымкент, ул. Байтурсынова, 7/7, Казахстан.

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1266-3381

Email: Saule79s@mail.ru

Телефон: +7 702 651 2379

Кенесова Кульжамила Жумановна

Декан факультета непрерывного профессионального развития, магистр, Южно-Казахстанская Медицинская Академия, пл. Аль-Фараби, 1, г. Шымкент, Казахстан.

ORCID ID: [0000-0001-7019-9797](https://orcid.org/0000-0001-7019-9797)

Email: Kenesovak11@gmail.com

Телефон: +7 705 852 8373

Алимов Бахытжан Каримбаевич

Руководитель отдела телемедицины, врач-организатор высшей категории, Национальный научный медицинский центр, пр. Абылайхана, 42, г. Астана, Казахстан.

ORCID ID: [0009-0004-5866-208X](https://orcid.org/0009-0004-5866-208X)

Email: b.alimov@nnmc.kz

Телефон: +7 701 999 4327

Хатамов Фурхат Джамалович, к.м.н.

Доцент кафедры педиатрии, Международный казахско-турецкий университет имени Х.А. Ясави, г. Шымкент, ул. Байтурсынова, 7/7, Казахстан.

ORCID ID: https://orcid.org/0009-0005-3579-1118

Email: Khatamov@ayu.edu.kz

Телефон: +7 701 302 2625

Получена: 27.03.2024 Принята: 04.10.2024 Опубликовано online: 29.10.2024

УДК 614.2

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.67.27.027](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.67.27.027)

С.А.Туктибаева, С.Н.Алипбекова, Ермаханова Ж.А.

*Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмета Ясави,
Шымкент, Туркестан, Казахстан*

УРОВЕНЬ И ДИНАМИКА СМЕРТНОСТИ ПО ОСНОВНЫМ КЛАССАМ БОЛЕЗНЕЙ И ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ У НАСЕЛЕНИЯ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА ТУРКЕСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Резюме: В научной статье изложен результаты исследования смертности от ведущих классов болезней и их прогнозирование у населения Казыгуртского, Махтааральского, Ордабасинского районов Туркестанской области.

Цель исследования. Определение показателей смертности от ведущих классов болезней и их прогнозирование у населения Казыгуртского, Махтааральского, Ордабасинского районов Туркестанской области.

Материалы и методы исследования. В работе использованы ретроспективные данные Агенств статистики за 2011-2020 гг.

Результаты исследования. Результаты исследования позволяет определить показатели смертности от ведущих классов болезней и их прогнозирование у населения Казыгуртского, Махтааральского, Ордабасинского районов Туркестанской области за 2011-2020 гг.

Заключение.

1. По результатам анализа показателей смертности населения Казыгуртского, Махтааральского, Ордабасинского районов Туркестанской области от ведущих классов болезней лидирующее место занимает – болезни системы кровообращения.

2. Уровни значений прогноза на 2021-2023 годы характеризуется слабо- и средневывраженным автоколебательным трендом с высокими значениями эпидемического процесса в 2015-2017 и 2020 годах.

Ключевые слова: смертность, система кровообращения, новообразования, травмы, отравления.

С.А.Туктибаева, С.Н.Әліпбекова, Ермаханова Ж.А.

*Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті,
Шымкент, Түркістан, Қазақстан*

ТҮРКІСТАН ОБЛЫСЫНЫҢ ТҮРҒЫНДАРЫНДА АУРУЛАРДЫҢ ЖЕТЕКШІ КЛАСТАРЫНАН ТУЫНДАЙТЫН ӨЛІМ-ЖІТІМ КӨРСЕТКІШТЕРІНІҢ ДЕҢГЕЙІ ЖӘНЕ ДИНАМИКАСЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ БОЛЖАМЫ

Түйіндеме. Ғылыми мақалада Түркістан облысының Қазығұрт, Мақтаарал, Ордабасы ауданы тұрғындарында аурулардың жетекші кластарынан туындайтын өлім-жітім көрсеткіштерін зерттеу нәтижелері мен олардың болжамы ұсынылған.

Зерттеудің мақсаты. Түркістан облысының Қазығұрт, Мақтаарал, Ордабасы ауданы тұрғындарында аурулардың жетекші кластарынан туындайтын өлім-жітім көрсеткіштерін анықтау және оның болжамы.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Зерттеу жұмысында Статистика агенттігінің 2011-2020жж. ретроспективті деректері қолданылды.

Зерттеу нәтижелері. Зерттеу нәтижелері Түркістан облысының Қазығұрт, Мақтаарал, Ордабасы ауданы тұрғындарында аурулардың жетекші кластарынан туындайтын өлім-жітім көрсеткіштерін талдау нәтижелерін және оның болжамын анықтауға мүмкіндік береді.

Қорытынды.

1. Түркістан облысының Қазығұрт, Мақтаарал, Ордабасы ауданы тұрғындарында аурулардың жетекші кластарынан туындайтын өлім-жітім көрсеткіштерін талдау нәтижелері бойынша қанайналым жүйесі аурулары жетекші орын алуа.

2. 2021-2023 жылдарға арналған болжамды мәндердің деңгейлері 2015-2017 және 2020 жж. эпидемиялық процестің жоғары мәндерімен әлсіз және орташа айқын трендпен сипатталады.

Кілтті сөздер: өлім-жітім, қанайналым жүйесі аурулары, қатерлі ісіктер, жарақаттар, уланулар.

S.A.Tuktibayeva, S.N.Alipbekova, Zh.A.Yermakhanova

*Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University,
Shymkent, Turkestan, Kazakhstan*

THE LEVEL AND DYNAMICS OF MORTALITY BY THE MAIN CLASSES OF DISEASES AND THEIR PREDICTION IN THE POPULATION OF THE TURKESTAN REGION

Resume. The scientific article presents the results of the study of mortality from the leading classes of diseases and their prediction in the population of the Kazygurt, Makhtaaral, Ordabasy districts of the Turkestan region.

Purpose of the study: Determination of mortality rates from the leading classes of diseases and their prediction in the population of the Kazygurt, Makhtaaral, Ordabasy districts of the Turkestan region.

Materials and methods of research: The work used retrospective data from the Statistical Agencies for 2011-2020.

The results of the study. The results of the study make it possible to determine mortality rates from the leading classes of diseases and their prediction in the population of the Kazygurt, Makhtaaral, Ordabasy districts of the Turkestan region for 2011-2020.

Conclusion.

1. According to the results of the analysis of mortality rates of the population of the Kazygurt, Makhtaaral, Ordabasy districts of the Turkestan region, diseases of the circulatory system take the leading place from the leading classes of diseases.
2. The levels of the forecast values for 2021-2023 are characterized by a weakly and moderately pronounced self-oscillating trend with high values of the epidemic process in 2015-2017 and 2020.

Key words: mortality, circulatory system, cancer, trauma and poisoning and other influences.

Актуальность. Главной причиной смерти в мире по-прежнему остаются болезни сердца. Причем от них умирает все больше людей. В 2019 году в результате сердечно-сосудистых заболеваний скончалось на 2 миллиона человек больше, чем в 2000 году. Об этом сообщают из Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания – причина 16 процентов всех смертей в мире. [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый год от неинфекционных заболеваний в мире умирает 41 миллион человек, что составляет 71% всех случаев смерти. Наибольшая доля смертей происходит от сердечно-сосудистых заболеваний — 17,9 миллиона человек. "Основная причина смерти — это инфаркты и инсульты" [2]. В Казахстане в 2018 году от основных заболеваний скончались 19,3 тыс. человек, из них 7,4 тыс. – в трудоспособном возрасте. топ 5 причин смертности или так называемые болезни - убийцы. Картина по ним в 2018 году выглядела так: Болезни системы кровообращения – 9,7 тыс. умерших; Болезни органов пищеварения – 2,8 тыс.; Несчастные случаи, травмы и отравления – 2,7 тыс.; Онкологические заболевания – 2 тыс.; Болезни органов дыхания – 1,9 тыс [3]. В 2019 г. на 10 основных причин смерти пришлось 55% от зарегистрированных в мире 55,4 млн случаев смерти. Основные причины смерти в мире связаны с тремя большими группами заболеваний: сердечно-сосудистые (ишемическая болезнь сердца, инсульт), респираторные (хроническая обструктивная болезнь легких, инфекции нижних дыхательных путей) и неонатальные патологические состояния (асфиксия новорожденных и родовая травма, сепсис и другие инфекционные заболевания новорожденных, а также осложнения преждевременных родов) (в порядке убывания общего количества смертей) [4]. Демографические данные Республики Казахстан. Общая численность населения Казахстана по данным на 1 февраля 2021 года составляет 18 897 898 человек [1]. Занимает 64-е место в списке стран по численности населения [5].

В 2020 году основной причиной смертности среди казахстанцев стали болезни системы кровообращения. В марте количество смертей сократилось на 20% в сравнении с мартом 2019 года, а совокупно за первый квартал – на 8 %, то в апреле, когда все сидели дома, смертность упала на 62%, а за январь-апрель – на 21%. Но уже в мае показатель вырос на 27 %, в июне – на 51 %, в июле – на 127% по отношению к соответствующему месяцу 2019 года. После этого темпы пошли на спад, сократившись с 70% в августе до 7% в октябре, однако в ноябре вновь отмечался прирост на 19%, а в декабре – на 15%.

Жители Казахстана чаще всего умирали из-за болезней системы кровообращения и органов дыхания, а смертность в результате несчастных случаев, отравлений и травм снизилась на 10% [6]. На протяжении всего десятилетия большая часть граждан умирала от болезней системы кровообращения: атеросклероз, артериальная гипертензия, пороки сердца, сердечная недостаточность, ревматизм, миокардит, варикоз становились причинами смерти казахстанцев. Однако за 10 лет количество умерших по этой причине снизилось в два раза: с 66 до 33 тысяч в год [7]. Данные об оценках рака из 185 стран из базы данных Global Cancer Observatory 2018. В 2018 году произошло около 570 000 случаев рака шейки матки и 311 000 смертей от этого заболевания. Рак шейки матки был четвертым по распространенности раком у женщин после рака груди (2,1 миллиона случаев), колоректального рака (0,8 миллиона) и рак легких (0,7 миллиона) [8].

В августе 2019 года смертность в России составила почти 143,4 тысячи человек. Число умерших за январь-август текущего года составило 1,285 миллиона человек и выросло по сравнению с аналогичным периодом прошлого года на 5,9% (в январе-августе 2019 года число умерших составило 1,213 миллиона человек). Смертность от пневмонии в России в 2020 году выросла в 2,4 раза (плюс 34,4 тыс. человек), свидетельствуют данные Росстата (в 2019 году смертность от пневмонии снизилась на 6,7%); Смертность от болезней нервной системы (воспалительные болезни центральной нервной системы, болезнь Паркинсона и т.д.) выросла на 20,9% (плюс 21,1 тыс.); Смертность от болезней эндокринной системы выросла почти на 25%, в том числе от сахарного диабета – на 25,8% (плюс 10,6 тыс.); наконец, смертность «от старости» (которую не удалось классифицировать в других рубриках) увеличилась на 20% (плюс 17,2 тыс.), хотя в 2019 году она снизилась на 5,1% [9].

В Европе согласно прогнозам, общий уровень смертности от рака в ЕС снизится до 130,1 на 100 000 мужчин (-5,4% с 2015 года) и 82,2 среди женщин (-4,1%) в 2020 году. Прогнозируемое количество смертей увеличится на 4,7% и достигнет 1 428 800 в 2020 году. Согласно прогнозам, у женщин тенденция к увеличению заболеваемости раком легких сохранится и в 2020 году составит 15,1 на 100 000 (выше, чем у женщин, 13,5), в то время как у мужчин, как мы предсказывали, дальнейшее снижение [10].

В Италии общая смертность с COVID-19 в марте и апреле 2020 года была чрезвычайно высокой по сравнению со средним числом смертей, зарегистрированных в те же месяцы предыдущих лет, при общем превышении более 46000 смертей по сравнению с 28000 случаев COVID-19. зарегистрировано смертей в марте и апреле. 2020 год начался как год низкой смертности, и в январе и феврале 2020 года количество умерших было соответственно на 9 и 5% ниже по сравнению с теми же месяцами предыдущих лет [11].

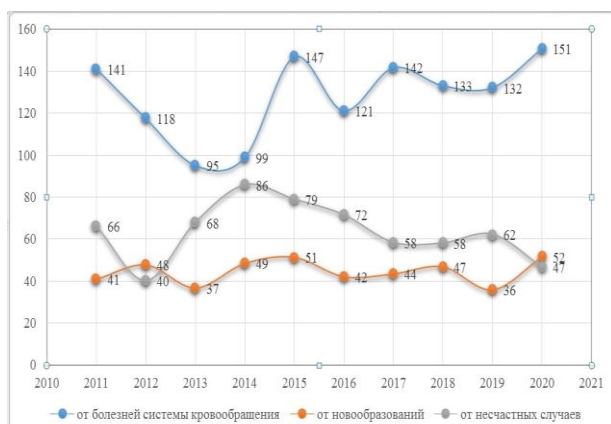
С конца марта по начало мая наибольшее количество умерших было в трех землях Федеративной Республики: в Баварии по сравнению с 2016-2019 годами превышен средний показатель смертности на 18%, в Баден-Вюртемберге - на 16% и в Северной Рейн-Вестфалии - на 5%. Полученные данные совпадают со статистикой смертей от COVID-19 [12].

В США В 2019 году оценочная численность населения составила 328 088 681 человек [13]. В США смертность с поправкой на возраст снизилась на 1,2% с 723,6 смертей на 100000 стандартного населения в 2018 году до 715,2 в 2019 году. 10 ведущих причин смерти в 2019 году остались такими же, как и в 2018 году, хотя болезнь почек, занимающая восьмое место, и грипп и пневмония, занимавшие девятое место в 2019 году, поменялись местами. На 10 ведущих причин смерти пришлось 73,4% всех смертей в США в 2019 году. [14]. В период с 1 марта 2020 г. по 25 апреля 2020 г. в США было зарегистрировано в общей сложности 505 059 смертей; 87 001 (95% ДИ, 86578-87 423) были избыточными смертельными случаями, из которых 56 246 (65%) были связаны с COVID-19. В 14 штатах более 50% дополнительных смертей были вызваны причинами, отличными от COVID-19; к ним относятся Калифорния (55% дополнительных смертей) и Техас (64% избыточных смертей) [15].

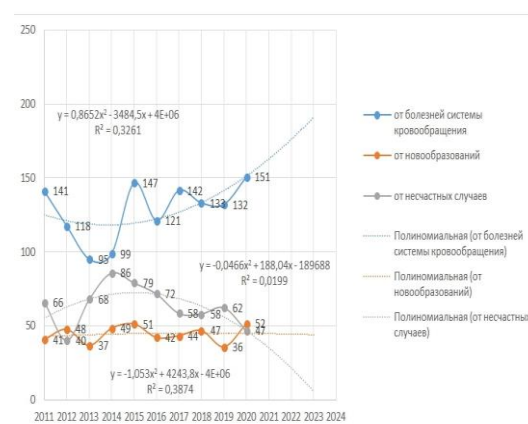
Цель исследования. Определение показателей смертности от ведущих классов болезней и их прогнозирование у населения трудоспособного возраста Казыгуртского, Махтааральского, Ордабасинского районов Туркестанской области.

Материалы и методы исследования. В работе использованы ретроспективные данные Агентств статистики за 2011-2020гг.

Результаты исследования. Анализ уровней и динамики смертности от ведущих классов болезней (болезни системы кровообращения, новообразования, травмы и отравления и другие воздействия) населения Казыгуртского, Махтааральского, Ордабасинского районов Туркестанской области (ретроспективные данные за период 2011-2020 г.г.) с их прогнозом на 2021-2023 годы (на 100 тысяч населения) характеризуется слабо- и средневыраженным автоколебательным трендом с высокими значениями эпидемического процесса в 2015-2017 и 2020 годах как у всего взрослого населения, так и отдельно у мужчин и женщин. Отношение между верхними и нижними значениями уровней составило 1,1-1,7 раза. Ретроспективные данные хорошо обобщаются полиномиальной моделью, которая лучше сглаживает верхние и нижние экстремумы уровней эпидемиологических показателей во времени в отличие от линейной регрессионной модели. Особо характерен тренд на повышение в классе болезней системы кровообращения. Полученные уровни значений прогноза на 2021-2023 годы по нижеприведенным уравнениям характеризуются в основном слабо- и средневыраженной силой связи ($R^2 = 0,03-0,33$, $p < 0,05$) и стремятся также к снижению. Однако, уровень спрогнозированных значений заболеваемости травмами и несчастными случаями во всех представленных кривых в 2021-2023 годах стремится к нулю, что объясняется ошибкой прогноза и маловероятностью реализации в натуральных условиях.

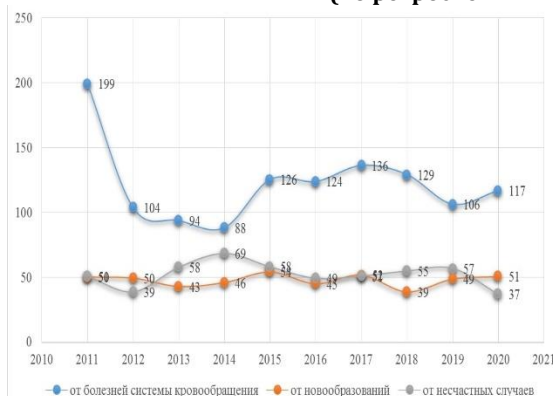


а.

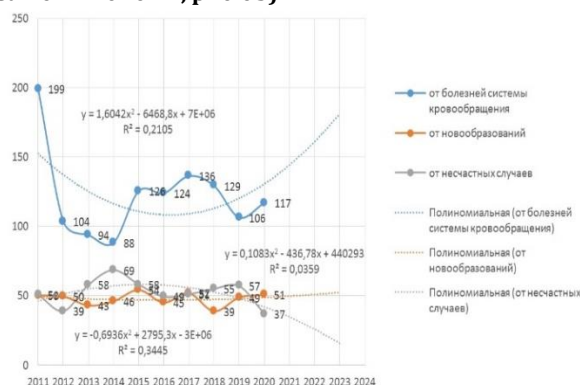


б.

Рисунок 1 - а,б - Уровень и динамика смертности от ведущих классов болезней населения Казыгуртского района Туркестанской области и их прогноз на 2021-2023 годы (на 100 тысяч населения) (по ретроспективным данным за 2011-2020 г.г., $p < 0,05$)

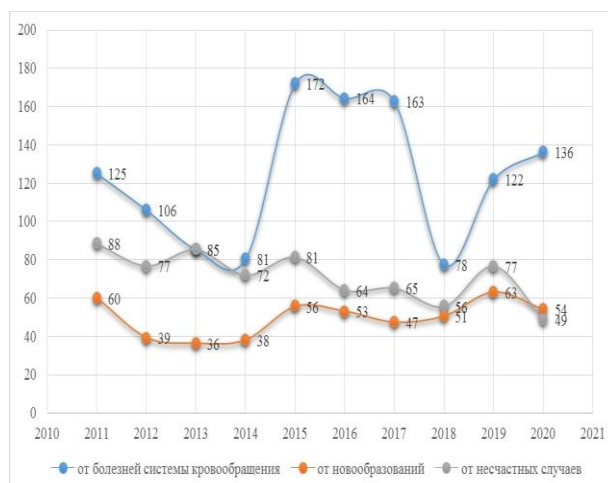


а.

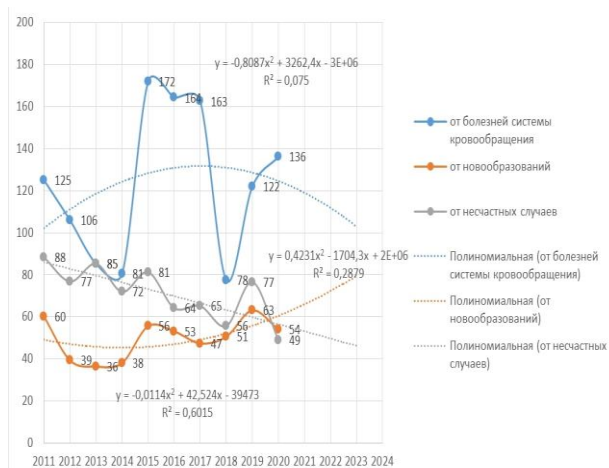


б.

Рисунок 2 - а,б - Уровни и динамика смертности от ведущих классов болезней населения Махтааральского района Туркестанской области и их прогноз на 2021-2023 годы (на 100 тысяч населения) (по ретроспективным данным за 2011-2020 г.г., $p < 0,05$)



а.



б.

Рисунок 3 - а,б - Уровни и динамика смертности от ведущих классов болезней населения Ордабасинского района Туркестанской области и их прогноз на 2021-2023 годы (на 100 тысяч населения) (по ретроспективным данным за 2011-2020 г.г, $p < 0.05$)

Заключение.

- По результатам анализа показателей смертности населения Казыгуртского, Махтааральского, Ордабасинского районов Туркестанской области от ведущих классов болезней лидирующее место занимает – болезни системы кровообращения.
- Уровни значений прогноза на 2021-2023 годы характеризуется слабо- и средневывраженным автоколебательным трендом с высокими значениями эпидемического процесса в 2015-2017 и 2020 годах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- <http://www.unic.ru/event/2020-12-10/v-mire/voz-vse-bolshe-lyudei-umirayut-v-rezultate-boleznei-serdtsa>
- <https://ria.ru/20180723/1525103858.html>
- <https://24.kz/ru/news/social/item/306725-nazvany-bolezni-ot-kotorykh-chashche-umirali-kazakhstantsy-v-2018-godu>
- <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%9A%D0%B0%D0%B7%D0%B0%D1%85%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B0
- <https://informburo.kz/novosti/v-2020-godu-uroven-smernosti-v-rk-vyros-na-22-osnovnaya-pricina-smertei-bolezni-sistemy-krovoobrashheniya>
- <https://ru.sputnik.kz/health/20210215/16292881/kazakhstan-koronavirus-2020.html>
- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Health. 2020 Feb;8(2):e191-e203. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31812369; PMCID: PMC7025157.
- <https://www.rbc.ru/economics/14/06/2021/60c3a4899a79476c883e763d>
- Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negri E, Malvezzi M. European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer. Ann Oncol. 2020 May;31(5):650-658. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.009. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32321669.
- Alicandro G, Remuzzi G, La Vecchia C. COVID-19 pandemic and total mortality in the first six months of 2020 in Italy. Med Lav. 2020 Oct 31;111(5):351-353. doi: 10.23749/mdl.v111i5.10786. PMID: 33124605; PMCID: PMC7809978.
- <https://rg.ru/2020/06/01/pokazateli-smernosti.html>
- https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%A1%D0%A8%D0%90
- Кочанек К.Д., Сью Дж.К., Ариас Э. Смертность в Соединенных Штатах, 2019. Краткий обзор данных NCHS. 395. Хяттсвилл, Мэриленд: Министерство здравоохранения и социальных служб США, CDC, Национальный центр статистики здравоохранения; 2020 г. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db395.htm>
- Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, Weinberger DM, Hill L. Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes, March-April 2020. JAMA. 2020 Aug 4;324(5):510-513. doi: 10.1001/jama.2020.11787. PMID: 32609307; PMCID: PMC7330820.
- Li L, Hang D, Dong H, Yuan-Yuan C, Bo-Heng L, Ze-Lin Y, Zhou Y, Chun-Quan O, Peng-Zhe Q. Temporal dynamic in the impact of COVID-19 outbreak on cause-specific mortality in Guangzhou, China. BMC Public Health. 2021 May 8;21(1):883. doi: 10.1186/s12889-021-10771-3. PMID: 33964914; PMCID: PMC8105693.

REFERENCES

- <http://www.unic.ru/event/2020-12-10/v-mire/voz-vse-bolshe-lyudei-umirayut-v-rezultate-boleznei-serdtsa>
- <https://ria.ru/20180723/1525103858.html>
- <https://24.kz/ru/news/social/item/306725-nazvany-bolezni-ot-kotorykh-chashche-umirali-kazakhstantsy-v-2018-godu>
- <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

- 5 https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%9A%D0%B0%D0%B7%D0%B0%D1%85%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B0
- 6 <https://informburo.kz/novosti/v-2020-godu-uroven-smertnosti-v-rk-vyros-na-22-osnovnaya-pricina-smertei-bolezni-sistemy-krovoobrashheniya>
- 7 <https://ru.sputnik.kz/health/20210215/16292881/kazakhstan-koronavirus-2020.html>
- 8 Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e191-e203. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31812369; PMCID: PMC7025157.
- 9 <https://www.rbc.ru/economics/14/06/2021/60c3a4899a79476c883e763d>
- 10 Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negri E, Malvezzi M. European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer. *Ann Oncol*. 2020 May;31(5):650-658. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.009. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32321669.
- 11 Alicandro G, Remuzzi G, La Vecchia C. COVID-19 pandemic and total mortality in the first six months of 2020 in Italy. *Med Lav*. 2020 Oct 31;111(5):351-353. doi: 10.23749/mdl.v111i5.10786. PMID: 33124605; PMCID: PMC7809978.
- 12 <https://rg.ru/2020/06/01/pokazateli-smertnosti.html>
- 13 https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%A1%D0%A8%D0%90
- 14 Kochanek KD, Xu JK, Arias E. Mortality in the United States, 2019. *NCHS Data at a Glance*. 395. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, CDC, National Center for Health Statistics; 2020 <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db395.htm>
- 15 Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, Weinberger DM, Hill L. Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes, March-April 2020. *JAMA*. 2020 Aug 4;324(5):510-513. doi: 10.1001/jama.2020.11787. PMID: 32609307; PMCID: PMC7330820.
- 16 Li L, Hang D, Dong H, Yuan-Yuan C, Bo-Heng L, Ze-Lin Y, Zhou Y, Chun-Quan O, Peng-Zhe Q. Temporal dynamic in the impact of COVID-19 outbreak on cause-specific mortality in Guangzhou, China. *BMC Public Health*. 2021 May 8;21(1):883. doi: 10.1186/s12889-021-10771-3. PMID: 33964914; PMCID: PMC8105693.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

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

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

Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

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

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided

Сведения об авторах:

Туктибаева Сауле Актлеуовна, PhD

Преподаватель кафедры педиатрии, Международный казахско-турецкий университет имени Х.А. Ясави, г. Шымкент, ул. Байтурсынова, 7/7, Казахстан.

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1266-3381

Email: Saule79s@mail.ru

Телефон: +7 702 651 2379

Әліпбекова Сандуғаш Нұрлыбекқызы

Руководитель Симуляционного центра, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмета Ясави, г. Туркестан, ул. Б. Саттарханов, 29, Казахстан.

Email: sandu--92@mail.ru

Телефон: +7 771 571 7709

Ермаханова Жанар Акпаровна, PhD

Преподаватель кафедры Клиники специальных дисциплин, Международный казахско-турецкий университет имени Х.А. Ясави, г. Шымкент, ул. Байтурсынова, 7/7, Казахстан.

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0514-7979

Email: j-jangirkhan@mail.ru

Телефон: +7 775 383 1248

Алынды: 18.02.2024/Қабылданды: 27.09.2024/ Онлайн жарияланды: 29.10.2024
ӘОЖ 343.9:574.5:612.1340.6
DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.83.74.028](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.83.74.028)

С.А.Мұсабекова¹, К.Э.Мхитарян¹, Х.Р.Абдикадинова¹, Р.М.Дусмаилов¹
¹ «Қарағанды Медицина Университеті» КеАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан

ЖЕКЕ ТҰЛҒАНЫ СОТ-МЕДИЦИНАЛЫҚ СӘЙКЕСТЕНДІРУ: АДАМНЫҢ ЖАҚ МОРФОМЕТРИЯЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІНІҢ РӨЛІ

Түйін: ДНҚ талдауындағы жетістіктер жеке тұлғаны анықтау мүмкіндіктерін едәуір кеңейтті, бірақ белгілі бір жағдайларда адам қалдықтарын анықтау дәстүрлі медициналық-криминалистикалық сәйкестендіру әдістерін қолдану арқылы ғана мүмкін болады. Сот-медициналық сәйкестендіру кезінде морфометриялық зерттеулер бас сүйегінің өлшемдерін, беттің және оның жеке бөліктерінің өлшемдері мен пішіндерін ғана емес, сонымен қатар бас сүйегінің өлшемдері мен пішіндерінің тіс-жақ доғаларының өлшемдерімен байланысын да ескереді. Адамның популяциялық анатомиялық өзгергіштігінің ерекшеліктерін зерттеу қазіргі ғылымның өзекті бағыттарына жатады.

Зерттеу мақсаты: сот-медициналық сәйкестендіру үшін жоғарғы және төменгі жақ тістерінің ені көрсеткіштерінің морфометриялық заңдылықтарын анықтау.

Материалдар мен әдістер

Қазақстан аумағында табылған 187 ерлер мен 114 әйелдер бас сүйектерінің үлгілерінде жоғарғы және төменгі жақтың тіс доғаларының енінің морфометриялық көрсеткіштерінің өзгермелі өзгергіштігі зерттелді. Барлық остеометриялық өзгерістер стандартты антропометриялық құралдарды қолдану және кейіннен краниометриялық индекстерді есептеу арқылы жүзеге асырылды. Зерттеу краниотипті ескере отырып жүргізілді.

Нәтижелер

Тіс доғасының енінің минималды және максималды шекаралары белгіленіп, ҚР популяциясының жоғарғы және төменгі жақ шекараларының амплитудасы белгіленді. Зерттеу нәтижелері ерлер мен әйелдердегі вестибулярлық және таңдай жақтарынан төменгі жақтың тіс доғасының енінің минималды және максималды нұсқаларының азу деңгейінен екінші азу тістерге дейін жоғарылағанын көрсетті.

Қорытынды

Этникалық және жыныстық аспектілердегі тіс доғаларының ені параметрлерінің жеке өзгергіштігіне жүргізілген зерттеулер Қазақстан халқының морфологиялық шекараларының ауқымын анықтауға және сот-медициналық практикада қолдану мүмкіндіктерін бағалауға мүмкіндік берді.

Түйінді сөздер: сәйкестендіру, сот-медициналық сараптама, морфометрия, краниотип, тіс доғасының ені, жоғарғы жақ, төменгі жақ.

S.A. Mussabekova¹, X.E. Mkhitaryan¹, H.R. Abdikadyrova, R.M. Dusmailov¹

¹Non-commercial joint stock company «Medical University of Karaganda», Karaganda, Kazakhstan

FORENSIC IDENTIFICATION OF THE PERSON: THE ROLE OF MORPHOMETRIC INDICATORS OF THE HUMAN JAW

Resume: Advances in DNA analysis have greatly expanded the possibilities of personal identification but in certain cases, the identification of human remains is only possible using traditional methods of forensic identification. In forensic identification of a person, morphometric studies take into account not only the size of the skull, the size and shape of the face, and its individual parts but also the relationship between the size and shape of the skull and the size of the dentoalveolar arches. The study of the features of human population anatomical variability is one of the topical areas of modern science.

The purpose of the study: to reveal morphometric patterns of indicators of the width of the dental arches of the upper and lower jaws for forensic identification of a person.

Materials and methods

On samples of 187 male and 114 female skulls found on the territory of Kazakhstan, of mature age, we studied the variability of morphometric parameters of the width of the dental arches of the upper and lower jaws. All osteometric changes were performed using standard anthropometric instruments and subsequent calculation of craniometric indices. The study was carried out considering the craniotype.

Results

The minimum and maximum boundaries of the width of the dental arch have been established, and the amplitudes of the boundaries of the upper and lower jaws of the RK population have been established. The results of the study showed that the indicators of the minimum and maximum variant of the width of the dental arch of the lower jaw from the vestibular and palatal sides in men and women increased from the level of the canines to the level of the second molars.

Conclusion

The conducted studies of the individual variability of the parameters of the width of the dental arches in ethnic and gender aspects made it possible to determine the range of morphological boundaries of the population of Kazakhstan and evaluate the possibilities of application in forensic practice.

Keywords: personal identification, forensic medical examination, morphometry, craniotype, dental arch width, upper jaw, lower jaw.

С.А.Мусабекова¹, К.Э. Мхитарян¹, Х.Р. Абдикадинова¹, Р.М. Дусмаилов¹

¹НАО «Медицинский Университет Караганды», г. Караганда, Казахстан

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ЛИЧНОСТИ: РОЛЬ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЧЕЛЮСТИ ЧЕЛОВЕКА

Резюме: Достижения в области анализа ДНК значительно расширили возможности идентификации личности, но в определенных случаях идентификация человеческих останков возможна лишь с использованием традиционных методов медико-криминалистической идентификации. При судебно-медицинском отождествлении личности морфометрические исследования учитывают не только размеры черепа, размеры и формы лица, и отдельных его частей, но и взаимосвязи размеров и формы черепа с размерами зубочелюстных дуг. Изучение особенностей популяционной анатомической изменчивости человека относится к актуальным направлениям современной науки.

Цель исследования: выявить морфометрические закономерности показателей ширины зубных дуг верхней и нижней челюсти для судебно-медицинской идентификации личности.

Материалы и методы

На образцах 187 мужских и 114 женских черепов, обнаруженных на территории Казахстана, зрелого возраста изучали вариативную изменчивость морфометрических показателей ширины зубных дуг верхней и нижней челюсти. Все остеометрические изменения были выполнены с использованием стандартных антропометрических инструментов и последующим расчетом краниометрических индексов. Исследование проведено с учетом краниотипа.

Результаты

Установлены минимальные и максимальные границы ширины зубной дуги и установлены амплитуды границ верхней и нижней челюсти популяции РК. Результаты исследования показали, что показатели минимальной и максимальной вариант ширины зубной дуги нижней челюсти с вестибулярной и небной сторон у мужчин и у женщин увеличивались от уровня клыков до уровня вторых моляров.

Заключение

Проведенные исследования индивидуальной изменчивости параметров ширины зубных дуг в этническом и половом аспектах позволили определить диапазон морфологических границ популяции Казахстана и оценить возможности применения в судебно-медицинской практике.

Ключевые слова: идентификация личности, судебно-медицинская экспертиза, морфометрия, краниотип, ширина зубной дуги, верхняя челюсть, нижняя челюсть.

Кіріспе:

ДНК адамды дараландыру үшін криминалистика саласындағы ең жақсы және күшті дәлелдердің бірі болып табылады, бірақ кейде адамның қаңқалы қалдықтарын генетикалық анықтау кезінде белгілі бір қиындықтар туындайды. Бұл жағдайларда тістер мен тіс қатарлары басқа мәліметтермен бірге олардың иесінің жасы, жынысы мен нәсіліне қатысты мәліметтерді толықтыратын объектілер ретінде ғана емес, сонымен қатар адамның жеке басын анықтау мүмкіндігін қамтамасыз ететін белгілердің тасымалдаушысы ретінде де қарастырылады. Сонымен қатар, соңғы жылдардағы стоматологиялық зерттеулердің деректері популяциядағы тіс-жақ аномалияларының таралу жиілігін көрсетеді [1]. Сәйкестендіру маңыздылығы бойынша тіс қатарларының жиі кездесетін ауытқулары-төменгі тіс қатарының тарылуы, жоғарғы және төменгі тіс қатарының тістерінің толып кетуі, жоғарғы тіс қатарының кеңеюі және т. б. [2]. Сараптамалық (сәйкестендіру) мақсаттар үшін тістің оның генерациясына, классына, тіс доғасының жағына жататындығын анықтауды көздейтін дәстүрлі анатомиялық тәсіл өте қолайлы [3]. Бұл жағдайда жақ құрылымының жеке ерекшеліктері олардың пішінінің, өлшемдерінің, сондай-ақ олардың құрамына кіретін жеке бөліктердің параметрлерінің өзгеруімен көрінеді [4]. Осындай параметрлердің бірі - тіс доғаларының параметрлері. Краниофасиальды кешен құрылымындағы тіс доғаларының жас және жыныстық заңдылықтарының өзгергіштігі жеке тұлғаны анықтауда қосымша мүмкіндіктер береді [5]. Әр түрлі этникалық топтардағы тіс доғаларының параметрлері мен тіс доғаларының жеке өлшемдері арасында, сондай-ақ жыныстық диморфизмді ескере отырып байланыс орнатылды [6]. Сонымен қатар, тіс доғасының ұзындығы мен ені, екі жақты молярлық қашықтық, алдыңғы тістердің морфологиясы және екі жақты аралық қашықтық тіс доғасының пішінін анықтауға әсер ететін факторлар ретінде тіркелді [7]. Жақ-бет аймағының патологиясын диагностикалаудың заманауи әдістерінің пайда болуы қазіргі уақытта стоматологтарға тіс доғаларының параметрлерінің краниофасиальды кешен құрылымының ерекшеліктерімен байланысын анықтауға ерекше назар аударуға мүмкіндік береді [8]. Алайда, жоғарыда аталған компоненттерді анықтауға әсер ететін факторларды бағалайтын зерттеулер өте шектеулі, әсіресе әртүрлі нәсілдік топтар мен популяциялар өкілдерінің тіс-жақ жүйесінің айрықша белгілері туралы мәліметтер жеткіліксіз. Нәтижесінде, тұтас бас сүйегінің құрылымындағы тіс доғаларының морфометриясын зерттеу практикалық және теориялық тұрғыдан өзекті мәселе болып табылады. Осыған байланысты тіс доғаларының морфометриясына қатысты мәселелерді зерттеу адамды сот-стоматологиялық сәйкестендірудің қосымша әдістерін жетілдіру және дамыту үшін морфофункционалды негізді анықтай отырып, өзекті болып көрінеді.

Зерттеу мақсаты: сот-медициналық сәйкестендіру үшін жоғарғы және төменгі жақ тістерінің ені көрсеткіштерінің морфометриялық заңдылықтарын анықтау.

Әдістер мен материалдар:

Зерттеу 1998-2021 жылдар аралығында ҚР аумағында табылған 187 еркек және 114 әйел бас-сүйектеріне жүргізілді. 22 мен 70 жас аралығындағы адамдардың бас сүйектері (туа біткен немесе жүре пайда болған бас сүйек патологиялары жоқ) зерттелді. Бас сүйегінің өлшемдері стандартты краниометриялық құралдарды қолдана отырып жүргізілді: калибр (0,1 мм дәлдік), қалың және жылжымалы циркуль, металл өлшеу таспасы (1,0 мм дәлдік) және мандибулометр (1,0 мм дәлдік, 1°). Ересек жасқа жеткендігін негізгі желке синхондрозының бірігуі және кем дегенде бір 3-ші азу тістің моляры сатысы негізінде белгіленді. Бас сүйегінің пішінін анықтау үшін көлденең бойлық (бас сүйек) көрсеткіш есептелді (M8: M1/100). Бас сүйегі бойынша жынысын анықтау кезінде краниоскопиялық әдіс қолданылды. Нәсілдік диагностика ересек жастағы адамдардың бір өлшемді дискриминанттық моделін қолдана отырып краниометриялық негізде жүргізілді. Тіс доғаларының ені вестибулярлық және таңдай жақтарындағы тіс тәждерінің медиальды және дистальды

бұрыштарындағы белгіленген нүктелерден қашықтық ретінде анықталды. Өлшеулер вестибулярлық және таңдайлық контурлардың белгіленген нүктелерінде азу тістер, премолярлар, бірінші және екінші азу тістер деңгейінде жүргізілді. Материал «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ жергілікті этикалық комиссиясы қабылдаған ережелерге сәйкес жиналды және зерттелді (06.12.2021 ж. № 4). Архивтік және нақты үлгілердің остеометриялық өлшеулерін жүргізу үшін ҚР-дағы стандартты заң рәсіміне сәйкес барлық жағдайларда құқық қорғау мекемелерінің жазбаша рұқсаты алынды.

Алынған мәліметтер Statistica 13.3 (StatSoft Inc., АҚШ) және SPSS 12.0.2 статистикалық бағдарламалар пакеттерін қолдана отырып өңделді. Сипаттамалық және параметрлік статистика әдістері қолданылды. Мәндердің айырмашылықтары екі салыстыру тобы үшін 95% - дан жоғары ықтималдық деңгейінде ($p < 0,05$) статистикалық маңызды болып саналды.

Нәтижелер:

Шығарындыларды алып тастағаннан кейін ҚР аумағында табылған бас сүйектердің жоғарғы және төменгі жақ сүйектерінің тіс доғаларының ені көрсеткіштері үшін жыныстық диморфизм бағаланды және сипаттамалық статистикалық деректер есептелді. Әрі қарай салыстырмалы зерттеулер мен талдау ерлер мен әйелдер үшін бөлудің қалыпты жағдайына байланысты бөлек жүргізілді.

Бас сүйегінің пішініне байланысты ерлер мен әйелдердің бас сүйектерінің жоғарғы жақ сүйектерінің вестибулярлық және таңдай беттерінен тіс доғаларының ені өлшемдерінің сипаттамалық статистикасының деректері 1 және 2 кестелерде келтірілген. Мезокraniaсы бар еркектерде өлшеудің әр деңгейінде азу тістерге қатысты вестибулярлық бетінен жоғарғы жақ доғасының ені көрсеткіштерінің өсуі (1-кесте) құрады: бірінші молярларда 12,6 мм және 12,8 мм, екінші премолярларда 13,9 мм және 14,1 мм, бірінші молярларда 23,0 мм және 23,6 мм, екінші молярларда 23,6 мм және 24,3 мм, ал әйелдерде (1-кесте) - 9,6мм және 10,0мм, 11,6мм және 12,2мм, 23,5мм және 23,9мм, 24,9мм және 26,0мм сәйкесінше. Брахиокraniaмен және долихокраниямен ер адамдарда бірдей өлшеу деңгейлерінде ұқсас көрсеткіштердің өсуі сәйкесінше құрады: 12,2мм/11,2мм және 8,2мм/8,4мм, 13,9мм/13,0мм және 11,0мм/11,1мм, 19,2мм/18,0мм және 23,0мм/25,6мм, 19,9мм/19,4мм және 24,1мм/26,5мм, ал әйелдерде - 11,7мм/11,2мм және 5,7мм/5,8мм, 13,5мм/11,9мм және 8,7мм/10,1мм, 21,5мм/21,0мм және 19,8мм/20,8мм, 21,5мм/20,7мм және 22,9мм/26,1мм.

1 – кесте - **Жоғарғы жақтың тіс доғаларының енінің өлшемдері (вестибулярлық беті)**

№	Өлшеу деңгейі	Value	ЕРЛЕР			ӘЙЕЛДЕР		
			мезокrania	брахиокrania	долихокрания	мезокrania	брахиокrania	долихокрания
1	Азу тістер	Min	28,5	32,5	28,3	26,6	31,8	29,5
		Max	40,8	45,2	40,2	39,5	44,6	40,6
		M+m	36,3 ± 0,3	39,5 ± 0,7	34,5 ± 0,7	35,2±0,9	38,4±0,8	33,5±0,7
2	Бірінші премолярлар	Min	41,1	44,7	36,5	36,2	43,5	35,2
		Max	53,6	56,4	48,6	49,5	55,8	46,4
		M+m	45,4 ± 0,6	50,4 ± 0,4	43,1 ± 0,3	43,2±0,7	48,9±0,5	41,9±0,5
3	Екінші премолярлар	Min	42,4	46,4	39,3	38,2	45,3	38,2
		Max	54,9	58,2	51,3	51,7	56,5	50,7
		M+m	49,1 ± 0,3	52,1 ± 0,6	45,7 ± 0,8	44,5±0,6	50,3±0,5	44,8±0,9
4	Бірінші молярлар	Min	51,5	51,7	51,5	50,1	53,3	49,3
		Max	64,4	63,2	65,8	63,4	65,6	61,4
		M+m	57,8 ± 0,5	59,2 ± 0,6	57,5 ± 0,6	56,2±0,6	58,5±0,5	54,4±0,7
5	Екінші молярлар	Min	52,1	52,4	52,4	51,5	53,3	52,4
		Max	65,1	64,6	66,7	65,5	65,3	66,7
		M+m	59,2 ± 0,5	60,8 ± 0,5	57,6 ± 0,5	59,1±0,3	60,5±0,6	58,5±0,3

Амплитудасы таңдай бетінен жоғарғы жақтағы нұсқа (2-кесте) мезокrania, брахиокrania және долихокраниясы бар еркек бас сүйектерінде ол сәйкесінше азу деңгейінде болды - 11,7мм, 12,2мм және 13,3мм, бірінші премолярлар деңгейінде - 12,7мм, 11,3мм және 13,0мм, екінші премолярлар деңгейінде - 10,8мм, 12,0мм және 10,8мм, бірінші молярлар деңгейінде - 17,8мм, 12,4мм және 12,0мм, екінші молярлар деңгейінде - 18,5мм, 10,7мм және 12,0мм.

2 – кесте - **Жоғарғы жақтың тіс доғаларының енінің өлшемдері (таңдай беті)**

№	Өлшеу деңгейі	Value	ЕРЛЕР			ӘЙЕЛДЕР		
			мезокrania	брахиокrania	долихокрания	мезокrania	брахиокrania	долихокрания
1	Азу тістер	Min	27,4	30,3	24,2	21,3	29,3	22,6
		Max	39,1	42,5	37,3	36,8	42,3	36,2
		M+m	33,9 ± 0,4	36,3 ± 0,7	30,2 ± 0,8	29,5±0,6	36,3±0,7	29,7±0,8
2	Бірінші премолярлар	Min	35,5	42,4	28,3	34,2	42,8	28,3
		Max	48,2	53,7	41,3	46,3	54,6	41,3
		M+m	36,7 ± 0,3	46,3 ± 0,7	35,5 ± 0,9	36,3±0,6	46,7±0,6	36,1±0,3
3	Екінші премолярлар	Min	37,7	43,6	37,7	34,2	41,7	35,5
		Max	48,5	55,6	48,5	46,4	55,8	47,2
		M+m	42,6 ± 0,3	48,4 ± 0,7	43,3 ± 0,7	41,4±0,7	48,9±0,4	41,0±0,8
4	Бірінші молярлар	Min	36,7	45,3	40,5	34,3	45,3	39,5
		Max	54,5	57,7	52,5	51,5	57,7	52,3
		M+m	50,2 ± 0,5	53,2 ± 0,5	47,9 ± 0,8	48,2±0,6	51,3±0,5	46,9±0,8
5	Екінші молярлар	Min	38,8	45,7	41,4	36,7	46,2	43,3
		Max	57,3	56,4	53,4	56,5	58,3	55,2
		M+m	53,6 ± 0,6	55,4 ± 0,6	50,4 ± 0,8	53,6±0,7	53,2±0,5	49,6±0,6

Әйелдерде амплитудасы таңдай бетінен жоғарғы жақтың нұсқасы (2 - кесте) мезокraniaмен, брахиокraniaмен және долихокраниямен сәйкесінше азу деңгейінде құрады - 15,5мм, 13,0мм және 13,6мм, бірінші премолярлар деңгейінде -

12,1мм, 11,8мм және 13,0мм, екінші премолярлар деңгейінде - 12,2мм, 14,1мм және 11,7мм, бірінші молярлар деңгейінде - 17,2мм, 12,4мм және 12,8мм, екінші молярлар деңгейінде - 20,3мм, 12,1мм және 11,9мм.

Ерлер мен әйелдердің бас сүйектеріндегі орташа көрсеткіштерді талдау кезінде барлық өлшем деңгейлеріндегі краниотипке байланысты жоғарғы жақтың тіс доғасының ені көрсеткіштерінің статистикалық маңызды айырмашылықтары анықталды ($p < 0,05$).

Зерттеу нәтижелері вестибулярлық жағынан төменгі жақтың тіс доғасының енінің минималды және максималды нұсқаларының көрсеткіштері (3 - кесте) азу тістерінің деңгейінен мезокраниясы 24,5 мм және 35,8 мм-ден 51,8 мм-ге дейін және 65,1 мм-ге дейін, брахикраниясы 28,3 мм және 40,4 мм-ден 52,4 мм-ге дейін және 64,7 мм-ге дейінгі еркек бас сүйектеріндегі екінші молярлар деңгейіне дейін өскенін көрсетті, долихокрания сәйкесінше 24,3 мм және 35,6 мм-ден 52,4 мм және 66,7 мм-ге дейін, ал мезокрания 25,5 мм және 38,2 мм-ден 51,3 мм және 65,1 мм-ге дейін, брахикрания 28,3 мм және 40,4 мм-ден 50,5 мм-ге дейін және 62,6 мм-ге дейін, долихокрания 22,8 мм және 34,6 мм-ден 52,4 мм-ге дейін және 66,7 мм.

3 – кесте - Төменгі жақтың тіс доғаларының енінің өлшемдері (вестибулярлық беті)

№	Өлшеу деңгейі	Value	ЕРЛЕР			ӘЙЕЛДЕР		
			мезокрания	брахикрания	долихокрания	мезокрания	брахикрания	долихокрания
1	Азу тістер	Min	24,5	28,3	24,3	25,5	28,3	22,8
		Max	35,8	40,4	35,6	38,2	40,4	34,6
		M+m	32,3 ± 0,3	34,2 ± 0,7	30,9 ± 0,6	34,2 ± 0,8	36,3 ± 0,3	29,1 ± 0,5
2	Бірінші премолярлар	Min	33,7	35,8	31,7	31,5	33,8	29,4
		Max	44,3	47,8	43,2	44,1	45,8	42,4
		M+m	40,9 ± 0,4	41,9 ± 0,5	38,1 ± 0,7	38,4 ± 0,3	40,4 ± 0,5	37,6 ± 0,6
3	Екінші премолярлар	Min	40,1	40,6	39,3	38,4	38,6	38,2
		Max	51,7	52,5	51,3	51,0	51,6	50,7
		M+m	46,2 ± 0,5	47,6 ± 0,7	45,7 ± 0,7	45,5 ± 0,1	46,2 ± 0,6	44,8 ± 0,8
4	Бірінші молярлар	Min	48,5	43,8	51,5	47,9	46,7	49,3
		Max	59,8	55,9	65,8	60,1	58,3	61,4
		M+m	55,2 ± 0,8	53,6 ± 0,6	57,4 ± 0,9	54,0 ± 0,6	53,3 ± 0,5	54,4 ± 0,6
5	Екінші молярлар	Min	51,8	52,4	52,4	51,3	50,5	52,4
		Max	65,1	64,7	66,7	65,1	62,6	66,7
		M+m	57,4 ± 0,6	59,6 ± 0,8	58,6 ± 0,9	58,7 ± 0,9	58,9 ± 0,7	58,5 ± 0,2

Долихокраниясы бар бас сүйектерде минималды және максималды көрсеткіштер бар екендігі анықталды вестибулярлық жағынан төменгі жақтың тіс доғасының енінің нұсқасы екінші молярлар деңгейіндегі ерлер мен әйелдердің бас сүйектерінде бірдей.

Амплитудасын өлшеу таңдай бетінен төменгі жақтың тіс доғаларының енінің нұсқасы (4 - кесте) көрсетті, яғни оның мезокраниясы бар еркек бас сүйектеріндегі азу тістер, бірінші және екінші премолярлар деңгейіндегі мәні - 13,4 мм, 12,9 мм және 12,6 мм, брахикраниямен - 13,5 мм, 13,3 мм және 14,1 мм және долихокраниямен - 12,7 мм, 11,3 мм екенін көрсетті және сәйкесінше 10,8 мм. Бірінші және екінші молярларда мезокраниямен, брахикраниямен және долихокраниямен еркектерде зерттелген көрсеткіштер сәйкесінше 14,5 мм және 13,3 мм, 12,0 мм және 13,8 мм, 11,9 мм және 12,0 мм болды.

4 – кесте - Төменгі жақтың тіс доғаларының енінің өлшемдері (таңдай беті)

№	Өлшеу деңгейі	Value	ЕРЛЕР			ӘЙЕЛДЕР		
			мезокрания	брахикрания	долихокрания	мезокрания	брахикрания	долихокрания
1	Азу тістер	Min	19,1	19,9	18,9	20,3	20,9	19,6
		Max	32,5	33,4	31,6	33,5	34,2	32,4
		M+m	26,1 ± 0,5	28,3 ± 0,7	25,3 ± 0,6	23,3 ± 0,2	27,6 ± 0,7	25,9 ± 0,4
2	Бірінші премолярлар	Min	25,0	25,9	24,6	24,7	26,2	23,7
		Max	37,9	39,2	36,2	36,2	36,4	36,4
		M+m	31,9 ± 0,6	33,4 ± 0,4	30,6 ± 0,7	31,2 ± 0,5	32,3 ± 0,7	30,9 ± 0,7
3	Екінші премолярлар	Min	32,5	29,3	37,7	28,9	26,4	35,5
		Max	45,1	43,4	48,5	42,6	38,7	47,2
		M+m	38,9 ± 0,1	36,0 ± 0,4	43,3 ± 0,7	35,9 ± 0,9	33,4 ± 0,5	40,9 ± 0,8
4	Бірінші молярлар	Min	35,6	32,4	40,5	35,2	30,7	39,5
		Max	50,1	44,4	52,4	46,4	42,7	52,3
		M+m	42,2 ± 0,8	39,4 ± 0,5	47,9 ± 0,7	39,5 ± 0,8	36,9 ± 0,7	46,8 ± 0,7
5	Екінші молярлар	Min	39,2	37,8	41,4	39,1	37,6	43,3
		Max	52,5	51,6	53,4	53,4	49,2	55,2
		M+m	47,3 ± 0,4	46,7 ± 0,7	48,4 ± 0,8	47,3 ± 0,1	45,8 ± 0,7	49,6 ± 0,6

Мезокрания, брахикрания және долихокраниясы бар әйел бас сүйектерінде сәйкесінше амплитудасы таңдай бетінен төменгі жақтың нұсқасы (4-кесте) азу тістер, екінші премолярлар және бірінші молярлар деңгейінде 13,2 мм, 11,5 мм және 13,7 мм болды; 13,3 мм, 10,2 мм және 12,3 мм; сәйкесінше 12,8 мм, 12,7 мм және 11,7 мм, ал бірінші премолярлар мен екінші молярлар: 11,2 мм және 11,6 мм, 12,0 мм және 11,6 мм, 12,8 мм және 11,9 мм.

Төменгі жақтың вестибулярлық бетінен тіс доғасының енінің орташа көрсеткіштерін талдау еркек бас сүйектеріндегі азу тістер мен алғашқы премолярлар деңгейіндегі көрсеткіштердің әйел бас сүйектеріндегі ұқсас көрсеткіштермен салыстырғанда статистикалық маңызды айырмашылықтарын анықтады ($p < 0,05$). Екінші премолярлар мен молярлар деңгейінде статистикалық маңызды айырмашылық анықталған жоқ ($p > 0,05$). Азу тістер мен алғашқы моляр

деңгейіндегі еркек препараттарының таңдай жағындағы тіс доғасының енінің орташа статистикалық көрсеткіштері әйел препараттарының ұқсас көрсеткіштерінен статистикалық маңызды болды ($p < 0,05$).

Талқылау

Жүргізілген зерттеулер ҚР аумағында краниотипке байланысты табылған ерлер мен әйелдердің ересек жастағы бас сүйектеріндегі ең төменгі және ең жоғары шекара көрсеткіштерінің морфометриялық сипаттамаларын, сондай-ақ жоғарғы және төменгі жақтың тіс доғаларының енінің орташа статистикалық көрсеткіштерін бағалауға мүмкіндік берді. Әдебиеттерде физиологиялық окклюзияда да, жақ-бет патологиясында да жынысты, жасты және нәсілдік ерекшеліктерді ескере отырып, тіс доғаларының пішіндері мен өлшемдерінің әртүрлі нұсқалары сипатталған, краниофасиальды кешеннің одонтометриялық параметрлермен байланысы туралы дәлелдер келтірілген [4,9]. Алайда, вестибулярлық және таңдайлық беттерден жоғарғы және төменгі жақтың тіс доғаларының еніне жүргізілген талдау олардың жынысына қарамастан өлшемдері стоматологиялық зерттеулерде алынған гипс модельдерін өлшеу кезінде алынған ұқсас өлшемдерден біршама ерекшеленетінін көрсетті. Сонымен, бір деректерге сәйкес, бас сүйектеріндегі азу тістер деңгейіндегі тіс доғасының ені, жынысын есепке алмағанда, мезокраниямен $36,08 \pm 0,67$ мм, долихокраниямен $37,04 \pm 0,92$ мм, брахиокраниямен $35,81 \pm 0,91$ мм тең болды [10]. Басқа мәліметтерге сәйкес, дәл осы өлшеу деңгейіндегі тіс доғасының ені сәйкесінше $36,2 \pm 1,21$ мм, $35,71 \pm 1,77$ мм және $38,36 \pm 1,36$ мм мәндеріне ие [4], бұл ретте жүргізілген зерттеулер вестибулярлық бетіндегі азу тістер деңгейінде жоғарғы жақтың тіс доғаларының енінің келесі өлшемдерін көрсетеді: мезокраниясы бар еркектерде $36,3 \pm 0,3$ мм, долихокраниямен - $39,5 \pm 0,7$ мм, брахиокраниямен - $34,5 \pm 0,7$ мм, ал мезокраниямен әйелдерде - $35,2 \pm 0,9$ мм, долихокраниямен - $38,4 \pm 0,8$ мм, брахиокраниямен - $33,5 \pm 0,7$ мм.

Бұрын жүргізілген зерттеулерде жоғарғы жақтың бірінші молярлары деңгейінде тіс доғаларының ені $55,15$ мм, екінші молярлар $64,12$ мм болғандығы анықталды [6]. Алайда, бірінші және екінші молярлар деңгейінде краниотип пен жынысты ескере отырып, вестибулярлық бетінен жоғарғы жақтың тіс доғаларының ені бойынша жүргізілген зерттеулер көрсетті: мезокраниясы бар еркек бас сүйектерде - $57,8 \pm 0,5$ мм және $59,2 \pm 0,5$ мм, долихокраниямен - $59,2 \pm 0,6$ мм және $60,8 \pm 0,5$ мм, сәйкесінше брахиокраниямен - $57,5 \pm 0,6$ мм және $57,6 \pm 0,5$ мм, ал мезокраниясы бар әйел бас сүйектерде - $56,2 \pm 0,6$ мм және $59,1 \pm 0,3$ мм, долихокраниямен - $58,5 \pm 0,5$ мм және $60,5 \pm 0,6$ мм, брахиокраниямен - $54,4 \pm 0,7$ мм және $58,5 \pm 0,3$ мм. Ұсынылған деректер біршама қарама-қайшы, өйткені зерттеушілердің бір бөлігі өлшемдер мен тіс-жақ доғаларының байланысын анықтауда жыныстық диморфизмді ескермеді, бірақ доғаның пішіні негізінен пациенттің жынысын емес, тістердің өлшемдері мен пішінін анықтайды деген пікірге негізделген [4,7]. Жыныстық диморфизмді ескере отырып, әдебиетте бар дәлелдер 21-35 жас аралығындағы ер адамдарда тіс доғаларының орташа ені әйелдердегі ұқсас көрсеткіштерден жоғары екенін көрсетеді [6], бұл біздің нәтижелерімізге сәйкес келеді. Сонымен, әйелдерде, әдебиеттерге сәйкес, краниотипті есепке алмағанда, бірінші премолярлар деңгейіндегі жоғарғы жақтың тіс доғасының енінің орташа мәндері $36,03 \pm 0,18$ мм, ал алғашқы молярлар - $46,93 \pm 0,26$ мм, бұл біз алған жоғарғы жақтың тіс доғасының енінің орташа мәндерінен айтарлықтай ерекшеленеді, сол өлшеу деңгейлеріндегі вестибулярлық бетінен тиісінше, мезокраниямен әйел бас сүйектерінде - $31,2 \pm 0,5$ мм және $56,2 \pm 0,6$ мм, долихокраниямен - $32,3 \pm 0,7$ мм және $58,5 \pm 0,5$ мм, брахиокраниямен - $30,9 \pm 0,7$ мм және $54,4 \pm 0,7$ мм. Алайда, кейінірек зерттеушілер тіс доғасының азу тістер аймағындағы жоғарғы жақтың вестибулярлық бетінен $36,03 \pm 1,33$ мм, бірінші молярлар аймағында $51,08 \pm 1,63$ мм, ал екінші молярлар деңгейінде $54,11 \pm 1,51$ мм деп анықтады [4]. Сонымен қатар, бұл нәтижелер тіс доғаларының белгілі бір краниотипке жататындығын ескермей, жақтың гнатостатикалық модельдерін өлшеуге негізделгенін ерекше атап өткен жөн. Қазіргі уақытта әдебиеттерде ми бас сүйегінің құрылымының жеке ерекшеліктерін (долихо, мезо және брахицефалия), нәсілдік және жыныстық ерекшеліктерін ескере отырып, бет бас сүйегі мен тіс доғаларының құрылымындағы вариацияларды зерттеу нәтижелері келтірілген [4,9,11]. Зерттеулер көрсеткендей, жоғарғы және төменгі жақ доғаларының ені жынысына байланысты әр краниотипте минималды және максималды мәндердің белгілі бір шекараларына ие. Алайда, брахиокраниясы бар бас сүйектердегі төменгі жақтың тіс доғасының енінің өзгергіштігі жыныстық диморфизмге бейім емес екенін ерекше атап өткен жөн. Е. Ю. Ефимова және бірлескен авторлар алғашқы жоғарғы премолярлар деңгейіндегі тіс доғаларының ені еркектерде де, әйелдерде де брахиокранальдық бас сүйектерде көбірек болғанын, ал мезокранальдық бас сүйектерде тіс доғаларының ені статистикалық тұрғыдан бірінші жоғарғы молярлар аймағындағы әйелдерде долихокранияға қарағанда айқын екенін анықтады [4,11].

Төменгі жақтың тіс доғалары жақсы зерттелген құрылымдар [12]. Алайда, төменгі жақ морфологиясына қатысты көптеген басылымдар әдетте зерттелетін параметрлердің орташа мәндерін ғана көрсетеді. Олардың шекараларының ауқымын және тіс доғаларының параметрлерінің өсуін көрсететін жұмыстар сирек кездеседі [11,13]. Бірқатар зерттеулер тістердің өлшемдері, тіс доғалары және бас сүйегінің бет параметрлері, атап айтқанда гнатикалық бөлігі арасындағы байланысты анық көрсетеді [3,14], бірақ морфометриялық параметрлермен заңдылықтар мен корреляцияларды ескермей жалпы мәліметтер келтірілген [9]. Алайда, жақ-бет аймағының морфологиялық құрылымдарының құрылымында патологияның болуын объективті бағалау және сот-медициналық практикада тіс доғаларының ені көрсеткіштерінің өзгеруінің рөлін зерттеу үшін қалыпты жағдай белгілерінің бар жиынтығын зерттеу қажет. Қазақстан халқының бас сүйегінің мөлшерінің өзіндік ерекшеліктері және моңғолоидтық компоненттердің біртіндеп біртіндеп өсуімен аралас Кавказ-моңғолоидтық кешенге қарай физикалық ерекшеліктердің қалыптасуы бар. Бұл ерекшеліктер біртекті және антропологиялық ерекшеліктердің өзіндік кешенін құруға мүмкіндік береді [15]. Сонымен қатар, әдістемелік аспектілерді талдау тістер мен жақ-бет бөлімдерінің морфологиясы туралы білімнің одан әрі сәтті эволюциясы жынысы мен этникалық тобына байланысты құрылымның ерекшеліктерін кез-келген зерттеуді ескерусіз мүмкін еместігін көрсетеді [16]. Бас сүйегінің анатомиялық құрылымдарының кешендерінің құрамындағы тіс доғаларының енінің типологиялық және гендерлік ерекшеліктерін зерттеу осы параметрлердің заңдылықтарын егжей тегжейлі анықтауға мүмкіндік береді.

Доға енінің қалыпты морфологиялық ерекшеліктерінің ауқымын тану өте маңызды. Доға енінің кез-келген параметрінің қалыптыдан шамалы немесе орташа ауытқуы жеке биологиялық өзгергіштіктің бөлігі болып табылады. Бұл физиологиялық қалыпты шекараларын дәлірек анықтауға ықпал етеді және кейбір жағдайларда адам қалдықтарын анықтаудың ерекше күрделі жағдайларын жүргізу кезінде зерттелетін көрсеткіштерді қарастыруға мүмкіндік береді.

Қорытынды

Жүргізілген морфометриялық зерттеулер және ҚР аумағында табылған бас сүйектеріндегі тіс доғаларының енінің ерекшеліктерін зерделеу жөніндегі әдеби деректерді кешенді бағалау морфометриялық нәтижелердің екіұшты түсіндірілуін көрсетеді, бұл осы мәселені одан әрі зерделеуге негіз болады. Осыған қарамастан, нәтижелер жақ-бет аймағындағы әртүрлі ауытқуларды диагностикалау әдістерін оңтайландыру және емдеу тактикасын таңдау үшін ғана емес, сонымен қатар жеке тұлғаны сот-медициналық сәйкестендіру мәселелерін шешу үшін краниометриялық және одонтометриялық зерттеулердің нәтижелерін жүйелеуге мүмкіндік береді.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Петров ИФ. Идентификация личности. Тенденции развития науки и образования. 2021;75(5):118-121. DOI: 10.18411/lj-07-2021-190.
- 2 Дмитриева ЛВ. Использование биометрической идентификации личности при производстве судебных экспертиз. Вестник экономической безопасности. 2018;1:56-58.
- 3 Ремизова АС, Ульяновская СА. К вопросу о методах идентификации личности. Современные проблемы науки и образования. 2020;6. DOI 10.17513/spno.30382.
- 4 Efimova EY. The relationship between mandibular arch width and skull type. Annals of Anatomy. 2021;230S1:41-42.
- 5 Mussabekova SA, Mkhitarian XE. Elemental composition of hair as a marker for forensic human identification. Journal of Forensic and Legal Medicine. 2021;81:102182. DOI: 10.1016/j.jflm.2021.102182.
- 6 Коробкеев АА, Доменюк ДА, Шкарин ВВ, Дмитриенко СВ, Вейсгейм ЛД, Коннов ВВ. Анатомические особенности параметров взаимозависимости основных зубов верхней дуги и нижней челюсти человека. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;1.1:66-70. DOI:10.14300/mnnc.2018.13019
- 7 Ueno K, Kumabe S, Nakatsuka M, Tamura I. Factors influencing dental arch form. Okajimas Folia Anat Jpn. 2019;96(1):31-46. DOI: 10.2535/ofaj.96.31.
- 8 Pałka J, Gawda J, Byś A, Zawadka M, Gawda P. Assessment of Growth Changes in the Width of Dental Arches Caused by Removable Appliances over a Period of 10 Months in Children with Malocclusion. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(6):3442. DOI: 10.3390/ijerph19063442.
- 9 Иванова ОП. Взаимосвязь размеров зубов с параметрами зубочелюстных дуг и краниофациального комплекса. Алгоритм определения соответствия. Современные проблемы науки и образования. 2018;2.
- 10 Saghiri MA, Eid J, Tang CK, Freag P. Factors influencing different types of malocclusion and arch form-A review. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2021;122(2):185-191. DOI: 10.1016/j.jormas.2020.07.002.
- 11 Efimova EY, Krayushkin AI, Efimov YuV. Characteristic of the indicators of the lower jaws in the brachycranial skull type. Morphologia. 2019;13(2):13-7. DOI: 10.26641/1997-9665.2019.2.13-17.
- 12 Агашина МА, Фищев СБ, Лепилин АВ, Дмитриенко СВ, Балахничев ДН, Орова ИВ, Севастьянов АВ. Параметры зубной дуги нижней челюсти. Международный журнал экспериментального образования. 2017;2:9-11.
- 13 Ефимова ЕЮ, Крайшук АИ, Ефимов ЮВ. Морфометрические показатели развития зубных дуг дуги нижней челюсти в долихоморфной форме черепа людей в зависимости от половой принадлежности. Саратовский научно-медицинский журнал. 2019;1:91-94.
- 14 Huseynov AN, Malanchuk VA, Grygorovskiy VV, Brodetskiy IS, Myroshnychenko MS, Kalashnyk-Vakulenko YM. The relationship of clinical and morphological data in comminuted fractures of the lower jaw. Wiad Lek. 2022;75(10):2322-2328. DOI: 10.36740/WLek202210102.
- 15 Мусабекова СА, Стоян АО, Мхитарян КЭ. Краниометрические аспекты судебно-медицинской идентификации населения Казахстана. Судебно-медицинская экспертиза. 2023;66(3):24-28. DOI:10.17116/sudmed20236603124.
- 16 Vasil'ev Y, Paulsen F, Dydykin S, Bogoyavlenskaya T, Kashtanov A. Structural features of the anterior region of the mandible. Ann Anat. 2021;233:151589. DOI: 10.1016/j.aanat.2020.151589.

REFERENCES

- 1 Petrov IF. Personal identification. Trends in the development of science and education. 2021;75(5):118-121. DOI: 10.18411/lj-07-2021-190.
- 2 Dmitrieva LV. The use of biometric identification of a person in the production of forensic examinations. Bulletin of economic security. 2018;1:56-58.
- 3 Remizova AS, Ulyanovsk SA. To the question of methods of identification of a person. Modern problems of science and education. 2020;6. DOI 10.17513/spno.30382.
- 4 Efimova EY. The relationship between mandibular arch width and skull type. Annals of Anatomy. 2021;230S1:41-42.
- 5 Mussabekova SA, Mkhitarian XE. Elemental composition of hair as a marker for forensic human identification. Journal of Forensic and Legal Medicine. 2021;81:102182. DOI: 10.1016/j.jflm.2021.102182.
- 6 Korobkeev AA, Domenyuk DA, Shkarin VV, Dmitrienko SV, Weisgeim LD, Konnov VV. Anatomical features of the parameters of the interdependence of the main teeth of the upper arch and the lower jaw of a person. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2018;1.1:66-70. DOI:10.14300/mnnc.2018.13019.
- 7 Ueno K, Kumabe S, Nakatsuka M, Tamura I. Factors influencing dental arch form. Okajimas Folia Anat Jpn. 2019;96(1):31-46. DOI: 10.2535/ofaj.96.31.
- 8 Pałka J, Gawda J, Byś A, Zawadka M, Gawda P. Assessment of Growth Changes in the Width of Dental Arches Caused by Removable Appliances over a Period of 10 Months in Children with Malocclusion. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(6):3442. DOI: 10.3390/ijerph19063442.
- 9 Ivanova OP. Interrelation of tooth sizes with parameters of dental arches and craniofacial complex. Algorithm for determining the correspondence. Modern problems of science and education. 2018;2.

- 10 Saghiri MA, Eid J, Tang CK, Freag P. Factors influencing different types of malocclusion and arch form-A review. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2021;122(2):185-191. DOI: 10.1016/j.jormas.2020.07.002.
- 11 Efimova EY, Krayushkin AI, Efimov YuV. Characteristic of the indicators of the lower jaws in the brachycranial skull type. Morphologia. 2019;13(2):13-7. DOI: 10.26641/1997-9665.2019.2.13-17.
- 12 Agashina MA, Fishchev SB, Lepilin AV, Dmitrienko SV, Balakhnichev DN, Orova IV, Sevastyanov AV. Parameters of the dental arch of the lower jaw. International Journal of Experimental Education. 2017;2:9-11.
- 13 Efimova EY, Krayushkin AI, Efimov YuV. Morphometric indicators of the development of dental arches of the arch of the lower jaw in the dolichomorphic form of the human skull, depending on gender. Saratov Scientific Medical Journal. 2019;1:91-94.
- 14 Huseynov AN, Malanchuk VA, Grygorovskiy VV, Brodetskiy IS, Myroshnychenko MS, Kalashnyk-Vakulenko YM. The relationship of clinical and morphological data in comminuted fractures of the lower jaw. Wiad Lek. 2022;75(10):2322-2328. DOI: 10.36740/WLek202210102.
- 15 Musabekova SA, Stoyan AO, Mkhitarian KE. Craniometric aspects of forensic identification of the population of Kazakhstan. Forensic-medical examination. 2023;66(3):24-28. DOI:10.17116/sudmed20236603124.
- 16 Vasil'ev Y, Paulsen F, Dydykin S, Bogoyavlenskaya T, Kashtanov A. Structural features of the anterior region of the mandible. Ann Anat. 2021;233:151589. DOI: 10.1016/j.aanat.2020.151589.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

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

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

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

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

Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Мусабекова Сауле Амангельдиевна, кандидат медицинских наук, профессор кафедры патологии НАО «Медицинский университет Караганды», MusabekovaS@qmu.kz, +7(701)6221762. Scopus Author ID: 57210185201. Web of Science Researcher ID: AFW-6507-2022. ORCID: 0000-0001-9622-8218. <https://orcid.org/0000-0001-9622-8218>

Мхитарян Ксения Эдуардовна, кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор кафедры информатики и биостатистики, Mhitarian@qmu.kz, +7(701)7636947. ORCID: 0000-0002-7142-7656 <https://orcid.org/0000-0002-7142-7656>

Абдикадинова Хамида Рахимовна, кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор кафедры патологии НАО «Медицинский университет Караганды», Abdikadirova@qmu.kz, +7(707)2495766. ORCID: 0000-0003-0413-2396 <https://orcid.org/0000-0003-0413-2396>

Дусмаилов Рахимжан Мендашевич, преподаватель кафедры патологии НАО «Медицинский университет Караганды», Dusmailov@qmu.kz, +7(701)6865362. ORCID: 0000-0002-0477-7373 <https://orcid.org/0000-0002-0477-7373>

Получена: 19.01.2024 Принята: 07.10.2024 Опубликовано online: 29.10.2024

УДК: 615.454.1:582.475

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.90.34.029](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.90.34.029)

А.Қ. САРҚЫТБЕКОВА¹, Л.Н. КИЕКБАЕВА², Г.С. ИБАДУЛЛАЕВА³, Р.Б. АЮПОВА⁴

Казахский национальный медицинский университет им. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА МАЗИ С ЭФИРНЫМ МАСЛОМ ПИХТЫ СИБИРСКОЙ

Резюме. В данной статье приведены результаты изучения оптимального состава мази с эфирным маслом Пихты сибирской (*Abies sibirica* L.). Пихта сибирская широко используется в народной медицине в качестве общеукрепляющего, противопростудного, бактерицидного, противогрибкового средства. Одним из перспективных в плане изучения и использования в качестве растительного лекарственного средства является эфирное масло Пихты сибирской, получаемый путем водно-паровой дистилляции пихтовых лап. На его основе создан ряд препаратов, обладающих широким спектром фармакологического действия. Эфирное масло Пихты сибирской, благодаря доступности сырья, положительному опыту применения в терапии и профилактике широкого ряда заболеваний является перспективным для его дальнейшего изучения и создания на его основе новых эффективных лекарственных, парафармацевтических средств и других видов продукции.

Ключевые слова: мазь, пихтовое масло, *Abies sibirica*, вспомогательные вещества, оптимальный состав.

A. K SARKYTBEKOVA¹, L.N. KIYEBAYEVA², G.S. IBADULLAYEVA³, R. B. AYUPOVA⁴

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

DEVELOPMENT OF THE OPTIMAL COMPOSITION OF OINTMENT WITH SIBERIAN FIR ESSENTIAL OIL

Resume. The article presents data obtained by the authors on the optimal composition of the essential oil of Siberian fir (*Abies sibirica* L.). Siberian fir is widely used in folk medicine as a tonic, anti-cold, bactericidal, and anti-scorbutic agent. One of the most promising in terms of study and use as a herbal medicine is the essential oil of Siberian Fir, obtained by water-steam distillation of fir paws. Based on it, a number of drugs have been created that have a wide range of pharmacological effects. This article presents the results of a study of the optimal composition of an ointment with Siberian Fir essential oil. Essential oil of Siberian Fir, due to the availability of raw materials, positive experience in the treatment and prevention of a wide range of diseases, is promising for its further study and the creation of new effective medicinal, parapharmaceuticals and other types of products based on it.

Keywords: ointment, fir oil, *Abies sibirica*, excipients, optimal composition.

А.Қ. САРҚЫТБЕКОВА¹, Л.Н. КИЕКБАЕВА², Г.С. ИБАДУЛЛАЕВА³, Р.Б. АЮПОВА⁴

Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

СІБІР ШЫРШАСЫНЫҢ ЭФИР МАЙЫМЕН ЖАҚПА МАЙДЫҢ ОҢТАЙЛЫ ҚҰРАМЫН ЖАСАУ

Түйін: Мақалада әдебиеттер туралы ақпарат жинақталған және сібір шыршасының (*Abies sibirica* L.) эфир майының оңтайлы құрамы туралы авторлар алған мәліметтер берілген. Сібір шыршасы халық медицинасында сергіткіш, суық тиюге қарсы, бактерицидтік, қырғышқа қарсы агент ретінде кеңінен қолданылады. Шөптік дәрі ретінде зерттеу және қолдану тұрғысынан ең перспективалыларының бірі шырша табандарын су-бу айдау арқылы алынған Сібір шыршасының эфир майы болып табылады. Оның негізінде фармакологиялық әсерлердің кең спектрі бар бірқатар дәрілер жасалды. Бұл мақалада Сібір шыршасының эфир майының оңтайлы құрамын зерттеу нәтижелері берілген. Шолуда ұсынылған ақпарат сібір шыршасының эфир майы шикізаттың болуына, аурулардың кең спектрін емдеуде және алдын алуда қолданудың оң тәжірибесіне байланысты оны одан әрі зерттеу және жаңа тиімді дәрілік препараттарды жасау үшін перспективалы екенін көрсетеді. , парафармацевтикалық препараттар және оның негізіндегі өнімдердің басқа түрлері.

Түйінді сөздер: жақпа май, шырша майы, *Abies sibirica*, көмекші заттар, оңтайлы құрамы.

Вступление. Мази являются одним из древнейших лекарственных средств, не утративших своего применения в самой современной медицине. Если раньше мазь считалась одной из основных лекарственных форм дерматологического лечения, то в настоящее время широко распространено применение в проктологии, хирургии, офтальмологии, гинекологии. Мази широко применяются и в диагностике как средство профилактики различных заболеваний и воздействия на рецепторные поля ряда внутренних органов. Мази являются наиболее оптимальной лекарственной формой, способной сочетать в себе различные по химическому составу, агрегатному состоянию, назначению, биологической активности компоненты. Это связано с тем, что в вязкой среде физико-химические процессы (гидролиз, окисление и др.) протекают значительно медленнее. Сегодня растет спрос на мази, которые обладают антиоксидантными свойствами [1- 10].

Среди препаратов, зарегистрированных на территории Республики Казахстан, мази составляют 2% и представлены 163 наименованиями.

В государственном реестре Республики Казахстан зарегистрировано 163 различных мазей, выпускаемых в 31 стране. Количество зарегистрированных отечественных мазей – 22.

В результате анализа рынка по странам – производителям мазей расположились в следующем образом: отечественная продукция составила – 13,5% (22 препарата), Россия – 20,9% (34 препарата), Германия – 7,98% (13 препаратов), Беларусь – 7,36% (12 препаратов), Польша – 5,52% (9 препаратов), Бельгия, Индия – 4,91% (8 препаратов), Украина – 3,68% (6 препаратов), Хорватия – 3,07% (5 препаратов), Венгрия, Италия, Латвия – 2,45% (4 препарата), Болгария, Ирландия, Эстония – 1,84% (3 препарата), Австрия, Великобритания, Вьетнам, Греция, Египет, Португалия, Саудовская Аравия, Сербия, Швейцария – 1,23% , Армения. Испания, Канада, Пакистан, Македония, Турция, Чехия – 0,61%.

В зависимости от формы указанных, лекарственных средств, ассортимент содержит большое количество мазей для наружного применения (72мази). Установлено большое количество следующих мазей: мази для наружного применения, мази для глаз и т.д.

Таким образом анализ рынка РК зарегистрированных лекарственных препаратов проводился по странам-производителям мазей. В связи с этим было выявлено, что Республика Казахстан занимает второе место по производству мазей, составив 13,5%.

В связи с вышеизложенным поиски новых природных источников биологически активных веществ и увеличение Казахстанского рынка отечественной продукцией в настоящее время является актуальной.

Методы.

Использовали как стандартные, технологические и биофармацевтические методы и приборы.

Технологические и биофармацевтические методы

Для оценки показателей качества мази использовали соответствующие статьи ГФ РК.

При разработке лекарственных форм изучали влияние ряда фармацевтических факторов: различных технологических процессов, влияние основ для мазей.

Срок годности готовых лекарственных форм определяли путем хранения в естественных условиях.

Статистическая обработка получения результатов проводилась согласно методам, описанным в ГФ РК.

Физико - химические методы

При исследовании физико-химических показателей мази определяли: внешний вид и характерные органолептические свойства. Мягкие лекарственные средства не должны иметь посторонний запах, а также признаков физической нестабильности (агрегация частиц, коалесценция, коагуляция, расслоение).

Идентификацию активных веществ, проводили по реакциям окрашивания и методом газовой хроматографии.

Масса содержимого упаковки. Испытания проводили на 5 упаковках. Каждую тубу взвешивали по отдельности с точностью до 0,01 г, после чего удаляли содержимое, тубы промывали горячей водой, споласкивали спиртом этиловым 95 %, сушили и вновь взвешивали. Массу содержимого упаковки определяли по разности масс полной и пустой тубы.

Однородность. Мягкие лекарственные средства должны быть однородными. Однородность определялась по внешнему виду и по методике, приведенной ГФ РК.

Брали четыре пробы препарата по 20-30 мг каждая, помещали по две пробы на предметное стекло, накрывали вторым предметным стеклом и плотно прижимали до образования пятен диаметром около 2 см.

При рассмотрении полученных проб невооруженным глазом (на расстоянии около 30 см от глаз) во всех четырех пробах не должно обнаруживаться видимых частиц, посторонних включений и признаков физической нестабильности: агрегации и коалесценции частиц, коагуляции.

Если одна из проб не выдерживает испытание, определение проводят дополнительно еще на восьми пробах. При этом восемь дополнительных проб должны выдерживать испытание.

pH. pH водной вытяжки определяли потенциометрически, в соответствии с ГФ РК, вып. 1, 2.2.3, с. 41.

Размер частиц. В препарате нами контролировался размер частиц методом микроскопии. 20 мг препарата помещают на предметное стекло, накрывают покрывным стеклом размером 24 x 24 мм. Равномерно распределяют навеску препарата путем легкого нажатия на покрывное стекло.

В 10 полях зрения микроскопа основная масса частиц должна быть размером не более 90 мкм; допускается наличие не более 10 частиц размером от 90 мкм до 100 мкм.

Согласно современной биофармацевтической концепции для достижения желаемого терапевтического эффекта при разработке мягких лекарственных форм необходимо учитывать не только физико-химические свойства лекарственных веществ, характер заболевания, состояние кожи, но и свойства вспомогательных веществ, в частности, в технологии мазей – свойства основы.

Основы для мазей в качестве вспомогательных веществ, оказывают существенное влияние на терапевтический эффект, обеспечивая необходимое высвобождение и всасывание основных лекарственных компонентов.

С целью выбора оптимальной маевой основы нами изучены вспомогательные вещества наиболее известные в фармацевтической практике.

В исследовании при разработке оптимального состава мазей с пихтовым маслом были использованы статистические, аналитические, физико-химические, фармако-технологические методы согласно ГФ РК 1 том для мягких лекарственных форм [11 - 15].

Результаты. Нами изучена возможность создания с пихтовым маслом комбинированной мази с широким спектром действия на микрофлору и антибактериальной, противовоспалительной способностью. Пинены, входящие в состав пихтового масла ингибируют грамположительные и некоторые грамотрицательные микроорганизмы.

В качестве аналога при создании состава мази под условным названием «Абиес» использовался состав мази «Левомеколь», как весьма известной и широко применяемый в медицинской практике стран СНГ.

Однако длительное применение мази «Левомеколь» в настоящее время часто сопровождается аллергическими реакциями и развитием вторичной грибковой инфекции из-за глубокого проникновение в организм левомицетина, антибиотика входящего в состав мази «Левомеколь». Кроме левомицетина в концентрации 0,75% мазь «Левомеколь» содержит 4% метилурацила, который, обладает противовоспалительной и ранозаживляющей способностью.

Сочетание левомицетина с природным противовоспалительным препаратом – пихтовым маслом – взаимно потенцирует противовоспалительные, ранозаживляющие и регенирующие свойства обоих препаратов, значительно повышает антимикробные свойства левомицетина, что позволяет снизить дозу левомицетина, тем самым избежать его алергизирующих и других побочных действий.

Эту концентрацию левомицетина в мази «Левомеколь» мы взяли как отправную точку в прописях мази под условным названием «Абиес».

Для выбора оптимальной основы нами взяты три разновидности основ:

1. Гидрофильная
2. Липофильная
3. Эмульсионная

Нами предложены девять моделей лекарственной формы мази под условным названием «Абиес», таблица 1.

Таблица 1 - Модели лекарственной формы мази под условным названием «Абиес»

Действующие вещества, %	Модели, №								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Пихтовое масло	1,0	3,0	5,0	3,0	5,0	1,0	1,0	3,0	5,0
Левомецетин	1,0	0,75	0,5	0,5	0,75	1,0	1,0	0,75	0,5
Вспомогательные вещества, %									
Воск желтый	До 100,0	До 100,0	До 100,0	-	-	-	-	-	-
Масло подсолнечное									
Вазелин	-	-	-	До 100,0	До 100,0	До 100,0	-	-	-
Вода очищенная									
Эмульгатор Т ₂									
ПЭГ 1500	-	-	-	-	-	-	До 100,0	До 100,0	До 100,0
ПЭГ 400									

Как показывает таблица №1, содержание действующих веществ на 100 г мази варьировалось – пихтового масла от 1 % до 5 %, левомицетина - от 0,5 до 1%. Мазь «Левомеколь» содержит 0,75% левомицетина (аналог). Эти концентрации левомицетина обладают выраженными противовоспалительными и антибактериальными действиями. Содержание вспомогательных веществ не менялось.

Обсуждение. Мази приготовлены с учетом концентрации лекарственных веществ, соотношения компонентов в основах и природы вспомогательных веществ.

Технология масел: К готовой основе при непрерывном перемешивании добавляли масло пихтовое и левомицетин, эмульгировали до полного охлаждения мази.

Готовые мази представляли собой: мазь №1, №2, №3 - однородная мазь плотной консистенции, хорошо втиралась, была жирной на ощупь. Цвет – желтый с запахом пихтового масла.

Мазь №4, №5, №6 - однородная мазь мягкой консистенции, молочного цвета, с приятным запахом пихты, хорошо втиралась, нежирная, густая пластичная масса.

Мазь №7, №8, №9 - однородная мазь, менее вязкая, чем мази №4, №5, №6, цвет - светло-молочный, запах кисловатый, оставляет жирный след.

Для выбора оптимального состава пихтового масла и левомицетина в мази «Абиес» были проведены исследования антимикробной активности всех девяти прописей.

Исследование антимикробной активности моделей проводили методом диффузии в агаровый гель на штаммах *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Echerichia coli*. Достоверность данных микробиологического метода отражена в таблице 2.

Таблица 2 - Влияние модели лекарственной формы мази Абиес на микроштаммы

п/п	Тест-культуры	Модели мази «Абиес», №									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	Конт. Левомеколь
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16,0±1	17,0±1	18,0±1	21,0±1	19,0±1	18,0±2	17,0±1	16,0±1	15,0±1	20,0±1
2	<i>Candida albicans</i>	18,0±2	19,0±2	18,0±1	20,5±2	19,0±1	17,0±1	18,0±1	16,0±1	17,0±2	16,0±1
3	<i>Bacillus cereus</i>	18,0±1	19,0±2	19,0±1	21,2±2	18,0±2	19,0±1	18,0±2	19,0±1	18,0±2	18,0±1
4	<i>Bacillus subtilis</i>	17,0±1	18,0±1	19,0±1	20,0±1	19,5±2	17,0±1	16,0±2	17,0±1	16,0±2	19,0±2
5	<i>Staphylococcus aureus</i>	16,5±2	19,0±2	17,0±1	21,0±1	20,0±1	20,0±2	15,0±2	16,0±1	16,0±1	18,0±2
6	<i>Echerichia coli</i>	17,0±2	18,0±2	19,0±1	22,0±2	17,0±1	18,0±2	16,0±1	15,0±1	17,0±1	19,0±2

Как видно из таблицы 2 наиболее активной была модель №4, содержащая 3% пихтового масла и 0,5% левомицетина. Она подавляла рост *Bacillus cereus* на 21,2-23 мм и *Staphylococcus aureus* на 21,2-22 мм. Остальные модели лекарственной формы «Абиес» показали невысокий результат. Так, модель №1 с содержанием 1 % пихтового масла на липофильной основе была наименее активной по отношению всех микро-штаммов. Результаты подавления роста микро - штаммов моделями №2, №3, №5, №6, №7, №8 и также №9 примерно одинаковы, т.е. полученные результаты не превышали таковые модели №4. Контролем служила мазь «Левомеколь», широко известная в странах СНГ.

Таким образом, модель №4 с содержанием пихтового масла 3% и левомицетина 0,5% была эффективной и устойчивой. Дальнейшее увеличение концентрации пихтового масла и левомицетина в мазях не показали высоких результатов в угнетении всех микроштаммов.

Далее мы изучали биологическую доступность мази «Абиес» в опытах *in vitro*.

Биофармацевтическому исследованию подвергли образцы мазей, содержащих 3% пихтового масла и 0,75% левомицетина, изготовленных на различных основах, таблица №2.

Таблица 3 - Модели лекарственной формы мази «Абиес»

Действующие вещества, %	Модели, №		
	1	2	3
Пихтовое масло	3,0	3,0	3,0
Левомицетин	0,5	0,5	0,5
Вспомогательные вещества, %			
Воск желтый	До 100,0	-	-
Масло подсолнечное			
Вазелин	-	До 100,0	-
Вода очищенная			
Эмульгатор Т ₂			
ПЭГ 1500	-	-	До 100,0
ПЭГ 400			

Высвобождение эфирного масла из мазей было изучено методом равновесного диализа по Кривчинскому. Для этого навески мазей (10 г) наносили равномерным слоем на внутреннюю поверхность мембраны диализатора. В качестве полупроницаемой мембраны использовали нелакированный целлофан. Диализной средой служил вода очищенная (15мл). Прибор помещали в термостат, в котором поддерживали температуру 37 °С. Отбор проб диализата, производили через 30;60;90;120;150 минут от начала диализа, восполняя отобранное количество раствора (5мл).

Количественное содержание пинена в эфирном масле определяли методом ГХ/МС. Хроматографирование проводили на хроматографе с пламенно-ионизационным детектором. Колонка из нержавеющей стали 3000х4 (мм), заполненная сорбентом 15% диэтиленгликольсукцинат (ДЭГС) на хроматоне N-A W-НМДС зернением 0,16-0,20 мм, температура термостата колонки 170°С, температура детектора 220 °С, расход газа-носителя азота 40 см³/мин, скорость водорода 40 мл/мин, воздуха 400мл/мин. Скорость ленты самописца – 1,5 мм/мин.

По Змкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца РСО пинена вводили попеременно в газовый хроматограф, получая при этом не менее 3-х хроматограмм. По соотношению площадей пиков компонентов испытуемого раствора и раствора РСО вычисляли содержание жирных кислот в граммах в одном грамме мази (X):

$$X = \frac{S_1 \cdot m_{\text{PCO}} \cdot V_1 \cdot P}{S_0 \cdot V_0 \cdot m_1 \cdot 100} + Y$$

где: S₀ - среднее значение площадей пиков пинена в растворе РСО, в мм²;

S₁ - среднее значение суммы площадей пиков пинена в мм²;

m_{PCO} — навеска пинена, взятая для приготовления раствора РСО в г;

V₀ - объем ацетона, израсходованного на приготовление раствора РСО в г;

V₁ - объем ацетона, израсходованного на приготовление испытуемого раствора в мл;

P - содержание пинена в %;

Y - содержание пинена в ранее определенном диализате, в 1г.

PCO пинена готовили растворением 0,05 г пинена в 5мл ацетона.

Как известно, на процесс высвобождения активных веществ из мазей существенно влияет состав мазевой основы. Содержание пинена в диализате с течением времени возрастает медленнее при использовании гидрофильной основы (модель №3) и быстро увеличивается при использовании эмульсионной основы (модель №2).

Установлено значительное влияние эмульгатора Т-2 на скорость высвобождения пинена из эмульсионной основы. В первые 30 минут из эмульсионной основы (модель №2) высвобождается 48,50% пинена. С увеличением времени скорость высвобождения активного вещества из эмульсионной основы составило 82,4%; из гидрофильной основы составило - 41,1%, из липофильной основы - 63,7%.

На скорость высвобождения активного вещества влияют вспомогательные вещества, поэтому были исследованы различные мазевые основы, из которых наиболее быстро и полно было бы высвобождено действующее вещество. Из мазей на липофильной и гидрофильной основах высвобождение активных веществ шло медленно. Результаты исследования показали, что эмульсионная основа способствует более быстрому и полному высвобождению активных веществ из мази под условным названием «Абиес».

Эфирные масла - используют в качестве консервантов для ЛП наружного применения (мази, эмульсии, линименты).

Эфирные масла, содержащие фенольные соединения обладают не только консервирующими свойствами, но и

бактерицидной активностью в отношении патогенной микрофлоры кожи, в том числе дрожжей, вызывающих кандидозы.

В связи с вышеизложенным, в модели мази добавление консерванта не было предусмотрено, так как пихтовое масло выполняет не только роль активного вещества, но и консерванта.

Выводы.

Таким образом, для дальнейших исследований выбран оптимальный состав модели мази №2, из которого наблюдается наиболее высокая биологическая доступность в опытах «in vitro».

Состав модели №2 мази под условным названием «Абиес» представлен ниже:

Активное вещества:

Пихтовое масло	3,00
Левомецитин	0,50

Вспомогательные вещества:

Масло подсолнечное	55,00
Эмульгатор Т ₂	9,50
Вода очищенная	30,00

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Дзюба В. Ф., Полковникова Ю. А., Сливкин А. И. Учебно-методическое пособие: Мягкие лекарственные формы. – 2015. – 85 с.
- 2 Лежнева Л.П., Никитина Н.В. Мази - достижения и перспективы развития – Пятигорск: РИА-КМВ, 2012. – 188 с.
- 3 Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 февраля 2021 года № 15 «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик».
- 4 Касперович С. А. Организация производства и управление предприятием: учеб. пособие для студентов технических специальностей / С. А. Касперович, Г. О. Коновальчик. – Минск: БГТУ, 2012. – 344 с.
- 5 Меньшутина Н. В. Инновационные технологии и оборудование
- 6 фармацевтического производства/ Н. В. Меньшутина, Ю. В. Мишина, С.В. Алвес. – Т.2. – М.: Издательство БИНОМ. 2012. – 328 с.
- 7 Гладух Е.В. Технология лекарств промышленного производства / Е.В. Гладух, В.И. Чуешов. – Издательство Винница, 2014. – 696 с.
- 8 Лобанов, В.В. Влияние технологических факторов на выход и состав пихтового масла / В.В.Лобанов, Р.А.Степень // Известия вузов. Химия и химическая технология. - 2006.-Том 49.- Вып. 9- С.71-74.
- 9 Ткачева Н. И., Муравьев И. А. Николаевский В. В., Синченко Н. Н. Изучение фунгицидной активности некоторых эфирных масел // П Фармация. - 2009. -№3. - С. 72 - 73.
- 10 Кожанова К.К. Разработка состава и технологии ректальных и назальных лекарственных форм на основе пихтового масла // В сб. «Сегодня и будущее фармации». – Киев, 2008.- С. 129.
- 11 Рамазонова Н. Х. О перспективном использовании некоторых эфиромасличных растений // Актуальные вопросы изучения и использования эфиромасличных растений. - Симферополь. 2018. - С. 125.
- 12 Байзолданов Т.Б., Дильбарханов Р.Д., Датхаев У.М., Сакипова З.Б., Кожанова К.К., Жузенов А. А. Поиск новых вспомогательных веществ природного происхождения для создания лекарственных форм // Новые достижения в получении, изучении и применении лекарственных средств на основе природного сырья: сб. науч. тр.- Ташкент, 2006. С. 156.
- 13 Программа Vi-ortis. - Маркетинговые исследования фармацевтического рынка РК, 2021.
- 14 Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов- Астана-2013г.
- 15 Mann J. Anti-inflammatory agents. in // Mann J. ed. Murder, Magic and Medicine. Oxford: Oxford University Press 2012;140-8.
- 16 Maza M, Jabbur N, Foster C. An analysis of therapeutic decision for scleritis. Ophthalmology 2013;100:1372-6.

REFERENCES

- 1 Dzyuba V. F., Polkovnikova Yu. A., Slivkin A. I. Educational and methodical manual: Mild dosage forms. – 2015. – 85 p.
- 2 Lezhneva L.P., Nikitina N.V. Mazi - achievements and development prospects – Pyatigorsk: RIA-KMV, 2012. – 188 p.
- 3 Order of the Acting Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated February 4, 2021 No. 15 "On approval of appropriate pharmaceutical practices".
4. Kasperovich S. A. Organization of production and enterprise management: textbook. manual for students of technical specialties / S. A. Kasperovich, G. O. Konovalchik. – Minsk: BSTU, 2012. – 344 p.
- 5 Menshutina N. V. Innovative technologies and equipment of pharmaceutical production/ N. V. Menshutina, Yu. V. Mishina, S.V. Alves. – Vol. 2. – M.: BINOM Publishing House. 2012. – 328 p.
- 6 Gladukh E.V. Technology of medicines of industrial production / E.V. Gladukh, V.I. Chueshov. – Vinnytsia Publishing House, 2014. – 696 p.
- 7 Lobanov, V.V. The influence of technological factors on the yield and composition of fir oil / V.V.Lobanov, R.A.Degree // Izvestiya vuzov. Chemistry and chemical technology. - 2006.-Volume 49.- Issue 9- pp.71-74.
- 8 Tkacheva N. I., Muravyev I. A. Nikolaevsky V. V., Sinchenko N. N. Study of the fungicidal activity of some essential oils // P Pharmacy. - 2009. -No.3. - pp. 72-73.

- 9 Kozhanova K.K. Development of the composition and technology of rectal and nasal dosage forms based on fir oil // In the collection "Today and the future of pharmacy". – Kiev, 2008.- p. 129.
- 10 Ramazonova N. X. On the promising use of some essential oil plants // Topical issues of the study and use of essential oil plants. - Simferopol. 2018. - p. 125.
- 11 Baizoldanov T.B., Dilbarkhanov R.D., Datkhaev U.M., Sakipova Z.B., Kozhanova K.K., Zhuzenov A.A. Search for new excipients of natural origin for the creation of dosage forms // New achievements in obtaining, studying and using medicines based on natural raw materials: collection of scientific tr.- Tashkent, 2006. p. 156.
- 12 Program Vi-ortis. - Marketing research of the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan, 2021.
- 13 Development of phytochemistry and prospects for the creation of new medicines - Astana-2013.
- 14 Mann J. Anti-inflammatory agents. in // Mann J. ed. Murder, Magic and Medicine. Oxford: Oxford University Press 2012;140-8.
- 15 Maza M, Jabbur N, Foster C. An analysis of therapeutic decision for scleritis. Ophthalmology 2013;100:1372-6.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

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

Финансирование: При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

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

Қаржыландыру: Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Сведения об авторах:

Сарқытбекова Айым Қуатбекқызы, магистр, ассистент кафедры «Фармацевтической технологии», НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, sarkytbekova.a@kaznmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7819-4038>

Киекбаева Лашын Нуртасовна, PhD, «Фармацевтической технологии», НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, Lashynk@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9827-0129

Ибадуллаева Ғалия Сәруарқызы, PhD, фармацевтикалық технология кафедрасының қауымдастырылған профессоры, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, arujan-d@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1268-9867

Аюпова Ризвангуль Багдаулетовна, PhD, доцент кафедры «Фармацевтической технологии», НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, roza_bagdauletovna@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9495-5095>

Получена: 18.03.2024/ Принята: 22.10.2024/Опубликована online: 29.10.2024
УДК 615.32:635.25
DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.51.25.030](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.51.25.030)

Ж.А. Турдиева¹, М.Ю. Ишмуратова², Г.А. Атажанова^{1,2}

¹ Школа фармации НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан

² Исследовательский парк биотехнологии и экомониторинга НАО «Карагандинский университет имени академика Е.А. Букетова», г. Караганда, Республика Казахстан

АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАДЗЕМНЫХ И ПОДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ *FERULA SONGARICA* (APIACEAE)

Резюме. Расширение перечня препаратов растительного происхождения представляет актуальную задачу для Казахстана. В республике произрастает более 1200 видов сосудистых растений с лекарственными свойствами, среди которых род **Ferula* L. (Apiaceae)* нашел широкое применение в народной медицине. В Центральном Казахстане обширные запасы образует ферула джунгарская — **Ferula songarica**. В рамках фармакогностического анализа данного лекарственного сырья проведено микроскопическое исследование его надземных и подземных органов. Определены следующие диагностические признаки сырья: для корня — форма клеток эндодермы, строение и расположение ксилемных сосудов и схизогенных вместилищ; для стебля — наличие хлоренхимы и участков уголкового колленхимы, широкояйцевидная форма проводящих пучков, форма и локализация схизогенных вместилищ; для листа — локализация столбчатого мезофилла, форма и расположение схизогенных вместилищ, форма клеток эпидермиса, тип устьиц; для плода — форма и расположение схизогенных вместилищ; для венчика цветка — форма клеток эпидермиса, расположение вместилищ. Полученные результаты могут быть использованы для идентификации лекарственного сырья **Ferula songarica**.

Ключевые слова: *Ferula songarica*, лекарственное сырье, микроскопический анализ, надземные и подземные органы, диагностические признаки

Ж.А. Турдиева¹, М.Ю. Ишмуратова², Г.А. Атажанова^{1,2}

¹ Фармация мектебі, "Қарағанды медицина университеті" КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан

² Биотехнология және экомониторинг ғылыми-зерттеу паркі, «Академик Е.А. атындағы Қарағанды университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан

FERULA SONGARICA (APIACEAE) ЖЕР ҮСТІ ЖӘНЕ ЖЕР АСТЫ МҮШЕЛЕРІН АНАТОМИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ

Түйін. Шөптік препараттардың тізімін кеңейту Қазақстан үшін қазіргі уақытта маңызды болып табылады. Республикада емдік қасиеті бар тамырлы өсімдіктердің 1200-ден астам түрі өседі, олардың ішінде халық медицинасында *Ferula L. (Apiaceae)* тұқымдасы кеңінен қолданылады. Орталық Қазақстанда жоңғар феруласы – *Ferula songarica* кең қорықтар құрайды. Осы дәрілік шикізатты фармакогностикалық талдау кезеңі ретінде жер үсті және жер асты мүшелеріне микроскопиялық зерттеу жүргізілді. Шикізаттың келесі диагностикалық сипаттамалары анықталды: тамыр үшін - эндодерма жасушалардың пішіні, ксилема тамырларының және схизогенді сыйымды орындарының құрылымы мен орналасуы; өзек үшін - хлоренхима және бұрыштық колленхима аймақтарының болуы, тамыр шоғырларының кең жұмыртқа тәрізді пішіні, схизогенді сыйымды орындарының пішіні мен локализациясы; жапырақ үшін: бағаналы мезофилдің локализациясы, схизогенді сыйымды орындарының пішіні мен орналасуы, эпидермис жасушаларының түрі, устьицаның түрі; ұрық үшін - схизогенді сыйымды орындарының пішіні мен орналасуы; гүл шоқтары үшін - эпидермис жасушаларының пішіні, сыйымды орындарының орналасуы. Алынған нәтижелер жоңғар феруласының дәрілік шикізатын анықтау үшін пайдаланылуы мүмкін.

Түйінді сөздер: *Ferula songarica*, дәрілік шикізат, микроскопиялық талдау, жер үсті және жер асты мүшелері, диагностикалық белгілер

Turdiyeva Zh.A.¹, Ishmuratova M.Yu.², Atazhanova G.A.³

¹ PhD-student of School of Pharmacy of NJSC «Medical University of Karaganda», Karaganda city, Kazakhstan

² Professor-researcher of research park of biotechnology and ecomonitoring of NJSC «Karaganda Buketov University», Karaganda city, Kazakhstan

³ Leading researcher of research park of biotechnology and ecomonitoring of NJSC «Karaganda Buketov University», Karaganda city, Kazakhstan

ANATOMICAL STUDY OF ABOVEGROUND AND UNDERGROUND ORGANS OF *FERULA SONGARICA* (APIACEAE)

Resume. Expanding the range of plant-based medicinal products is a priority for Kazakhstan. The country is home to over 1200 species of vascular plants with medicinal properties, among which the genus *Ferula L. (Apiaceae)* is widely used in traditional medicine. In Central Kazakhstan, extensive reserves of Dzungarian ferula (*Ferula songarica*) are found. As part of the pharmacognostic analysis of this medicinal raw material, a microscopic study of its aboveground and underground organs was conducted. The following diagnostic features of the raw material were identified: for the root — cell shape of the endodermis, structure and arrangement of xylem vessels and schizogenous cavities; for the stem — presence of chlorenchyma and regions of angular collenchyma, broad-ovoid shape of vascular bundles, shape and localization of schizogenous cavities; for the leaf — localization of palisade mesophyll, shape and arrangement of schizogenous cavities, shape of epidermal cells, stomatal type; for the fruit — shape and location of schizogenous cavities; and for the flower corolla — shape of epidermal cells and arrangement of cavities. The obtained results may be used for the identification of *Ferula songarica* medicinal raw material.

Keywords: *Ferula songarica*, medicinal raw material, microscopic analysis, aboveground and underground organs, diagnostic features

Введение. Растения рода ферула (*Ferula* L., сем. Apiaceae) с давних времен широко применяются в качестве кормовых; лекарственных растений в традиционной медицине; ароматических и эфиромасличных, пищевых растений и пряностей [1-4]. С древнейших времен ферулы применялись в народной медицине различных государств (Средней Азии, Иране, Китае, Индии и др.) для лечения чесотки, заживления ран, опухолей, сифилиса, туберкулеза, судорог, истерии, желудочно-кишечного тракта [5-7]. В качестве лекарственного сырья использовали листья, плоды, корни растений, а также эфирное масло и камедь-смолу. Средневековые лекари уделяли особое внимание растениям рода ферула за лекарственные свойства их смол и эфирных масел, которые использовали в терапевтических целях при бронхиальной астме, туберкулезе, отите, истерии, диарее, ревматизме, болезни печени, паралич, гастрит, лихорадка, лимфаденит, атеросклероз, опухоли, дерматоз, зубная боль, катаракта, гнойные раны [8-10]. В состав камедь-смола (высохшего на воздухе млечного сока корней) входят в основном смолы (до 40-65%), камеди (до 20-25%) и эфирные масла (до 4-20%), а также ванилин, феруловая кислота и другие биологически активные компоненты [11].

Всего насчитывается около 160 видов данного растения. В Казахстане встречается 48 видов ферул [12]. Одним из наиболее перспективных объектов для внедрения в официальную медицину является ферула джунгарская (*Ferula soongarica* Pall. ex Spreng.).

Впервые изучено анатомическое строение растения *Ferula songarica*, произрастающей на территории Центрального Казахстана (в окрестностях села Матак, Каркаралинский район, Карагандинской области).

Цель нашего исследования – провести анализ анатомических показателей *Ferula soongarica* (надземные: стебель, цветок, лист, плод; подземные органы: корни) и выявить диагностические признаки растений на микроскопическом уровне.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись надземные (листья, соцветия, стебли и плоды) и подземные части (корни) *Ferula songarica*.

Надземная часть *Ferula songarica* собраны в фазу цветения; место сбора – степные участки в окрестностях села Матак (Каркаралинский район, Карагандинской области), июль 2021 г. Подземная часть растения и зрелые плоды собраны в фазу отмирания надземных органов, место сбора – окрестности села Матак, сентябрь 2021 г. (рис. 1).

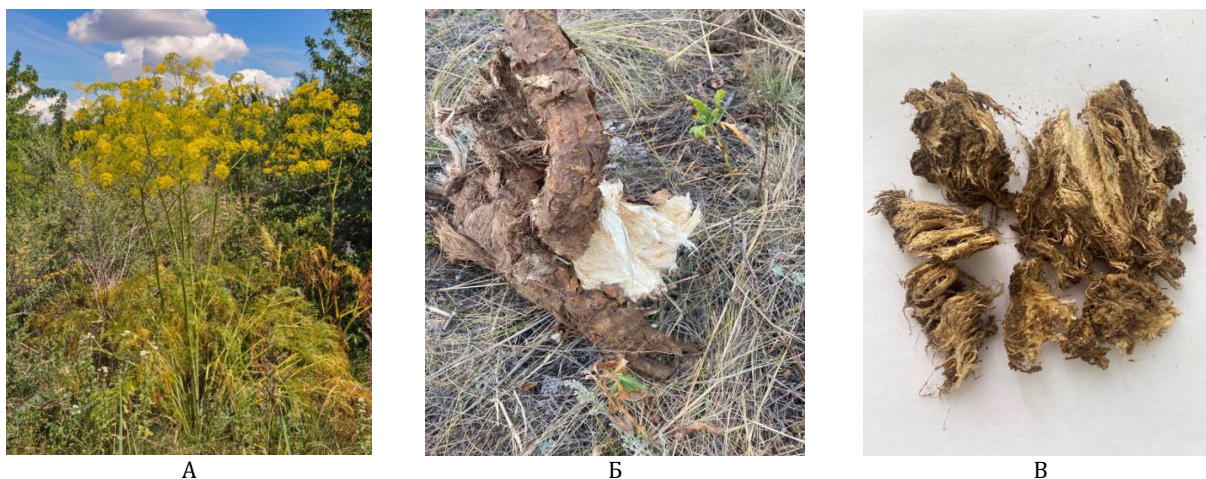


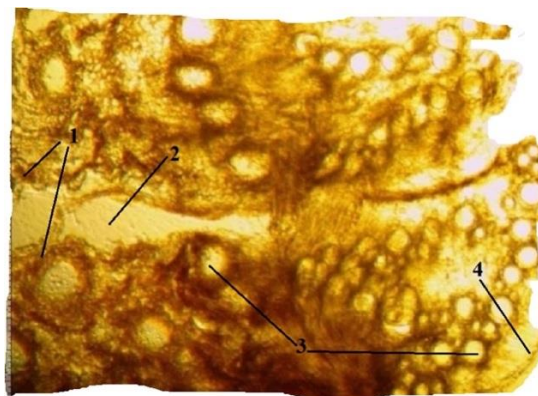
Рисунок 1 - Надземная часть *Ferula songarica* в фазе цветения (А), подземные части (Б) и заготовленные корни (В)

Координаты места сбора: N 49,68053; E 74,70494, 540 м над уровнем моря. Видовая принадлежность *Ferula songarica* была подтверждена сотрудниками кафедры ботаники КарУ м. Е.А. Букетова.

Сухие образцы сырья данного вида размягчали в смеси глицерин-спирт-вода дистиллированная в соотношении 1:1:1 (смесь Страуса-Флеминга) [13, 14]. Изготавливали поверхностные препараты и срезы вручную при помощи скальпеля. Подземные органы перед микоскопированием кипятили в 10% водном растворе калия гидроксида. Микропрепараты просматривали при помощи микроскопа BioMed, фотографировали в программе Altami Studio, обработку фотографий выполняли в Paint 10.0. При описании анатомического строения использовали принципы, изложенные в трудах Л.И. Лотовой [15] и Государственной Фармакопее Республики Казахстан [16].

Результаты и их обсуждение. Молодые корни ферулы джунгарской снаружи покрыты бурой, часто отслаивающейся, плотной пробковой покровной тканью (рисунок 1), которая граничит с коровой паренхимой. В корневой зоне отмечены мелкие овальные вместилища схиогенного происхождения, а также паренхимные лучи.

Эндодерма представляет собой сильно-пористую структуру, служащую для пропуска веществ и запасаения крахмала. В результате деятельности паренхимных клеток флоэмы и перицикла образуется замкнутый лентовидный слой камбиальных клеток, огибающий лучи ксилемы с наружной стороны, а лучи флоэмы с внутренней стороны. В проводящей зоне также отмечены схиогенные вместилища, овальной формы, накапливающие камедь-смолу.



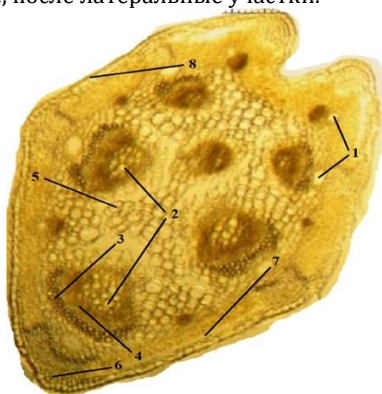
1 – флоэма, 2 – схизогенные вместилища, 3 – ксилема 4– эндодерма,

Рисунок 2 - **Анатомическое строение молодого корня ферулы джунгарской на поперечном срезе. Ув. 16*4**

Центральный цилиндр корня состоит из перицикла и сложного радиального проводящего пучка, в котором тяжи протоксилемы чередуются с тяжами протофлоэмы. У молодых корней ферулы вонючей (1-летние растения) отмечены тетраархные радиальные проводящие пучки, у старых - полиархные.

Стебли ферулы джунгарской на начальном этапе развития - опушенные, которое спадает к фазе цветения. Можно отметить редкие простые многоклеточные трихомы. Кора стебля в конце его развития сдувается. Ветвление стебля очередное, однако, в верхней части боковые ветви могут настолько сближаться, что напоминают мутовчатое расположение. На поперечном срезе стебли округлые или овальные, ребристые.

Анатомическое строение стебля ферулы джунгарской типично для семейства Зонтичные [17, 18]. Так, под эпидермисом расположены 2-3 слоя хлорофиллоносных клеток (хлоренхима), чередующихся с участками угловой колленхимы, имеющей почковидную форму на поперечном срезе (рис. 3). Проводящие пучки коллатеральные, расположены кольцом, наблюдается чередование более крупных пучков с более мелкими по размеру; форма – широкояйцевидная. Склеренхимные волокна образуют тяжи в виде «шапок» со стороны флоэмы пучков. Кроме периферических, имеются и медуллярные проводящие пучки, которые отличаются по форме и ориентации в стебле. Узлы стебля, на которых расположены листья, многопучковые и многолакунные. Из пучков листового следа в лакуны стебля входят вначале медиальные, после латеральные участки.



1 – вместилища, 2 – ксилема, 3 – склеренхима, 4 – флоэма, 5 – сердцевинная паренхима, 6 – угловая колленхима, 7 – хлоренхима, 8 – эпидермис

Рисунок 3 - **Поперечный срез стебля (участок) ферулы джунгарской. Ув. 16*4**

Листья ферулы тройчатые сложные, рассеченные до черешка, с хорошо развитым, крупным черешком. В нижней части черешок переходит во вздутое влагалище. Пластинки листьев, их конечные доли, несмотря на произрастание в пустыне, мезоморфные и мягкие, что подтверждается их анатомическим строением. По-видимому, это связано с эфемероидным типом вегетации, когда развитие ферулы приходится на сравнительно влажный ранний весенний период. Поверхность листа покрыта редкими трихомами, имеющими аналогичное строение, как у эпидермиса стебля. Трихомы расположены преимущественно с нижней стороны листьев.

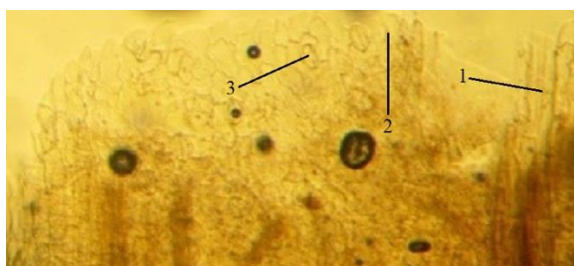
На поперечном срезе в области главной жилки лист инвентированного бифациального типа (рисунок 4), то есть наблюдается развитие столбчатого мезофилла как под верхним, так и под нижним эпидермисом. Столбчатые клетки расположены в 1-2 ряда. Клетки эпидермиса на поперечном срезе прямоугольной формы, плотно прилегают друг к другу. Поверхность клеток покрыта слоем кутикулы.



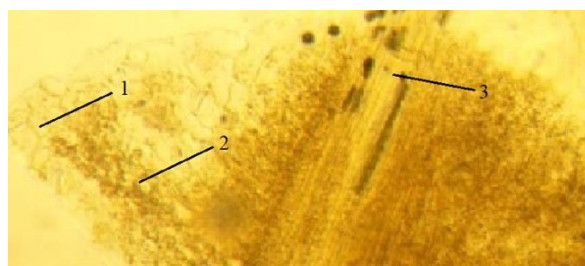
1 - проводящие пучки, 2- нижний эпидермис, 3- верхний эпидермис, 4- вместилища, 5-мезофилл
Рисунок 3 - Поперечный срез листа ферулы джунгарской. Ув. 16*4

В области крупных жилок наблюдается хорошее развитие губчатой ткани, а столбчатая - прерывается участками пластинчатой колленхимы. Под тяжами колленхимы отмечено залегание схизогенных вместилищ, округлой формы, с толстыми и темно-окрашенными стенками. Проводящие пучки многочисленные, коллатерального типа (ксилема сверху, флоэма снизу), закрытые (камбий отсутствует).

Эпидермальные клетки с верхней и нижней стороны представлены округлыми клетками с извилистыми стенками (рисунок 4), причем с верхней стороны извилистость стенок выражена сильнее. Над жилками листа клетки прозенхимной формы, с прямыми стенками. Устьица - немногочисленные, встречаются с обеих сторон (амфистоматический тип листа), аномоцитные.



1 - клетки эпидермиса над жилкой листа, 2 - основные клетки, 3 - устьице

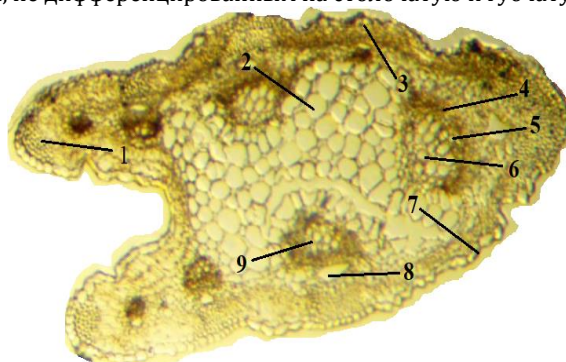


1 - основные клетки эпидермиса, 2 - устьице, 3 - клетки эпидермиса над жилкой листа

Рисунок 4 - Препарат листа ферулы джунгарской с поверхности. Ув. 16*20

Листовой черешок широкий, уплощенный в дорзо-вентральном направлении (рис. 5), с обеих сторон окаймленный верхним и нижним эпидермисом. Под нижним эпидермисом отмечено залегание схизогенных вместилищ, округлой или овальной формы, расположенных в ряд.

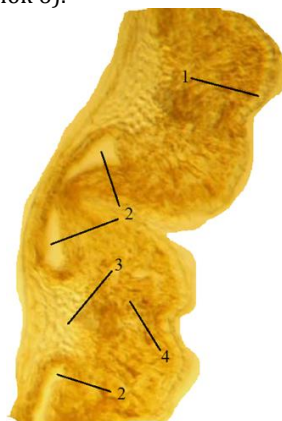
Проводящие пучки, коллатеральные, закрытого типа, размещены по центру, образуя продольную линию. Каждый пучок со стороны флоэмы окаймлен участком склеренхимы для увеличения прочности черешка. Остальная часть черешка заполнена мезофиллом, не дифференцированным на столбчатую и губчатую ткани.



1 - уголкового колленхима, 2 - сердцевинная паренхима, 3 - хлоренхима, 4 - склеренхима, 5 - флоэма, 6 - ксилема, 7 - эпидермис, 8- вместилища, 9- проводящие пучки

Рисунок 5 - Поперечный срез черешка листа ферулы джунгарской. Ув. 16*10

Плоды ферулы джунгарской на поперечном срезе плоские, с хорошо выраженными ребрами. Эпидермальная поверхность голая. Кутикула обычно тонкая и гладкая. Экзокарп состоит из однорядных клеток с толстыми стенками, форма – изодиаметрическая (рисунок 6).

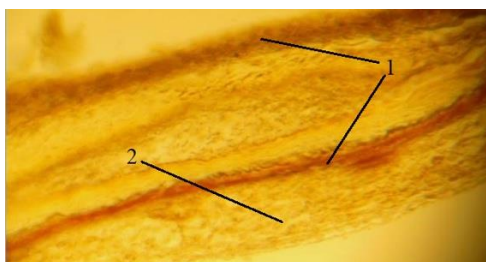


1 - экзокарп, 2- вместилища, 3- эндокарп, 4- мезокарп

Рисунок 6 - Поперечный срез плоды ферулы джунгарской. Ув. 16*10

Мезокарп состоит из крупных, тонкостенных клеток. В этой области присутствуют от 3 до 5 коллатеральных пучков, закрытого типа, окаймленных слоем склеренхимы. Здесь же отмечены схизогенные вместилища, округлой формы. Вместилища окаймлены мелкими клетками с утолщенными стенками. Экзокарп овальной формы, заполнен мелкими паренхимными клетками.

Венчик цветка представлен округлыми или округло-прямоугольными клетками эпидермиса, без опушения (рисунок 7). По поверхности просвечиваются длинные и окрашенные вместилища вдоль жилок.



1 - вместилища, 2- клетки эпидермиса

Рисунок 7 - Препарат эпидермиса венчика цветка с поверхности. У. 16*10

Заключение. Таким образом, характерными признаками сырья *Ferula songarica* являются форма и строение клеток эпидермиса листа и стебля, форма и расположение вместилищ, форма сосудисто-проводящих пучков.

Для исследованного вида установлены диагностические признаки на микроскопическом уровне:

- поперечный срез корня*: форма клеток эндодермы, строение и расположение ксилемных сосудов и схизогенных вместилищ;
- поперечный срез стебля*: наличие хлоренхимы и участков уголкового колленхимы, широкоячеидная форма проводящих пучков, форма и локализация схизогенных вместилищ;
- поперечный срез листа*: локализация столбчатого мезофилла, форма и расположение схизогенных вместилищ;
- поверхностный препарат листа*: форма клеток эпидермиса, тип устьиц;
- поперечный срез черешка листа*: форма проводящих пучков, структура мезофилла, форма и расположение схизогенных вместилищ;
- поперечный срез плода*: форма и расположение схизогенных вместилищ;
- поверхностный препарат венчика цветка*: форма клеток эпидермиса, расположение вместилищ.

Благодарности. Исследования выполнены в рамках грантового проекта МНВО РК № AP19677164 «Разработка новых космецевтических средств антиоксидантного действия на основе отечественного растительного сырья».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Sabzehzari M., Naghavi M.R., Bozari M., Orafi A.H.M., Johnston T.P., Sahebkar A. Pharmacological and therapeutic aspects of plants from genus *Ferula*: a comprehensive review // Mini Rev Med Chem. – 2020. – Vol. 20(13). – P. 1233-1257. <https://doi.org/10.2174/138955752066200505125618>
- 2 Попова О.А., Бобизода Г.М., Бунятян Н.Д., Ремезова И.П., Самылина И.А., Прокофьев А.Б., Евтеев В.А., Саповский М.М. Состав и фармакологическое действие биологически активных веществ растений рода ферулы // Фармация. – 2021. – № 2, Т. 70. – С. 5-10. <https://doi.org/10.29296/25419218-2021-02-01>
- 3 Зубайдова Т.М., Джамшедов Дж.Н., Ходжиматов М. и др. Применение ферулы вонючей в древне-традиционной и народной медицине // Вестник Таджикского национального университета. – 2013. – № 1/2 (106). – С. 204-211.

- 4 Eshmatov G.X., Xakimov A.S. Natural Distribution and Medicinal Properties of the *Ferula* L. Genus Growing in Mountainous and Desert Areas in Uzbekistan // International Journal of Biological Engineering and Agriculture. – 2024. - № 3(1). – С. 103–106. <https://doi.org/10.51699/ijbea.v3i1.3356>
- 5 Sonigra P., Meena M. Metabolic Profile, Bioactivities, and Variations in the Chemical Constituents of Essential Oils of the *Ferula* Genus (Apiaceae) // Front. Pharmacol. – 2021. – Vol. 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.608649>
- 6 Panahi M., Rezaee M.-B., Jaimand K. A Review of Phytochemistry and Phylogeny that Aid Bio-prospecting in the Traditional Medicinal Plant Genus *Ferula* L. (Apiaceae) in Iran // Journal of Medicinal Plants and By-products. – 2020. – Vol. 9(2). – P. 133-148. <https://doi.org/10.22092/JMPB.2020.123118>
- 7 Valiahdi S.M., Iranshahi M., Sahebkar A. Cytotoxic activities of phytochemicals from *Ferula* species // DARU Journal of Pharmaceutical Science. – 2013. – Vol. 21. – P. 1-7.
- 8 Mohammadhosseini M., Venditti A., Sarker S.D., Nahar L., Akbarzadeh A. The genus *Ferula*: ethnobotany, phytochemistry and bioactivities - a review. Electronic resource. Regime of access: <http://researchonline.ljmu.ac.uk/id/eprint/9786/>
- 9 Khushnazarova N.D. *Ferula* L. the importance of generation in folk medicine // Journal of new century innovation. – 2023. – Vol. 37(2). – P. 119-124.
- 10 Ergashova S.I. *Ferula* plant: habitat, properties and application in Uzbek folk medicine // Academic globe. – 2021. – Vol. 2(6). – P. 264-268.
- 11 Alikulova M. Medicinal plants of genus *Ferula* of Kashkadarya region and their protection by legislation of the republic of Uzbekistan // Biology and Intergrative Medicine. – 2023. - № 4 (63). – P. 196-202.
- 12 Флора Казахстана. Т. 8. – Алма-Ата: Наука, 1965. – 460 с.
- 13 Пролина М.Н. Ботаническая микротехника. – М.: Высшая школа, 1960. – 206 с.
- 14 Долгова А.А., Ладыгина Е.Я. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии. – М.: Медицина, 1977. – 255 с.
- 15 Лотова Л.И. Ботаника: Морфология и анатомия высших растений. – М.: КомКнига, 2007. – 512 с.
- 16 Государственная фармакопея Республики Казахстан. Второе издание. Том I. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2015. - 720 с.
- 17 Сафина Л.К. Ферулы Средней Азии и Казахстана // Тр. Института ботаники и фитоинтродукции. Т. 18 (3). – Алматы: LEM, 2012. – 244 с.
- 18 Imanbayeva A.A., Sarsembayev K.S., Sagyndykova M.S. Anatomical organization of above- and underground organs of *Ferula fortida* (Bunge) regel in Mahgistau natural population // Contemporary Problems of Ecology. – 2015. – Vol. 8(6). – P. 743-753. <https://doi.org/10.1134/S1995425515060086>

REFERENCES

- 1 Sabzehzari M., Naghavi M.R., Bozari M., Orafi H.M., Johnston T.P., Sahebkar A. Pharmacological and therapeutic aspects of plants from genus *Ferula*: a comprehensive review // Mini Rev Med Chem. – 2020. – Vol. 20(13). – P. 1233-1257. <https://doi.org/10.2174/1389557520666200505125618>
- 2 Popova O.A., Bobizoda G.M., Bunyatyan N.D., Remezova I.P., Samylina I.A., Prokofiev A.B., Evteev V.A., Sapovsky M.M. Composition and pharmacological action of biologically active substances of plants of the genus *Ferula* // Pharmacy. – 2021. – Vol. 70(2). – P. 5-10. <https://doi.org/10.29296/25419218-2021-02-01>
- 3 Zubaidova T.M., Jamshedov J.N., Khojimatov M. et al. The use of *Ferula* stinking in ancient-traditional and folk medicine // Bulletin of the Tajik National University. – 2013. – Vol. 103(1/2). – P. 204-211.
- 4 Eshmatov G.X., Xakimov A.S. Natural Distribution and Medicinal Properties of the *Ferula* L. Genus Growing in Mountainous and Desert Areas in Uzbekistan // International Journal of Biological Engineering and Agriculture. – 2024. - № 3(1). – С. 103–106. <https://doi.org/10.51699/ijbea.v3i1.3356>
- 5 Sonigra P., Meena M. Metabolic Profile, Bioactivities, and Variations in the Chemical Constituents of Essential Oils of the *Ferula* Genus (Apiaceae) // Front. Pharmacol. – 2021. – Vol. 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.608649>
- 6 Panahi M., Rezaee M.-B., Jaimand K. A Review of Phytochemistry and Phylogeny that Aid Bio-prospecting in the Traditional Medicinal Plant Genus *Ferula* L. (Apiaceae) in Iran // Journal of Medicinal Plants and By-products. – 2020. – Vol. 9(2). – P. 133-148. <https://doi.org/10.22092/JMPB.2020.123118>
- 7 Valiahdi S.M., Iranshahi M., Sahebkar A. Cytotoxic activities of phytochemicals from *Ferula* species // DARU Journal of Pharmaceutical Science. – 2013. – Vol. 21. – P. 1-7.
- 8 Mohammadhosseini M., Venditti A., Sarker S.D., Nahar L., Akbarzadeh A. The genus *Ferula*: ethnobotany, phytochemistry and bioactivities - a review. Electronic resource. Regime of access: <http://researchonline.ljmu.ac.uk/id/eprint/9786/>
- 9 Khushnazarova N.D. *Ferula* L. the importance of generation in folk medicine // Journal of new century innovation. – 2023. – Vol. 37(2). – P. 119-124.
- 10 Ergashova S.I. *Ferula* plant: habitat, properties and application in Uzbek folk medicine // Academic globe. – 2021. – Vol. 2(6). – P. 264-268.
- 11 Alikulova M. Medicinal plants of genus *Ferula* of Kashkadarya region and their protection by legislation of the republic of Uzbekistan // Biology and Intergrative Medicine. – 2023. - № 4 (63). – P. 196-202.
- 12 Flora of Kazakhstan. Vol. 8. – Alma-Ata: Nauka, 1965. – 460 p.
- 13 Prozina M.N. Botanical micro technique. – Moscow: High School, 1960. – 206 p.
- 14 Dolgova A.A., Ladygina E.Ya. Guide to practical classes on pharmacognosy. – Moscow: Medicine, 1977. – 255 p.
- 15 Lotova L.I. Botany: morphology and anatomy of higher plants. – Moscow: KomKniga, 2007. – 512 p.
- 16 State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. Second edition. Volume I. - Almaty: Zhibek Zholy Publishing House, 2015. - 720 p.
- 17 Safina L.K. *Ferulae* of Central Asia and Kazakhstan // Proceeding of the Institute of Botany and Phytointroduction. Vol. 18 (3). – Almaty: LEM, 2012. – 244 p.

18 Imanbayeva A.A., Sarsembayev K.S., Sagyndykova M.S. Anatomical organization of above- and underground organs of *Ferula fortida* (Bunge) regel in Mahgistau natural population // Contemporary Problems of Ecology. – 2015. – Vol. 8(6). – P. 743-753. <https://doi.org/10.1134/S1995425515060086>

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

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издатель- ствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. **Финансирование** – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. **Қаржыландыру** жүргізілмеді.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Турдиева Ж.А. - докторант НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Казахстан. e-mail: turdieva.janel@mail.ru, тел: +7 778 357 13 45, <https://orcid.org/0000-0002-5474-4035>

Ишмуратова М. Ю. - кандидат биологических наук, профессор-исследователь кафедры ботаники, руководитель исследовательского парка биотехнологии и экомониторинга НАО «Карагандинский Университет имени Е.А. Букетова», г. Караганда, Казахстан. e-mail: margarita.ishmur@mail.ru, тел: +7 777 354 9191, <https://orcid.org/0000-0002-1735-8290>

Атажанова Г. А. - доктор химических наук, профессор Школы фармации, Медицинский университет Караганды, ведущий научный сотрудник исследовательского парка биотехнологии и экомониторинга НАО «Карагандинский Университет имени Е.А. Букетова», г. Караганда, Казахстан. e-mail: g-atazhanova@mail.ru; тел: +7 701 779 29 65, <https://orcid.org/0000-0003-1615-9967>

Получена: 18.05.2024/Принята: 08.10.2024/Опубликована online: 29.10.2024

УДК: 615.454.1:616-073.432

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.13.59.031](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.13.59.031)

Д.К.САТМБЕКОВА¹, Г.Т.ОМАР¹, Э.Ж.КАБДЫЛХАНОВА¹, Л.К.САРСЕНОВА¹,
А.К.БЕРДГАЛЕЕВА^{2*}, А.З.МУСИНА², Б.Т.МУКАШЕВ²

¹Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы²Западно-Казахстанский
медицинский университет им. М. Оспанова,
Казахстан, г.Актобе

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ ДЛЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Резюме: В статье представлена разработка состава и технологии производства геля, предназначенного для ультразвуковых исследований. Ультразвуковой гель необходим для проведения исследований, так как воздух блокирует ультразвуковые волны, и гель служит средой для их прохождения, улучшая передачу сигнала между ультразвуковым датчиком и кожей пациента и обеспечивая высокое качество визуализации. На данный момент среди зарегистрированных в Казахстане ультразвуковых гелей только 20% произведены на территории страны, остальные 80% — импортируются, что повышает значимость разработки отечественного геля для снижения зависимости от импорта.

Цель: Изучить состав и технологию производства ультразвукового геля, провести оценку качества, стабильности, физико-химических свойств, разработать технологическую схему производства и провести технико-экономическое обоснование производства.

Исследование проводилось в 2022–2024 гг., анализ качества осуществлялся в аккредитованных испытательных лабораториях города Алматы. Использовались физико-химические методы анализа, включая потенциометрическое определение pH, анализ размеров частиц, растворимость, цвет, вязкость, микробиологическую чистоту и фармакоэкономические расчеты. Было сформулировано около 30 экспериментальных образцов с различной концентрацией загустителя Aristoflex.

Оптимальными концентрациями загустителя Aristoflex для гелевой основы определены 0,5%, 1% и 1,5%. Отобранные образцы прошли тесты на термостабильность, показавшие, что замораживание недопустимо. Контроль качества, включая параметры pH, реологические характеристики и стабильность, проводился на протяжении шести месяцев, при этом pH оставался на уровне $6,8 \pm 0,5$, а параметры текучести и вязкости сохраняли стабильность. Качество изображения, полученного при использовании как коммерческого геля, так и разработанного образца, было сопоставимым.

Оптимизирована технология производства ультразвукового геля и проведен расчет минимальной себестоимости. Результаты указывают, что созданный на основе полимера гель эффективно используется для получения медицинских изображений при ультразвуковых исследованиях. Разработанная проектная документация для регистрации геля и проведенное технико-экономическое обоснование свидетельствуют о перспективности будущего промышленного производства, что вносит вклад в снижение зависимости от импорта.

Ключевые слова: ультразвуковой гель, ультразвуковое исследование, высокая вязкость, загуститель.

D.K. SATMBEKOVA¹, G.T. OMAR¹, E.J. KABDYLKHANOVA¹, L.K. SARSENOVA¹,
A.K. BERDGALEYEVA^{2*}, A.Z. MUSSINA², B.T. MUKASHEV²

¹Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

²Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF ULTRASOUND GEL

Abstract: This article presents the development of the composition and production technology for an ultrasound gel. Ultrasound gel is essential for ultrasound examinations, as air blocks ultrasound waves. The gel acts as a conductive medium, enhancing the signal transmission between the ultrasound transducer and the patient's skin, ensuring high-quality visualization. Currently, only 20% of ultrasound gels registered in Kazakhstan are domestically produced, while the remaining 80% are imported, which increases the importance of developing a domestic gel to reduce import dependency.

Objective: To study the composition and production technology of ultrasound gel, assess its quality, stability, and physicochemical properties, develop a production technology scheme, and perform a techno-economic feasibility study.

The study was conducted from 2022 to 2024, with quality analysis performed in accredited testing laboratories in Almaty. Various physicochemical analysis methods were used, including potentiometric pH determination, particle size analysis, solubility, color, viscosity, microbiological purity, and pharmacoeconomic calculations. Approximately 30 experimental samples with varying concentrations of the Aristoflex thickener were formulated.

Optimal concentrations of the Aristoflex thickener for the gel base were determined to be 0.5%, 1%, and 1.5%. Selected samples underwent thermostability testing, indicating that freezing is unacceptable. Quality control, including pH levels, rheological characteristics, and stability, was monitored over six months, with pH remaining at 6.8 ± 0.5 and viscosity and flow parameters stable. The image quality achieved with both the commercial gel and the developed sample was comparable. An optimized ultrasound gel production technology was selected, and the minimum production cost was calculated. The results indicate that the polymer-based gel developed is effective for obtaining medical images in ultrasound examinations. The developed regulatory documentation for gel registration and the completed techno-economic feasibility study demonstrate the potential for future industrial production, contributing to reduced import dependency.

Keywords: ultrasound gel, ultrasound examination, high viscosity, thickener.

Д.К.САТМБЕКОВА¹, Г.Т.ОМАР¹, Э.Ж.КАБДЫЛХАНОВА¹, Л.К.САРСЕНОВА¹,
А.К.БЕРДГАЛЕЕВА^{2*}, А.З.МУСИНА², Б.Т.МУКАШЕВ²

¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, 050040, Қазақстан, Алматы қ., Әл-Фараби даңғылы, 71

²Марат Оспанов атындағы Батыс-Қазақстан медициналық университеті,
030019 Қазақстан, Ақтөбе қ. Маресьева көш. 68

УЛЬТРАДЫБЫСТЫҚ ГЕЛЬДІҢ ҚҰРАМЫ МЕН ТЕХНОЛОГИЯСЫН ӘЗІРЛЕУ

Түйін: Өздеріңіз білетіндей, ультрадыбыстық гельді қолданбай бірде-бір ультрадыбыстық зерттеу (УДЗ) жүргізілмейді. Гельді қолдану қажеттілігі ауаның ультрадыбыстық толқынды бөгеу қабілетінен туындайды. Гель түрлендіргіш пен емделушінің терісі арасындағы барлық ультрадыбыстық процедураларда байланыстырушы орта ретінде қызмет етеді және жақсырақ визуализация үшін ультрадыбыстық толқындардың түрлендіргіштен тері арқылы тінге өтуін жақсартады. Қазір Қазақстанда тіркелген ультрадыбыстық гельдердің 20 пайызы ғана отандық өндірушілерге тиесілі, ал импорттық гельдердің үлесі 80 пайызды құрайды. Импортқа тәуелділікті шешу мәселелері Қазақстанның фармацевтикалық нарығы үшін өзекті болып қала береді, сондықтан бұл жұмыстың мақсаты ультрадыбыстық зерттеулер үшін жаңа отандық гельдерді жасау болып табылады. Зерттеудің міндеттері: ультрадыбыстық гелдің құрамы мен технологиясын, сапа және тұрақтылық көрсеткіштерін, физико-химиялық қасиеттерін зерттеу, сонымен қатар ультрадыбыстық гель өндірісінің технологиялық схемасын және техникалық-экономикалық негіздемесін жасау.

Жаңа жоғары сапалы ультрадыбыстық гельді жасау бойынша зерттеулер 2022-2024 жылдар аралығында жүргізілді, сапа параметрлері Алматы қаласындағы аккредиттелген сынақ зертханаларында анықталды.

Зерттеуде фармакопоялық физика-химиялық әдістер қолданылды: рН және гель бөлшектерінің өлшемдерін потенциометриялық анықтау; ерігіштік; түс; тұтқырлық; микробиологиялық тазалық, фармако-экономикалық есептеулер және т.б.. Гельдің құрамы мен технологиясын жасау барысында Аристофлекс полимер қоюлатқышының әртүрлі концентрациясы бар 30-ға жуық тәжірибелік үлгілер алынды.

Аристофлекстің оңтайлы гельдік концентрациясы анықталды: 0,5%, 1%, 1,5%. Таңдалған үлгілер термиялық тұрақтылық сынақтарынан өтті. Сынақ нәтижелері бойынша үлгілерді мұздатуға жол берілмейтіні анықталды. рН мәндері, реологиялық сипаттамалар және сапа көрсеткіштері 24 сағаттан 6 айға дейінгі уақыт аралығында зерттелді. Бұл жағдайда рН мәні $6,8 \pm 0,5$ құрайды. Сұйықтық пен тұтқырлық өзгерген жоқ. Теріге қолданған кезде коммерциялық гель мен таңдалған құрамның арасында кескін сапасында ешқандай айырмашылық болмады.

Ультрадыбыстық гельді дайындаудың оңтайлы технологиясы таңдалды, өндіріс бірлігіне ең аз шығын есептелді. Зерттеу нәтижелері біз әзірлеген полимер негізіндегі ультрадыбыстық гельді ультрадыбыстық зерттеу кезінде медициналық кескіндерді алу үшін пайдалануға болатынын көрсетті.

Ультрадыбыстық гелге арналған әзірленген нормативтік құжат жобасы және жүргізілген техникалық-экономикалық негіздеме ультрадыбыстық гельді өнеркәсіптік өндіріске одан әрі енгізу перспективалары болып табылады, бұл импортты алмастыру мәселесін шешуге көмектеседі.

Түйінді сөздер: ультрадыбыстық гель, ультрадыбыстық зерттеу, жоғары тұтқырлық, қоюландырғыш.

Введение:

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является безопасным и высокоинформативным методом неинвазивного исследования организма человека и животных, которое широко распространено в диагностике заболеваний и систем. Однако, не одно УЗИ не может проводиться без использования ультразвукового геля. Гель служит в качестве связующей среды во всех ультразвуковых процедурах между датчиком и кожей пациента и улучшает передачу ультразвуковых волн от преобразователя через кожу к тканям для наилучшей их визуализации.

Необходимость применения геля вызвана способностью воздуха блокировать ультразвуковую волну [1]. Его применение исключает воздушную прослойку.

Процедуры ультразвуковой диагностики используются для оценки и диагностирования широкого спектра заболеваний, связанных с внутренними органами неинвазивным способом [2, 3, 4]. Ультразвуковые процедуры также используются для лечения как дерматологических заболеваний, так и в косметологической практике для уменьшения морщин и удаление бородавок [5].

Для этих ультразвуковых процедур требуется специальная среда, которая может обеспечивать смазку кожи, способствуя свободному перемещению датчика по коже, и может заменять воздух между датчиком и кожей пациента. Обычно это прозрачный или синего цвета гель на водной основе, который наносится на кожу перед ультразвуковым исследованием [6, 7, 8]. Главная функция геля – обеспечение беспрепятственного перемещения ультразвуковой волны до обследуемого органа. Гель должен не вытекать из-под датчиков, обеспечивать легкое скольжение датчиков, не высыхать в течение всего обследования пациента, легко удаляться с кожи пациента и поверхности датчика, быть гидрофильным. Достижение такого эффекта возможно за счет состава геля, вытесняющего воздух между кожей человека и поверхностью сканера. И таким образом, позволяющего получить максимально качественное изображение и поставить точный диагноз.

Для улучшения текстуры геля используются различные загустители. Одним из современных гелеобразователей является универсальный полимерный загуститель, создающий ощущение легкости и свежести на коже, имеющий стабилизирующие, загущающие и эмульгирующие свойства - аристофлекс. А в качестве увлажнителя для кожи в различных фармацевтических препаратах и косметике широко используется глицерин. Он обычно считается относительно неагрессивным и нетоксичным материалом [2].

В настоящее время из применяемых гелей для УЗИ, зарегистрированных в Казахстане, только 20% принадлежит отечественному производителю, а доля импортных гелей составляет 80%. Вопросы решения импортозависимости

остаются актуальными для фармацевтического рынка Казахстана, поэтому целью настоящей работы является разработка состава и технологии новых отечественных гелей для ультразвуковых исследований.

Материалы и методы:

В рамках данного исследования были использованы следующие материалы: аристофлекс, глицерин, натрия бензоат, этилендиаминтетрауксусная кислота, вода очищенная. Были определены органолептические показатели (внешний вид), наличие пузырьков воздуха в геле, текучесть геля, цветность. В исследовании использованы фармакопейные физико-химические методы: потенциометрическое определение размеров частиц геля; растворимость; цветность; вязкость; микробиологическая чистота, pH; фармако-экономические расчеты и др.

Результаты и обсуждение

Для разработки оптимального состава геля проводили изучение физико-химических свойств гелей для УЗИ и технологических свойств гелеобразователей. Для выбора основы геля определяли критическую концентрацию гелеобразования изучаемых экспериментальных образцов. В ходе разработки состава и технологии геля были получены около 30 экспериментальных образцов.

На втором этапе были получены модельные составы с загустителем аристофлекс. Модельные составы были оценены по органолептическим показателям и стабильности, в таблице 1 приведены одобренные составы, которые прошли визуальный контроль. Было установлено, что гель образуют гелеобразователи в концентрации 0,5%, 1%, 1,5%.

Таблица 1- **Модели геля для УЗИ**

Состав	Функции	Модели (г)									
		Г ₁	Г ₂	Г ₃	Г ₄	Г ₅	Г ₆	Г ₇	Г ₈	Г ₉	Г ₁₀
Аристофлекс	Загуститель	2	1	1	1	1	1,5	1,5	1	1	0,5
Глицерин	Увлажнитель	2	-	4	5	3	2	3	2	1,5	3
Этилендиаминтетрауксусная кислота	Консервант	0,05	1	0,5	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,5	0,5
Натрия бензоат	Консервант	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,5	0,5
Вода очищенная (до 100%)	Растворитель	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100

Все составы были прозрачными и однородными благодаря свойству загустителя аристофлекс образовывать прозрачные гели. Их текстура и внешний вид также были гладкими. Выбранные образцы подвергали испытаниям на термостабильность. Для этого использовали дополнительный тест на испытание термостабильности – замораживание. При замораживании геля до минус 20°C и последующем постепенном оттаивании при комнатной температуре не должно быть расслоений. По результатам испытания установлено, что замораживание образцов не допускается. Экспериментальный модельный образец «Г₅» с содержанием загустителя 1 грамм является оптимальным (таблица 2). Модель Г₁ с содержанием загустителя 2 грамма получился очень вязким. Модель Г₄ с содержанием 5 грамм глицерина получился очень жирным. Оптимальный состав ультразвукового геля представлен в таблице 2.

Таблица 2 - **Оптимальный состав геля для УЗИ**

Наименование основы и вспомогательных веществ	Количественное содержание основы и вспомогательных веществ (г)
Аристофлекс	1
Глицерин	3
Натрия бензоат	0,05
Этилендиаминтетрауксусная кислота	0,05
Вода очищенная	до 100

Гель для УЗИ после приготовления представлял собой стабильный однородный гель прозрачного цвета, легко распределяющиеся на коже. Далее проводили визуальное наблюдение за образцами через 24 часа и через неделю, и отмечали произошедшие изменения. По стабильности, значениям pH водного извлечения и реологическим характеристикам состав геля удовлетворял критериям.

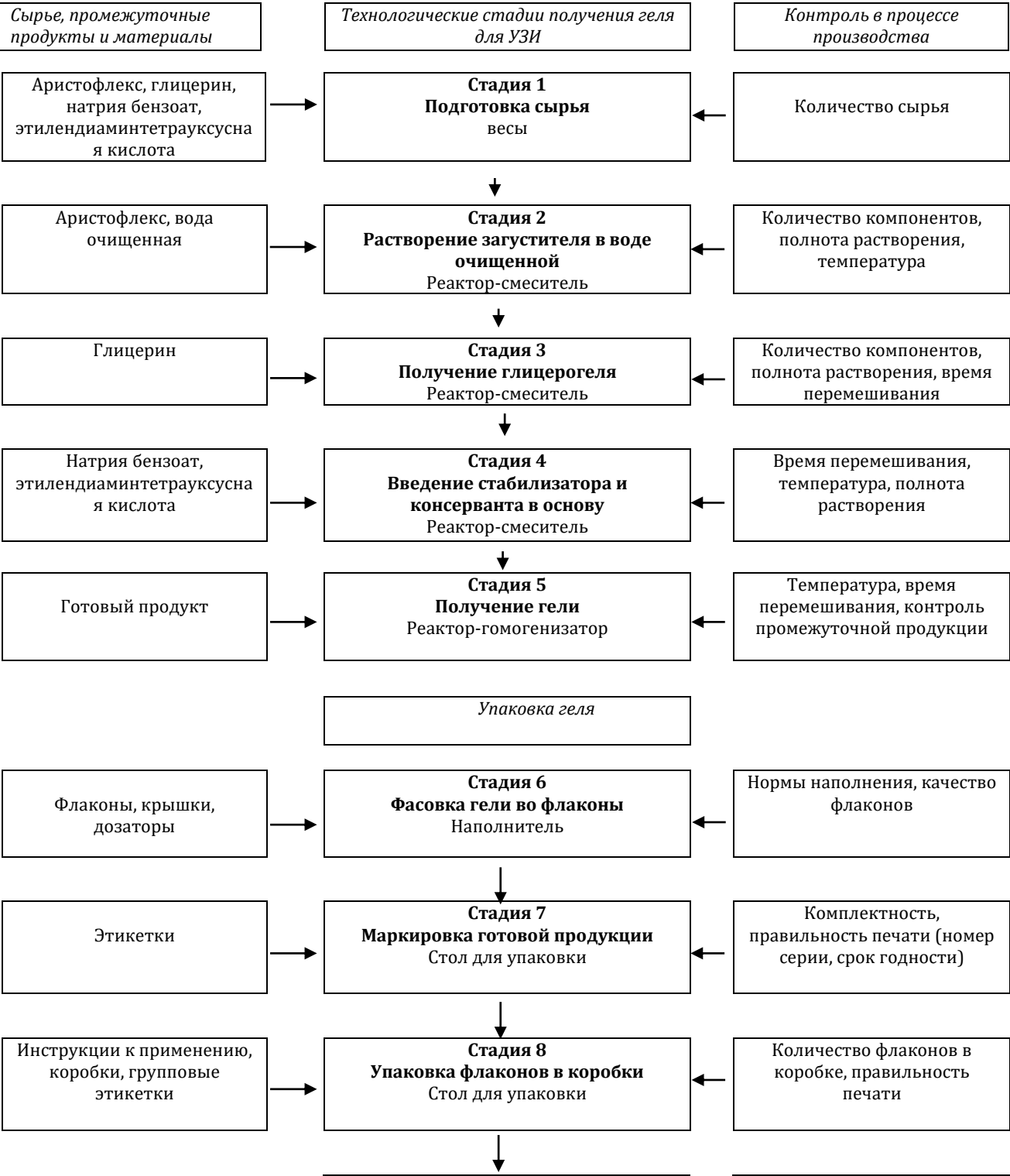
Технология приготовления геля для УЗИ

Технологический процесс включает стадии санитарной обработки помещений и оборудования, подготовки ингредиентов и упаковочной тары, приготовления гелевой основы, введения вспомогательных веществ в основу, оценки качества готовой продукции, фасовки и упаковки готовой продукции.

На весы ставим тарированную емкость и загружаем аристофлекс. Нужные количества воды очищенной, глицерина, натрия бензоата, этилендиаминтетрауксусной кислоты дозируется в другие емкости.

Растворение аристофлекса в воде очищенной проводим в реакторе-смесителе, снабженным тихоходной рамной мешалкой. В реактор-смеситель вносим отмеренное количество воды очищенной, затем добавляем отвешенное

количество аристофлекса. Включаем мешалку, перемешиваем содержимое до образования однородной гелеобразной консистенцией. Затем в реактор-смеситель вносим отмеренное количество глицерина и перемешиваем до однородности. В полученный глицерогель аристофлекса добавляем натрия бензоат и этилендиаминтетрауксусную кислоту при перемешивании. Содержимое реактора-смесителя гомогенизируем с помощью мешалки до образования однородной гели. Удаление газа из геля для устранения излишней завоздушенности массы проводим вакуумированием геля. После завершения процесса отбираем промежуточный продукт для проведения контроля нормативных параметров в соответствии со стандартным документом. При положительных результатах анализа начинаем процесс упаковки. Получен прозрачный, однородный гель со специфическим запахом. В течение периода исследования не наблюдалось изменений (6 месяцев). Показатель pH и вязкости соответствует требованиям. Технологическая схема производства геля для УЗИ представлена на рисунке 1.



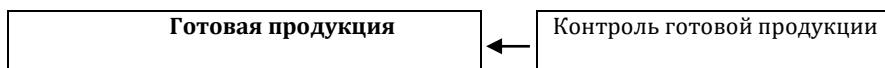


Рисунок 1 - Технологическая схема производства геля для УЗИ

Внешний вид полученного готового продукта - однородная вязкая жидкость, без механических примесей, без запаха, присутствуют пузырьки воздуха в геле. При дневном освещении гель был прозрачным, проверяли визуально. Определение pH проводили потенциометрическим методом. Вязкость определили вискозиметром Брукфильда, привели в действие вискозиметр Брукфильда в соответствии со стандартной рабочей процедурой. После достижения температуры 25 °С, выбрали шпиндель номер 7 и скорость вращения 0,3, включили двигатель и через 30 мин записывали результат. 1 г геля легко растворился в 10 мл воды при температурном интервале от 15 до 25 градусов, таким образом определили водорастворимость геля. Также исследовали текучесть геля. При распределении на поверхности путем легкого разглаживания гель не собрался в капли и не скатывался с нее.

Оценка показателей качества включает в себя все необходимые характеристики геля для УЗИ.

Результаты испытаний на долговременную стабильность при температуре 25 ± 2 °С и относительной влажностью $65 \pm 5\%$ показали, что при шестимесячном хранении при температуре 25 ± 2 °С, относительной влажности не более $65 \pm 5\%$, физико-химические показатели разработанного геля для УЗИ находятся в пределах регламентированным нормам, что оправдывает выбранную упаковку, обеспечивающую надежную защиту геля.

Технико-экономическое обоснование производства ультразвукового геля заключалось в подготовке проекта промышленного производства геля для УЗИ в ТОО «Султан» г. Алматы.

Сначала производился расчет минимальной отпускной цены одной единицы готовой продукции. Для этого проводилось исследование таких показателей, как:

- себестоимость продукции, включающая стоимость основных веществ, вспомогательных материалов; прочие производственные затраты, такие как заработная плата, различные отчисления, в т.ч. амортизация, вычеты, а также затраты на используемый инструмент и особенности технологии;
- полная себестоимость, в которую дополнительно входят административные расходы и коммерческие расходы;
- рентабельность продукта.

Для успешной реализации проекта и рентабельности продукта мы включили следующие расходы:

- административные расходы – 50% от себестоимости продукции;
- коммерческие расходы, включая рекламу продукции – 60% от суммы
- себестоимости продукции;
- минимальная рентабельность продукции, обусловленная тем, что продукция является оригинальной, произведенная по инновационным технологиям – 70%.

По результатам расчетов стоимость препарата за единицу составила 1185,87 тенге (таблица 3).

Таким образом, стоимость геля включала стоимость его ингредиентов, упаковки, производственные затраты, заработную плату, налоги и рентабельность производства.

Таблица 3 - Плановый расчет 100 кг (400 упаковок по 250 мг) геля для УЗИ

№	Название	ЕД изм.	Расходуемое кол-во	Цена за 1кг	Сумма
1	Аристофлекс	кг	1	80000.00	80000.00
2	Глицерин	кг	3	550.00	1650.00
3	Натрия бензоат	кг	0,05	11000.00	550.00
4	Этилендиаминтетрауксусная кислота	кг	0,05	3000.00	150.00
5	Вода очищенная	кг	до 100	450.00	6000.00
Основное сырье					88200.00

На основании оценки функциональных свойств, состава и технологии, выбраны оптимальные концентрации ингредиентов геля для УЗИ, содержащие Аристофлекс (1%), глицерин (3%), этилендиамининтертауксусная кислота (0,05%), бензоат натрия (0,05%), вода очищенная до 100. Кроме этого, были разработаны технологическая схема и проект нормативного документа на гель для УЗИ.

Исследование параметров качества исходных ингредиентов геля, оценка качества готового продукта, разработанная технологическая схема производства геля для УЗИ проводились в соответствии предъявляемым требованиям, регламентированных государственными нормативными документами [9].

Расчет минимальной стоимости единицы продукции при реализации показал, что стоимость геля для УЗИ за единицу позволяет конкурировать на отечественном фармацевтическом рынке. Проведенное технико-экономическое обоснование исследования указывает на целесообразность реализации проекта по промышленному производству нового ультразвукового геля для решения проблемы импортозамещения.

Заключение

Нами разработан однородный, прозрачный гель, с использованием аристофлекса, имеющий стабилизирующие, загущающие и эмульгирующие свойства. В параметрах качества, такие как вязкость и текучесть не наблюдалось значительных изменений в течение периода исследования (6 месяцев). Гель для УЗИ не токсичен и не вызывает раздражения, как правило, считается безопасным для использования на всех типах кожи и относится к классу 1 - медицинские изделия с низкой степенью риска. Он также растворим в воде, что облегчает его очистку после процедуры. Значение pH модельного образца геля для УЗИ с условным наименованием «Г₅» равен $6,8 \pm 0,5$, который совместим с выделениями кожи.

Общие результаты показали, что при нанесении на кожу качество изображения, создаваемого коммерческим гелем и выбранным составом, не различалось. Таким образом, разработанный нами гель для УЗИ может использоваться для получения медицинских изображений во время ультразвукового исследования и конкурировать на отечественном фармацевтическом рынке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Moran, C.M., Thomson, A.J.W. Preclinical ultrasound imaging-A review of techniques and imaging applications // *Frontiers in Physics* -2020. -V8 (124). - P.1-17. <https://doi.org/10.3389/fphy.2020.00124>
- 2 Castellan, R.F.P., Thomson, A., Moran, C.M., Gray, G.A. Electrocardiogram-gated kilohertz visualisation (EKV) ultrasound allows assessment of neonatal cardiac structural and functional maturation and longitudinal evaluation of regeneration after injury// *Ultrasound in Med. Biol.* - 2020. V46. P.167–179. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.09.012>
- 3 Oglat, A.A., Matjafri, M.Z., Suardi, N., Oqlat, M.A., Abdelrahman, M.A., Oqlat, A.A., Farhat, O.F., Alkhateb, B.N., Abdalrheem, R., Ahmad, M.S. Chemical items used for preparing tissue-mimicking material of wall-less flow phantom for doppler ultrasound imaging// *J. Med. Ultrasound* – 2018. V26. P.123–127. <https://doi.org/10.4103/JMU.JMU.13.17>
- 4 Myasar, A., Mudhafar, A.-N.A., Ahmed, Z.A. Comparative study of new formula of ultrasound gel with commercial ultrasound gel// *Drug Invent. Today* – 2019. V12. P.2822. <https://doi.org/10.3390/gels8010042>
- 5 Vedamurthy, M., Raghupathy, S., Vanasekar, P. Use of ultrasound gel to increase efficacy of cryotherapy in treatment of warts // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2020. V85(5). P.275–277. <https://doi.org/10.4103/JMU.JMU-13-17>
- 6 Lee J.-S., Song K.-W. Rheological characterization of carbopol 940 in steady shear and start-up flow fields// *Annu. Trans. Nord. Rheol. Soc.* – 2011. V19. <https://doi.org/10.1007/s13367-015-0024-x>
- 7 Binkowski A., Riguzzi C., Price D., Fahimi J. Evaluation of a cornstarch-based ultrasound gel alternative for low-resource settings// *J. Emerg. Med.* -2020. V47(1) P. 5-9. <https://doi.org/10.7759/cureus.39666>
- 8 Cherukuri A.R., Lane L., Guy D., Perusse K., Keating D.P., DeStigter K.K. Shake No Bake:A Homemade Ultrasound Gel Recipe for Low-Resource Settings// *J. Ultrasound Med.* – 2019 V38 P.1069–1073. <https://doi.org/10.1002/jum.14788>
- 9 Государственная фармакопея Республики Казахстан // 1т.,2т., 3т., — Алматы: Жибек жолы, 2008;1:592.

REFERENCES

- 1 Moran, C.M., Thomson, A.J.W. Preclinical ultrasound imaging-A review of techniques and imaging applications // *Frontiers in Physics* -2020. -V8 (124). - P.1-17. <https://doi.org/10.3389/fphy.2020.00124>
- 2 Castellan, R.F.P., Thomson, A., Moran, C.M., Gray, G.A. Electrocardiogram-gated kilohertz visualisation (EKV) ultrasound allows assessment of neonatal cardiac structural and functional maturation and longitudinal evaluation of regeneration after injury// *Ultrasound in Med. Biol.* - 2020. V46. P.167–179. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.09.012>
- 3 Oglat, A.A., Matjafri, M.Z., Suardi, N., Oqlat, M.A., Abdelrahman, M.A., Oqlat, A.A., Farhat, O.F., Alkhateb, B.N., Abdalrheem, R., Ahmad, M.S. Chemical items used for preparing tissue-mimicking material of wall-less flow phantom for doppler ultrasound imaging// *J. Med. Ultrasound* – 2018. V26. P.123–127. <https://doi.org/10.4103/JMU.JMU.13.17>
- 4 Myasar, A., Mudhafar, A.-N.A., Ahmed, Z.A. Comparative study of new formula of ultrasound gel with commercial ultrasound gel// *Drug Invent. Today* – 2019. V12. P.2822. <https://doi.org/10.3390/gels8010042>
- 5 Vedamurthy, M., Raghupathy, S., Vanasekar, P. Use of ultrasound gel to increase efficacy of cryotherapy in treatment of warts // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2020. V85(5). P.275–277. <https://doi.org/10.4103/JMU.JMU-13-17>
- 6 Lee J.-S., Song K.-W. Rheological characterization of carbopol 940 in steady shear and start-up flow fields// *Annu. Trans. Nord. Rheol. Soc.* – 2011. V19. <https://doi.org/10.1007/s13367-015-0024-x>
- 7 Binkowski A., Riguzzi C., Price D., Fahimi J. Evaluation of a cornstarch-based ultrasound gel alternative for low-resource settings// *J. Emerg. Med.* -2020. V47(1) P. 5-9. <https://doi.org/10.7759/cureus.39666>
- 8 Cherukuri A.R., Lane L., Guy D., Perusse K., Keating D.P., DeStigter K.K. Shake No Bake:A Homemade Ultrasound Gel Recipe for Low-Resource Settings// *J. Ultrasound Med.* – 2019 V38 P.1069–1073. <https://doi.org/10.1002/jum.14788>
- 9 Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Qazaqstan // 1t.,2t., 3t., — Almaty: Zhibek zholy, 2008;1:592.

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

Конфликт интересов – не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

Автор, ответственный за корреспонденцию: Айман Кажигалеевна Бердгалева, bak5393@mail.ru

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

Корреспондент авторы: Айман Кажигалеевна Бердгалева, bak5393@mail.ru

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article. **No conflicts of interest** have been declared. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Corresponding author: Aiman K. Berdgaleyeva, bak5393@mail.ru

Сведения об авторах:

Сатмбекова Динара Канатовна – PhD по специальности «Фармация», и.о. доцента кафедры фундаментальной медицины КазНУ им. Аль-Фараби, <https://orcid.org/0000-0003-1087-3932>, dskanatovna@gmail.com, +7 700 700 20 93

Кабдылканова Эльмира Жарайкызы, магистр медицинских наук по образовательной программе “Фармация”, преподаватель кафедры Фундаментальной медицины КазНУ им.Аль-Фараби <https://orcid.org/0000-0002-3203-282X>, elmirakabdylkanova94@gmail.com, +7 775 138 7308.

Сарсенова Лаззат Кадиргалиевна – к.б.н, доцент кафедры фундаментальной медицины КазНУ им. Аль-Фараби, <https://orcid.org/0000-0001-8643-0703>, Lazzat.Sarsenova@kaznu.edu.kz, +7 705 308 4466

Омар Гүлайна Төреханқызы - преподаватель Кызылординского высшего медицинского колледжа по специальности "Фармация", <https://orcid.org/0000-0003-2194-8792>, omar.gulaina97@mail.ru, + 7 700 090 05 74

Бердгалеева Айман Кажигалеевна – к.б.н., доцент кафедры фармацевтических дисциплин НАО Западно-Казахстанского медицинского университета им. Марата Оспанова, <https://orcid.org/0000-0002-1197-4578>, bak5393@mail.ru, +77771588588.

Мусина Айгуль Закариевна – PhD, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии НАО Западно-Казахстанского медицинского университета им. Марата Оспанова, <https://orcid.org/0000-0003-4603-2131>, bacocha@mail.ru, +77779650149.

Мукашев Батыр Тимурович – врач-интерн НАО Западно-Казахстанского медицинского университета им. Марата Оспанова, <https://orcid.org/0009-0009-2372-7185>, batyr_online@mail.ru, +7 7767957069

Получена: 25.05.2024/ Принята: 29.07.2024/ Опубликовано online: 29.10.2024
УДК 615.012:582.998.1
DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.47.74.032](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.47.74.032)

А.С.Жакупова¹, Н.З.Ахтаева³, Б.Г.Махатова¹, У.М.Датхаев¹, Б.К.Махатов²

¹ НАО "Казахский Национальный медицинский университет" им. С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан

² ТОО «Центр непрерывного профессионального развития», Алматы, Казахстан

³Казахский Национальный медицинский университет им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТЕНИЯ *COUSINIA UMBROSA BUNGE*

Введение:

Лекарственные растения играют важную роль в разработке новых фармацевтических препаратов благодаря наличию биологически активных соединений. *Cousinia umbrosa Bunge* является перспективным видом для терапевтического применения, однако научные данные о его диагностических признаках для надлежащей идентификации и оценки качества ограничены. Цель данного исследования — установить макро- и микроскопические характеристики *Cousinia umbrosa*, необходимые для точного определения вида и его потенциального использования в медицине.

Методы:

В исследовании использовались стандартные макро- и микроскопические методы для изучения структурных особенностей *Cousinia umbrosa Bunge*. Образцы были собраны, подготовлены и исследованы под микроскопом для выявления уникальных диагностических маркеров, с акцентом на ключевые морфологические и анатомические признаки.

Результаты:

В результате исследования выявлены четкие диагностические признаки *Cousinia umbrosa*, включая специфические особенности структуры листьев и стеблей, позволяющие надежно идентифицировать растение. Эти результаты создают основу для аутентификации растительного сырья, получаемого из данного вида, что важно для контроля его качества при медицинском использовании.

Обсуждение:

Выявленные диагностические характеристики *Cousinia umbrosa* важны для отличия его от родственных видов, что критично для его применения в медицине. Возможность точной верификации этого растения способствует его безопасному и эффективному использованию как в традиционной, так и в современной медицине. Для дальнейшего изучения рекомендуется исследовать фитохимические свойства и терапевтический потенциал *Cousinia umbrosa*.

Заключение:

Настоящее исследование предоставляет базовые диагностические критерии для *Cousinia umbrosa Bunge*, поддерживая его идентификацию и потенциальное применение в медицине. Полученные данные вносят вклад в развитие знаний о лекарственных растениях и подчеркивают важность контроля качества в ботанических исследованиях.

Ключевые слова: *Cousinia umbrosa Bunge*, диагностические признаки, макроскопический анализ, микроскопический анализ, лекарственные растения, контроль качества.

А.С. Жакупова¹, Н.З. Ахтаева, Б.Г. Махатова¹, У.М. Датхаев¹, Б.К. Махатов²

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

² "Үздіксіз кәсіби даму орталығы" ЖШС, Алматы, Қазақстан

³ Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

COUSINIA UMBROSA BUNGE. ДӘРІЛІК ӨСІМДІГІНІҢ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ АНАТОМИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Кіріспе: Дәрілік өсімдіктер биологиялық белсенді қосылыстарының арқасында жаңа фармацевтикалық препараттар әзірлеуде маңызды рөл атқарады. **Cousinia umbrosa Bunge** – терапиялық қолдану үшін перспективалы өсімдік, бірақ оны дұрыс сәйкестендіру және сапасын бағалау үшін диагностикалық белгілері туралы зерттеулер аз. Бұл зерттеудің мақсаты – **Cousinia umbrosa**-ның нақты түрін анықтау мен оны медицинада қолдану үшін маңызды макро- және микроскопиялық сипаттамаларын орнату.

Әдістер: *Cousinia umbrosa Bunge*-ның құрылымдық ерекшеліктерін зерттеу үшін стандартты макро- және микроскопиялық әдістер қолданылды. Үлгілер жиналып, дайындалып, микроскоп астында зерттеліп, негізгі морфологиялық және анатомиялық белгілеріне назар аударылды.

Нәтижелер: Зерттеу нәтижесінде **Cousinia umbrosa**-ның жапырақтары мен сабақтарының құрылымындағы ерекше диагностикалық белгілер анықталды, бұл оны сенімді сәйкестендіруге мүмкіндік береді. Бұл қорытындылар осы түрден алынған шикізаттың шынайылығын қамтамасыз етіп, оның медициналық қолданылуында сапаны бақылау негізін құрайды.

Талқылау: Бұл зерттеуде келтірілген **Cousinia umbrosa**-ның диагностикалық сипаттамалары оны ұқсас түрлерден ажырату үшін құнды, және медициналық қолданыс үшін маңызды. Өсімдікті дәл анықтау оның дәстүрлі және заманауи медицинада қауіпсіз әрі тиімді қолданылуына ықпал етеді. **Cousinia umbrosa**-ның фитохимиялық қасиеттері мен емдік әлеуетін зерттеу бойынша қосымша зерттеулер ұсынылады.

Қорытынды: Бұл зерттеу *Cousinia umbrosa* Bunge-ға арналған диагностикалық критерийлерді ұсынады, бұл оның медицинада сәйкестендірілуін және әлеуетті қолданылуын қолдайды. Бұл нәтижелер дәрілік өсімдіктер туралы білімді кеңейтуге және ботаникалық зерттеулерде сапаны бақылаудың маңыздылығын атап көрсетуге үлес қосады. Түйінді сөздер: *Cousinia umbrosa* Bunge, диагностикалық белгілер, макроскопиялық талдау, микроскопиялық талдау, дәрілік өсімдіктер, сапаны бақылау.

A.S. Zhakupova ¹, N.Z. Akhtaeva ³, B.G. Makhatova ¹, U.M. Dathayev ¹, B.K. Makhatov ²

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

² "Center for Continuing Professional Development" LLP, Almaty, Kazakhstan

³ Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL FEATURES OF THE MEDICINAL PLANT COUSINIA UMBROSA BUNGE

Introduction:

Medicinal plants play a vital role in the development of pharmaceuticals due to their bioactive compounds. **Cousinia umbrosa* Bunge* is a promising species for therapeutic use, but limited research exists on its diagnostic features for proper identification and quality assessment. This study aims to establish the macroscopic and microscopic characteristics of **Cousinia umbrosa**, essential for accurate species identification and potential medicinal use.

Methods:

Standard macroscopic and microscopic techniques were used to examine the structural characteristics of **Cousinia umbrosa* Bunge*. Samples were collected, prepared, and observed under a microscope to identify unique diagnostic markers, focusing on key morphological and anatomical traits.

Results:

The study identified distinct diagnostic features of **Cousinia umbrosa**, including specific characteristics in leaf and stem structures, allowing for reliable identification. These findings provide a framework for authenticating raw materials derived from this species, ensuring quality control in its medicinal application.

Discussion:

The diagnostic characteristics of **Cousinia umbrosa** outlined in this study are valuable for distinguishing it from related species, crucial for its medicinal use. Accurate verification of this plant contributes to its safe and effective application in traditional and modern medicine. Further studies are recommended to explore the phytochemical properties and therapeutic potential of **Cousinia umbrosa**.

Conclusion:

This study provides foundational diagnostic criteria for **Cousinia umbrosa* Bunge*, supporting its identification and potential utilization in medicine. These findings contribute to the growing knowledge on medicinal plants and emphasize the importance of quality control in botanical research.

Keywords: *Cousinia umbrosa* Bunge, diagnostic features, macroscopic analysis, microscopic analysis, medicinal plants, quality control.

Введение

Cousinia представляет собой один из наиболее значимых родов семейства сложноцветных, обладая многообразием видов и широким спектром применения в народной медицине. Учитывая, что данный род включает от 600 до 700 видов, и что в Казахстане насчитывается 55 видов, можно утверждать, что он играет важную роль в экосистемах региона и нуждается в более детальном изучении [4].

Кузиния теневая (*Cousinia umbrosa* Bunge) выделяется среди других видов благодаря своим уникальным фитохимическим свойствам и потенциальной ценности для медицины. Традиционно, народная медицина использует различные части растений рода *Cousinia* для лечения широкого спектра заболеваний, включая язвы, ревматизм и респираторные заболевания [5]. Большое внимание к таким растениям объясняется не только их историческим использованием, но и современными научными исследованиями, которые подтверждают их цитотоксические, противораковые, снотворные и антибактериальные свойства [6,7].

Исследования показывают, что представители рода содержат флавоноиды — мощные антиоксиданты, которые могут защищать клетки от повреждений, а также сесквитерпеновые лактоны, тритерпеновые и стероидные соединения, которые способствуют противовоспалительным процессам и могут быть полезны в лечении различных заболеваний [8,9].

Несмотря на все эти достоинства, необходимо отметить, что многие виды кузинии, включая кузинию теневую, остаются недостаточно изученными, особенно в контексте их применения в научной медицине и получения фитопрепаратов. Это создает благоприятные условия для будущих исследований, направленных на изучение биологической активности растений, их химического состава и возможности создания новых современных лекарственных средств на основе фитопрепаратов.

Основной задачей дальнейшего исследования кузинии теневой станет углубленное изучение ее химического состава, биологических эффектов и механизмов действия для последующего использования в медицинской практике. Это открывает перспективы для разработки новых препаратов и активных веществ, которые могут стать основой для лечения различных заболеваний и улучшения качества жизни пациентов.

Материалы и методы: материалом для изучения служили живые и фиксированные растения, собранные из естественных мест произрастания *Cousinia umbrosa*. Макро- и микроскопический анализ проводили на свежем и высушенном материале. Для микроскопического анализа готовили препараты с поверхности листьев, согласно статье ГФ 1-2 том «Техника микроскопического анализа» [2].

1. Кусочки сырья помещают в пробирку, прибавляют 5% раствор натрия гидроксида *P*, разбавленный водой *P* (1:1) до просветления, и кипятят в течение 1-2 мин. Затем кусочки сырья тщательно промывают водой и помещают на предметное стекло в каплю раствора глицерина.

2. Кусочки листьев кипятят в растворе *хлоралгидрата* *P1* разбавленного *водой* *P(1:1)* в течение 5-10 мин (до просветления), затем помещают на предметное стекло каплю *раствора глицерина*, разделяют скальпелем или препаровальной иглой на две части, одну из них осторожно переворачивают.

Объект накрывают покровным стеклом, слегка подогревают до удаления пузырьков воздуха и после охлаждения рассматривают с обеих сторон под микроскопом сначала при малом, затем при большом увеличении.

Фрагменты стеблей кипятят в 5% *растворе натрия гидроксида* / 3-10 мин, затем промывают *водой* отделяют эпидермис скальпелем или препаровальными иглами и рассматривают его с поверхности; из остальных тканей готовят препарат, раздавливая объект скальпелем на предметном стекле в *растворе хлоралгидрата* или *глицерина*.

Для приготовления поперечных срезов листьев и стеблей после кипячения в *растворе хлоралгидрата* в течение 10 мин делают срезы, зажимая кусочки сырья в пробку или сердцевину бузины. Готовые срезы промывают *водой* и готовят из них микропрепараты, помещая в раствор хлоралгидрата.

Объекты для микроскопии накрывали покровным стеклом, слегка подогревали до удаления пузырьков воздуха и после охлаждения рассматривали с обеих сторон под микроскопом сначала при малом (x40), затем при большом (x100) увеличении с помощью микроскопа MC-300 (MICROS, Austria) по технике микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья [2, 3].

Результаты и обсуждение. Макроскопия. *Cousinia umbrosa* Bunge. – Кузиния теневая – многолетнее растение. Высота 60-120 см. Стебель прямостоящий, не толстый, блестящий, глубокобороздчатый, в верхней половине ветвистый, олистенный в нижней половине. Ветки тонкие, длинные, направлены косо вверх, на верхушке имеются собранные в метелки мелкие корзинки (рисунок 1).



А-общий вид, Б-соцветие, В-прикорневые листья
Рисунок 1 – Морфология *Cousinia umbrosa* Bunge

Корзинки яйцевидные, голые, у основания слегка вдавленные, длиной 14-16 мм, шириной 4-6 мм. Листочки обертки продолговатые у основания, плотно прижатые друг к другу, кверху оттопыренные, постепенно заостренные в крючкообразно-загнутое остроконечие. Венчики цветков розовые, семянки обратно яйцевидные, светло-коричневые, с темными пятнами (рисунок 2).

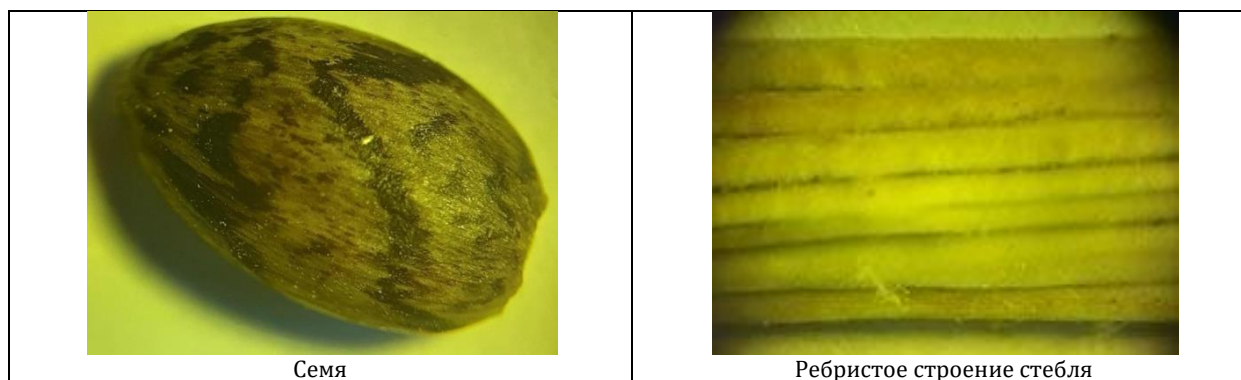
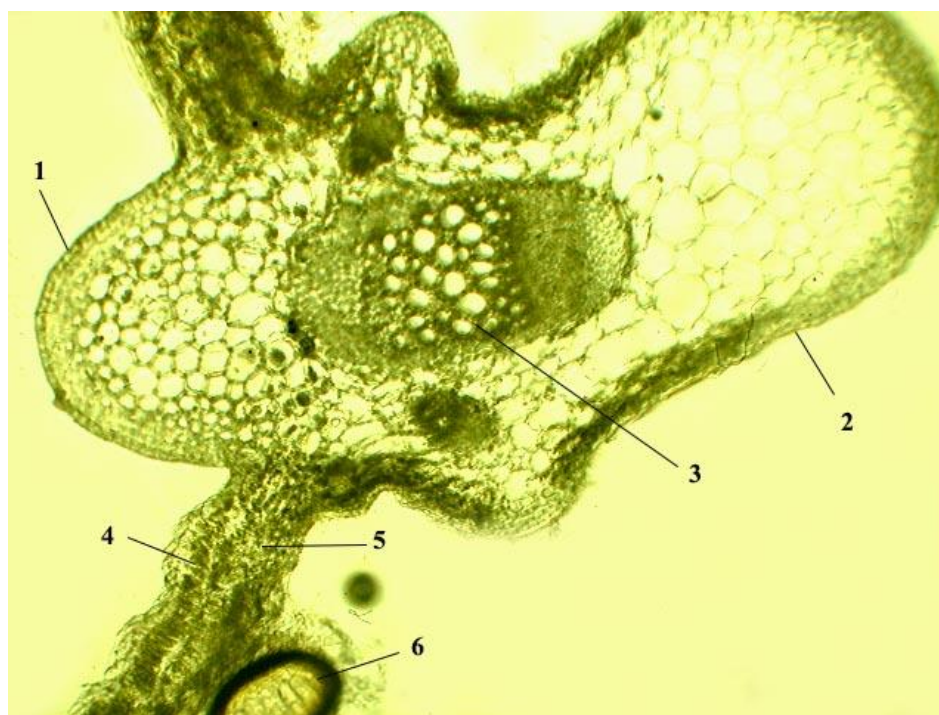


Рисунок 2 – Морфология *Cousinia umbrosa*

Листья черешковые, крупные, продолговато-яйцевидные, край листа неравнозубчатый, основание сердцевидное, мягкие, не колючие, сверху зеленые, снизу сероваточные. Длина прикорневых листьев 40-50 см, ширина 15-20 см, с утолщенными бороздчатыми черешками. Стеблевые листья кверху уменьшающиеся, самые верхние 5-6 см длиной, 1-3мм шириной с короткими черешками.

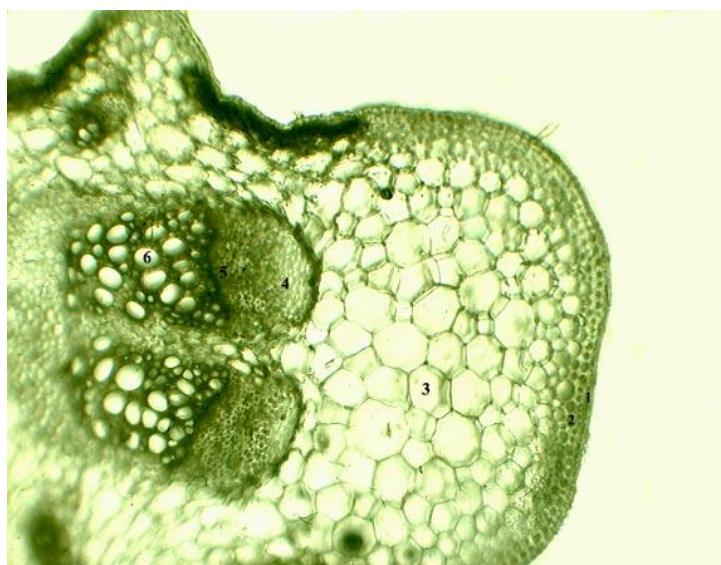
Микроскопия листа. На поперечном срезе лист дорзовентрального типа. Столбчатый мезофилл двухрядный. Губчатая ткань рыхлая, состоит из клеток разнообразной формы (рис.3). Под верхним и нижним эпидермальными клетками в зоне пучка развита угловая колленхима.

Верхний эпидермис голый. Клетки эпидермиса плотно сомкнуты без межклетников. Клетки верхнего эпидермиса покрыты мелко-бугорчатой кутикулой. Нижний эпидермис листовой пластинки сильно опушенный. На нижнем эпидермисе листьев обнаружены трихомы трех видов: простые многоклеточные конусовидные и булловидные, а также железистые трихомы. Клетки верхнего эпидермиса по сравнению с нижним крупнее. Наружные стенки клеток утолщены. Устьица в основном развита в нижнем эпидермисе, устьица аномоцитного типа. Кроме того, в паренхимных клетках были обнаружены кристаллы оксалатов кальция. В центральной жилке листа обнаружено два больших и два маленьких сосудистоволокнистых пучка. Пучок сильно склерифицирован. Склеренхима развита с обеих сторон проводящего пучка (рисунок 3-7). Утолщение ксилемных клеток спиралевидное (рисунок 8).

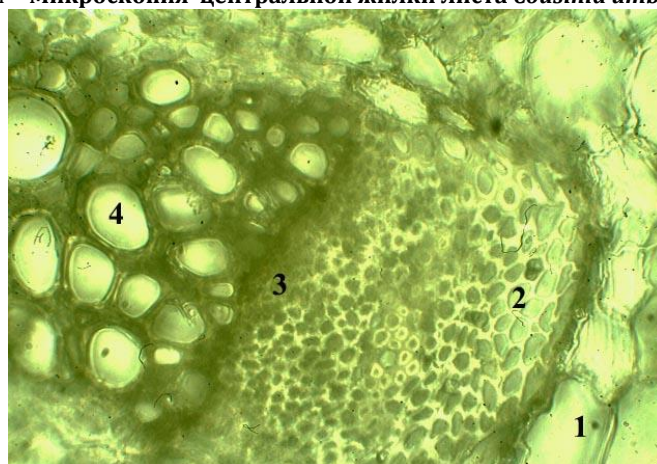


1- верхний эпидермис, 2 - нижний эпидермис, 3- проводящий пучок, 4-палисадный мезофилл, 5- губчатый мезофилл, 6- железа

Рисунок 3 – Микроскопия листа *Cousinia umbrosa* Bunge. (x10)



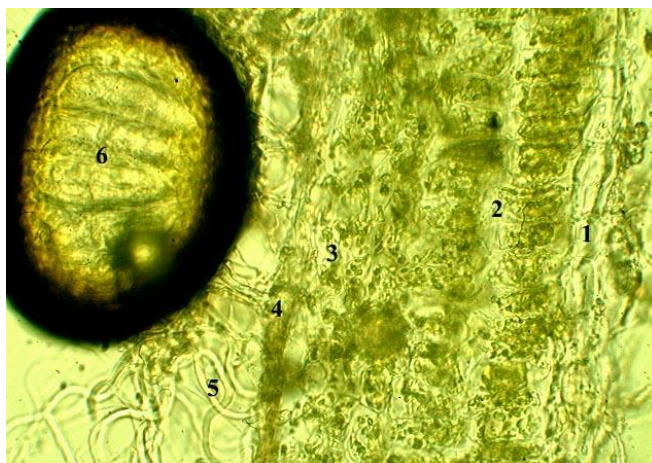
1-эпидермис, 2-колленхима, 3-паренхима, 4-склеренхима, 5-флоэма, 6-ксилема
Рисунок 4 – Микроскопия центральной жилки листа *Cousinia umbrosa* (x40)



1-паренхима, 2-склеренхима, 3-флоэма, 4-ксилема
Рисунок 5 – Микроскопия проводящего пучка листа *Cousinia umbrosa* (x40)

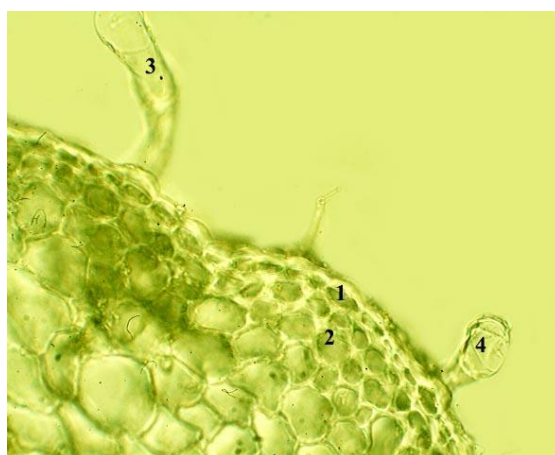


1-верхний эпидермис, 2-нижний эпидермис, 3-палисадный мезофилл, 4-губчатый мезофилл, 5-простая трихома (x40)

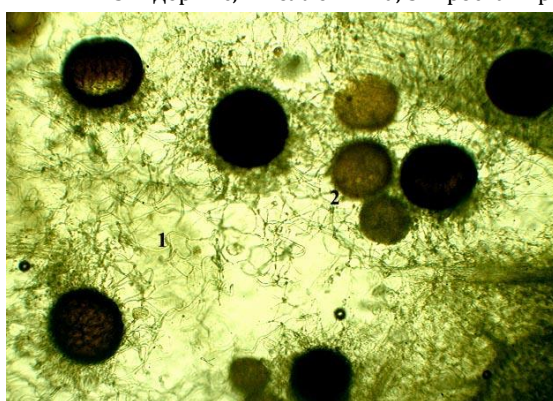


1-верхний эпидермис, 2-палисадный мезофилл, 3-губчатый мезофилл, 4-нижний эпидермис, 5- простые трихомы, 6- железка

Рисунок 6 – Микроскопия листовой пластинки *Cousinia umbrosa* (x40)



1-эпидермис, 2-колленхима, 3- простая трихома, 4- буловидная железка (x40)

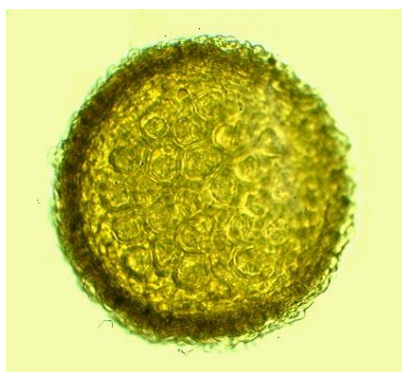


(x10)



(x40)

1-простые трихомы, 2- железка



железка (x40)

Рисунок 7 – Железистая трихома листа *Cousinia umbrosa*

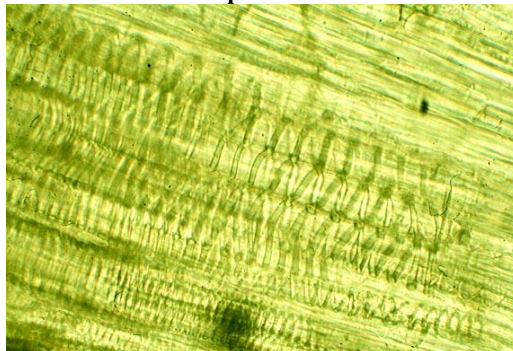


Рисунок 8 – Ксилемные сосуды листа *Cousinia umbrosa* (x40)

Для определения характерных анатомических признаков сырья изучались препараты с поверхности листа [2]. Микропрепараты готовили в соответствии с общепринятой техникой микроскопического анализа (рисунок 9, 10). В результате проведенных анатомических исследований были выявлены диагностические признаки: устьица окружены 3-4 клетками эпидермы (тип ананоцитный). Эпидермиальные клетки полигональные с прямыми стенками. Волоски многоклеточные простые с толстыми стенками. В мезофилле листа имеются кристаллы кальция оксалата.

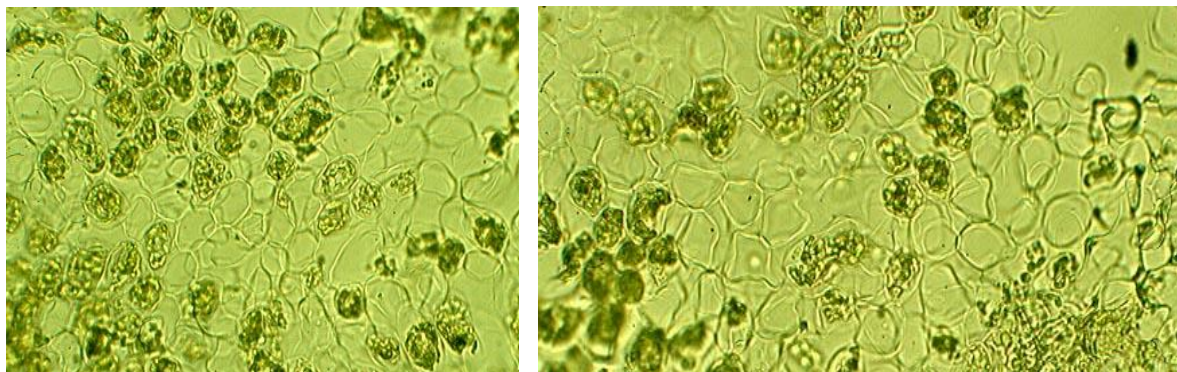
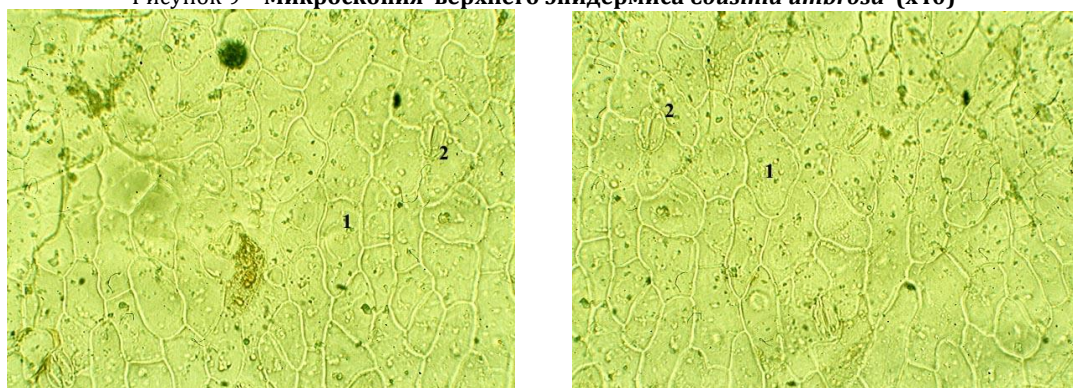


Рисунок 9 – Микроскопия верхнего эпидермиса *Cousinia umbrosa* (x40)

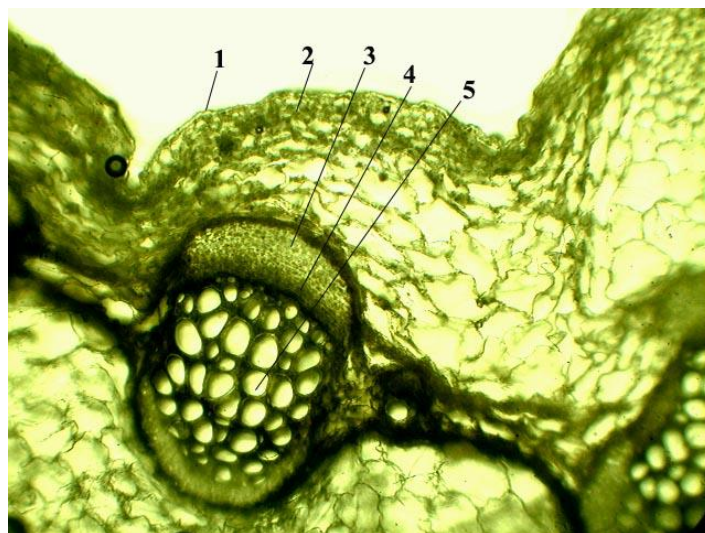


1-клетки эпидермиса, 2- устьица, 3- трихома

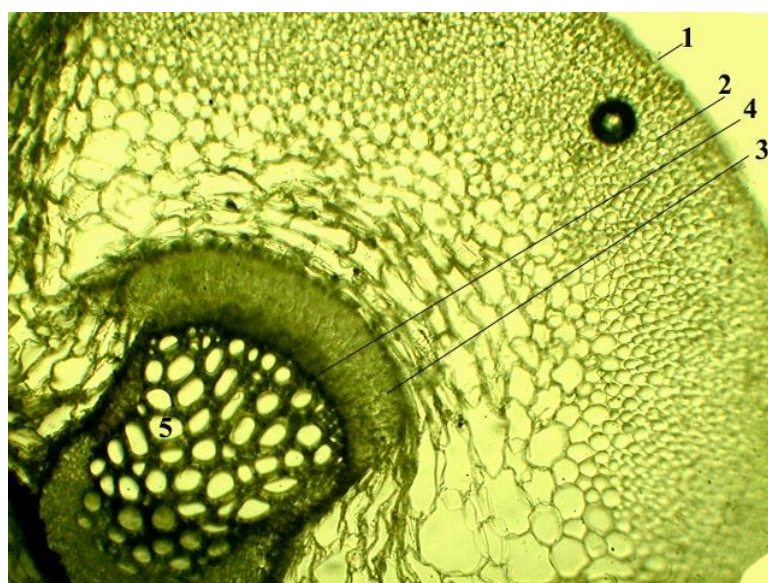
Рисунок 10 – Микроскопия нижнего эпидермиса *Cousinia umbrosa* (x40)

Микроскопия стебля

Стебель на поперечном сечении ребристой формы, имеет первичное строение. Эпидермальные клетки однорядные, на поперечном срезе эпидермис представляет собой прямоугольную и септическую форму. Наружные стенки клеток сильно утолщены. Под эпидермой расположены 15-18 рядов уголкового колленхимы. Первичная кора состоит из 5-6 рядов крупных паренхимных клеток. Сердцевинная паренхима состоит из тонкостенных округлых паренхимных клеток (рисунок 11, 12).



1-эпидермис, 2-колленхима, 3- склеренхима, 4-флоэма, 5-ксилема(x10)



1-эпидермис, 2-колленхима, 3- склеренхима, 4-флоэма, 5-ксилема
Рисунок 11 – Микроскопия стебля *Cousinia umbrosa* (x40)

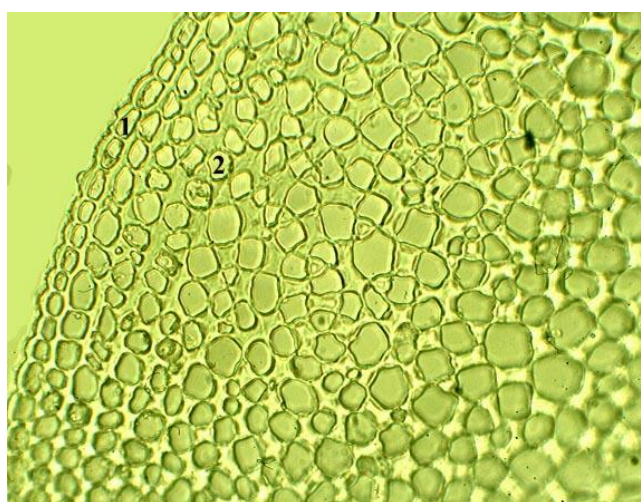


Рисунок 12 – Строение колленхимы стебля *Cousinia umbrosa* (x40)

Строение центрального цилиндра пучковое, проводящие пучки расположены по кругу. Ксилемная часть коллотерального открытого пучка развита хорошо. Проводящие пучки с обеих сторон охвачены склеренхимными тяжами. Наружная часть склеренхимы развита сильнее, что придает стеблю механическую поддержку.

Выводы: В результате анализа макроскопического и микроскопического строения надземной части растения *Cousinia umbrosa* для идентификации и диагностики растительного сырья, предлагаемого для введения в Фармакопею Казахстана определены следующие - макроскопические признаки: стебель прямостоящий, глубокобороздчатый; листья крупные, сверху голые, снизу войлочные; мелкие корзинки, собранные в метелки; корзинки яйцевидные; венчики цветков розовые, семечки обратно яйцевидные, светло-коричневые, с темными пятнами; микроскопические признаки: листа - лист опушенный, наличие на нижнем эпидермисе многоклеточных простых волосков и железистых трихом; устьица аномоцитного типа; наличие кристаллов оксалатов кальция; стебля - эпидермис представляет собой прямоугловую и септическую форму; под эпидермой развита 15-18 рядов угловатой колленхимы; пучковое расположение проводящих пучков с мощной склеренхимной обкладкой. Совокупность выше перечисленных признаков свидетельствует о том, что исследуемое вещество представляет собой смесь частей растения *Cousinia umbrosa*. Указанные выше характеристики предлагаются для введения к разделу «Идентификация» Фармакопея Казахстана.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Флора Казахстана / под ред. Н.В. Павлова. – Алма-Ата: АН КазССР, 1963. – Т. 6. – С. 292-296.
- 2 Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. I, II. – Алматы: Жибекжолы, 2008. – 540 с.
- 3 Барыкина Р.П., и др. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы. – М.: Изд-во МГУ, 2004. – 312 с.
- 4 Singh, K.N. Traditional knowledge on ethnobotanical uses of plant biodiversity: a detailed study from the Indian western Himalaya. // Biodiversity: Research and Conservation, 2012. – 28, 63-77.
- 5 Marco, J.A., Sanz, J.F., Albiach, R., Rustaiyan, A., Habibi, Z. Bisabolene derivatives and sesquiterpene lactones from *Cousinia* species. // Phytochemistry, 1993. – 32(2), 395-400.
- 6 Ulubelen, A., Tuzlaci, E. Flavonoids and terpenoids from *Cousinia eriosephala*. // Fitoterapia, 1988. – 59, 350.
- 7 Pasayeva, L., Ustun, O., Demirpolat, E., Karatoprak, G. S., Tugay, O., Kosar, M. Bioactivity-guided isolation of cytotoxic and antioxidant phytochemicals from four *Cousinia* species from *Stenocephala bunge* section. // Pharmacognosy Magazine, 2019. – 15(65), 682.
- 8 Amiri, M.S., Hosseini, H.A., Rajai, P. Preliminary investigation on phytochemical composition and anti-bacterial activity of the root of *Cousinia microcarpa* Boiss. // Asian Journal of Medical and Pharmaceutical Researches, 2014. – 4(4), 156-159.
- 9 Khalid B.D., Ruhban A.P., Aashiq H.B. Immunomodulatory efficacy of *Cousinia thomsonii* C.B. Clarke in ameliorating inflammatory cascade expressions. // J Ethnopharmacol. – 2023. – doi: 10.1016/j.jep.2022.115727. – Epub 2022 Sep.

REFERENCES

- 1 Flora Kazakhstan / pod red. N.V. Pavlova. – Almaty: AN KazSSR, 1963. – T. 6. – S. 292-296.
- 2 Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Kazakhstan. T. I, II. – Almaty: Zhibekzholy, 2008. – 540 s.
- 3 Barykina R.P., i dr. Spravochnik po botanicheskoy mikrotekhnike. Osnovy i metody. – M.: Izd-vo MGU, 2004. – 312 s.
- 4 Singh, K.N. Traditional knowledge on ethnobotanical uses of plant biodiversity: a detailed study from the Indian western Himalaya. // Biodiversity: Research and Conservation, 2012. – 28, 63-77.
- 5 Marco, J.A., Sanz, J.F., Albiach, R., Rustaiyan, A., Habibi, Z. Bisabolene derivatives and sesquiterpene lactones from *Cousinia* species. // Phytochemistry, 1993. – 32(2), 395-400.
- 6 Ulubelen, A., Tuzlaci, E. Flavonoids and terpenoids from *Cousinia eriosephala*. // Fitoterapia, 1988. – 59, 350.
- 7 Pasayeva, L., Ustun, O., Demirpolat, E., Karatoprak, G.S., Tugay, O., Kosar, M. Bioactivity-guided isolation of cytotoxic and antioxidant phytochemicals from four *Cousinia* species from *Stenocephala bunge* section. // Pharmacognosy Magazine, 2019. – 15(65), 682.
- 8 Amiri, M.S., Hosseini, H.A., Rajai, P. Preliminary investigation on phytochemical composition and anti-bacterial activity of the root of *Cousinia microcarpa* Boiss. // Asian Journal of Medical and Pharmaceutical Researches, 2014. – 4(4), 156-159.
- 9 Khalid B.D., Ruhban A.P., Aashiq H.B. Immunomodulatory efficacy of *Cousinia thomsonii* C.B. Clarke in ameliorating inflammatory cascade expressions. // J Ethnopharmacol. – 2023. – doi: 10.1016/j.jep.2022.115727. – Epub 2022 Sep.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

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

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

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

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

Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

1 Жакупова Айслу Сапарғалиқызы, докторант 3 курса по специальности 8D07201 – «Технология фармацевтического производства», НАО «КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, saposh1@mail.ru, orcid id:0009-0009-5209-0056

2 Ахтаева Нурсулу Зияхановна, КазНУ им. аль-Фараби, к.б.н., асс.профессор кафедры «Биоразнообразие и биоресурсов», akhtaeva@kaznu.kz, orcid id: 0000-0002-9760-1763

3 Махатова Балжан Галымжановна, PhD, школа фармации, доцент кафедры «Инженерных дисциплин и надлежащих практик», «КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, bakonya_mg.1989@mail.ru, orcid id:0000-0001-8805-9880

4 Датхаева Убайдилла Махамбетович, д.фарм.н., профессор, Проректор (по социальной работе и цифровизации), «КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, u.datxaev@mail.ru, orcid id:0000-0002-2322-220X

5 Махатов Бауыржан Калжанович, д.фарм.н., профессор, академик КазНАЕН, директор центра ТОО «Центр непрерывного профессионального развития», bektm@bk.ru, orcid id: 0000-0003-2150-9749

Алынды: 17.04.2024 Қабылданды: 07.10.2024 Онлайн жарияланды: 29.10.2024

УДК 615.014:615.322

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.82.94.033](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.82.94.033)

А.Т. Медешова¹, П.З. Оразбаева^{1*}, С.Б. Ахметова¹, М.Ю. Ишмуратова², Г.М. Абдрахманова¹, Е.А. Тулебаев¹

¹КеАҚ «Қарағанды Медицина университеті», Қарағанды, Қазақстан Республикасы

² КеАҚ «Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті», Қарағанды, Қазақстан Республикасы

DAHLIA HORTENSIS ЭФИР МАЙЫНЫҢ КОМПОНЕНТТІК ҚҰРАМЫ ЖӘНЕ МИКРОБҚА ҚАРСЫ БЕЛСЕНДІЛІГІ

Түйін: Нарғызгүл (*Dahlia hortensis*) - әлемдегі ең танымал гүлдердің бірі. Олар әдемілігімен, пішіндері мен түстерінің алуан түрлілігімен назар аударады, олар бақшалар мен саябақтарда сәндік өсімдіктер ретінде пайдаланылуы мүмкін, ал *Dahlia hortensis* медицина мен косметологияда да қолдануға болады. Зерттеулер көрсеткендей, *Dahlia hortensis* қабынуға қарсы, ісікке қарсы және антиоксиданттық әсерге ие болуы мүмкін. Оларды қант диабеті, асқазан-ішек аурулары, қандағы жоғары холестерин немесе триглицеридтер және семіздікпен ауыратын адамдар да емдік мақсатта пайдалана алады.

Бұл жұмыста *Dahlia hortensis* эфир майының бактерияға қарсы белсенділігі зерттелді. Эфир майы Клевенджер аппаратының көмегімен 3 сағат бойы гидродистилляция арқылы алынды. Нарғызгүлдер микробқа қарсы қосылыстардың бай көзі ретінде ұсынылған. Осыған байланысты біз алғаш рет *Dahlia hortensis* эфир майының микробқа қарсы белсенділігі мен химиялық құрамын зерттедік.

Түйінді сөздер: *Dahlia hortensis*, микробқа қарсы белсенділік, эфир майы, компонент құрамы, гидродистилляция, экстракция, биологиялық белсенді заттар, дәрілік өсімдік шикізат.

А.Т. Медешова¹, П.З. Оразбаева^{1*}, С.Б. Ахметова¹, М.Ю. Ишмуратова², Г.М. Абдрахманова¹, Е.А. Тулебаев¹

¹НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан

² НАО «Карагандинский университет имени Е.А. Букетова», г. Караганда, Республика Казахстан

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭФИРНОГО МАСЛА DAHLIA HORTENSIS

Резюме: Георгины (*Dahlia hortensis*) являются одними из самых популярных цветов, выращиваемых в мире. Они привлекают внимание своей красотой и разнообразием форм и цветов, могут использоваться в качестве декоративной растительности в садах и парках, а также георгины могут использоваться в медицине и косметологии. Исследования показали, что георгины могут оказывать противовоспалительное, противоопухолевое и антиоксидантное действие. Они также могут быть использованы в лечебных целях людьми с диабетом, желудочно-кишечными проблемами, высоким уровнем холестерина или триглицеридов в крови и ожирением.

В настоящей работе была изучена антибактериальная активность эфирного масла *Dahlia hortensis*. Эфирное масло получено методом перегонки водяным паром (гидродистилляции) в течение 3 часов на аппарате Клевенджера. Георгины представлены как богатый источник противомикробных соединений. В связи с этим, нами впервые исследована противомикробная активность и химический состав эфирного масла *Dahlia hortensis*.

Ключевые слова: *Dahlia hortensis*, антимикробная активность, эфирное масло, компонентный состав, гидродистилляция, экстракция, биологические активные вещества, лекарственное растительное сырье.

Medeshova A.T.¹, Orazbaeva P.Z.^{1*}, Akhmetova S.B.¹, Ismuratova M.Yu.², Abdrakhmanova G.M.¹, Tulebaev E.A.¹

¹«Karaganda Medical University» NCJSC, Karaganda, Republic of Kazakhstan

² «Ye.A.Buketov Karaganda University» NCJSC, Karaganda, Republic of Kazakhstan

COMPONENT COMPOSITION AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF DAHLIA HORTENSIS ESSENTIAL OIL

Resume: Dahlias (*Dahlia hortensis*) are one of the most popular flowers grown in the world. They attract attention with their beauty and variety of shapes and colors; they can be used as ornamental vegetation in gardens and parks, and dahlias can also be used in medicine and cosmetology. Research has shown that dahlias may have anti-inflammatory, antitumor and antioxidant effects. They can also be used medicinally by people with diabetes, gastrointestinal problems, high cholesterol or triglycerides in the blood, and obesity. In this work, the antibacterial activity of *Dahlia hortensis* essential oil was investigated. The essential oil was obtained by hydrodistillation for 3 hours using a Clevenger apparatus. Gerogins are presented as a rich source of antimicrobial compounds. In this regard, we for the first time studied the antimicrobial activity and chemical composition of *Dahlia hortensis* essential oil.

Key words: *Dahlia hortensis*, antimicrobial activity, essential oil, component composition, extraction, biological active substances, medicinal plant raw materials.

Кіріспе. *Dahlia* тұқымдасы *Asteraceae* тұқымдасына жатады. *Dahlia* тұқымы *Asteraceae* тұқымдасының өкілдеріне жатады, олар үшін тән ерекшелігі эфир майларының болуы. Құрамында эфир майлары бар өсімдік шикізаты саңырауқұлаққа қарсы, бактерияға қарсы, инсектицидтік, вирусқа қарсы, қабынуға қарсы, антиоксиданттық және ісікке қарсы белсенділікке ие. Эфир майлары және олардың компоненттері биологиялық мембраналарда орналасқан тасымалдаушы молекулалардың көмегімен капиллярлық эпителий арқылы оңай өтеді (Сурет 1).



Сурет 1 - Нарғызгүл (*Dahlia hortensis*)

Dahlias отаны - Мексика, онда олар бұрыннан сәндік өсімдіктер болып саналады. Жабайы далия әлі күнге дейін Мексика мен Гватемалада өседі, мұнда шамамен 25 түрі сипатталған. Қазақстан аумағында мұндай жағдайлар кейбір облыстарда, мысалы, оңтүстік облыстарда, соның ішінде Алматы және Түркістан облыстарында бар.

Климаты неғұрлым суық басқа аймақтарда *Dahlias* тұқымдастарын өсіру арнайы білім мен дағдыларды, сондай-ақ өсімдіктерге күтім жасауды талап етеді, өйткені олар өте нәзік өсімдіктер. Дәстүрлі емес дәрілік өсімдіктердің интродукциясы, биологиясы және биохимиясы бойынша зерттеулер өзекті болып табылады және осыған байланысты құрамында фруктоза бар көмірсулардың жинақталуының негізгі көзі ретінде Asteraceae тұқымдасының өкілдерінің зерттеулері қызығушылық тудырады. *Dahlia* (*Dahlia hortensis*) тұқымдасының өсімдіктерінің өкілдері АҚШ пен Еуропа елдерінде инулин алу үшін қолданылатын түйнекті жуандаған тамыры бар көпжылдық өсімдіктер (*Asteraceae* тұқымдасы)[1]. Дегенмен, *Dahlia* (*Dahlia hortensis*) өсімдігінің химиялық құрамы жеткілікті түрде зерттелмеген. *Dahlia hortensis* құрамында флавоноидтар, антоцианиндер, полисахаридтер және эфир майлары сияқты әртүрлі биологиялық белсенді заттар бар [2].

Dahlias өсімдігіне байланысты ғылыми қиындықтардың бірі жоғары сапалы биологиялық белсенді заттарды алу үшін олардың экстракция процесін оңтайландыру болып табылады. Қазіргі таңда бұл бағыттағы зерттеулер бірнеше бағытта жүргізілуде. Олардың бірі әртүрлі еріткіштерді және ультрадыбыстық немесе микротолқынды экстракция сияқты технологиялық әдістерді қолданатын жаңа экстракция әдістерін жасау болып табылады. Тағы бір бағыт - *Dahlia hortensis* гүлінің химиялық құрамын зерттеу және неғұрлым тиімді экстракция әдістерін жасауға мүмкіндік беретін ең биологиялық белсенді компоненттерді анықтау.

Үшінші бағыт - Нарғызгүл гүлдері фармакологиялық қасиеттерін, олардың адам және жануарлар ағзасына әсерін зерттеу, бұл жаңа препараттарды жасауға мүмкіндік береді.

Осы саладағы елеулі жетістіктерге қарамастан, аталған өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді заттарды бөліп алу мен пайдаланудың көптеген аспектілері әлі де аз зерттелген және қосымша зерттеулерді қажет етеді.

Зерттеудің мақсаты: гидродистилляция арқылы алынған *Dahlias hortensis* эфир майының құрамы мен микробқа қарсы белсенділігін зерттеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері: Зерттеу жұмысы келесі базаларда орындалды:

- фармация мектебі, КеАҚ «Қарағанды Медицина университеті», КеАҚ «Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті»

- зерттеулерде ҚР МФ, Еуропалық Фармакопея, МеМСТ сипатталған әдістемелер, ҚР және ЕАЭО аумақтарында қабылданған бұйрықтар, шешімдер және нормативтік құжаттар қолданылды.

Нарғызгүл (*Dahlia hortensis*) гүлдері 2022 жылдың шілде айында Қарағанды облысында жиналды.

Өсімдіктердің жер үсті бөліктерінен эфир майларын алу құрағақ ауада кептірілген гүлдерінен Clevenger аппаратының көмегімен гидродистилляция арқылы жүзеге асырылды [3-4]. Эфир майларының сандық шығымы өсімдік шикізатының құрғақ-ауа массасына негізделген көлемдік-салмақтық пайызбен есептелді [5].

Эфир майының компоненттік құрамы GC-MS көмегімен Agilent 5975C массалық селективті детекторы бар Agilent 7890A газ хроматографында келесі шарттарда анықталды: баған түрі - DHA-100; баған ұзындығы - 30 м; баған диаметрі - 0,25 мм; колонна адсорбентінің қалыңдығы - 0,25 мкм; буландырғыштың температурасы - 280 °C; баған температурасы - 60-300 °C; бағананы қыздыру жылдамдығы - 6 °C/мин; ион көзінің температурасы - 230°C, төрт полюсті конденсатор температурасы - 150°C; тасымалдаушы газ - гелий; бағандағы газ қысымы - 2 psi; үлгі көлемі - 1,0 мкл; енгізу режимі - ағынды бөлуден (бөлу); массалық спектрлерді жазу режимі - сканерлеу; кітапхана - NIST 08; фракциялардың құрамын есептеу әдісі - салыстырмалы шың ауданы (жартылай сандық әдіс). Талдау уақыты - 42 минут. Нәтижелер GS-MSD Data Analysis бағдарламасы арқылы автоматты түрде өңделді. Эфир майының құрамдас бөліктері олардың хроматографиялық ұстау уақытының шыңдарын бірдей шарттарда талданған стандарттармен салыстыру және сақтау индексі әдебиет деректерімен салыстыру арқылы анықталады.

Dahlia hortensis эфир майы үлгісінің микробқа қарсы белсенділігін зерттеу грам-позитивті бактериялардың *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, грам-теріс бактериялар ішек таяқшасы және *Candida albicans* ашытқы

саңырауқұлағының штамдарына қатысты дискілік диффузия әдісімен жүргізілді. Салыстыру препараттары бактериялар үшін бензилпенициллин натрий тұзы және *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлақтары үшін нистатин болып табылады. Зерттеуді жүргізу үшін Петри табақшаларындағы қоректік ортаның бетіне себілген өміршең бактерия жасушаларының стандартты саны бар суспензия дайындалды. Стерильді сүзгі қағаз дискілеріне 0,01 мл үлгілер қолданылды.

Үлгі бар дискілер егуге ыдыстың ортасынан 2,5 см қашықтықта шеңбер түрінде орналастырылды (әр ыдысқа 4 диск). Дақылдар 36°C температурада 24 сағат бойы инкубацияланды. Инкубациядан кейін біркелкі бактериялық көгалдың фонында дискілердің айналасында бактериялардың өсуін толық және ішінара басатын аймақтар пайда болды. Нәтижелер өсуді тежеу аймақтарының диаметрін өлшеу арқылы жазылды. Үлгі үш параллель экспериментте сыналған.

Үлгілердің микробқа қарсы белсенділігі сынақ штамдарының өсуді тежеу аймақтарының диаметрімен (мм) бағаланды. Өсуді тежеу аймақтарының диаметрі 10 мм-ден аз, ыдыста үздіксіз өсу бактерияға қарсы белсенділіктің жоқтығы, 10-15 мм - әлсіз белсенділік, 15-20 мм - орташа белсенділік, 20 мм-ден жоғары - айқын.

Тәжірибелер үш реттен орындалды. Статистикалық өңдеу орташа арифметикалық және стандартты қатені есептеу арқылы параметрлік статистика әдістерін қолдану арқылы жүзеге асырылды [6-7].

Нәтижелер және оларды талқылау. Шикізаттың есептелген ұсақталған мөлшерін, эфир майды бөліп алуға арналған дистилляциялық Clevenger аппаратының колбасына тазартылған судың қатысуымен 3 сағат бойына айдалады. Дистилляцияның басталуы бірінші сәттен бастап белгіленді дистиллят тамшылары, айдау қарқындылығы минутына 30-50 тамшы болды. Дистилляция аяқталғаннан кейін майды қабылдағыштан ағызып, аппарат арқылы 30 минут бойы бу айдалды. Алынған эфир майы судан бөлініп алынды.

Гидродистилляция әдісін қолдана отырып алынған эфир майының шығымы 1,45% құрады. Алынған дайын өнім ерекше иісі бар, ашық сары сұйықтық. *Dahlia hortensis* эфир майының құрамын анықтау мақсатында газ хроматографында GC-MS әдісін қолдану арқылы эфир майының компоненттерінің сапалық құрамы мен сандық құрамы (1-кесте) анықталды.

Кесте 1- *Dahlia hortensis* эфир майының компоненттік құрамы

№	RT, мин	Химиялық компоненттер атауы	құрамы, %
1	6,971	Сантолина - триен	11,41
2	7.741	α-пинен	9.73
3	8.731	β-пинен	9.99
4	9.963	Лимонен	17.56
5	9.237	α-фелландрен	2.73
6	13.726	Деканал	1.37
7	19.249	Кариофиллен	2.77
9	21.163	Нафталин	0.20
10	36.896	Триаконтан	1.16
11	8.808	В- фелландрен	0.97
12	8.907	1,3,6-Октатриен	1.97
13	10.150	1,3,6-Октатриен	1.29
18	12.372	1,3-Циклопентадиен	0.96
19	13.726	Деканал 1Н-имидазол-2-метанол,	1.37
20	14.496	Пропанал	0.51
21	15.255	Декан-2,4,8-триен,	0.24
22	15.409	Ацетальдегид	0.47
23	15.563	2-(1-метилпропил)пиразин	0.22
24	15.717	метилгеранат	0.19
25	18.501	Щавелевая кислота	0.18
26	18.897	7-Метаноазулен,	1.24

27	19.249	Кариофилленбицикло[5.2.0]нонан	2.77
28	19.931	α-кариофиллен	0.51
29	20.756	Гамма элементы	0.22
30	22.274	пропанитрил	1.55
31	22.560	2-метокси-4-винилфенол	0.47
32	23.374	Н-азулен	0.43
33	23.650	Циклоизолонгифолен	0.51
34	23.936	1,8-Нонадиен	0.42
35	25.652	Изопулегол	0.36
36	26.939	2-Пентадеканон	0.33

Dahlia hortensis эфир майының микробқа қарсы белсенділігін зерттеу нәтижелері 2-кестеде көрсетілген.

Кесте 2- **Сынақ үлгісінің грам-оң және грам-теріс бактерияларға қарсы микробқа қарсы белсенділігі**

№	атауы	Сынақ штаммдарының өсу тежелуінің диаметрлері, мм			
		<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
1	<i>Dahlia hortensis</i> эфир майы	10,3±0,08	15,6±0,8	8,66±0,02	9,3±0,8
	Бензилпенициллина натриевая соль	14±1,2	16±1,1	13±1,1	-
2	Ампициллин	25±0	23±0,3	26±0,1	-
3	Нистатин	-	-	-	22±1,0

Қорытынды. Алғаш рет *Dahlia hortensis* эфир майы гидродистилляция әдісін қолдана отырып алынды, эфир майының химиялық құрамы анықталды, мұнда эфир майының негізгі компоненттері лимонен (17,56%), сантолин триені (11,41%), β-пинен (9,99%) және α-пинен (9,73%) болып табылады. Микробқа қарсы белсенділігін зерттеу нәтижесінде *Dahlia hortensis* эфир майының үлгісі грам-оң бактериялардың *Bacillus subtilis* штаммдарына қарсы орташа микробқа қарсы белсенділікті және алтын стафилококкқа қарсы әлсіз белсенділікті көрсететіні анықталды. Терпеноидтар эфир майының микробқа қарсы белсенділігіне жауап береді деп болжауға болады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Ананьина, Н.А. Использование клубней георгины простой как альтернативного источника получения инулина : автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. Пенза, 2011. 22 с.
- 2 Миронова, Л., Денисова, С. Великолепные и неприхотливые Георгины в Башкирском Предуралье // Цветоводство. - 2014. - Т.5. - С.32-35.
- 3 Da-Cheng Wang, Da-Ren Qiu, Li-Na Shi, Hong-Yu Pan, Ya-Wei Li, Jin-Zhu Sun, Ying-Jie Xue, Dong-Sheng Wei, Xiang Li, Ya-Mei Zhang, Jian-Chun Qin. Identification of insecticidal constituents of the essential oils of *Dahlia pinnata* Cav. against *Sitophilus zeamais* and *Sitophilus oryzae* // Natural Product Research. - 2015. - V. 29 (18). - P. 1748-1751.
- 4 Gontova, T., Ilyinska, N., Golembiovskaya, O., Mashtaler, V. A study of the component composition of phenolic compounds obtained from *Dahlia* varieties Ken's Flame herb // Der Pharma Chemica. - 2016. - №8 (18). - P.455-459.
- 5 Zubaidah, E., Akhadiana W. Comparative Study of Inulin Extracts from *Dahlia*, and *Gembili* Tubers as Prebiotic // Food and Nutrition Sciences. - 2013. - №4. - P. 8-12.
- 6 Kriukova, Ya., Jakubiak-Augustyn, A., Ilyinska, N., Krotkiewski, H., Gontova, T., Evtifyeva, O., Özcelik, T., Matkowski, A. Chain length distribution of inulin from *dahlia* tubers as influenced by the extraction method // International Journal of Food Properties. - 2018. - T. 20. - С. 3112-3122.
- 7 Оразбаева, П.З., Шакаримова, К.К., Ахметова, С.Б., Медешова, А.Т., Лосева, И.В., Ивасенко, С.А. Оценка отхаркивающего действия суммарных экстрактов тимьяна ползучего, произрастающего на территории Казахстана // Медицина и экология. - 2018. - №2 (87). - С. 77-79.

REFERENCES

- 1 Anan'ina, N.A. Ispol'zovanie klubnej georginy prostoj kak al'ternativnogo istochnika poluchenija inulina : avtoref. diss. ... kand. farm. nauk. Pjatigorsk, 2011. 22 s.
- 2 Mironova, L., Denisova, S. Velikolepnye i neprihotlivye Georginy v Bashkirskom Predural'e // Cvetovodstvo. - 2014. - T.5. - S.32-35.

- 3 Da-Cheng Wang, Da-Ren Qiu, Li-Na Shi, Hong-Yu Pan, Ya-Wei Li, Jin-Zhu Sun, Ying-Jie Xue, Dong-Sheng Wei, Xiang Li, Ya-Mei Zhang, Jian-Chun Qin. Identification of insecticidal constituents of the essential oils of *Dahlia pinnata* Cav. against *Sitophilus zeamais* and *Sitophilus oryzae* // *Natural Product Research*. – 2015. – V. 29 (18). – P. 1748-1751.
- 4 Gontova, T., Ilyinska, N., Golembiovskaya, O., Mashtaler, V. A study of the component composition of phenolic compounds obtained from *Dahlia* varieties Ken's Flame herb // *Der Pharma Chemica*. – 2016. – №8 (18). – P.455-459.
- 5 Zubaidah, E., Akhadiana W. Comparative Study of Inulin Extracts from *Dahlia*, and *Gembili* Tubers as Prebiotic // *Food and Nutrition Sciences*. – 2013. – №4.- P. 8-12.
- 6 Kriukova, Ya., Jakubiak-Augustyn, A., Ilyinska, N., Krotkiewski, H., Gontova, T., Evtifyeva, O., Özcelik, T., Matkowski, A. Chain length distribution of inulin from *dahlia* tubers as influenced by the extraction method // *International Journal of Food Properties*. – 2018. – T. 20. – S. 3112-3122.
- 7 Orazbaeva, P.Z., Shakarimova, K.K., Ahmetova, S.B., Medeshova, A.T., Loseva, I.V., Ivashenko, S.A. Ocenka otkryvayushchego dejstviya summarnykh ekstraktov tim'jana polzuchego, proizrastayushchego na territorii Kazahstana // *Medicina i ekologiya*. – 2018. – №2 (87). – S. 77-79.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Авторлар туралы мәлімет:

Медешова Айгүл Тұрдыханқызы - Қарағанды медицина университетінің қауымдастырылған профессоры, Қарағанды қ. Гоголя, 40 көшесі. Қарағанды 1000008. E-mail: Aigul--1980@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1447-0850>

***Оразбаева Перизат Зарухановна** - Қарағанды медицина университетінің қауымдастырылған профессоры, Қарағанды қ. Гоголя, 40 көшесі. Қарағанды 1000008. ұялы тел +77751467404. E-mail: perizat.abay@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4314-6942>

Оразбаева Перизат Зарухановна - ассоциированный профессор НАО «Медицинский университет Караганды»

Ахметова Сауле Балтабаевна – Қарағанды медицина университетінің профессоры, Қарағанды қ. Гоголя, 40 көшесі. Қарағанды 1000008. E-mail: akhmetova_sb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8112-742X>

Ишмуратова Маргарита Юлаевна – Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университетінің профессоры. E-mail: margarita.ishmur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1735-8290>

Абдрахманова Гульмира Марсовна – қауымдастырылған профессор НАО «Медицинский университет Караганды», Қарағанды қ. Гоголя, 40 көшесі. Қарағанды 1000008. E-mail: gulmira-abdrakhmanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3390-0713>

Түлебаев Ерболат Абибиллаевич - қауымдастырылған профессор НАО «Медицинский университет Караганды», Қарағанды қ. Гоголя, 40 көшесі. Қарағанды 1000008. E-mail: tulebaeverbolat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0799-5963>

* Корреспондент автор Оразбаева Перизат Зарухановна - Қарағанды медицина университетінің қауымдастырылған профессоры, Қарағанды қ. Гоголя, 40 көшесі. Қарағанды 1000008. Ұялы тел +77751467404. E-mail: perizat.abay@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4314-6942>

N.A. Rakhimova¹, Z.B. Sakipova¹, M.Zh. Kizatova¹, M.M. Ismailova¹, N.V. Kurbanova², K.A. Zhaparkulova¹, M. Iman³

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

²Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

³Haileybury International School Almaty, Almaty, Kazakhstan

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE MORPHOLOGICAL FEATURES AND ANATOMICAL STRUCTURES OF LEAVES AND FRUITS IN *COTONEASTER MELANOCARPUS* AND *COTONEASTER MULTIFLORUS*

Resume. The paper presents the results of anatomo-morphological studies of vegetative (leaves) and generative (fruits) organs of endemic plants of the genus *Cotoneaster*, black-fruited cotoneaster (*Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt) [1] and multiflora cotoneaster (*Cotoneaster multiflorus* Bunge) [2], growing in the foothills of the Zailiyskiy Alatau mountains of the Almaty region, the Republic of Kazakhstan. Species traits of the plants, which make it possible to identify the objects, were determined. Ground parts of both species, collected during the phenological phase of flowering and fruit ripening, were studied. The macroscopic and microscopic diagnostic features allowing the identification of plant raw materials within the framework of pharmacopoeial standardization were determined.

The study of promising endemic plants of the Republic of Kazakhstan, expansion of the nomenclature list of sources of biologically active substances, development of pharmaceutical substances and preparations on their basis, as well as their use in modern pharmacy, are promising areas of pharmaceutical research [3]. In the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan, foreign medicines have a significant share. The creation and introduction of competitive import-substituting full-cycle medicines from plant substances will contribute to the carrying out of the Comprehensive Plan for the Development of the Pharmaceutical and Medical Industry in the Republic of Kazakhstan for 2020-2025 and the realization of quality and affordable healthcare for every citizen. Within the framework of the research on the Kazakhstani flora, conducted at S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, plants of the genus *Cotoneaster* were studied [4, 5].

Representatives of the genus *Cotoneaster* are promising sources of biologically active substances. *C. melanocarpus* Fisch. ex Btytt and *C. multiflorus* Bunge grow in Almaty region and are used in ethnotraditional medicine as antibacterial and antifungal agents. Infusions and decoctions of cotoneasters are used for gastrointestinal disorders, acute and chronic gastritis, gastroenteritis and diarrhoea [1].

Justification of inclusion of *Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt and *Cotoneaster multiflorus* Bunge as plant pharmaceutical substances in the nomenclature of sources of biologically active substances entails the establishment of quality criteria and standardization according to pharmacopoeial requirements.

Key words: *Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt, *Cotoneaster multiflorus* Bunge, morphological features, medicinal plant raw material, identification.

Н.А. Рахимова¹, З.Б. Сакипова¹, М.Ж. Кизатова¹, М.М. Исмаилова¹, Н.В. Курбанова², К.А. Жапаркулова¹, М. Иман³

¹НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», Алматы, Казахстан

²КазНУ им Аль-Фарabi, Алматы, Казахстан

³Международная школа Haileybury Almaty, Алматы, Казахстан

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ И АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ЛИСТЬЕВ И ПЛОДОВ *COTONEASTER MELANOCARPUS* И *COTONEASTER MULTIFLORUS*

Резюме. В работе представлены результаты анатомо-морфологических исследований вегетативных (листья) и генеративных (плоды) органов эндемичных растений рода кизильник (*Cotoneaster*), кизильник черноплодный (*Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt) [1] и кизильник многоцветковый (*Cotoneaster multiflorus* Bunge) [2], произрастающих в предгорьях гор Заилийского Алатау Алматинской области Республики Казахстан. Определены видовые признаки растения, по которым можно идентифицировать объект. Исследовали собранные в фенологическую фазу цветения и период созревания плодов наземные части растений обоих видов. Установлены макроскопические и микроскопические диагностические признаки, позволяющие идентифицировать растительное сырье в рамках фармакопейной стандартизации.

Изучение перспективных эндемичных растений Республики Казахстан, расширение номенклатуры источников биологически активных веществ, разработка на их основе фармацевтических субстанций и препаратов, а также их применение в современной фармации являются перспективными направлениями фармацевтических исследований [3]. На фармацевтическом рынке Республики Казахстан значительный удельный вес имеют зарубежные лекарственные препараты. Создание и внедрение конкурентоспособных импортозамещающих лекарственных средств полного цикла из растительных субстанций будет способствовать реализации Комплексного плана развития фармацевтической и медицинской промышленности в Республике Казахстан на 2020-2025 годы и реализации качественного и доступного здравоохранения для каждого гражданина. В рамках исследований флоры Казахстана, проводимых на базе Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, были изучены растения рода *Cotoneaster* [4,5].

Представители рода *Cotoneaster* являются перспективными источниками биологически активных веществ. *C. melanocarpus* Fisch. ex Btytt и *C. multiflorus* Bunge произрастают в Алматинской области и используются в этнотрадиционной медицине как антибактериальные и противогрибковые средства. Настои и отвары кизильников применяют при расстройствах желудочно-кишечного тракта, при остром и хроническом гастрите, гастроэнтерите и диарее [1].

Обоснование включения *Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt и *Cotoneaster multiflorus* Bunge как растительных фармацевтических субстанций в номенклатуру источников биологически активных веществ влечет за собой установление критериев качества и стандартизацию в соответствии с фармакопейными требованиями.

Ключевые слова: *Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt, *Cotoneaster multiflorus* Bunge, морфологические признаки, лекарственное растительное сырье, идентификация.

Рахимова Н.А.¹, Сакипова З. Б.¹, Қизатова М. Ж.¹, Исмаилова М.М.¹, Құрбанова Н. В.²,
Жапарқұлова К. А.¹, Иман М.³

¹С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Қазақстан, Алматы;

²Әл-Фармаби атындағы ҚазҰУ, Алматы, Қазақстан;

³Haileybury Almaty халықаралық мектебі, Алматы, Қазақстан.

COTONEASTER MELANOCARPUS ЖӘНЕ COTONEASTER MULTIFLORUS ЖАПЫРАҚТАРЫ МЕН ЖЕМІСТЕРІНІҢ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛГІЛЕРІ МЕН АНАТОМИЯЛЫҚ ҚҰРЫЛЫМЫНЫҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ СИПАТТАМАСЫ

Түйін: Жұмыс нәтижелері ұсынылған анатомиялық-морфологиялық зерттеулер вегетативтік (жапырақтары) және генеративных (жемістер) органдарының эндемиялық өсімдіктер тектес кизильник (*Cotoneaster*), кизильник черноплодный (*Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt) [1] және Қазақстан Республикасы Алматы облысының Іле Алатауы тауларының бөктерінде өсетін көп гүлді котонестер (*Cotoneaster multiflorus* Bunge) [2]. Анықталған түр белгілерін, өсімдіктер, олар бойынша сәйкестендіруге болады нысан. Гүлденудің фенологиялық фазасында және жемістердің пісетін кезеңінде жиналған екі түрдегі өсімдіктердің жер бөліктері зерттелді. Фармакопейлық стандарттау шеңберінде өсімдік шикізатын анықтауға мүмкіндік беретін макроскопиялық және микроскопиялық диагностикалық белгілер анықталды. Қазақстан Республикасының перспективалы эндемикалық өсімдіктерін зерттеу, биологиялық белсенді заттар көздерінің номенклатурасын кеңейту, олардың негізінде фармацевтикалық субстанциялар мен препараттарды әзірлеу, сондай-ақ оларды қазіргі заманғы фармацевтикада қолдану фармацевтикалық зерттеулердің перспективалы бағыттары болып табылады [3]. Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығында шетелдік дәрілік препараттардың айтарлықтай үлес салмағы бар. Өсімдік субстанцияларынан толық циклді бәсекеге қабілетті импортты алмастыратын дәрілік заттарды құру және енгізу Қазақстан Республикасында фармацевтика және медицина өнеркәсібін дамытудың 2020-2025 жылдарға арналған Кешенді жоспарын іске асыруға және әрбір азамат үшін сапалы және қолжетімді денсаулық сақтауды іске асыруға ықпал ететін болады. С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің базасында жүргізілген Қазақстан флорасын зерттеу аясында *Cotoneaster* тұқымдас өсімдіктер зерттелді [4,5]. *Cotoneaster* тұқымдасының өкілдері биологиялық белсенді заттардың перспективалы көздері болып табылады. *C. melanocarpus* Fisch. ex Btytt және *C. multiflorus* Bunge Алматы облысында өседі және этно-дәстүрлі медицинада Бактерияға қарсы және саңырауқұлаққа қарсы агенттер ретінде қолданылады. Кизильниктің инфузиясы мен қайнатпалары асқазан-ішек жолдарының бұзылуына, жедел және созылмалы гастритке, гастроэнтеритке және диареяға қолданылады [1]. *Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt және *Cotoneaster multiflorus* Bunge биологиялық белсенді заттар көздерінің номенклатурасына өсімдік фармацевтикалық субстанциялар ретінде фармакопейлық талаптарға сәйкес сапа критерийлерін белгілеуге және стандарттауға әкеп соғады.

Түйінді сөздер: *Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt, *Cotoneaster multiflorus* Bunge, морфологиялық белгілері, дәрілік өсімдік шикізаты, сәйкестендіру.

Introduction. *Cotoneaster* is a genus of frost-resistant non-spiny shrubs belonging to the *Rosaceae* family. They are deciduous or evergreen slow-growing shrubs, less often small trees with simple alternately arranged buds and leaves. The genus includes 278 species distributed in North Africa, Europe and Asia, including Kazakhstan [6].

According to the results of foreign studies, the aboveground parts of cotoneaster plants are rich in antioxidants. On the territory of the Republic of Kazakhstan, there are 18 species of cotoneaster, including black-fruited cotoneaster (*Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt) and cotoneaster multiflorus (*Cotoneaster multiflorus* Bunge). These endemics are one of the promising sources of biologically active substances for the development of plant-based pharmaceutical substances and drugs [7].

The leaves of other cotoneaster species contain flavonoids, glycosides, phenol carboxylic acids, and vitamin C, as well as phenolic acids, cotonoate A, horizonoate A and horizonoate C. The fruits contain coumarins, anthocyanins, ascorbic acid, flavonoids and glycosides [8]. By DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) assay, it was proved that different species of cotoneaster plants have significant antioxidant activity [9]. It was also noted that some species are promising anti-inflammatory agents [10].

At S.D. Asfendiyarov KazNMU in cooperation with the Lublin Medical University complex studies of plants of the genus *Cotoneaster* are carried out. Studies of the chemical composition of plants have shown that endemic species *C. melanocarpus* Fisch. ex Btytt and *C. multiflorus* Bunge possess a wide range of biologically active compounds and are promising sources for the development of domestic phytosubstances and medicines based on them. In this regard, the identification and study of macro- and microscopic features of plants of the genus *Cotoneaster* are very significant stages of research work.

The purpose of our research was to study the macroscopic and microscopic structure of *Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt and *Cotoneaster multiflorus* Bunge and to carry out a comparative description of their morphological features.

The objects of the study were the vegetative organ (leaf) and generative organ (fruit) of *Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt and *Cotoneaster multiflorus* Bunge.

Samples of plant materials were collected in August and September, during the fruiting period, in the Almaty region of the Republic of Kazakhstan. Freshly collected and dried above-ground parts of plants served as material for macroscopic analysis.



Figure 1 - Macroscopy of the leaves of black-fruited cotoneaster (*Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btyt).

Leaves are 2.5- 6.5 cm long, 0.9-3.5 cm wide. Leaf shape is ovate or elliptic, rounded at the base, sharp or notched at the apex. Colouring is green, darker in the upper part of the leaf, lighter in its lower part. Petioles are 5-12 mm long. Leaves are slightly hairy, less often glabrous. In some cases, the lower part of the leaf is whitish-hairy.

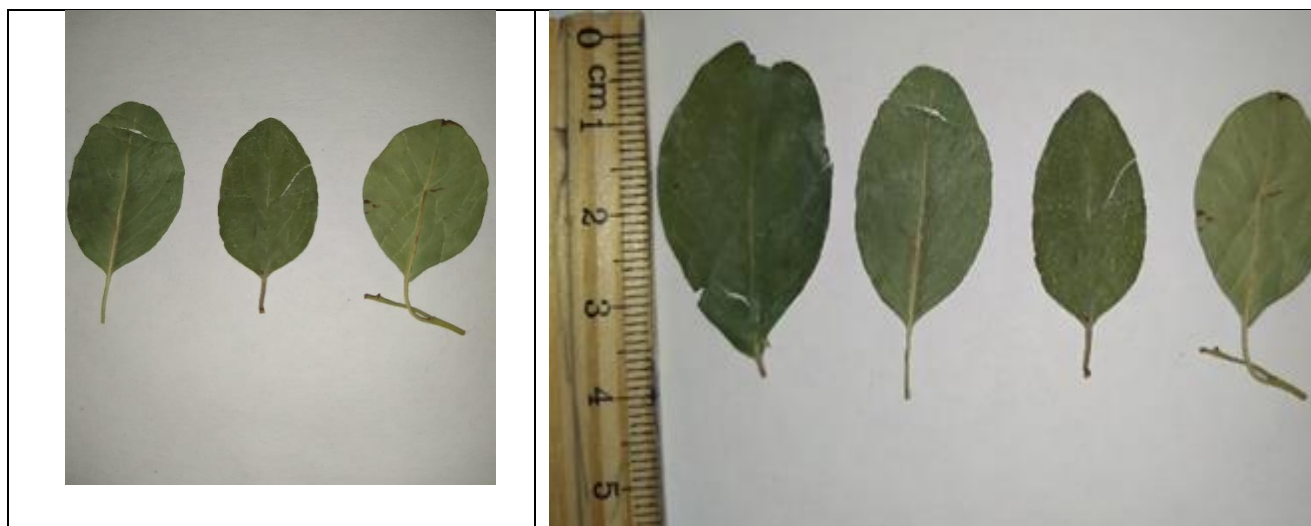


Figure 2 - Macroscopy of the leaves of cotoneaster multiflorum (*Cotoneaster multiflorus* Bunge).

Leaves are 1.5-4.3 cm long and 1.2-3.0 cm wide. Leaf shape is obovate or broadly elliptic, with an obtuse or slightly notched apex. Sometimes, especially on sterile shoots, the apex is pointed with a rounded or broadly wedge-shaped base. Petioles are 5-10 mm long. Leaves are dark green above, bare; below grey-green, bare or slightly pubescent at the base.

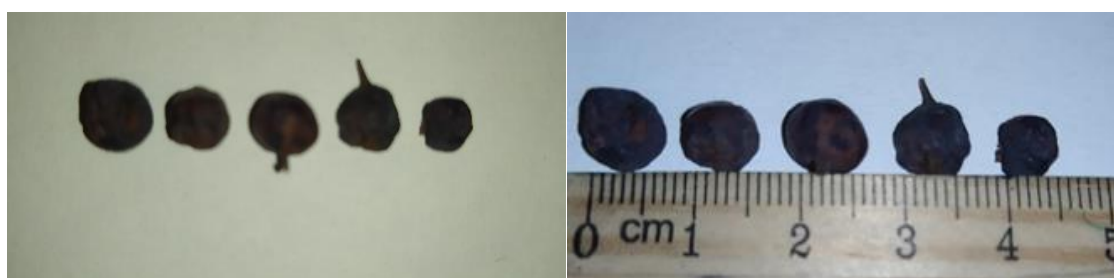


Figure 3 – Macroscopic view of the fruits of black-fruited cotoneaster (*Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btyt).

Fruits are 4-7 mm in diameter, inversely ovoid-spherical, black, slightly greyish, with a bluish tint. Fruits with 2-3 seeds, oblong in shape.

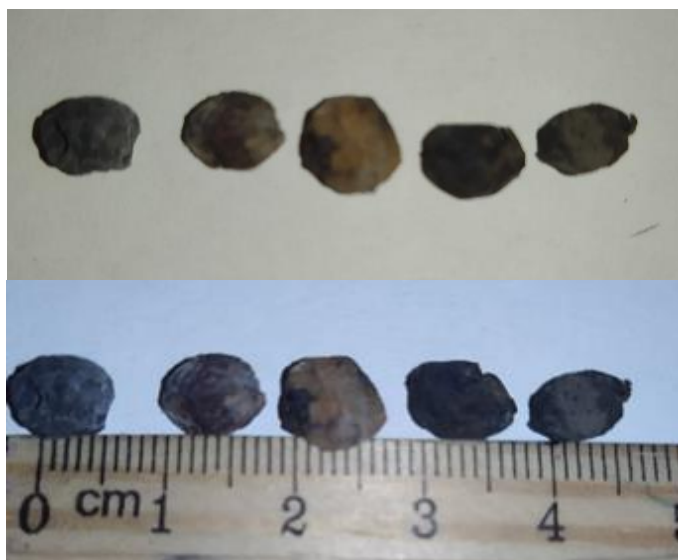


Figure 4 - Macroscopy of leaves of cotoneaster multiflorum (*Cotoneaster multiflorus* Bunge).

Fruits are 5-8 mm in diameter, slightly reddish or red with whitish colouring, roundish-long-ovoid in shape with 2 pips flat on the ventral side.

Preparations for microscopic analysis were made according to the GF article of 'Technique of microscopic analysis', volumes 1-2 [11].

The anatomical study was carried out on fixed material. Transverse sections of stems and leaves were prepared manually and using a microtome on a freezing device TOS-2.

The object was covered with a coverslip and viewed from both sides under a microscope, first at low (x70) and then at high (x100) magnification. Temporary preparations were made on glycerol.

For quantitative analysis, morphometric parameters were measured using an ocular micrometer MOV-1-15 (at x9 objective, x10.7 magnification). Microphotographs of anatomical sections were taken on the MC 300 microscope (Micros, Austria) with a CAM V400/1.3M video camera (jProbe, Japan). Microscopic study of medicinal plant raw materials was done in the laboratory of 'Anatomy and morphology of plants' of Al-Farabi KazNU.

Microscopic studies were conducted to determine the morphological and anatomical features of the leaves and fruits of two species of cotoneaster.

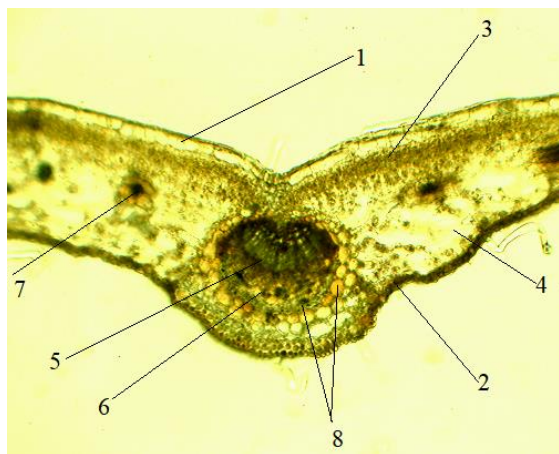
Leaf cuts were done in the medial part of the leaves. Plants of generative age were taken for the study, but the main attention was paid to middle-aged generative ones, which provided the bulk of the raw material for the species study. Generally accepted in plant anatomy methods were used to make and describe the preparations [12, 13, 14].

Statistical processing with the Microsoft Office software package was used to analyze the obtained data. The description of external features was performed according to the requirements of the State Pharmacopoeia XI [15, 16].

Figure 5 shows a transverse section of a leaf of *Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt. The total thickness of the leaf lamina is 20.316 μm . When examining the transverse section at x70 and x100 magnification, the following features were established: a thin layer of cuticle was noted on the surface of the upper and lower epidermis cells; the cells of the upper epidermis are large, rounded, slightly oblong; the cells of the lower epidermis are small, rounded-spherical; the thickness of the cells of the upper epidermis layer is greater (on average 0.373 μm), and the thickness of the lower one is less (on average 0.366 μm).

The main leaf tissue mesophyll occupies the entire space between the upper and lower epidermis. Cells of columnar mesophyll occupy 6.167 μm in leaf thickness, are represented in one row, and have a heterogeneous oblong shape. Single cells of mechanical tissue occur among the cells of columnar mesophyll. The cells of the spongy mesophyll occupy 8.694 μm in thickness, are rounded, loosely located, and form large intercellular spaces. Spongy parenchyma is represented in 2-3 rows of cells. The total thickness of leaf mesophyll averages at 17.043 μm . The central conductive bundle is located directly on the border of the spongy and columnar mesophyll. The entire bundle is surrounded by numerous sclerenchyma cells. The diameter of the central conductive bundle is 17.675 μm . The greatest number of mechanical tissue cells is noted on the lower side of the conductive bundle. Smaller conductive bundles are located in the thickness of the leaf blade along the perimeter. The bundles are collaterally closed, represented by sieve tubes of the phloem and xylem vessels. Epidermal formations are found in the form of simple hairs.

In the structure of *Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt leaves around the conductive bundles, both central and peripheral, there are numerous yellow-orange inclusions, which belong to essential oils (Figure 5).



1 - upper epidermis with cuticle, 2 - lower epidermis, 3 - columnar mesophyll, 4 - spongy mesophyll, 5 - conductive bundle, 6 - sclerenchyma, 7 - small conductive bundle surrounded by cells with inclusions, 8 - inclusions (essential oils).
Figure 5 - **Anatomical structure of the leaf lamina of black-fruited cotoneaster (*Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt)** (x 70, x 100)

Morphometric indices of black-fruited cotoneaster leaves (*Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt) are presented in Table 1.

Table 1 - **Morphometric parameters of the leaves of black-fruited cotoneaster (*Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt)**

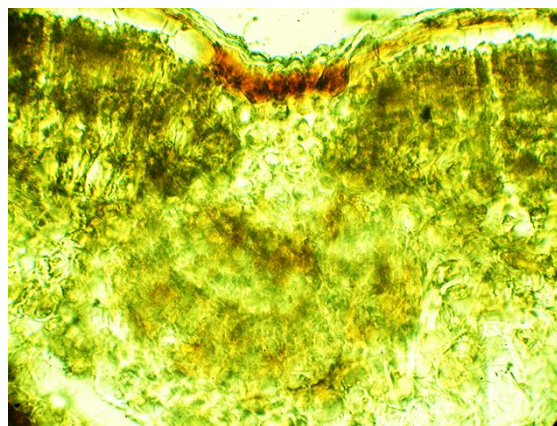
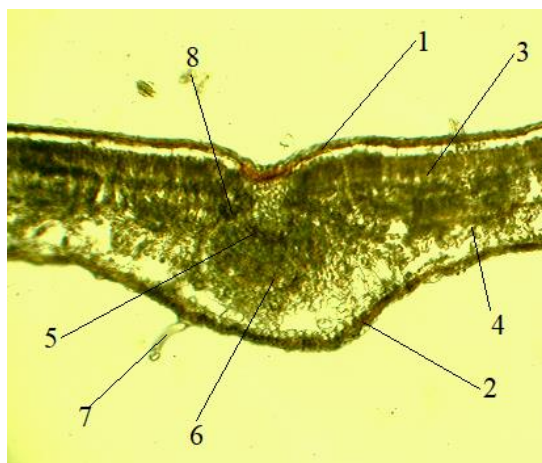
Morphometric indices, μm							
	Lower epidermis thickness	Upper epidermis thickness	Columnar mesophyll thickness	Spongy mesophyll thickness	Leaf mesophyll thickness	Diameter of the central conductive bundle	Leaf plate thickness
	0.540 0.360 0.185 0.543 0.202	0.211 0.276 0.363 0.540 0.475	7.270 6.115 7.255 6.136 4.061	8.215 9.496 8.759 9.283 7.719	15.380 17.740 17.548 18.096 16.451	17.675	21.586 22.262 19.180 17.960 20.590
Average value	0.366	0.373	6.167	8.694	17.043		20.316

Figure 6 shows a transverse section of a leaf of *Cotoneaster multiflorus* Bunge. The total thickness of the leaf blade is 18.775 μm , which indicates a smaller size of the leaves of cotoneaster multifloral compared to black-fruited cotoneaster. On the examination of the transverse section of a leaf of *Cotoneaster multiflorus* Bunge at a magnification of x70 and x100, the following features were established: a thin cuticle layer was noted on the surface of the upper and lower epidermis cells, as in the previous species; the cells of the upper epidermis are large, have an oblong shape, the cells of the lower epidermis are smaller, spherical; the thickness of the cells of the upper epidermis layer is greater (on average 0.359 μm), and the thickness of the cells of the lower epidermis is less (on average 0.343 μm).

Mesophyll occupies the entire space between the upper and lower epidermis. Cells of columnar mesophyll occupy 5.436 μm in leaf thickness, are set in two rows, and have a uniform oblong shape, which is a distinctive feature compared to the previous species. Spongy mesophyll cells are 8.606 μm thick, rounded, and loosely arranged, forming intercellular cells. Spongy parenchyma is represented by 1-2 rows of cells. The total thickness of the leaf mesophyll is on average 16.337 μm . The central conductive bundle is on the border of the spongy and columnar mesophyll. The diameter of the central conductive bundle is 13.867 μm . The conductive bundle has a sclerenchymatous sheath of mechanical tissue cells. There are single small conductive bundles. They are collaterally closed.

Epidermal formations occur in the form of simple hairs. In the leaf structure of *Cotoneaster multiflorus* Bunge, cells arranged in rows with inclusions of essential oil were noted above the central conductive bundle (Fig. 6). Single cells with inclusions are also found in the leaf mesophyll.

The leaf of this species is less fleshy compared to the leaf of black-fruited cotoneaster and has the lowest obtained values for the content of mechanical tissue and inclusions.



1 - upper epidermis with cuticle, 2 - lower epidermis, 3 - columnar mesophyll, 4 - spongy mesophyll, 5 - conductive bundle, 6 - sclerenchyma, 7 - simple hair, 8 - inclusions (essential oils).

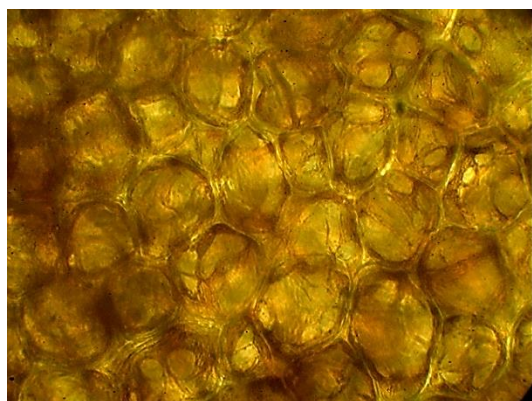
Figure 6 - Anatomical structure of the leaf lamina of *cotoneaster multiflorus* (x 70, x 100)

Morphometric indices of the leaf of *Cotoneaster multiflorus* Bunge are presented in Table 2.

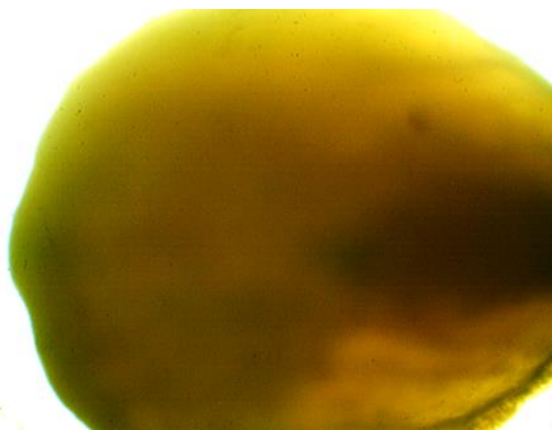
Table 2 - Morphometric indices of leaves of *Cotoneaster multiflorus* Bunge.

Morphometric indices, μm							
	Lower epidermis thickness	Upper epidermis thickness	Columnar mesophyll thickness	Spongy mesophyll thickness	Leaf mesophyll thickness	Diameter of the central conductive bundle	Leaf plate thickness
	0.190 0.410 0.286 0.327 0.502	0.330 0.529 0.485 0.275 0.175	5.223 3.962 6.156 7.298 4.540	8.651 10.251 7.602 8.540 7.988	14.409 17.477 16.254 18.122 15.425	13.867	17.477 18.512 19.200 17.763 20.925
Average value	0.343	0.359	5.436	8.606	16.337		18.775

Microscopic studies of fruits were carried out to determine the morphological and anatomical features of each species. For comparative analysis, the results of microscopic study of the fruit skin and of the fruit and seed pulp were used.



A)

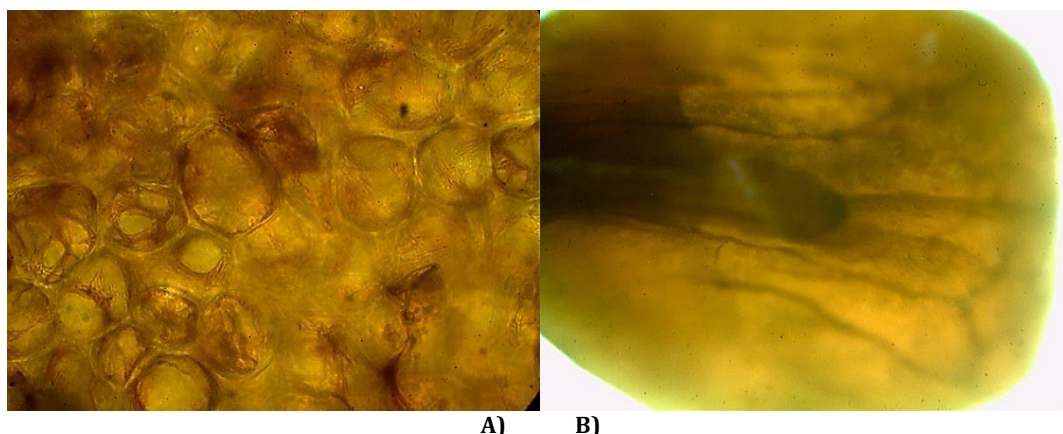


B)

A - fruit skin B - fruit pulp and seeds

Figure 7 - Microscopy of black-fruited *cotoneaster* fruits (*Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt).

The fruit of *Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt consists of a juicy pericarp and 2-3 seeds densely arranged to each other. The fruit skin is represented by large rounded oblong cells with irregular walls. The skin cells are disordered, with inclusions between them. The storage tissue of the fruit is loose.



A) B)
A - fruit skin B - fruit pulp and seeds

Figure 8 - Microscopy of fruits of cotoneaster multifloral (*Cotoneaster multiflorus* Bunge.).

The fruit of *Cotoneaster multiflorus* Bunge. has a juicy pericarp and loosely arranged 1-2 seeds. The fruit skin consists of large and small cells of roundish-oblong shape. The skin cells are set loosely and disorderly, with inclusions between them. The storage tissue of the fruit is loose. Veins of mechanical tissue are well-seen in the fruit seed. In the central part of the fruit the seed is located.

Conclusions. As part of the study of promising medicinal plants scientists of S.D. Asfendiyarov KazNMU together with experts from the Institute of Botany and Phytointroduction of the Committee for Forestry and Wildlife of the Ecology and Natural Resources Ministry of the RK in the Almaty region conducted research and presented the results of endemic plant species of the genus *Cotoneaster*, growing in Kazakhstan.

Leaves of black-fruited cotoneaster are large, ovate, with sharp tips, while leaves of cotoneaster multiflorum are smaller and wider, inversely ovate, with blunt or slightly emarginate apex.

Cotoneaster multiflorus fruits are larger, of a red colour, and have 2 pips flat on the ventral side. The fruits of the other cotoneaster are black, slightly greyish, with a bluish tint, and have 2-3 oblong seeds.

Microscopic analysis showed the leaf plate thickness 20.316 of *Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt., indicating a larger size of its leaves compared to those of *Cotoneaster multiflorus* Bunge. On examination of the transverse section in both species, a thin cuticle layer was noted on the surface of the upper and lower epidermis cells. The upper epidermis cells of both species are large; but in *Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt. they are rounded while in *Cotoneaster multiflorus* Bunge. they are oblong. The cells of the lower epidermis of the first plant are small, and roundish-spherical, while those of the second plant are smaller and spherical. Cells of columnar mesophyll of *Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt. take 6.167 µm in leaf thickness, are arranged in one row and heterogeneous oblong; whereas in *Cotoneaster multiflorus* Bunge. cells of columnar mesophyll occupy 5.436 µm in leaf thickness, are arranged in two rows and have a homogeneous oblong shape, which is a distinctive feature of the plant.

In both species of cotoneaster, yellow-orange inclusions related to essential oils were noted; however, the leaf of *Cotoneaster multiflorus* Bunge. is less fleshy and has the lowest obtained value for the content of mechanical tissue and inclusions.

Conclusion. As a result of the conducted research, herbariums were compiled from the above-ground parts of black-fruited cotoneaster (*Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt) and multifloral cotoneaster (*Cotoneaster multiflorus* Bunge), collected in the phenological phase of flowering and the period of fruit ripening. A detailed diagnosis of taxa was carried out, dichotomous keys were compiled and populations of *Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt and *Cotoneaster multiflorus* Bunge were studied. Their identification and species affiliation were carried out in laboratory conditions, and anatomic and morphological features were established within the framework of pharmacopoeial requirements. The obtained results can be further used in the development of regulatory documentation on the standardization of raw materials in the Microscopy section.

REFERENCES

- 1 WFO *Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex A.Blytt - URL: <https://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000987287>
- 2 WFO *Cotoneaster multiflorus* Bunge - URL: <https://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0001017036>.
- 3 Sermukhamedova O.V., Sakipova Z.B., Ternynko I.I., Gemedzhieva N.G. Representatives of motherwort genus (*Leonurus* SPP.): Aspects of pharmacognostic features and relevance of new species application // *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research.* - 2017. - Vol.74, No.1. - P. 31- 40
- 4 On approval of the Comprehensive Plan for the development of pharmaceutical and medical industry for 2020-2025: Order of the Prime Minister of the Republic of Kazakhstan from 6 October 2020 № 132-r. - URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/R2000000132>;
- 5 On Approval of the National Project 'Qualitative and affordable healthcare for every citizen "Healthy Nation": Resolution of the Government of the Republic of Kazakhstan dated 12 October 2021 No. 725. - URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2100000725#z2>
- 6 Genus *Cotoneaster* - Ecological Centre 'Ecosystem' - URL: <http://ecosystema.ru/08nature/fruits/p085.htm>.

- 7 Rakhimova N.A., Sakipova Z.B., Kizatova M.J., Barakhunova I.A. Cotoneaster (Cotoneaster) as sources of biologically active substances // Pharmacia Kazakhstan - 2023. - №4 - с.266 - 273
- 8 Rakhimova N.A., Kizatova M.J., Barakhunova I.A., Dyusembekov D.B. Prospects for research cotoneaster black-fruited and cotoneaster multifloral in Kazakhstan / / 'ACTUAL QUESTIONS OF MODERN SCIENCE AND EDUCATION' collection of articles XXVI International Scientific Conference - Penza, 2023g
- 9 Krzemińska, B., Dybowski, M. P., Klimek, K., Typek, R., Miazga-Karska, M., Ginalska, G., & Szewczyk, K. D. S. (2022). Can extracts from the leaves and fruits of the cotoneaster species be considered promising anti-acne agents // Molecules, 27(9)
- 10 Kicel, A.; Kolodziejczyk-Czepas, J.; Owczarek, A.; Marchelak, A.; Sopinska, M.; Ciszewski, P.; Nowak, P.; Olszewska, M.A. Polyphenol-rich extracts from Cotoneaster leaves inhibit pro-inflammatory enzymes and protect human plasma components against oxidative stress in vitro // Molecules - 2018. - V 23, № 10
- 11 State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. Vol. I, II. Almaty: Zhibekzholy; 2008
- 12 Permyakov A.I. Microtechnique. - M.: MGU, 1988. - 56 с.
- 13 Prozina M.N. Botanical microtechnique. - M.: MGU, 1960. - 260 с.
- 14 Barykina R.P., Veselova T.D., Devyatov A.G. Reference book on botanical microtechnique. - M.: MGU, 2004. - 313 с
- 15 State Pharmacopoeia of the USSR, XI edition, vol. 1, -M.: Nauka, 1987 - 334 p.
- 16 State Pharmacopoeia of the USSR, XI edition, vol. 2, -M.: Nauka, 1990 - 250 p.
- 17 Flora of Kazakhstan - ed. by N. V. Pavlov; Academy of Sciences of the Kazakh SSR, Institute of Botany. -Alma-Ata: Publishing House of the Academy of Sciences of the Kazakh SSR, 1958.
- 18 State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. - Almaty: Publishing House 'Zhibek Zholy', 2009. - T.2.
- 19 Li Mingwan, Li Dan, Lu Mengfei, Mo Shuangfeng, Ding Shen, Chen Yuanyuan, Lai Yong, Zhang Dangquan, Liao Wenbo A new species of Cotoneaster (Rosaceae) from western Sichuan, China // PhytoKeys - 2023. - V. 236 - P. 39 - 52
- 20 Chang Kun-Cheng, Wang Chih-Chiang, Deng Shu-Lin, Kono Yoshiko, LU Fu-Yuan, Peng Ching-I Cotoneaster rosiflorus (rosaceae), a new species from Taiwan // Botanical Studies - 2011. - V. 52 № 2 - P. 211 - 218

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 WFO Cotoneaster melanocarpus Fisch. ex A.Blytt – URL: <https://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000987287>
- 2 WFO Cotoneaster multiflorus Bunge - URL: <https://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0001017036>
- 3 Sermukhamedova O.V., Sakipova Z.B., Ternynko I.I., Gemedzhieva N.G. Representatives of motherwort genus (Leonurus SPP.): Aspects of pharmacognostic features and relevance of new species application // Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research. – 2017. – Vol.74, №1. – P. 31- 40
- 4 Об утверждении Комплекского плана по развитию фармацевтической и медицинской промышленности на 2020-2025 годы: Распоряжение Премьер Министра Республики Казахстан от 6 октября 2020 года № 132-р. - URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/R2000000132>;
- 5 Об утверждении национального проекта "Качественное и доступное здравоохранение для каждого гражданина "Здоровая нация": Постановление Правительства Республики Казахстан от 12 октября 2021 года № 725. - URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2100000725#z2>
6. Род Кизильник – Cotoneaster – Экологический центр «Экосистема» – URL: <http://ecosystema.ru/08nature/fruits/p085.htm>
- 7 Рахимова Н.А., Сакипова З.Б., Кизатова М.Ж., Барахунова И.А. Кизильники (*Cotoneaster*) как источники биологически активных веществ // Фармация Казахстана – 2023. - №4 – с.266 – 273
- 8 Рахимова Н.А., Кизатова М.Ж., Барахунова И.А., Дюсембеков Д.Б. Перспективы исследования кизильника черноплодного и кизильника многоцветкового в казахстане/ / «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ» сборник статей XXVI Международной научно-практической конференции - г. Пенза, 2023г
- 9 Krzemińska, B., Dybowski, M. P., Klimek, K., Typek, R., Miazga-Karska, M., Ginalska, G., & Szewczyk, K. D. S. (2022). Can extracts from the leaves and fruits of the cotoneaster species be considered promising anti-acne agents // Molecules, 27(9)
- 10 Kicel, A.; Kolodziejczyk-Czepas, J.; Owczarek, A.; Marchelak, A.; Sopinska, M.; Ciszewski, P.; Nowak, P.; Olszewska, M.A. Polyphenol-rich extracts from Cotoneaster leaves inhibit pro-inflammatory enzymes and protect human plasma components against oxidative stress in vitro // Molecules – 2018. - V 23, № 10
- 11 Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. I, II. Алматы: Жибекжолы; 2008
- 12 Пермяков А.И. Микротехника. - М.: МГУ, 1988. – 56 с.
- 13 Прокина М.Н. Ботаническая микротехника. - М.: МГУ, 1960. – 260 с.
- 14 Барыкина Р.П., Веселова Т.Д., Деятлов А.Г. Справочник по ботанической микротехнике. - М.: МГУ, 2004. – 313 с
- 15 Государственная фармакопея СССР, XI изд., вып1, -М.: Наука, 1987 - 334 с.
- 16 Государственная фармакопея СССР, XI изд., вып2, -М.: Наука, 1990 - 250 с.
- 17 Флора Казахстана - гл. ред. Н. В. Павлов; Академия наук Казахской ССР, Институт ботаники.-Алма-Ата: Издательство Академии наук Казахской ССР, 1958.
- 18 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2009. - Т.2.
- 19 Li Mingwan, Li Dan, Lu Mengfei, Mo Shuangfeng, Ding Shen, Chen Yuanyuan, Lai Yong, Zhang Dangquan, Liao Wenbo A new species of Cotoneaster (Rosaceae) from western Sichuan, China // PhytoKeys – 2023. - V. 236 – P. 39 – 52
- 20 Chang Kun-Cheng, Wang Chih-Chiang, Deng Shu-Lin, Kono Yoshiko, LU Fu-Yuan, Peng Ching-I Cotoneaster rosiflorus (rosaceae), a new species from Taiwan // Botanical Studies – 2011. – V. 52 № 2 – P. 211 - 218

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

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Information about the authors:

Rakhimova, Nargiz. PhD student, 3rd course, specialty 8D10102 "Pharmacy," Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Tel: +7 747 465 0915, Email: nargiz02@inbox.ru, ORCID: [0000-0003-4950-9951](https://orcid.org/0000-0003-4950-9951).

Sakipova, Zuriyadda. Doctor of Pharmacy, Professor, Dean of the School of Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Tel: +7 777 235 0202, Email: sakipovaz@kaznmu.kz, ORCID: [0000-0002-7024-1729](https://orcid.org/0000-0002-7024-1729).

Kizatova, Maigul. Doctor of Technical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical Technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Tel: +7 705 209 7299, Email: kizatova@mail.ru, ORCID: [0000-0002-6481-7410](https://orcid.org/0000-0002-6481-7410).

Ismailova, Madina. Assistant Professor, Department of Biostatistics and Fundamentals of Scientific Research, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Tel: +7 747 325 0836, Email: madina.ismailova.73@mail.ru, ORCID: [0000-0002-7394-0103](https://orcid.org/0000-0002-7394-0103).

Kurbanova, Natalia. Candidate of Biological Sciences, Senior Lecturer, Department of Biodiversity and Bioresources, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Tel: +7 705 723 1383.

Zhaparkulova, Karlygash. PhD, Head of the Department of Biotechnology and General Chemical Technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Tel: +7 701 798 3139, Email: zhaparkulovakarlygash@mail.ru, ORCID: [0000-0002-3776-2004](https://orcid.org/0000-0002-3776-2004).

Iman, Malika. Pupil, Haileybury Almaty School, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Tel: +7 701 082 3434, Email: 17imanm@haileyburyalmaty.kz, ORCID: [0009-0001-7625-8417](https://orcid.org/0009-0001-7625-8417).

Получена: 26.02.2024/Принята: 22.07.2024/Опубликована online: 29.10.2024
УДК 615.15:339.138
DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.74.43.035](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.74.43.035)

Н.Н. Душаканова, Ж.М. Арыстанов, К.Ш. Уразгалиев, Г.М. Жалбирова
НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Казахстан

МАРКЕТИНГ ПЕРСОНАЛА В СОВРЕМЕННОЙ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Резюме. В статье рассмотрены основные концепции, особенности, направления и функции маркетинга персонала в контексте современной аптечной организации. Цель работы заключается в определении задач и целей внедрения маркетинга персонала в фармацевтической сфере, что способствует повышению эффективности управления кадровым потенциалом. На основе изучения методологической основы маркетинговой деятельности в области персонала, авторами выявлены направления и функции маркетинга персонала в аптечной организации, исходя из особенностей системы управления фармацевтическим персоналом. Эффективное применение системы маркетинга персонала считается одним из основных факторов, обеспечения успешной деятельности аптечной организации, в соответствии с кадровой стратегией и требованиями современного фармацевтического рынка труда. В настоящее время маркетинг персонала представляет собой инновационный подход к процессу управления фармацевтическим персоналом и является комплексной функцией, которая охватывает различные направления работы с кадровым потенциалом в современной аптечной организации.

Ключевые слова: Маркетинговые методы, кадровая политика, маркетинг персонала, аптечная организация, фармацевтический рынок

Н.Н. Душаканова, Ж.М. Арыстанов, К.Ш. Уразгалиев, Г.М. Жалбирова
ҚеАК «Астана медицина университеті», Астана қ., Қазақстан

ЗАМАНУИ ДӘРІХАНА ҰЙЫМДАРЫНДАҒЫ ПЕРСОНАЛ МАРКЕТИНГІ

Түйін. Мақалада қазіргі заманғы дәріхана ұйымындағы персонал маркетингінің негізгі түсініктері, ерекшеліктері, бағыттары мен функциялары көрсетілген.

Бұл мақаланың мақсаты - қазіргі жағдайда дәріхана ұйымының қызметінде персонал маркетингін қолданудың мақсаты мен міндеттерін анықтау.

Персонал саласындағы маркетингтік қызметтің әдіснамалық негізін зерттеу негізінде авторлар фармацевтикалық персоналды басқару жүйесінің ерекшеліктеріне сүйене отырып, дәріхана ұйымындағы персонал маркетингінің бағыттары мен функцияларын анықтады.

Персоналдың маркетингтік жүйесін тиімді қолдану Кадрлық стратегияға және қазіргі фармацевтикалық еңбек нарығының талаптарына сәйкес дәріхана ұйымының табысты қызметін қамтамасыз етудің негізгі факторларының бірі болып саналады.

Қазіргі уақытта персонал маркетингі фармацевтикалық персоналды басқару процесіне инновациялық тәсіл және қазіргі заманғы дәріхана ұйымында кадрлық әлеуетпен жұмыс істеудің әртүрлі бағыттарын қамтитын кешенді функция болып табылады.

Түйінді сөздер: маркетингтік әдістер, кадрлық саясат, персонал маркетингі, әлеуетті қызметкер, дәріхана ұйымы, фармацевтикалық нарық

N.N. Dushakanova, Zh.M. Arystanov, K.Sh. Urazgaliev, G.M. Zhalbirova
Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan

PERSONNEL MARKETING IN A MODERN PHARMACY ORGANIZATION

Resume: This article examines the basic concepts, characteristics, directions, and functions of personnel marketing within the context of a modern pharmacy organization. The purpose of the study is to identify the objectives and goals of implementing personnel marketing in the pharmaceutical sector to enhance the efficiency of personnel management. Based on an analysis of the methodological foundations of personnel marketing activities, the authors have identified the directions and functions of personnel marketing within a pharmacy organization, taking into account the unique features of the pharmaceutical personnel management system. The effective application of personnel marketing is considered a key factor in ensuring the successful operation of a pharmacy organization, aligning with the organization's personnel strategy and the demands of the modern pharmaceutical labor market. Personnel marketing currently represents an innovative approach to managing pharmaceutical personnel and serves as a comprehensive function that covers various aspects of working with human resources in a modern pharmacy organization.

Keywords: Marketing methods, personnel policy, personnel marketing, pharmacy organization, pharmaceutical labor market.

Введение

Маркетинг персонала стал важным направлением в управлении кадровыми ресурсами современных аптечных организаций, где повышение конкурентоспособности требует более тщательного подхода к привлечению, обучению и удержанию квалифицированного персонала. **Целью данного исследования** является оценка влияния

маркетинга персонала на улучшение управленческих процессов в аптечной сфере, а также выявление направлений и функций маркетинга персонала, которые могут способствовать оптимизации кадровой политики в условиях меняющегося фармацевтического рынка

Методы

В исследовании использованы аналитический и эмпирический подходы для оценки эффективности маркетинга персонала в аптечных организациях. Анализ включал изучение внешних и внутренних факторов, влияющих на кадровый потенциал, и основывался на данных, полученных из интервью с экспертами фармацевтической отрасли. Проведено сравнение с зарубежными практиками, где концепция маркетинга персонала более широко распространена.

Маркетинг персонала — относительно новое направление в управлении, начавшее развиваться в международной практике в конце XX века. Однако в постсоветских странах, включая Казахстан, он распространяется медленно.

Основные цели маркетинга персонала заключаются в удовлетворении потребностей организации в кадрах требуемого количества и качества, а также в оптимальном покрытии спроса на рынке труда для реализации целей организации. В условиях динамичного фармацевтического рынка эффективное управление кадровым потенциалом невозможно без рационального использования человеческих ресурсов. Однако персонал, выполняя производственные функции, может демонстрировать как заинтересованность, так и сопротивление к инновациям, что требует особого подхода в управлении.

Работа с персоналом становится более эффективной, если учитывать баланс интересов организации и каждого сотрудника. Достичь такой сбалансированности помогает маркетинговый подход к управлению кадрами, позволяющий согласовывать конкурентные условия рынка, возможности организации и потребности работников.

Маркетинг персонала фокусируется на выявлении и удовлетворении потребностей в кадрах, являясь важным элементом кадровой политики [1]. Эта деятельность включает анализ внешних и внутренних факторов, которые определяют направления маркетинговой деятельности, а также разработку мероприятий для реализации кадрового плана.

Внешние факторы — это условия (ситуация на рынке труда, законодательные изменения, кадровая политика конкурентов), которые организация не может изменить, но должна учитывать для корректного планирования потребностей в фармацевтическом персонале. Внутренние факторы включают цели, стратегию, финансовые ресурсы и кадровый потенциал, находящиеся под контролем организации. Их учет способствует определению оптимальных направлений маркетинга персонала в управлении кадрами.

Таким образом, маркетинговая деятельность в управлении фармацевтическим персоналом представляет собой комплекс мероприятий по формированию и реализации кадровой стратегии, обеспечивая организацию необходимыми ресурсами для поддержания конкурентоспособности.

Основные этапы организации маркетинговой деятельности в области управления фармацевтическим персоналом схематично представлена ниже (схема 1).



Схема 1 - Схема организации маркетинговой деятельности в области управления фармацевтическим персоналом

С позиции комплексного подхода можно определить маркетинг персонала как комплексную функцию службы управления персоналом организаций, предполагающее изучение рынка труда, спроса, потребностей работодателей, планирование и прогнозирование ассортимента востребованных профессии, мероприятий по удовлетворению спроса на рабочую силу, выявление потенциальных потребностей работодателей в новых профессиях, формировании покупательских приоритетов в поиске персонала высокой квалификации, сотрудничество со службами занятости, образовательными учреждениями и другими источниками рабочей силы, формированием имиджа работодателя. Отсюда, усиливающаяся конкуренция вынуждает организации искать новые пути и способы повышения конкурентоспособности. Особое значение при этом, организации, фирмы и компании придают инновационным подходам в развитии персонала. Прежде всего, речь идет об использовании современных методов материального и морального вознаграждения персонала, формировании инновационной организационной культуры, что предполагает создание инновационного климата в коллективе [2].

Маркетинг персонала это одна из важных функций управления персоналом. Весь смысл маркетинга персонала сводится к следующему: каждый работник должен быть профессионалом своего дела, чтобы в любой момент, он мог покинуть коллектив организации и быть первым в любом конкурсе на новое рабочее место в новой организации. Поэтому компетенции в маркетинге персонала оказывают существенное влияние на развитие и успех любой организации. Понимание и применение этих компетенций позволяет эффективно привлекать, удерживать и развивать талантливых сотрудников, способствуя росту производительности и достижению стратегических целей [3].

В условиях динамично развивающейся и сложной среды фармацевтического рынка квалифицированный персонал является основным конкурентным преимуществом аптечной организации, повышающим ее рыночную конкурентоспособность. Поэтому эффективное управление кадровыми ресурсами в аптечной организации имеет большое значение.

Маркетинг персонала при реализации своих функций опирается на рыночное мышление, чем принципиально отличается от традиционных способов и концепций управления персоналом. При реализации маркетинга персонала используются три его основные функции: *информационная, коммуникационная и интеллектуальная* [4].

Информационная функция маркетинга персонала позволяет получать достоверную информацию о ситуации на рынке труда посредством изучения имиджа организации-работодателя, требований, которые предъявляются к должностям, исследования внутренней и внешней среды организации, сегментации и мониторинга рынка труда.

Коммуникационная функция маркетинга персонала направлена на осуществление мероприятий, которые выявляют источники и пути покрытия потребности организации в персонале.

Интеллектуальная функция маркетинга персонала состоит в совершенствовании интеллектуального потенциала персонала и повышении квалификационного уровня в условиях конкуренции на рынке труда.

Исходя из изложенного вытекает, что рост трудоотдачи персонала организации составляет основу концепции маркетинга персонала – процесса определения предварительной потребности организации в тех или иных специалистах и задействование всех имеющихся ресурсов для обеспечения требуемой нормы прибыли [5].

Основная задача по формированию маркетинга персонала в деятельности аптечной организации – вызвать интерес у действующих и потенциальных фармацевтических специалистов остаться в аптечной организации работать и вносить свой посильный вклад в ее конкурентное развитие.

Основной целью маркетинга персонала в аптечной организации в современных условиях является обеспечение аптечной организации кадровым потенциалом при одновременном максимальном использовании их профессиональных и интеллектуальных способностей в процессе выполнения возложенных на них обязанностей.

Основные направления деятельности маркетинга персонала в сфере обращения лекарственных средств заключаются в следующем:

- получение наиболее полной информации о ситуации на фармацевтическом рынке труда для максимально эффективного удовлетворения потребности аптечной организации в квалифицированном персонале;
- позиционирование аптечной организации на фармацевтическом рынке труда для полного удовлетворения потребности в персонале с оптимальными качественными и количественными характеристиками;
- развитие внутренних отношений среди фармацевтического персонала;
- определение требований аптечной организации - работодателя к действующим и потенциальным фармацевтическим специалистам;
- фиксирование требований действующих и потенциальных фармацевтических специалистов к аптечной организации - работодателю;
- разработка и совершенствование методов мотивации фармацевтических работников.

Реализацию указанных направлений маркетинга персонала в сфере обращения лекарственных средств в целом, и в деятельности аптечной организации в частности, можно осуществить путем проведения анализа и выявления факторов, оказывающих влияния на совершенствования требований к фармацевтическому персоналу, планирования их потребности и обеспеченности ими аптечных организаций и предприятия.

Исходя из вышеизложенного, учитывая значимости и перспективы использования маркетинга персонала в деятельности современной аптечной организации, нами предлагается введение в образовательную программу обучения по специальности «Фармация» элективной дисциплины «Основы маркетинга персонала».

Целью данной элективной дисциплины является формирование у студентов – будущих фармацевтов систем знаний в части теории и практик маркетинга персонала в современной аптечной организации, где будут отражены содержания учебных материалов по приобретению студентами – будущими бакалаврами фармации основных знаний, умений и навыков по маркетингу персонала.

При этом, мы опираемся на образовательную программу высшего профессионального образования по специальности «Фармация», которая дает возможность включить элективную дисциплину - «Основы маркетинга

персонала», позволяющая освоению знаний, умений и навыков по основам маркетинга персонала, необходимые будущим фармацевтам в процессе их предстоящей профессиональной деятельности.

Таким образом, введение элективной дисциплины - «Основы маркетинга персонала» в образовательную программу обучения по специальности «Фармация» позволит выпускникам-фармацевтам использовать инструментов маркетинга персонала для эффективной организации управления кадровыми ресурсами в аптечных организациях и предприятиях.

Результаты. Результаты исследования подтверждают, что маркетинг персонала является неотъемлемой частью успешной кадровой стратегии, обеспечивающей аптечные организации квалифицированными кадрами. Были выявлены ключевые направления маркетинга персонала, включающие информационную поддержку рынка труда, планирование потребности в персонале и оптимизацию процесса найма. Эффективное применение маркетинга персонала позволяет организации соответствовать требованиям современного фармацевтического рынка и повышать конкурентоспособность за счет удовлетворения потребностей как работодателей, так и работников.

Заключение

Маркетинг персонала в организациях является комплексной функцией, охватывающей различные направления работы с кадровым потенциалом и обеспечивающей устойчивое развитие в условиях динамичного фармацевтического рынка. Внедрение маркетинга персонала позволяет достигать стратегических целей, связанных с потребностью в квалифицированном персонале, и способствует созданию эффективной кадровой политики. Дальнейшие исследования в данной области могут сосредоточиться на разработке практических рекомендаций для улучшения системы маркетинга персонала в фармацевтических организациях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Котлер Ф. Основы маркетинга. Краткий курс / Ф. Котлер. - М.: Диалектика, 2019. - 496 с.
- 2 Таппасханова Е.О., Мустафаева З.А., Токмакова Р.А., Бисчекова Ф.Р. Маркетинг персонала: современный подход // Вестник Алтайской академии экономики и права. - 2020. - №8-1. - С.96-104.
- 3 Чумаченко Г. В. Оценка влияния имиджа компании с позиции привлекательности как фактор развития маркетинга персонала / Г. В. Чумаченко // Индустриальная экономика. - 2022. - № 4, том 4. - С. 397-401.
- 4 Прихач А.Ю. Функции и задачи современного маркетинга персонала: сборник трудов конференции. //Право, экономика и управление: актуальные вопросы: материалы Всеросс.науч.-практ.конф. с международным участием (Чебоксары, 21 июля 2020 г.). - Чебоксары: ИД «Среда», 2020. - С.85-88.
- 5 Петренко М.Ю. Маркетинг персонала как инструмент решения кадровых задач предприятия. // Молодой ученый. - 2022. - 30 (425). - С. 60 - 63.

REFERENCES

- 1 Kotler, F. fundamentals of marketing. Short course / F. Kotler. Moscow: Dialektika publ., 2019.- 496 p.
- 2 Tappaskhanova E.O., Mustafayeva Z.A., Tokmakova R.A., Bischekova F.R. Personnel marketing: a modern approach // Bulletin of the Altai Academy of Economics and Law. - 2020. - № 4, P. 96-104.
- 3 Chumachenko G. V. Assessing the influence of a company's image from the standpoint of attractiveness as a factor in the development of personnel marketing / G. V. Chumachenko // Industrial Economy. - 2022. - № 4, volume 4. - P. 397-401.
- 4 Prikhach A.Y. Functions and tasks of modern personnel marketing: collection of conference papers. //Law, economics and management: topical issues: materials of the All-Russian scientific and practical conference with international participation (Cheboksary, July 21, 2020). - 2020. - P. 85-88.
- 5 Petrenko M.Y. Personnel marketing as a tool for solving the personnel problems of an enterprise. // Young scientist. - 2022. - 30 (425). - P. 60 - 63.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

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

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

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

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

Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Душаканова Нургуль Нурлановна - Магистрант 2 года обучения, специальность 7М10104 – «Фармация»

НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Казахстан

Телефон: +7 777 315 36 04

Email: nurgul.dushakanova@mail.ru

ORCID: [0009-0007-6474-8666](https://orcid.org/0009-0007-6474-8666)

Арыстанов Жалгаскали Мергалиевич - Доктор фармацевтических наук, профессор

НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Казахстан

Телефон: +7 707 793 77 07

Email: tanagul@mail.ru

ORCID: [0000-0002-6187-4348](https://orcid.org/0000-0002-6187-4348)

Уразгалиев Кенжебек Шеркешбаевич - Доцент кафедры фармацевтических дисциплин

НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М.Оспанова», г. Актобе, Казахстан

Телефон: +7 705 730 54 67

Email: svet.tolga@mail.ru

ORCID: [0000-0002-7938-9447](https://orcid.org/0000-0002-7938-9447)

Жалбирова Гульден Мураткызы - Преподаватель кафедры фармацевтических дисциплин НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Казахстан

Телефон: +7 701 351 17 67

Email: zhalbirova.g@gmail.com

ORCID: [0000-0001-9851-8091](https://orcid.org/0000-0001-9851-8091)

Ф А Р М А К О П Е Я



ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА



ФАРМАЦИЯ
КАЗАХСТАНА