



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ**

лекарственных средств и медицинских изделий

ISSN 2310-6115

ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

#5 ОКТЯБРЬ 2021 Г.

**ҚАЗАҚСТАН ФАРМАЦИЯСЫ
PHARMACY OF KAZAKHSTAN**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ, ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ФАРМАЦИИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ**
лекарственных средств и медицинских изделий

ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

НАУЧНЫЙ И ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издание для работников органов управления здравоохранением, в том числе фармацией, врачей, провизоров, фармацевтов и широкого круга специалистов, работающих в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, сотрудников медицинских вузов и колледжей.

Журнал входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации результатов научной деятельности, индексируется в РИНЦ.

ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ:

- Законы и нормативные правовые документы, регламентирующие сферу обращения лекарственных средств и медицинских изделий.
- Актуальная информация о лицензировании, регистрации, сертификации и стандартизации лекарственных средств и медицинских изделий, оперативные материалы Минздрава РК и Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
- Анализ фармацевтического рынка республики и стран СНГ, тенденций и проблем его развития.
- Новости медицины и фармации, клинической фармакологии, поиск, исследования и эксперименты в области разработки и создания новых эффективных медицинских препаратов, в том числе отечественного производства.
- Мнение специалистов и экспертов о лекарственных препаратах, презентация фармацевтических и медицинских компаний и их продукции, а также широкое освещение практической деятельности аптечных организаций и медицинских центров.
- Материалы по истории медицины и фармации республики.
- Консультации специалистов по вопросам, касающимся фармации, регистрации и перерегистрации лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения.

ТАРИФЫ НА РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ:

Публикация научной статьи*
(объемом до 10 страниц) - **15 000 ТЕНГЕ**

Размещение рекламных
материалов на обложке - **70 349 ТЕНГЕ**

Размещение рекламных
материалов на внутренних страницах - **64 629 ТЕНГЕ**

Размещение рекламных
материалов в формате
социальной рекламы (коллаж) - **29 900 ТЕНГЕ**

Примечание: *за каждую страницу свыше 10 страниц,
доплата 1000 тенге за страницу



НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

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

Главный редактор

Академик НАН РК, профессор, д.м.н.
Кузденбаева Раиса Салмаганбетовна,
+ 7 701 999 91 08

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.

Редакционный совет

А.И. Гризодуб (Украина)
Д.В. Гринько (Беларусь)
А.З. Зурдинов (Кыргызстан)
Ш.С. Калиева (Казахстан)
И.Р. Кулмагамбетов (Казахстан)
В.Н. Локшин (Казахстан)
М.К. Мамедов (Азербайджан)
Т.С. Нургожин (Казахстан)
Д.А. Рождественский (Россия)
Д.А. Сычёв (Россия)
Елена Л. Хараб (США)

Редакционная коллегия

Н.Т. Алдиярова
А.Е. Гуляев
П.Н. Дерябин
М.И. Дурманова
Х.И. Итжанова
А.Т. Кабденова
Ж.А. Сатыбалдиева
З.Б. Сахипова
Е.Л. Степкина
А.У. Тулегенова

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

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

Контактные телефоны:

+7 (727) 273 11 45

Подписной индекс: 75888

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

ОРГАНИЗАЦИЯ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

А.Ж. КУБДЖАНОВА, А.Р. ШОПАБАЕВА, З.О. ЖАЛИМОВА. Анализ деятельности аптечных и фармацевтических производственных организаций западного региона Республики Казахстан в соответствии требованиями международного стандарта GPP и GMP.....	4
--	---

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

С.М. АБУОВ, А.А. ШАКАРАЛИЕВ, А.Ж. УКЕНОВ, Ж. АКИШЕВ, А. КАНАТ, А. КУРМАНГАЛИ, М. МУХАМЕДЖАН, А. ЮН. 3-D моделирование - будущее гепатобилиарной хирургии (обзор литературы).....	9
А.Е. TURSYN. Clinical case: steroid-resistant nephrotic syndrome.....	13
А.Д. МУКАНОВА, А.Д. МУКАНОВА, А.А. ЕРЕКЕШ, Б.Т. ДАУЫТ, Э.С. ХАН, Д.Д. ЧАЛАБАЕВА. D-димер – потенциальный биомаркер тяжести COVID-19.....	17
Ж.К. УТАРОВ, К.К. КУРАКБАЕВ. Роль дозировки дексаметазона при лечении COVID-19 и острого респираторного дистресс-синдрома (ордс): системный обзор.....	21
С.М. АБУОВ, Д.А. ӘБУОВА, Қ.Ә. ӘБШАКІРОВ, А.Ж. ЖАНДӘУЛЕТ, А.Б. ТІЛЕУОВ. Лапароскопиялық холецистэктомия кезіндегі антибиотиктермен алдын алудың тиімділігі.....	26

СОДЕРЖАНИЕ

Р.С. КУЗДЕНБАЕВА, А.К. ДУРМАНОВА, Ж.Е. КУАНШАЛИЕВА. Опыт применения нефропротективной терапии у пациентов с нефролитиазом.....	30
В.С. ШНАУКШТА, М.У. ДУЙСЕНОВА, А.М. ЕЛЬЖАСОВА. Разработка и валидация методики количественного определения осельтамивира карбоксилат в плазме крови методом ВЭЖХ-МС.....	35
Л.В. ФЕДИНА, Ш. П. АБДУЛЛАЕВ, К.Б. МИРЗАЕВ, И.Н. СЫЧЕВ, П.О. БОЧКОВ, Д.А. СЫЧЕВ. Значение фармакогенетического тестирования для прогнозирования индивидуальных особенностей фармакокинетики и развития кровотечений при применении прямых оральных антикоагулянтов.....	42
Л. И. НУРГАЛИЕВА, Д.М. КУАТБЕКОВА. Применение растительного препарата Эвика в лечении предменструального синдрома.....	50
А.К.САДАНОВ, В.Э.БЕРЕЗИН, И.Р.КУЛМАГАМБЕТОВ, Л.П.ТРЕНОЖНИКОВА, А.С.БАЛГИМБАЕВА. Новый оригинальный лекарственный препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%».....	55

УДК 615.7:543

DOI 10.53511/pharmkaz.2021.58.76.001

А.Ж. КУБДЖАНОВА¹, А.Р. ШОПАБАЕВА¹, З.О. ЖАЛИМОВА²¹Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан²Западно-Казахстанский медицинский университет имени М. Оспанова, Актобе, Казахстан

АНАЛИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АПТЕЧНЫХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ ЗАПАДНОГО РЕГИОНА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН В СООТВЕТСТВИИ ТРЕБОВАНИЯМИ МЕЖДУНАРОДНОГО СТАНДАРТА GPP И GMP

Резюме: В статье рассмотрено современное состояние деятельности аптечных и фармацевтических производственных организаций Западного региона Республики Казахстан в соответствии требованиями международного стандарта GPP и GMP. Приведены результаты социологического опроса аптек по переходу международному стандарту GPP в городе Актобе.

Ключевые слова: производства, аптечные организации, завод, международный стандарт GMP, GPP, западный регион РК, импортозамещения.

А.Ж. Кубджанова¹, А.Р. Шопабаета¹, З.О. Жалимова²¹ С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан² М. Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

GPP ЖӘНЕ GMP ХАЛЫҚАРАЛЫҚ СТАНДАРТЫНЫҢ ТАЛАПТАРЫНА СӘЙКЕС ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ БАТЫС ӨңІРІНДЕГІ ДӘРІХАНАЛЫҚ ЖӘНЕ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ Өндірістік ҰЙЫМДАРДЫҢ Қызметін талдау

Түйін: мақалада GPP және GMP халықаралық стандартының талаптарына сәйкес Қазақстан Республикасының батыс өңіріндегі дәріхана және фармацевтикалық өндірістік ұйымдар қызметінің қазіргі жай-күйі қаралды. Ақтөбе қаласында халықаралық GPP стандартына көшу бойынша дәріханалардың әлеуметтік сауалнамасының нәтижелері келтірілген.

Түйінді сөздер: өндіріс, дәріхана ұйымдары, зауыт, GMP, GPP халықаралық стандарты, ҚР батыс өңірі, импортты алмастыру.

A.Zh. Kubdzhanova¹, A.R. Shopabaeva¹, Z.O. Zhalimova²¹ Asfendiyarov Kazakh national medical university, Almaty, Kazakhstan² Ospanov West Kazakhstan medical university, Aktobe, Kazakhstan

ANALYSIS OF THE ACTIVITIES OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL MANUFACTURING ORGANIZATIONS IN THE WESTERN REGION OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN IN ACCORDANCE WITH THE REQUIREMENTS OF THE INTERNATIONAL STANDARD GPP AND GMP

Resume: The article considers the current state of activity of pharmacy and pharmaceutical manufacturing organizations in the Western region of the Republic of Kazakhstan in accordance with the requirements of the international standard GPP and GMP. The results of a sociological survey of pharmacies on the transition to the international GPP standard in the city of Aktobe are presented.

Keywords: manufacturing, pharmacy organizations, plant, international GMP standard, GPP, Western region of the Republic of Kazakhstan, import substitution.

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтический рынок представляет собой важный сектор экономики любой страны и является критерием ее экономического и социального развития, уровня благосостояния населения. Развитие собственного фармацев-

тического производственного сектора — сложный, трудоемкий, дорогостоящий и в то же время необходимый для обеспечения здоровья и благополучия казахстанцев процесс. Чтобы достичь оптимального уровня отечественного обеспечения лекарствами, отечествен-

ные производители должны нарастить производственные мощности и заручиться поддержкой и доверием населения. Сегодня многие фармпредприятия не имеют достаточных средств для инвестиций в производство и подобный маркетинг, поэтому не выдерживают конкуренции с крупными зарубежными фирмами. Государственная поддержка и широкое внедрение стандартов GMP должно обеспечить нормальную работу отечественных фармпредприятий, а в конечном итоге обеспечить население Казахстана безопасной, качественной и доступной лекарственной продукцией.

В соответствии с Кодексом Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК "О здоровье народа и системе здравоохранения", фармацевтической инспекции подлежат аптеки на соответствие требованиям надлежащей аптечной практики (GPP), аптечные склады – на соответствие требованиям надлежащей дистрибьюторской практики (GDP), организации по производству лекарственных средств – на соответствие требованиям надлежащей производственной практики (GMP) и т.д. [1]

Для организаций по производству лекарственных средств, аптечных складов требование соответствия стандартам GMP и GDP стала обязательным с 1 января 2021 года, а для аптек требование соответствия стандарту GPP - с 1 января 2023 года.

Согласно Кодексу, субъекты в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий, в том числе аптеки с правом изготовления лекарственных препаратов, имеющие сертификат о соответствии объекта требованиям надлежащих фармацевтических практик, имеют преимущественное право на заключение договоров в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и (или) в системе обязательного социального медицинского страхования.

В соответствии с программой "Комплексного плана развития фармацевтической и медицинской промышленности" на 2020-2025 годы Казахстан к 2025 году планирует довести свое производство до 50% в натуральном выражении и запустить более 30 новых крупных фармацевтических производств на 77,8 млрд тенге. Это обусловлено соответственно увеличением объемов производства лекарственных средств в 2,5 раза, экспорта в 3 раза, подготовкой более 2 тыс. высококвалифицированных специалистов и созданием для них постоянных рабочих мест. [2]

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящей работы является анализ деятельности аптечных и фармацевтических производственных организаций города Актюбе на соответствие требованиям международного стандарта GPP и GMP за 2020-2021 год

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При подготовке настоящего исследования применялись социологические методы анализа, а также методы срав-

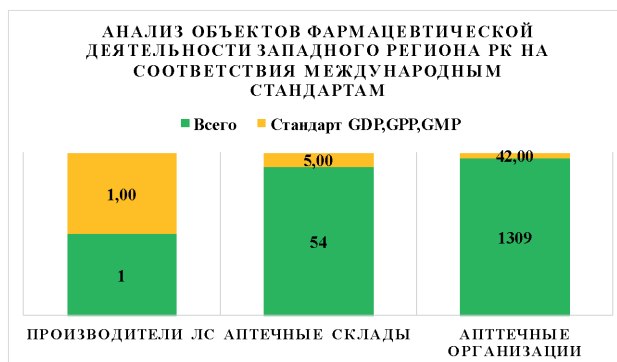


Рисунок 1 - Сведения об объектах фармацевтических производственных организаций Западного региона РК



Рисунок 2 - Анализ перехода аптечных организации на стандарт GPP в Западном регионе РК



Рисунок 3 - Зависимость осведомленности о стандарта GPP в государственном и частном секторе



Рисунок 4 - Зависимость стадии перехода на стандарт GPP в государственном и частном секторе

нения, математические, статистические методы, описательный метод и др.

Основными материалами в исследовании, являются данные по нормативной документации, регулирующие оценку безопасности лекарственных средств по надлежащей аптечной практике и надлежащей производственной практике.

Объектами исследования являются Западный регион РК. Были проанализированы статистические данные об объектах фармацевтической организации РК и Западного региона РК на 2020-2021 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По статистическим данным в Республике Казахстан насчитывается 85 фармацевтических производителей, большинство предприятий расположены в г. Алматы, а также в Алматинской и Южно-Казахстанской областях. В том числе производственных предприятий Западного Казахстана составляет всего 9,4%. [3].

Всего в РК с 2016 г по 2021 г насчитывается более 29 объектов фармацевтических производственных организаций которые на данный момент функционируют согласно требованиям GMP.

Всего в Западном регионе РК на 2020 г функционирует 54 аптечных складов из них только 5 объектов соответствует стандарту GDP, 1309 аптечных организаций, который 42 из них соответствует требованию GPP. (рисунок 1).

В настоящее время в Западных регионах РК функционирует единственная фармацевтическая производственная предприятия «ТК-Фарм Актобе» который производит лекарственных средств в соответствии требованиями международного стандарта GMP. [4]. Завод производит более 25 наименований лекарственных препаратов в жидких и твердых лекарственных формах. В 2016 г предприятие получила первый сертификат GMP на участок жидких лекарственных форм, а в 2019 г. цех твердых лекарственных форм также подтвердило на соответствие международному стандарту GMP.

Также в г.Актобе есть крупный производитель медицинских оборудования АО «Актюбрентген» который обеспечивает население Республики Казахстан и стран СНГ рентгенодиагностическими, флюорографическими оборудованием, палатными аппаратами, маммографами и мобильными комплексами в соответствии с требованиями международных стандартов ГОСТ ISO 9001, ISO 13485.

Всего в Актюбинской области 4 объекта фармацевтического производства, из них 2 производителя выпускающие ИМН и 1 производитель МТ.

А в Атырауской области функционирует завод по производству одноразовых шприцев ТОО «BRANDO». На сегодняшний день завод ТОО «BRANDO» является одним из крупных предприятий данного профиля, который вошел в республиканскую карту индустриализации Республики Казахстан и в рамках реализации Государственной программы форсированного индустриально-ин-

КАКИЕ ТРУДНОСТИ ИСПЫТЫВАЕТ ВАША АПТЕЧНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПРИ ПЕРЕХОДЕ НА СТАНДАРТ GPP?



Рисунок 5 - Зависимость от причин продолжительного перехода на международный стандарт GPP в разных секторах аптечных организации Западного РК

КАКИЕ ИЗ СОП НУЖНО ОПИСАТЬ В ВАШЕЙ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ?



Рисунок 6 - Зависимость СОП которые нужно описать в государственном и частном секторе аптечных организациях Западного региона РК

новационного развития предприятие является проектом республиканского значения. Заводом выпускается весь спектр используемых шприцев 2 мл, 3 мл, 5 мл, 10 мл и 20 мл. Разработаны и внедрены системы ISO 9001:2009 и ISO 13485:2003.

В Западно-Казахстанской области функционирует 1 производитель выпускающий ИМН и 2 производителя МТ.

По состоянию на конец 1 квартала 2021 г выдано 420 сертификатов GPP, 44-GDP, 8-GMP. Анализ показывает, что к 2021 году ситуация изменилась и лидирующие позиции заняли города Алматы, Шымкент и Караганда, а западный регион Казахстан принадлежит к городам отсрочившим сроки внедрения.

Информационный анализ данных держателей сертификатов надлежащей аптечной практике по республике показал на 2021 году из 420 держателей сертификатов международного стандарта GPP в республике на долю Западно-Казахстанского региона приходится 12%. Анализ держателей удостоверения на соответствии стандарту GPP на 2020 г показал, что 42 аптечных организации практикуют данный международный стандарт (рисунок 2).

Социологический опрос проводился с целью выявления основных причин и рычагов, которые тормозят аптечные

организации при переходе на международный стандарт, характерных для Западного региона РК.

В результате экспертизы и анализа результатов проделанной работы в рамках внедрения надлежащей аптечной практики было опрошено около 100 фармацевтов и руководителей аптечных организаций. Опрос проводился среди фармацевтов и заведующих аптечных организаций в государственном и коммерческом секторах. В исследовании участвовали фармацевты со стажем работы от 6 месяцев до 35 лет.

Был проведен качественный анализ данных государственного и коммерческого секторов в рамках перехода на международный стандарт GPP.

Далее сравнивалась значимость между государственным и частным сектором в зависимости от стадий перехода на международный стандарт фармацевтической практики, $p=0,171>0.05$, тем самым данные являются статистически незначимыми (Рисунок 4).

Также наблюдалась зависимость между аспектами перехода на международный стандарт GPP в государственном и коммерческом секторе, так как $p=0,022<0.05$, значит данные статистически значимы. Согласно результатам в зависимости от того в каком секторе находится аптечная организация зависит трудности, которые испытывает при переходе на международный стандарт GPP (рисунок 5).

При определении зависимости от секторов. на вопрос «Какие стандартные операционные процедуры (далее СОП) необходимо описать в вашей аптечной организации?» мы выявили, что данные статистики не значимы, следовательно $p=0,856>0.05$ (рисунок 6).

Таким образом, при сравнении качественных данных, который проводился с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона, не было выявлена зависимость между государственным и частным сектором аптечных ор-

ганизации.[6]. Как и предполагалось в вне зависимости от сектора, субъекты лекарственного обращения одинаково осведомлены об основных положениях надлежащей фармацевтической практики в Западном регионе РК, так как значение $p=0,839>0.05$, тем самым данные являются статистически незначимыми.

ВЫВОДЫ. Таким образом, исследования данных держателей сертификатов надлежащей фармацевтической практике по РК показал, что в 2020 году из 350 держателей сертификатов международного стандарта GPP в республике на долю Западно-Казахстанского региона РК приходится 12%.

Так по состоянию на конец 1 квартала за 2021 г в РК выдано 420 сертификатов GPP, 44-GDP, 8-GMP.

Несмотря на то, что дата переноса обязательного соответствия GPP до 2023 года пока еще обсуждается, в Министерстве здравоохранения РК разрабатывается Дорожная карта перехода аптек на стандарты GPP, продумываются инструменты мотивации аптек, увеличивается штат инспектората. Не следует забывать, что в ближайшее десятилетие начнет полноценно функционировать единый фармацевтический рынок стран ЕАЭС и соблюдение всех стандартов GxP станет обязательным. Также для развития фармацевтической и медицинской промышленности Западного региона Республики Казахстан необходимо обеспечить выработку новых оптимальных методов управления этим процессом и государственную поддержку. Также внедрение в производство новых для республики лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения из собственного сырья всех видов. При этом основной упор делать на те виды продукции, внедрение которых в производство не потребует больших затрат времени и средств и уже в ближайшем будущем позволит полностью снять потребность в их импорте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Кодекс РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 07.07.2020 г. №360-VI
- 2 Распоряжение Республики Казахстан от 6 октября 2020 года № 132-р «Об утверждении Комплексного плана по развитию фармацевтической и медицинской промышленности на 2020-2025 годы»
- 3 Статистический сборник «Здоровье населения республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения 2019 году» [Электронный ресурс]. - 2019 год. - URL: <https://pharm.reviews/literatura/item/5341-statisticheskij-sbornik-2019>
- 4 Приказ Министра здравоохранения РК от 4 февраля 2021 года № КР ДСМ-15 «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик»;
- 5 Постановление Правительства Республики Казахстан от 26 декабря 2019 года № 982 «Об утверждении Государственной программы развития Республики Казахстан на 2020 - 2025 годы».
- 6 Агисева Д.К., Зотова С.А., Матвеева Т.А., Светличная В.Б. Математическая статистика: учебное пособие // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 2 – С. 122-123.

REFERENCES

- 1 Kodeks RK «O zdorov'e naroda i sisteme zdavoohranenija» ot 07.07.2020 g. №360-VI
- 2 Rasporjazhenie Respubliki Kazahstan ot 6 oktjabrja 2020 goda № 132-r «Ob utverzhdanii Kompleksnogo plana po razvitiju farmacevticheskoi i medicinskoj promyshlennosti na 2020-2025 gody»
- 3 Statisticheskij sbornik «Zdorov'e naselenija respubliki Kazahstan i dejatel'nost' organizacij zdavoohranenija 2019 godu» [Elektronnyj resurs]. - 2019 god. - URL: <https://pharm.reviews/literatura/item/5341-statisticheskij-sbornik-2019>
- 4 Prikaz Ministra zdavoohranenija RK ot 4 fevralja 2021 goda № KR DSM-15 «Ob utverzhdanii nadležashhih farmacevticheskikh praktik»;
- 5 Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazahstan ot 26 dekabrja 2019 goda № 982 «Ob utverzhdanii Gosudarstvennoj programmy razvitija zdavoohranenija Respubliki Kazahstan na 2020 - 2025 gody».
- 6 Agisheva D.K., Zotova S.A., Matveeva T.A., Svetlichnaja V.B. Matematicheskaja statistika: uchebnoe posobie // Uspehi sovremennogo estestvoznaniya. – 2010. – № 2 – S. 122-123.

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.

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

Кубджанова Айнура Жалгасбаевна - Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Магистрант 2 курса факультета фармации, kubjanova97@mail.ru, 87029045154



УДК: 616.366-002.1-089:004.94
DOI 10.53511/pharmkaz.2021.75.40.002

С.М. АБУОВ, А.А. ШАКАРАЛИЕВ, А.Ж. УКЕНОВ, Ж. АКИШЕВ, А. КАНАТ, А. КУРМАНГАЛИ, М. МУХАМЕДЖАН, А. ЮН
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, кафедра хирургических болезней,
Алматы, Казахстан

3-D МОДЕЛИРОВАНИЕ - БУДУЩЕЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ХИРУРГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме: 3D-печать в хирургии печени является новым многообещающим инструментом хирургического планирования. В обзоре приведены шесть исследований, непосредственно связанных с 3D-визуализацией печени. Однако стоимость 3-D визуализации и время являются основными ограничивающими факторами при создании надежной модели. Со временем эта техника осуществима и применима к резекции печени и может помочь в предоперационном планировании резекции печени.
Ключевые слова: 3D печать; 3D-принтер; интраоперационное ультразвуковое исследование; гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК).

С.М. Абуов, А.А. Шакаралиев, А.Ж. Укенов, Ж. Акишев,
А. Канат, А. Курмангали, М. Мухамеджан, А. Юн
С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина
университеті, хирургиялық аурулар кафедрасы,
Алматы, Қазақстан

3-D МОДЕЛДЕУ ГЕПАТОБИЛИАРЛЫҚ ХИ- РУРГИЯНЫҢ БОЛАШАҒЫ ӘДЕБИ ШОЛУ

Түйін: Бауыр хирургиясында 3D басып шығару - бұл хирургиялық жоспарлаудың перспективалы жаңа құралы. Шолу кезінде бауырдың 3D бейнеленуіне тікелей қатысты алты зерттеу көрсетілген. Алайда, 3D көрсету құны мен уақыты сенімді модель құрудың негізгі шектеуші факторлары болып табылады. Уақыт өте келе, бұл әдіс бауыр резекциясына қолдануға болады және операцияға дейінгі бауырды резекциялауды жоспарлауға көмектеседі.
Түйінді сөздер: 3D баспа; 3D-принтер; интраоперациялық ультрадыбыстық зерттеу; гепатоцеллюлярлы карцинома (ГЦК).

ВВЕДЕНИЕ

Трехмерная (3D) печать стала популярной в медицине с 1980-х годов. Поскольку 3D-принтеры стали более доступными, реальная сила этого метода в его способности создавать анатомические модели, основанные на уникальных характеристиках отдельных пациентов [1, 661–666]. Отчеты о примерах использования 3D-моделирования опубликованы в таких разнообразных областях, как ортопедия, нейрохирургия, челюстно-лицевая хирургия, пластическая и реконструктивная хирургия. Однако эта технология очень медленно применялась в общей хирургии [2, 200-204].
3D-моделирование может быть большим преимуществом в хирургии печени. Функциональная анатомия пе-

S.M. Abuov, A.A. Shakaraliyev, A.G. Ukenov, Zh. Akishev,
A. Kanat, A. Kurmangali, M. Mukhamedzhan, A. Yun
Asfendiyarov Kazakh national medical university,
Department of Surgical Diseases,
Almaty, Kazakhstan

3-D MODELING - THE FUTURE OF HEPATOBILIARY SURGERY (LITERATURE REVIEW)

Resume: 3D printing in liver surgery is a promising new surgical planning tool. The review lists six studies directly related to 3D liver imaging. However, 3-D rendering cost and time are the main limiting factors in creating a robust model. Over time, this technique is feasible and applicable to liver resection and may aid in preoperative liver resection planning.

Key words: 3D printing; 3D printer; intraoperative ultrasound examination; hepatocellular carcinoma (HCC).

чени разделена на 8 сегментов, известных как сегменты Куино, обозначенных от I до VIII и частично определяемых ходом печеночной и воротной вены [3, 59-67]. В настоящее время идентификация этих структур и очертание сегментов печени основываются на предоперационной визуализации и интраоперационном ультразвуковом исследовании. Резекция различных сегментов в основном выполняется при злокачественных новообразованиях (метастатические и первичные поражения), хотя различные доброкачественные заболевания также можно лечить хирургическим путем.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенной первичной опухолью печени с распространенностью у взрослых 4,9 на 100 000, что

делает ее 5-й по частоте злокачественной опухолью желудочно-кишечного тракта у взрослых [4, 4, 69]. ГЦК чаще всего проявляется у пациентов с циррозом, у которых снижен физиологический резерв, чтобы выдерживать серьезную резекцию печени. Это делает предоперационное планирование критически важным для минимизации удаления объема печени и предотвращения послеоперационной печеночной недостаточности. Чаще резекция печени выполняется при колоректальных метастазах в печени, которые имеют кумулятивный риск 16% отдаленных метастазов, распространяющихся от первичной опухоли в течение 5 лет [5, 815-822]. У соответствующих пациентов может быть осуществима повторная гепатэктомия после рецидива, и для этой популяции предоперационное планирование и сохранение венозных структур печени имеют еще большее клиническое значение. Это также верно для трансплантации печени от живого донора, где венозный приток и отток в печень реципиента и донорского компонента должен поддерживаться и, следовательно, характеризоваться с уверенностью как до, так и во время операции. В настоящее время предоперационная визуализация с помощью КТ или МРТ с контрастированием остается наиболее важным инструментом планирования операции. Трехмерная компьютерная томография была разработана для предоперационного планирования, однако интерпретация на 2D-экране компьютера по своей сути ограничена. Yoo PSEC и Kulkarni S. считают, что 3D-модель обеспечит тактильную обратную связь с пользователем и облегчит пространственное распознавание важных структур [6, 47].

МЕТОДЫ

Утверждение PRISMA использовалось для руководства систематическим обзором литературы. Контрольный список доступен и прилагается [7, 336-341]. Поиск в базах данных Ovid Medline (2006 г - настоящее время) и pubmed (2006 г - настоящее время) проводился с использованием следующих терминов и ключевых слов по отдельности или в сочетании: 3D-печать, печень, верхний отдел желудочно-кишечного тракта, общая хирургия. Критерии включения в исследования: опубликовано на английском языке с переводом на русский, имеет полный текст о взрослых, о хирургии печени и опубликовано в период с 2006 по 2020 гг. В конечном итоге было обнаружено, что шесть исследований напрямую связаны с хирургией печени и 3D-печатью, что удовлетворяет критериям включения. Дата последнего поиска была 2020 г. Данные были извлечены на основе Кокрановской эффективной практики и организации ухода, формы для сбора данных. Основная информация, которая была извлечена, касалась того, какой тип модели печени был создан, какой тип 3D-моделирования использовался и как это повлияло на периоперационный исход. Чтобы оценить риск предвзятости, было изучено вариабельность результатов исследований, а также проанализировали, было ли какое-либо возможное внешнее финансирование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Зейн показал, что можно напечатать на 3D-принтере точную модель всей печени [8, 1304-1310]. Он обнаружил, что их модельная сосудистая структура имела точность до $\pm 1,3$ мм, а вся печень - ± 4 мм по сравнению с реальной печенью пациента. В своей статье Игами и соавт. описали небольшие опухоли печени, которые нельзя было обнаружить с помощью обычного интраоперационного ультразвука, и их можно было локализовать с помощью 3D-печатной модели. После химиотерапии и связанного с этим уменьшения опухоли печени обнаружение опухоли с помощью интраоперационного ультразвука затруднено. Таким образом, 3D-модель перед химиотерапией может направить хирургов к краям этих небольших опухолей печени.

Куинтини обсуждал возможность использования 3D-принтера для предотвращения осложнений при 3D-трансплантации от живого донора, таких как «синдром большого размера» [9, 35-42]. Они также обсудили возможность использования 3D-принтеров в гепатобилиарной анатомии в качестве образовательного инструмента, где 3D-модели будут обеспечивать визуальную стимуляцию и тактильную обратную связь во время предоперационного планирования. В работе Нан Сянь обсуждались преимущества 3D-печати при вариабельной анатомии воротной вены. Имея 3D-модель, они обнаружили врожденное отсутствие сегмента IV воротной вены, который находился рядом с опухолью [10, 8]. Это привело к решению выполнить гепатэктомию с узким краем, чтобы избежать некроза сегмента IV, и привело к хорошему послеоперационному исходу. Исследование Уотсона показало, что можно воспроизвести сосудистую сеть печени, используя недорогой подход [11, 14-17]. В обзорной статье Икегами подчеркнул применение 3D-печати в медицине и множество потенциальных преимуществ 3D-печати при резекциях печени. Основное внимание в этой статье было уделено преимуществам преодоления «синдрома большого размера» при трансплантации печени от живого донора. Поскольку это все еще относительно новая область исследований, возможна систематическая ошибка наблюдений. Исследователи уверены, что эта конкретная технология может стать прорывом, и в тоже время можно переоценить преимущества, которые она может дать [12, 697-698].

3D-моделирование невозможно использовать без программного обеспечения для визуализации. Как уже упоминалось ранее, обычные программные инструменты были разработаны в основном для радиологических приложений и не работают во всех системах эксплуатации. Чтобы решить эту проблему, была разработана несколько программных инструментов на основе архитектуры FW4SPL.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, для радиологов было разработано первое программное обеспечение для визуализации изображений VR-Render, работающее под Windows, Linux и MacOS. Оно позволяет визуализировать изображения в

различных форматах, таких как DICOM, InrImage, Jpeg, Vtk и FwXML в 2D (фронтальный, сагиттальный и осевой вид) или в 3D-срезах благодаря прямому объемному рендерингу (визуализация). Как и все системы объемного рендеринга, доступные на рабочих станциях в отделениях медицинской визуализации, ему требуется функция передачи для установки параметров трехмерного изображения. Для КТ изображений было интегрировано несколько функций автоматического рендеринга, чтобы упростить использование программного обеспечения. Это позволяет визуализировать медицинское изображение в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскости (вид многоплоскостной визуализации или MRP) в 3D в наложении на 3D-моделирование пациента [13, 1-6].

На основе той же архитектуры FW4SPL была разработана новая оптимизированная версия VR-Render, предназначенная для хирургов, более простую в использовании благодаря оптимизированному удобному интерфейсу. VR-Render WeBSurg Limited Edition находится в свободном доступе на WeBSurg с января 2010 года, его загрузили и использовали более 8000 пользователей. Этот образовательный веб-сайт предлагает, кроме того, ряд анонимных клинических случаев, включая их оперативные видео. Это позволяет эффективно изучить его использование на конкретных клинических случаях. На основе VR-Render WLE была также разработана программное обеспечение для хирургического планирования виртуальной резекции печени или любого другого органа. По сравнению с предыдущим программным обеспечением для трехмерного виртуального хирургического планирования (3D VSP), разработанным в 2002 году (36), VR-Planning включает все функции VR-Render WLE (средство просмотра 2D DICOM и прямой объемный рендеринг). Это также дает возможность вырезать несколько областей печени, тогда как 3D VSP позволяет вырезать только два компонента. Таким образом, возможна мультисегментэктомия. Второе важное улучшение - это автоматическое вычисление процента оставшейся печени после резекции (FLR, Future Liver Remain), тогда как 3D VSP предоставил только объем [14, 81-82]. 3D-печать в хирургии печени - новый многообещающий инструмент хирургического планирования. В обзоре было выявлено шесть исследований, непосредственно связанных с 3D-визуализацией печени. В этих исследованиях стоимость и время были основными ограничивающими факторами при создании надежной модели. Показали, что эта техника выполнима, и с повышением точности модели могут помочь в предоперационном планировании резекции печени. Это не только помогает оперирующему хирургу, но и помогает всему персоналу, работающему в операционной.

Резекция печени - сложная операция из-за сложной при-

роды печеночной и венозной анатомии в печени. Перед операцией у всех пациентов проводится компьютерная томография и/или МРТ, чтобы документировать распределение опухоли, оценить будущий объем остатка печени и определить взаимоотношения между опухолью и сосудом, чтобы предвидеть анатомию сосудов во время операции [15, 13-21]. Ранним шагом в большинстве резекций печени является идентификация важных сосудистых структур и опухолевых отложений с помощью интраоперационного ультразвука. Благодаря тактильным моделям, напечатанным на 3D-принтере, хирург получает дополнительную помощь для более точной визуализации отдельных участков печени. 3D-модель также может облегчить взаимодействие между пациентами и врачами; оперативную анатомию можно было бы легче объяснить с помощью модели, что облегчило процесс получения согласия.

Исследование в основном продемонстрировало, что возможно создание относительно недорогой, но точной 3D-модели. Модель также была хорошо принята медицинским персоналом и пациентами. Таким образом, это будет хорошей возможностью для дальнейшего изучения этого вопроса в будущих исследованиях, чтобы увидеть преимущества обучения пациентов и рабочих мест с помощью 3D-печатных моделей. В других настоящих обзорах в основном обсуждаются преимущества для хирурга в периоперационном периоде. Также Кёлю, Солеру и Мареско [16, 17-24] удалось значительно снизить стоимость по сравнению с другими исследованиями. 3D-принтер, использованный учреждением в исследовании, почти в 30 раз дешевле по сравнению с 3D-принтерами, используемыми в других исследованиях. Однако ограничение текущей модели включает отсутствие капсулы печени, что может спутать анатомическую ориентацию модели и аспект, который можно улучшить. Еще одно ограничение исследования заключается в том, что удалось создать 3D-модель только для одного пациента. В будущем планируется расширить объем этого исследования за счет увеличения количества пациентов, использующих эту форму технологии, а также вовлечения других хирургических специальностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 3D-печать в хирургии печени является новым многообещающим инструментом хирургического планирования. В обзоре было выявлено шесть исследований, непосредственно связанных с 3D-визуализацией печени. Однако в этих исследованиях стоимость и время были основными ограничивающими факторами при создании надежной модели. Показано, что эта техника осуществима и применима к резекции печени в принципе, а с улучшением точности моделирования может помочь предоперационное планирование резекции печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Козн А., Лавив А., Берман П., Нашеф Р., Абу-Таир Дж. Реконструкция нижней челюсти с использованием технологии стереолитографической трехмерной печати. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* Эндод. 2009; 108 : 661-666.
- 2 Висмут Х. Хирургическая анатомия и анатомическая хирургия печени. *World J Surg* 1982; 6 : 3-9
- 3 Куино С. Анатомия печени: порталная (и надпеченочная) или сегментация желчных протоков. *Dig Surg* 1999; 16 : 59-67

- 4 Джемал А., Брей Ф., Центр ММ Глобальная статистика рака. CA Cancer J. Clin. 2011; 61 : 69.
- 5 Файвер Дж., Манфредо С., Бувье АМ Эпидемиология метастазов колоректального рака в печень. Бык. l'Academie Natl. Med. 2003; 187 : 815–822. обсуждение 22–3.
- 6 Yoo PSEC, Kulkarni S. Анатомические аспекты хирургической резекции гепатоцеллюлярной карциномы. J. Clin. Гастроэнтерол. 2013; 47
- 7 Мохер Д., Либерати А., Тецлафф Дж., Альтман Д. Г. Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов: заявление ПРИЗМА. Int. J. Surg. 2020; 8 : 336–341.
- 8 Зейн Н.Н., Ханунех И.А., Бишоп П.Д. Трехмерный отпечаток печени для предоперационного планирования трансплантации печени от живого донора. Пересадка печени. Выкл. Publ. Am. Доц. Study Liver Dis. Int. Пересадка печени. Soc. 2013; 19 : 1304–1310.
- 9 Криштиану Кинтини Ф.А., Хашимото Кодзи, Зейн Низар, Миллер Чарльз. Современное состояние и будущие разработки в области хирургического планирования LDLT. Curr. Транспл. Отчет 2014: 35–42.
- 10 Нань Сянь К.Ф., Фань Инфан, Ян Цзянь, Цзэн Нин, Лю Цзюнь, Чжу Вэнь. Применение трехмерной печати печени при гепатэктомии при сложной массивной гепатоканцероме с редкими вариациями воротной вены: предварительный опыт. Int. J. Clin. Exp.Med. 2015: 8
- 11 Уотсон Р.А. Недорогое хирургическое применение аддитивного производства. J. Surg. Educ. 2014; 71 : 14–17.
- 12 Икегами Т., Маэхара Ю. Трансплантация: 3D-печать печени при трансплантации печени от живого донора. Nat. Преподобный Гастроэнтерол. Гепатол. 2013; 10 : 697–698.
- 13 Heimann T, Meinzer HP, Wolf I. Статистическая деформируемая модель для сегментации объемов КТ печени. В Proc MICCAI Workshop on 3D Segmentation in the Clinic: a Grand Challenge 2007: 1-6.
- 14 Руско Л., Бекеш Г., Фидрих М. Автоматическая сегментация печени по много- и однофазным КТ-изображениям с контрастным усилением. Med Image Anal 2009; 13 : 81–82
- 15 Муттер Д., Солер Л., Мареско Дж. Последние достижения в области визуализации печени. Эксперт Рев Гастроэнтерол Гепатол 2010; 4 : 13–21
- 16 Кёль К., Солер Л., Мареско Дж. Интерфейс на основе PACS для трехмерной визуализации анатомических структур и хирургического планирования. Процедура SPIE 2020; 4681: 17–24.

REFERENCES

- 1 Kojen A., Laviv A., Berman P., Nashef R., Abu-Tair Dzh. Rekonstrukcija nizhnej cheljusti s ispol'zovaniem tehnologii stereolitograficheskoj trehmernoj pečati. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Jendod. 2009; 108 : 661–666.
- 2 Vismut H. Hirurgicheskaja anatomija i anatomicheskaja hirurgija pečeni. World J Surg 1982; 6 : 3–9
- 3 Kuino S. Anatomija pečeni: portal'naja (i nadpečenoch'naja) ili segmentacija zhelchnyh protokov. Dig Surg 1999; 16 : 59–67
- 4 Dzhehal A., Brey F., Centr MM Global'naja statistika raka. CA Cancer J. Clin. 2011; 61 : 69.
- 5 Fajvr Dzh., Manfredi S., Buv'e AM Jepidemiologija metastazov kolorektal'nogo raka v pečeni. Byk. l'Academie Natl. Med. 2003; 187 : 815–822. obsuzhdenie 22–3.
- 6 Yoo PSEC, Kulkarni S. Anatomicheskie aspekty hirurgicheskoy rezekcii gepatocelljul'arnoj karcinomy. J. Clin. Gastrojenterol. 2013; 47
- 7 Moher D., Liberati A., Tetzlaff Dzh., Altman D. G. Predpochtitel'nye jelementy otchetnosti dlja sistematicheskikh obzorov i metaanalizov: zayavlenie PRIZMY. Int. J. Surg. 2020; 8 : 336–341.
- 8 Zejn N.N., Hanuneh I.A., Bishop P.D. Trehmernyj otechatok pečeni dlja predoperacionnogo planirovanija transplantacii pečeni ot zhivogo donora. Peresadka pečeni. Vykl. Publ. Am. Doc. Study Liver Dis. Int. Peresadka pečeni. Soc. 2013; 19 : 1304–1310.
- 9 Krishitjanu Kintini F.A., Hashimoto Kodzi, Zejn Nizar, Miller Char'z. Sovremennoe sostojanie i budushhie razrabotki v oblasti hirurgicheskogo planirovanija LDLT. Curr. Transpl. Otchet 2014: 35–42.
- 10 Nan' Sjan' K.F., Fan' Infan, Jan Czjan', Czjen Nin, Lju Czjun', Chzhu Vjen'. Primenenie trehmernoj pečati pečeni pri gepat'ektomii pri slozhnoj massivnoj gepatokarcinome s redkimi variacijami vorotnoj veny: predvaritel'nyj opyt. Int. J. Clin. Exp.Med. 2015: 8
- 11 Uotson R.A. Nedorogoe hirurgicheskoe primenenie additivnogo proizvodstva. J. Surg. Educ. 2014; 71 : 14–17.
- 12 Ikegami T., Majehara Ju. Transplantacija: 3D-pechat' pečeni pri transplantacii pečeni ot zhivogo donora. Nat. Prepodobnyj Gastrojenterol. Gepatol. 2013; 10 : 697–698.
- 13 Heimann T, Meinzer HP, Wolf I. Statisticheskaja deformiruemaja model' dlja segmentacii ob'zomov KT pečeni. V Proc MICCAI Workshop on 3D Segmentation in the Clinic: a Grand Challenge 2007: 1-6.
- 14 Rusko L., Bekesh G., Fidirih M. Avtomaticheskaja segmentacija pečeni po mnogo- i odnofaznym KT-izobrazhenijam s kontrastnym usileniem. Med Image Anal 2009; 13 : 81–82
- 15 Mutter D., Soler L., Maresko Dzh. Poslednie dostizhenija v oblasti vizualizacii pečeni. Jekspert Rev Gastrojenterol Gepatol 2010; 4 : 13–21
- 16 Kjol' K., Soler L., Maresko Dzh. Interfejs na osnove PACS dlja trehmernoj vizualizacii anatomicheskikh struktur i hirurgicheskogo planirovanija. Procedura SPIE 2020; 4681: 17–24.

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 издательскими.

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

Сапар Маханбетович Абуов – профессор кафедры хирургических болезней №1 КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова Sapar66kz@mail.ru +7 701 372 01 09

Шакаралиев Али Адильевич – резидент 1 курса специальности «Общая хирургия» КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, +77021069111 ali.shakaraliyev@mail.ru

Укенов Алибек Жанатович – резидент 1 курса специальности «Общая хирургия» КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, +77715736560 Alibek_gg@mail.ru

УДК: 616.6 002.2 036 097
DOI 10.53511/pharmkaz.2021.94.96.003

A.E. TURSUN

*Asfendiyarov Kazakh National medical university Almaty Regional Children's Clinical Hospital
Almaty, Kazakhstan*

CLINICAL CASE: STEROID-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME

Resume: A clinical case of a patient with nephrotic syndrome, steroid-resistant variant, with arterial hypertension complicated by polyserositis (hydrothorax, ascites, pleurisy) is described. The patient was admitted to the clinic in a state of moderate severity, with massive edema, polyserositis, arterial hypertension, and severe nephrotic syndrome. **Diagnosis:** Glomerular disease. Nephrotic syndrome, steroid-resistant variant. The kidney function is reduced (GFR - 84 ml/min according to Schwartz). Bilateral exudative pleurisy. Hydrothorax. Polyserositis (within the framework of nephrotic syndrome) was established based on the severe nephrotic syndrome. The patient underwent pathogenetic therapy. An improvement in the patient's condition was noted, in the form of a decrease in edema, normalization of blood pressure, which in turn contributed to the preservation and improvement of the patient's quality of life.

Keywords: nephrotic syndrome, diagnosis, arterial hypertension, hydrothorax.

А.Е. Турсын

*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық
медицина университеті*

*Алматы аймақтық балалар клиникалық ауруханасы, Қуат ы.а.,
Өтеген батыр көні, Тәуелсіздіктің 10 жылдығы, 35.
Алматы, Қазақстан*

КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ: СТЕРОИДТАРҒА ТӨЗІМДІ НЕФРОТИКАЛЫҚ СИНДРОМ

Резюме: Нефротикалық синдромы бар, стероид-резистентті, полисерозитпен (гидроторакс, асцит, плеврит) асқынған, артериялық гипертензиясы бар науқастың клиникалық жағдайы сипатталған. Науқас клиникаға орташа ауырлық дәрежесінде, массивті ісіну, полисерозит, артериялық гипертензия және ауыр нефротикалық синдроммен түскен. **Диагнозы:** Гломерулярлы ауру. Нефротикалық синдром, стероидтарға төзімді түрі. Бүйрек функциясы төмендеген (ШФЖ - Шварц бойынша 84 мл / мин). Екі жақты экссудативті плеврит. Гидроторакс. Полисерозит (нефротикалық синдром шеңберінде) ауыр нефротикалық синдромға байланысты дамыған. Науқасқа патогенетикалық ем жүргізілді. Науқастың жағдайының жақсаруы - ісірудің төмендеуі, қан қысымын қалыпқа келтіру түрінде байқалды, бұл өз кезегінде науқастың өмірін сақтауға және өмір сапасын жақсартуға ықпал етті.

Түйінді сөздер: нефротикалық синдром, диагностика, артериялық гипертензия, гидроторакс.

А.Е. Турсын

*Казахский национальный медицинский университет
имени С.Д.Асфендиярова*

*Алматинская региональная детская клиническая больница
Алматы, Казахстан*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Резюме: Описан клинический случай пациент с нефротическим синдромом, стероид резистентный вариант, с артериальной гипертензией, осложненный полисерозитом (гидроторакс, асцит, плеврит). Пациент поступил в клинику в состоянии средней степени тяжести, с массивными отеками, полисерозитом, артериальной гипертензией и выраженным нефротическим синдромом. **Диагноз:** Гломерулярная болезнь. Нефротический синдром, стероид резистентный вариант. Функция почек снижена (СКФ - 84мл/мин по Шварцу). Двухсторонний экссудативный плеврит. Гидроторакс. Полисерозит (в рамках нефротического синдрома) был установлен на основании выраженного нефротического синдрома. Пациенту была проведена патогенетическая терапия. Отмечено улучшение состояния больного, в виде снижения отеков, нормализаций артериального давления, что в свою очередь способствовало сохранению и улучшению качества жизни пациента.

Ключевые слова: нефротический синдром, диагностика, артериальная гипертензия, гидроторакс.

INTRODUCTION

Nephrotic syndrome is a clinical symptom complex characterized by proteinuria (urinary loss of 3.5 g / 1.73 m² per day or 40 mg / m² / h of protein), oedema, hypoalbuminemia, hyperlipidemia [1].

There are various classifications of the disease; the most important for the practitioner at the first stage is the isolation of congenital, infantile, primary, and secondary nephrotic syndrome.

It is extremely important to isolate steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome to determine the tactics of treatment and prognosis of the disease, the latter being detected in almost 20% of children with nephrotic syndrome. Steroid-dependent nephrotic syndrome is also distinguished, in which a decrease in the dose of prednisolone or its withdrawal is accompanied by relapses of the disease. In addition, it is important to isolate patients in whom the disappearance of pathological manifestations occurs quickly after the appointment of prednisolone, and patients in whom remission occurs only after prolonged (4 weeks or more) use of glucocorticosteroids. Along with this, often recurrent nephrotic syndrome is distinguished when 2 or more relapses are observed within 6 months or 4 relapses or more within a year, and rarely recurrent nephrotic syndrome. The active development of genetic research in nephrology has led to an understanding of the role of genetic mutations and polymorphisms leading to the onset of nephrotic syndrome in children. Correct identification of the causes of the development of the disease can radically change the therapy and patient management by a nephrologist. The last 15 years have seen an explosion of research into the genetic causes of steroid-resistant nephrotic syndrome. It has been proven that more than 30 proteins that regulate the function of glomerular filtration of the glomerular basement membrane are associated with this disease, including proteins of podocytes of the slit diaphragm, actin cytoskeletal proteins, mitochondrial proteins, adhesion proteins, transcription factors, etc. The genetic cause of the development of steroid-resistant nephrotic syndrome is detected in almost 70% of children with congenital and 50% with infantile nephrotic syndrome and much less often in older patients. Determination of the genetic cause of the development of steroid-resistant nephrotic syndrome is important in children, since it justifies the need to examine other family members, predicts the risk of disease recurrence after kidney transplantation, and, which is extremely important, predicts the response to immunosuppressive therapy [2]. The reasons for the development of proteinuria as the root cause of the formation of nephrotic syndrome for a long time remained the subject of research and various hypotheses. The understanding of the onset of proteinuria came from the moment of studying the genetic basis of the functioning of podocytes and, mainly, the proteins of their slit membrane [3]. Currently, nephrotic syndrome is considered a podocytopathy. There is more and more evidence that the proteins of the gap membrane of podocytes - nephrin, podocin, CD2-AP,

alpha-actinin-4, and others - can be involved in the development of steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndromes [4].

Achievement of remission of steroid-resistant nephrotic syndrome induced by immunosuppressive therapy is a predictor of a favorable renal outcome of the disease [5]. The effectiveness of various types of immunosuppressive therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome, including pulse intravenous administration of cyclophosphamide (CPA), cyclosporine A (CSA), mycophenolate mofetil, according to various authors, varies widely from 33.3% to 70-80% [6, 7 -9].

The purpose of this clinical case is to discuss and show some of the features of the course and diagnosis of steroid-resistant nephrotic syndrome.

MATERIALS AND METHODS

Observation of the patient and analysis of his medical history.

Case presentation. Patient A. is 14 years old, the child has been sick since the beginning of March 2021. The disease began with swelling of the face, the parents did not pay attention, then shortness of breath gradually joined. 03/15/2021 turned to a private clinic, in the analyzes: urea-4.3mmol / l, creatinine-63.4mcmol / l, cholesterol-11.8mmol / l, ALT-59.5ME, AST-46.3ME, total bilirubin- 23.4μmol / l, protein + 3 / 25g / l. Made by KT OGK: CT picture of 2-sided hydrothorax. Subsegmental and segmental atelectasis in the right lung. Lymphostasis. We turned to the Central District Hospital, puncture of the pleural cavity on the right was performed - from the words of the grandmother, serous fluid was obtained. Treatment at the place of residence at the local paediatrician is recommended.

From the beginning of April, the child began to swell again, complaints of swelling and swelling of the face and eyelids, swelling of the abdomen and lower extremities, weakness. Ultrasound of the pleural cavity from 04/09/2021: The ultrasound picture is typical for 2-sided hydrothorax. Ultrasound of the thyroid gland from 04/09/2021: The ultrasound picture is typical for hypoplasia of the thyroid gland of the 1st stage. Diffuse thyroid changes of the AIT type with colloidal changes. The local paediatrician referred the child to a consultation with a pulmonologist, a surgeon, an endocrinologist at the Almaty Regional Children's Clinical Hospital (ARCH), went to the emergency room of the ARCH and was hospitalized in the somatic department. According to analyzes: In the KLA: HB 172 -162 g / l, leucocytes 8.94-15.4x10⁹ / l, platelets 360-273x10⁹ / l, ESR 7-10 mm / h, OAM: protein 5.04-5.6 g / l, daily proteinuria 2.87 g / day, BAC: total protein 41-39 g / l, albumin 19-21g / l, creatinine 73.1-87.7 μmol / l, urea 3-6.8 mmol / l, cholesterol - 2.4-12-2.1 mmol / l; sodium - 144 mmol / l, potassium - 4.87 mmol / l, calcium - 1.44 mmol / l, chlorine - 107 mmol / l, ANA, ANCA, antibodies to double-stranded DNA - negative.

Ultrasound of the abdominal organs (04/15/2021): Right kidney size = 97x63mm; Parenchyma thickness PP

= 22mm; The calyx-pelvic system PP = not expanded, increased echogenicity; Left kidney size = 99x54mm; Parenchyma thickness LP = 21mm; The calyx-pelvic system LP = not expanded, increased echogenicity; Additional features = Between the loops of the intestines, the liquid is 6.0 mm thick, in the small pelvis there is V-491 ml liquid, in the side pockets there is liquid -4.0 mm thick; Conclusion = Reactive changes in the parenchyma of the liver and pancreas. Cholestasis. Diffuse increase in echogenicity of both kidneys. Ascites.

Ultrasound of the pleural cavity (04/16/2021): Conclusion = Hydrothorax on both sides.; Research results = In the pleural region on the left, liquid V-372 ml. Right-V-900ml

Ultrasound of the pleural cavity (after a puncture on 04/20/2021): Conclusion = In the pleural cavity on the left, fluid V-41ml. right V-111ml.

Upon admission, the patient's condition is moderate. The skin is of normal color, there are striae on the shoulders, upper limbs, abdomen. Weight-101kg. The chest excursion is preserved. Auscultation: In the lungs, breathing is hard, wheezing is wire, in the lower lobes of the right and left lungs, breathing is not heard. Heart sounds are rhythmic, pathological murmurs are not heard. Heart rate - 88 beats/min, blood pressure - 140/95 mm Hg. Art. The abdomen is soft, increased in volume due to ascites. The liver is at the edge of the costal arch. Stool without pathological impurities. Swelling of the face, upper and lower extremities, abdomen.

The patient underwent a puncture of the right pleural cavity, evacuated a clear serous fluid of 800 ml, submitted to the tank for culture, cytology to negative pressure. An aseptic bandage was applied.

A comprehensive examination was carried out to clarify the diagnosis since the clinic of primary nephrotic syndrome is also characteristic of secondary nephrotic syndrome, which can be induced by various infections (toxoplasmosis, cytomegalovirus, congenital syphilis, tuberculosis, malaria, hepatitis B and C, syphilis, acquired immunodeficiency syndrome, etc.); systemic connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis); structural dysembryogenesis of renal tissue (including hypoplastic renal dysplasia); metabolic diseases (vio-

lation of tryptophan metabolism, glycogenosis, diabetes, amyloidosis, etc.); thrombosis of the renal veins; hereditary diseases and syndromes (Alport, Klippel-Trenone, galactosialidosis, periodic illness, etc.); chromosomal diseases (Orbels's syndrome, Down's disease, etc.).

After the secondary nephrotic syndrome was excluded during the collection of anamnesis and instrumental and laboratory studies, a decision was made to conduct pulse therapy, which confirmed the assumption of steroid-resistant nephrotic syndrome.

RESULTS

Patient A. had a clinical diagnosis: Nephrotic syndrome, steroid-resistant variant. The kidney function is reduced (GFR - 84 ml/min according to Schwartz). Bilateral exudative pleurisy. Hydrothorax. Polyserositis. Symptomatic hypertension. Obesity grade 3. Hypothyroidism Patient A. was discharged from the ARCH with an improvement in the form of normalization of blood pressure against the background of an ACE inhibitor, a decrease in edema, the weight decreased to 74 kg. Nephrobiopsy was recommended to determine the morphological variant of glomerulonephritis and determine further treatment tactics.

Discussion. Steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) is one of the most severe conditions in nephrology, which is determined by the high incidence of chronic renal failure (CRF), noted in more than 50% of patients within 5-10 years [6]. According to the data of international registries, SRNS accounts for 15–29% in the structure of end-stage CRF in children, being the leading acquired kidney disease [10].

Conclusions: This clinical case demonstrates that the nephrotic syndrome is manifested by pronounced edema, up to the anasarca - they are noted at the onset of the disease. Usually, this is not a feature of the course of the disease, but the result of untimely applied therapeutic agents. Considering the above, it should be noted that the presence of edema is often associated with the possibility of developing allergic reactions, Quincke's edema, and only paying attention to a decrease in urine volume and the presence of proteinuria allows a correct diagnosis to be made.

REFERENCES

- 1 Ignatova M.S., Shatokhina O.V. Diagnosis and treatment of nephrotic syndrome in children. A guide for physicians, M: MIA, 2009; 288.
- 2 Rheault M., Gbadegesin R. The Genetics of Nephrotic Syndrome. *J Pediatr Genet* 2016; 5 (1): 15–24. DOI: 10.1055/s-0035-1557109
- 3 Jalanko H. Pathogenesis of proteinuria: lessons learned from nephrin and podocin. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 487–491.
- 4 Kaplan J.M., Kim S.H., North K.N., Rennke H., Correia L.A., Tong H.Q. et al. Mutation in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genetic* 2000; 24: 251–256.
- 5 Ehrich J. H. H., Geerlings C., Zivicnjak M. et al. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated // *Nephrol Dial Transplant*. 2007. Vol. 22. P. 2183–2193.
- 6 Cattran D. C., Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis // *Am J Kidney Dis*. 1998. Vol. 32. P. 72–79.
- 7 Bajpai A., Bagga A., Hari P., Dinda A., Srivastava R. N. Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome // *Pediatr Nephrol*. 2003; 18: 351–356.

- 8 Kirpekar R., Yorgin P. D., Tune B. M., Kim M. K., Sibley R. K. Clinicopathologic correlates predict the outcome in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome treated with pulse methylprednisolone therapy // Am J. Kidney Dis. 1992; 39: 1143–1152.
- 9 Mendizabal S., Zamora I., Berbel O., Sanahuja M. J., Fuentes J., Simon J. Micophenolat mofetil in steroid/cyclosporine-dependent nephrotic syndrome // Am J Kidney Dis. 1992; 39: 914–919.
- 10 ESPN/ERA-EDTA Registry annual report 2008. 2010. <http://www.espn-reg.org>

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

Турсын Ақерке Ершатқызы - Алматинская Региональная Детская Клиническая больница, Врач, Нефролог, 87013681438, Akerke.tursyn@mail.ru



УДК 616.15-008.1
DOI 10.53511/pharmkaz.2021.13.34.004

А.Д. МУКАНОВА, А.Д. МУКАНОВА, А.А. ЕРЕКЕШ, Б.Т. ДАУЫТ, Э.С. ХАН, Д.Д. ЧАЛАБАЕВА
Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова

D-ДИМЕР – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР ТЯЖЕСТИ COVID-19

Резюме: Было продемонстрировано, что аномальная функция коагуляции участвует в прогрессировании COVID-19. Однако связь между уровнем D-димера и тяжестью COVID-19 не ясна. Исследование было направлено на изучение связи между уровнями D-димера и тяжестью COVID-19 на основе литературного обзора. Мы провели поиск в базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library и Scopus до октября 2021 года. Изменения в уровнях D-димера и тенденции после антикоагуляции являются высокопрогнозирующими факторами внутрибольничной смертности и могут помочь в распределении ресурсов и будущих исследованиях новых методов лечения тяжелой формы COVID-19. **Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, D-димер, смертность, антикоагулянтная терапия, тромбоз легочной артерии, степень тяжести, мета-анализ.

А.Д. Муканова, А.Д. Муканова, А.А. Ерекеш,
Б.Т. Дауыт, Э.С. Хан, Д.Д. Чалабаева
С.Ж. Асфендияров атындағы Ұлттық
медицина университеті

D-ДИМЕР COVID-19 АУРУЫНЫҢ ПОТЕНЦИАЛДЫ БИОМАРКЕРІ РЕТІНДЕ

Түйін: D-димер деңгейлері мен COVID-19 ауырлығы арасындағы байланыс анық емес. Зерттеу әдеби шолу негізінде D-димер деңгейлері мен COVID-19 ауырлығы арасындағы байланысты зерттеуге бағытталған. Ақпарат PubMed, Embase, Cochrane мен Scopus базаларында 2021 жылдың қазанына дейінгі уақытқа дейін жарияланған ғылыми мақалалардан ізделінді. Антикоагуляциядан кейінгі D-димер деңгейінің өзгеруі аурухана ішіндегі өлімнің әсер етуші фактор екендігі белгілі, сонымен қатар COVID-19 ауруының ауыр жағдайда өтуінің белгілі бір көрсеткіші болып табылуы мүмкін.

Кілт сөздер: COVID-19, SARS-CoV-2, D-димер, өлім, антикоагулянттық терапия, өкпелік тромбэмболия, аурудың ауыр дәрежесі, мета-анализ.

ВВЕДЕНИЕ

Вспышка и распространение коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19), вызванной тяжелым острым респираторным синдромом, SARS-CoV-2, вызвали пандемию во всем мире [1]. По состоянию на 7 октября 2021 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) зарегистрировала около 219 миллионов случаев, в том числе около 4,6 миллиона смертей во всем мире. Таким образом, определение независимых предикторов смертности от COVID-19 по-прежнему актуально и необходимо для снижения неблагоприятных исходов. D-димер, продукт распада фибриногена, состоит из двух ковалентно связанных D-мономеров фибрина, ко-

A.D. Mukanova, A.D. Mukanova, A.A. Yerekesh, B.T. Dauyt,
E.S. Khan, D.D. Chalabayeva
Asfendiyarov Kazakh national medical university

D-DIMER AS A POTENTIAL BIOMARKER OF COVID-19 DISEASE SEVERITY

Resume: It has been demonstrated that abnormal coagulation function is involved in the progression of COVID-19. However, the relationship between D-dimer levels and the severity of COVID-19 is not clear. The study aimed to investigate the relationship between D-dimer levels and the severity of COVID-19 based on a literature review. We searched PubMed, Embase, Cochrane Library and Scopus until October 2021. Changes in D-dimer levels and trends after anticoagulation are highly predictive factors for in-hospital mortality and may aid resource allocation and future research into new treatments for severe COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, D-dimer, mortality, anticoagulant therapy, pulmonary embolism, severity, meta-analysis.

которые отражают высокую коагуляцию и усиление вторичной фибринолитической активности in vivo. Предуказанные исследования показали, что D-димер был связан с тяжестью COVID-19 [6-8]. Гипервоспаление и вызванное гипоксией повреждение, вызванное инфекцией SARS-CoV-2, может вызывать дисфункцию эндотелиальных клеток и стимулировать тромбоз и повышение уровня D-димера. Повышенный уровень D-димера мог вызвать образование микротромба легких, тромбоз глубоких вен и диссеминированную внутрисосудистую коагулопатию, которые были связаны с плохим прогнозом. В настоящее время все больше исследований показывают, что D-димер можно использовать в качестве

предиктора смертности от COVID-19. Кроме того, многочисленные мета-анализы выделили прогностическое значение D-димер в COVID-19 смертности. Фактически, аномальное повышение уровня D-димера было более важным для отражения гемодинамических изменений в клинике [9]. Кроме того, эти мета-анализы основывались в основном на исследованиях с использованием одномерного анализа, и было неясно, играют ли D-димеры независимую роль в прогнозировании смертности от COVID-19 при поступлении. Другая проблема заключается в том, что еще предстоит определить предел D-димера для клинического использования. Исходя из вышесказанного, необходим всесторонний анализ всех опубликованных исследований, чтобы прояснить клиническое значение D-димера плазмы в смертности от COVID-19 [10].

ЦЕЛЬ

Исходя из актуальности статьи основной целью является провести литературный обзор по исследованиям взаимосвязи между высоким уровнем D-димера у пациентов с COVID-19 и смертностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен обзор литературы, по ключевым словам, на двух языках (русский и английский) в международных научных базах, таких как Pubmed, Web of Science, Scopus и Cyberleninka.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было продемонстрировано, что аномальная функция коагуляции, включая повышенный уровень D-димера, участвует в прогрессировании COVID-19. В своем исследовании китайские ученые проанализировали связь между повышенным уровнем D-димера и тяжестью заболевания COVID-19 на основе данных когортного исследования и мета-анализа. В ретроспективном когортном исследовании уровень D-димера был заметно повышен у пациентов с тяжелым COVID-19, а мета-анализ дополнительно подтвердил, что вероятность тяжелой COVID-19 была связана с D-димером более 0,5 мкг / мл [11].

Анализ D-димера обычно используются в клинической практике для исключения диагноза тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии, а повышенный уровень D-димера указывает на повышенный риск аномального свертывания крови. Было обнаружено, что повышенные уровни D-димера связаны с более высокой смертностью от внебольничной пневмонии. У пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией уровень D-димера был значительно выше, а уровень D-димера в пределах нормы указывал на низкий риск осложнений. Повышенная активность урокиназы могла вызвать гиперфибринолиз за счет увеличения расщепления плазминогена на активный плазмин и, наконец, привести к диффузному альвеолярному повреждению и острому повреждению легких на мышинной модели за-

болевания SARS-CoV. В когортном исследовании уровень параметров функции свертывания, включая протромбиновое время, фибриноген, продукты распада фибрина (огена) и D-димер, был обнаружен повышенным у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Предположительно, тяжесть COVID-19 также может быть связана с дисфункцией свертывания крови [11-14].

Недавние исследования, документирующие лабораторные изменения у пациентов с подтвержденным COVID-19, отметили, что повышенный уровень D-димера может быть связан с прогрессированием COVID-19. Сообщалось о значительном повышении уровня D-димера у пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Клиническое внимание к риску венозной тромбоэмболии следует особенно уделять тем пациентам с тяжелой формой COVID-19, которые часто были прикованы к постели и имели аномальную функцию свертывания крови [15-17]. Быстрое ухудшение наблюдалось в случаях со значительным увеличением D-димера во время прогрессирования заболевания. В связи с этим следует рассмотреть возможность возникновения тромбоэмболии легочной артерии после отслойки тромбоза глубоких вен и немедленно насторожиться, особенно если у пациентов наблюдаются такие клинические проявления, как быстрое падение артериального давления, внезапное ухудшение оксигенации и респираторный дистресс. Помимо тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии, D-димер может быть проявлением тяжелой вирусной инфекции. Вирусная инфекция может перерастать в сепсис и вызвать дисфункцию свертывания крови, что было обычным явлением при серьезном прогрессировании заболевания. Более того, повышение уровня D-димера может быть косвенным проявлением воспалительной реакции, поскольку воспалительные цитокины могут вызывать дисбаланс коагуляции и фибринолиза в альвеолах, что может активировать систему фибринолиза, а затем повышать уровень D-димера. А D-димер более 1 мкг / мл оказался фактором риска плохого прогноза для пациентов с COVID-19. Аномальные уровни D-димера также были связаны со смертностью у пациентов с COVID-19, и лечение низкомолекулярным гепарином может быть полезным для пациентов с COVID-19 с заметно повышенным D-димером (т.е. более 3 мкг / мл) для снижения смертности [18].

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что уровень D-димера у пациентов с тяжелой формой COVID-19 был выше, чем в легких случаях. Таким образом, доказательства того, что пациенты с повышенным уровнем D-димера могут иметь более высокий риск тяжелой инфекции, послужили своевременным напоминанием врачам о том, что пациенты с COVID-19 с более высоким уровнем D-димера должны привлекать больше внимания в раннее время. В следующем ретроспективном исследовании 1835 взрослых пациентов, принимавших терапевтические

дозы антикоагулянтов для тромбопрофилактики во время госпитализации по поводу тяжелого заболевания COVID-19, авторы обнаружили высокую и независимую прогностическую силу постантикоагулянтных уровней D-димера для внутрибольничной смертности [19]. Ученые также определили индивидуальные для пациента траектории значений D-димеров после антикоагулянтной терапии, которые продемонстрировали значительные различия в показателях смертности и оказали наибольшее влияние на прогнозирование модели среди всех рассматриваемых клинических характеристик. Следовательно, повышенный уровень D-димера является одним из наиболее постоянных маркеров неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19. Несколько ретроспективных исследований госпитализированных пациентов в Ухане, Китай, продемонстрировали повышенные уровни D-димера при поступлении с различными оптимальными пороговыми значениями для прогнозирования внутрибольничной смертности [20,21]. Однако D-димер на момент госпитализации не был значимым предиктором смертности в исследуемой госпитализированной когорте пациентов с COVID-19 с тяжелым заболеванием, получавших терапевтические дозы антикоагулянтов для тромбопрофилактики. Вместо этого авторы обнаружили, что постантикоагулянтные уровни D-димера в высокой степени позволяют прогнозировать внутрибольничную смертность в этой группе, при этом у пациентов в группе с высоким повышением вероятности умереть во время госпитализации в 6,58 раз выше, чем у пациентов в группе с низким снижением. Интересно, что пациенты в группе с низким увеличением постантикоагулянтного D-димера имели более высокий риск смерти, чем пациенты в группе с высоким снижением, что позволяет предположить, что тенденция D-димера после антикоагуляции более важна, чем 3-дневное среднее. С ограниченными специфическими исходными характеристиками пациентов, связанными с тенденциями постантикоагулянтного D-димера, D-димер обычно измеряется во время госпитализации

тяжелобольных пациентов с COVID-19. Однако нет единого мнения о том, как интерпретировать изменения уровней D-димера в этом контексте [22]. Было обнаружено, что способность D-димера прогнозировать внутрибольничную смертность не зависела от уровня фибриногена, что указывает на то, что гиперкоагуляция является результатом более специфичного для COVID процесса, чем ДВС-синдром. После приема терапевтических доз антикоагуляции можно ожидать, что повышенные уровни D-димера уменьшатся или нормализуются, отражая прекращение образования новых сгустков. Однако устойчиво повышенные или повышающиеся уровни D-димера после антикоагуляции у пациентов с COVID-19 могут указывать на продолжающийся риск тромботических событий в крупных сосудах [23]. В исследовании 608 пациентов, завершивших антикоагулянтную терапию по поводу ВТЭ, у пациентов с постоянно повышенным уровнем D-димера вероятность рецидива ВТЭ была в 2,27 раза выше, чем у пациентов с нормализацией D-димера [24-28]. Кроме того, недавние данные аутопсии пациентов с COVID-19 продемонстрировали тяжелое повреждение эндотелия, связанное с внутриклеточным вирусом, приводящее к широко распространенной микроангиопатии и микротромбам легочных капилляров, по сравнению с подобранными вскрытиями пациентов с гриппом А (H1N1) [29,30]. Следовательно, уровни и тенденции D-димера, по-видимому, отражают ангиоцентрическую прогрессию, связанную с плохими результатами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

D-димер был идентифицирован как независимый предиктор смертности от COVID-19. Ряд значений, включая 0,5 мкг / мл, 1 мкг / мл и 2 мкг / мл, может быть определен как предел D-димера для клинического использования. Измерение и мониторинг D-димера могут помочь клиницистам принять немедленные медицинские меры и предсказать прогноз COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 WHO. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 7 October 2021. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-7-october-2021> (WHO, 7 October 2021).
- 2 Ozen M, Yilmaz A, Cakmak V, et al. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021;40:55-59. doi:10.1016/j.ajem.2020.12.023
- 3 El Azhar, Hui D.S.C., Memish Z.A., Drosten C., Zumla A. The Middle East respiratory syndrome (MERS) *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:891-905.
- 4 Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-513.
- 5 Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamrezaezhad A. Coronavirus Disease (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;2020:1-7.
- 6 Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-1062.
- 7 Querol-Ribelles J.M., Tenias J.M., Grau E., Querol-Borras J.M., Climent J.L., Gomez E. Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2004;126:1087-1092.
- 8 Snijders D., Schoorl M., Schoorl M., Bartels P.C., van der Werf T.S., Boersma W.G. D-dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia. A secondary analysis of a randomised clinical trial. *Eur J Intern Med*. 2012;23:436-441.

- 9 COVID-19 (Sars-Cov-2 ENFEKSİYONU) Rehberi. 14 April 2020. Available from: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf
- 10 Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
- 11 Yu HH, Qin C, Chen M, Wang W, Tian DS. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res*. 2020;195:219–225. doi:10.1016/j.thromres.2020.07.047
- 12 Liu L., Gao J.-Y. Clinical characteristics of 51 patients discharged from hospital with COVID-19 in Chongqing, China. *medRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.02.20.20025536. 2020.02.20.20025536.
- 13 Lu H., Ai J., Shen Y. A descriptive study of the impact of diseases control and prevention on the epidemics dynamics and clinical features of SARS-CoV-2 outbreak in Shanghai, lessons learned for metropolis epidemics prevention. *medRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.02.19.20025031. 2020.02.19.20025031.
- 14 Qian G.-Q., Yang N.-B., Ding F. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. *medRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.02.23.20026856. 2020.02.23.20026856.
- 15 Xu Y., Li Y.-r., Zeng Q. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 pneumonia compared to controls in Chinese Han population. *medRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.03.08.20031658. 2020.03.08.20031658.
- 16 Zhang G., Hu C., Luo L. Clinical features and outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *medRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.03.02.20030452. 2020.03.02.20030452.
- 17 Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 doi: 10.1111/all.14238.
- 18 Chen X., Zheng F., Qing Y. Epidemiological and clinical features of 291 cases with coronavirus disease 2019 in areas adjacent to Hubei, China: a double-center observational study. *medRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.03.03.20030353. 2020.03.03.20030353.
- 19 Song X, Ji J, Reva B, et al. Post-anticoagulant D-dimer is a highly prognostic biomarker of COVID-19 mortality. *ERJ Open Res*. 2021;7(3):00018–2021. Published 2021 Jul 5. doi:10.1183/23120541.00018–2021
- 20 Zhou F, Yu T, Du R, et al. . Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- 21 Yao Y, Cao J, Wang Q, et al. . D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care* 2020; 18: 1743–1746. doi:10.1186/s40560-020-00466-z
- 22 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. . Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 23 Chi G, Lee JJ, Jamil A, et al. . Venous thromboembolism among hospitalised patients with COVID-19 undergoing thromboprophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020; 9: 2489. doi:10.3390/jcm9082489
- 24 Yuriditsky E, Horowitz JM, Merchan C, et al. . Thromboelastography profiles of critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 2020; 48: 1319–1326. doi:10.1097/CCM.00000000000004471
- 25 Litjens JF, Leclerc M, Chochois C, et al. . High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1743–1746. doi:10.1111/jth.14869
- 26 Balk RA. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Where did it come from and is it still relevant today? *Virulence* 2014; 5: 20–26. doi:10.4161/viru.27135
- 27 Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. Mice: Multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw* 2011; 45: 1–68.
- 28 Hastie T, Tibshirani R, Wainwright M. Statistical Learning with Sparsity: The Lasso and Generalisations. Boca Raton, CRC press, 2015.
- 29 Tamizifar B, Oghab P, Esfahani MA. The prediction role of D-dimer in recurrence of venous thromboembolism 1-year after anticoagulation discontinuing following idiopathic deep vein thrombosis. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci* 2014; 19: 586–591.
- 30 Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. . Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 120–128. doi:10.1056/NEJMoa2015432

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

Муканова Аксулу Даулеткельдиновна - akbotamknv@gmail.com, НАО «Национальный медицинский университет» им. С.Д.Асфендиярова, общая медицина, 7 курс

Муканова Акбота Даулеткельдиновна - akbotamknv@gmail.com, НАО «Национальный медицинский университет» им. С.Д.Асфендиярова, педиатрия, 3 курс

Ерекеш Аян Асылжанұлы - ayerekesh@gmail.com, НАО «Национальный медицинский университет» им. С.Д.Асфендиярова, общая медицина, 7 курс

Дауыт Бибисара Туреханқызы - Bibisara_97@mail.ru, НАО «Национальный медицинский университет» им. С.Д.Асфендиярова, общая медицина, 7 курс

Хан Эвелина Сергеевна - evelina.han2401@gmail.com, НАО «Национальный медицинский университет» им. С.Д.Асфендиярова, общая медицина, 7 курс

Чалабаева Диана Даулетовна - chalabayeva@bk.ru, НАО «Национальный медицинский университет» им. С.Д.Асфендияров, общая медицина, 7 курс

УДК 614.21.08+616.9:578.834.1
DOI 10.53511/pharmkaz.2021.66.25.005

Ж.К. УТАРОВ, К.К. КУРАКБАЕВ

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова

РОЛЬ ДОЗИРОВКИ ДЕКСАМЕТАЗОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ COVID-19 И ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА (ОРДС): СИСТЕМНЫЙ ОБЗОР

Резюме: Новый тип коронавируса был обнаружен в декабре 2019 года в провинции Ухань Китайской Народной Республики и получил название SARS-CoV-2, а болезнь называлась COVID-19. Болезнь проявляется многими клиническими симптомами (лихорадка, кашель, одышка, повторяющийся озноб, мышечные боли, головная боль, боль в горле, потеря обоняния (аносмия) и / или вкуса (агевзия) и диарея), но в основном повреждает верхние и нижние дыхательные пути. Поскольку COVID-19 в основном вызывает вирусное поражение легких, многие пациенты попадают в больницу в тяжелом состоянии с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Ухудшение состояния при вирусной пневмонии идет быстрыми темпами, и у многих пациентов уже в течение нескольких часов развивается дыхательная недостаточность, требующая немедленной респираторной поддержки. Учитывая, что новый тип коронавируса пришел в нашу жизнь на десятилетия, уже сейчас необходимо рассмотреть новые направления лечения. В настоящее время рассматриваются различные варианты лечения с целью полного уничтожения вируса или прекращения его дальнейшего развития, в том числе препарат дексаметазон, принадлежащий к группе глюкокортикоидов, который продемонстрировал основную эффективность. На сегодняшний день проведено несколько рандомизированных клинических испытаний (РКИ) с применением дексаметазона, но оптимальная доза и продолжительность применения препарата до сих пор не определены.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, дексаметазон, RECOVERY, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), ИВЛ, интенсивная терапия.

Ж.К. Утаров, К.К. Куракбаев

С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

COVID-19 ЖӘНЕ ЖЕДЕЛ РЕСПИРАТОРЛЫҚ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЫ (ЖРДС) КЕЗІНДЕГІ ДЕКСАМЕТАЗОН ДОЗАСЫНЫҢ РӨЛІ: ЖҮЙЕЛІ ШОЛУ

Түйін: Қазіргі кездегі әлемді әуреге салып жатқан COVID-19 ауруын емдеуде әртүрлі дәрілік заттарды қолдану арқылы көптеген зерттеулер жүргізілуде. Соның ішінде негізгі ефективтілік көрсетіп, пациенттердің қарқынды терапия бөліміне ауыстырылмауына және өкпенің жасанды желдендіру аппаратына қосылмауына әсер етіп жатқан дексаметазон препараты туралы айтылған. Бірнеше рандомизирленген клиникалық зерттеулер жүргізілсе де, цитокиндік штормды басу немесе тоқтату үшін дексаметазон дозасы әлі күнге дейін нақтыланбады.

Түйінді сөздер: COVID-19, коронавирус, дексаметазон, RECOVERY, жедел респираторлық дистресс-синдромы (ЖРДС), ӨЖЖ, қарқынды терапия.

Zh.K. Utarov, K.K. Kurakbaev

Asfendiyarov Kazakh National Medical University

THE ROLE OF DEXAMETHASONE DOSING IN THE TREATMENT OF COVID-19 AND ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS): A SYSTEMATIC REVIEW

Resume: Currently, a lot of research is being conducted using various medicines to treat COVID-19 disease, which puts the world at a standstill. In particular, we are talking about the drug dexamethasone, which has the main effect on ensuring that patients are not transferred to the intensive care unit and are not connected to artificial lung ventilation. Although several randomized clinical trials have been conducted, the dose of dexamethasone has not yet been refined to suppress or stop the cytokine storm.

Key words: COVID-19, coronavirus, dexamethasone, RECOVERY, acute respiratory distress syndrome (ARDS), artificial lung ventilation (ALV), intensive care.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусы (CoV) - это большое семейство вирусов, вызывающих болезни, начиная от простуды и заканчивая более тяжелыми заболеваниями. Новый коронавирус (SARS-CoV-2) - это штамм, который ранее не обнаруживался у людей. SARS-CoV-2 распространился по всему обитаемому миру, и 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 как «пандемия» [1].

COVID-19 проявляется со следующими симптомами: лихорадка, кашель, одышка, повторяющийся озноб, мышечные боли, головная боль, боль в горле, потеря обоняния (аносмия) и / или вкуса (агевзия) и диарея (Рисунок 1). SARS-CoV-2 передается от человека к человеку воздушно-капельным путем [2], аэрозолями [3] и, возможно, фекально-оральным контактом [4].

Важнейшим первым шагом для инфицирования и патогенеза SARS-CoV-2 является проникновение в чувствительные клетки-хозяева, связывающиеся со специфическим рецептором, человеческим ACE2 (hACE2) [5]. Хотя большинство пациентов выздоравливают без осложнений, примерно у 19% наблюдается прогрессирующее ухудшение, приводящее к тяжелой пневмонии у 14% и критической пневмонии у 5% пациентов [6]. В патофизиологических особенностях тяжелой формы COVID-19 преобладает острый легочный процесс с обширной рентгенологической непрозрачностью, а при вскрытии - диффузное альвеолярное поражение, воспалительные инфильтраты и тромбоз микрососудов [7].

«Цитокиновый шторм» с гипервоспалением и иммуносупрессией, характеризующийся снижением памяти CD4 + Т-хелперов и повышенная цитотоксическая активность CD8, может произойти через 7-8 дней после появления симптомов и относится к чрезмерному и неконтролируемому высвобождению провоспалительных цитокинов, которые могут инициировать вирусный сепсис и вызванное воспалением повреждение легких, приводящее к другим осложнениям, включая пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), дыхательной недостаточности, шока, органной недостаточности и возможной смерти [8,9]

Поскольку кортикостероиды (дексаметазон) вызывают подавление иммунитета, нарушая врожденный иммунитет, их использование в значительной степени не поощряется из-за опасения ухудшения распространения вируса. Однако у пациентов, получающих длительную поддерживающую дозу стероидов, не наблюдается повышенного риска развития тяжелой или критической пневмонии при наличии COVID-19 [10].

ЦЕЛЬ

Целью настоящего систематического обзора была оценка оптимальной дозы дексаметазона на основе результатов этих различных терапевтических подходов к пациентам с COVID-19 с точки зрения частоты госпитализаций в отделение интенсивной терапии (ОИТ), смертности, улучшения респираторной функции и выписки из больниц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Кортикостероиды в первую очередь рассматривались при COVID-19 как средство предотвращения «цитокинового шторма» и его последствий, таких как ОРДС, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, гипотония, шок и смерть. Поскольку это обычно происходит в первые 5-7 дней, в идеале стероидную терапию следует попробовать именно в этот период, особенно в начале одышки или даже раньше, чтобы предотвратить прогрессирование «цитокинового шторма» [11]. Глюкокортикоиды (дексаметазон) могут модулировать опосредованное повреждение легких и тем самым снижать прогрессирование дыхательной недостаточности и смерти. В этом системном обзоре мы рассматриваем три рандомизированных клинических испытаний (РКИ), которые активно использовали дексаметазон с установленным ОРДС при COVID-19 от умеренной до тяжелой степени тяжести, эффект препарата на этих пациентах, а так же одно РКИ, в котором коронавирус определяется на ротоглотке и фекалиях у выздоравливающих пациентов получивших дексаметазон.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование RECOVERY было разработано для оценки эффектов потенциального лечения пациентов, госпитализированных с Covid-19 в 176 национальных службах здравоохранения Великобритании. 6425 прошли рандомизацию с 19 марта по 8 июня 2020 года для получения либо дексаметазона (в дозе 6 мг один раз в день со сроком до 10 дней или до выписки из больницы, если раньше) (2104 пациента), либо только обычного лечения (4321 пациент). Средний ($\pm$ SD) возраст пациентов в этом сравнении составил $66,1 \pm 15,7$ года, и 36% пациентов составляли женщины. Смертность через 28 дней была значительно ниже в группе дексаметазона, чем в группе обычного лечения, со смертельным исходом, зарегистрированным у 482 из 2104 пациентов (22,9%) и у 1110 из 4321 пациента (25,7%), соответственно (соотношение частот 0,83; 95%).

В группе дексаметазона частота летальных исходов была ниже, чем в группе обычного ухода, среди пациентов, получавших инвазивную ИВЛ (29,3% против 41,4%; соотношение частот, 0,64; 95% ДИ, 0,51–0,81) и у пациентов, получавших кислород без инвазивной искусственной вентиляции легких (23,3% против 26,2%; коэффициент частоты 0,82; 95% ДИ от 0,72 до 0,94). Пациенты в группе дексаметазона имели более короткую продолжительность госпитализации, чем пациенты в группе обычного лечения (медиана, 12 дней по сравнению с 13 днями), и большую вероятность выписки живыми в течение 28 дней. Риск перехода к инвазивной ИВЛ был ниже в группе дексаметазона, чем в группе обычного лечения (отношение рисков 0,77; 95% ДИ от 0,62 до 0,95). Дексаметазон на срок до 10 дней привело к более низкой 28-дневной смертности, чем обычная помощь, у пациентов, получавших инвазивную механическую вентиляцию легких при рандомизации.

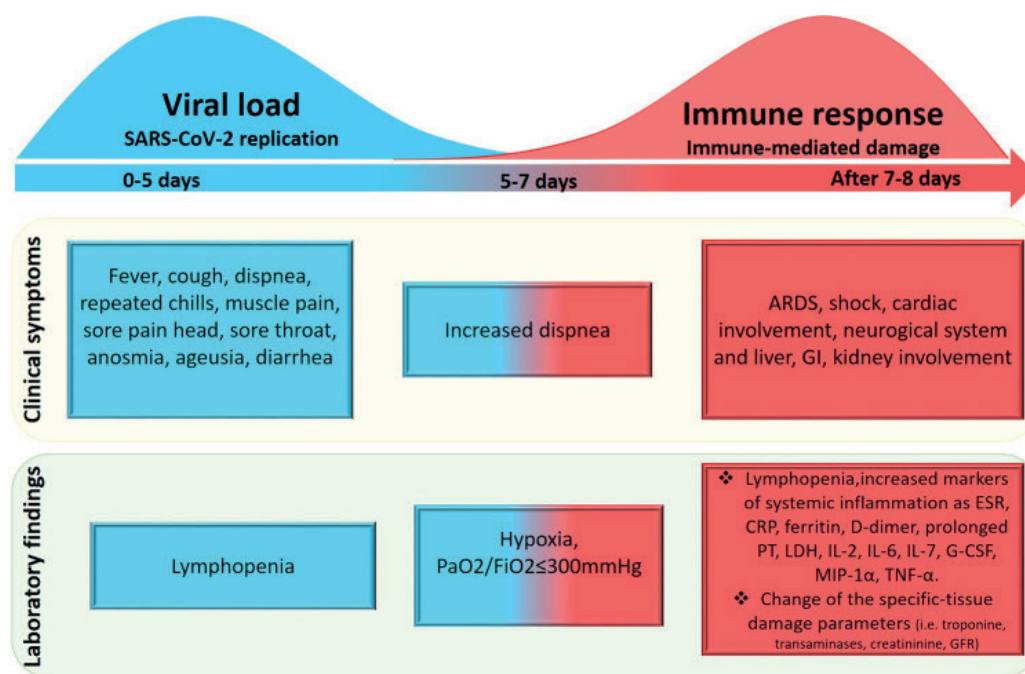


Рисунок 1 - Симптомы COVID-19

В недавнем исследовании с участием пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, которым выполнялась искусственная вентиляция легких, смертность через 60 дней была на 15 % ниже среди тех, кто получал дексаметазон, чем среди тех, кто получал обычную помощь, что согласуется с нашими результатами [12,13].

ОБСУЖДЕНИЕ

Ещё одно многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование в сети из 17 отделений интенсивной терапии (ОИТ) в учебных больницах по всей Испании у пациентов с установленным ОРДС от умеренной до тяжелой. Пациенты в группе дексаметазона получали внутривенную дозу 20 мг один раз в день с 1 по 5 день, которая была снижена до 10 мг один раз в день с 6 по 10 день. В период с 28 марта 2013 г. по 31 декабря 2018 г. были включены 277 пациентов и случайным образом отнесены 139 пациентов к группе дексаметазона и 138 к группе контроля. Испытание было остановлено комиссией по мониторингу безопасности данных из-за низкого уровня охвата после того, как было набрано более 88% (277/314) запланированного размера выборки. Среднее количество дней без ИВЛ было выше в группе дексаметазона, чем в контрольной группе (разница между группами 4,8 дня [95% ДИ 2,57–7,03]; $p < 0,0001$). Через 60 дней умерли 29 (21%) пациентов в группе дексаметазона и 50 (36%) пациентов в контрольной группе (разница между группами -15,3% [-25,9 до -4,9]; $p = 0 \cdot 0047$). Доля нежелательных явлений существенно не различалась между группой дексаметазона и контрольной группой [14].

С 20 января 2020 года по 10 февраля 2020 года 292 пациента с COVID-19 были госпитализированы в Шанхайский клинический центр общественного здравоохранения. В исследование были включены шестьдесят шесть выздоравливающих пациентов. Всего было проанализировано 28 (42,4%) женщин и 38 мужчин (57,6%) со средним возрастом 44,0 (34,0–62,0) года. Продолжительность обнаружения вирусной РНК из мазков из ротоглотки и фекалий в группе лечения глюкокортикоидами была больше, чем в группе лечения без глюкокортикоидов (15 дней против 8,0 дней, соответственно; $t = 2,550$, $P = 0,013$) и продолжительность обнаружения вирусной РНК в образцах фекалий в группе лечения глюкокортикоидами было дольше, чем в группе лечения без глюкокортикоидов (20 дней против 11 дней соответственно; $t = 4,631$, $P < 0,001$). Статистически значимой разницы в воспалительных показателях между пациентами с положительными результатами теста на вирусную РНК в кале и пациентами с отрицательными результатами не было ($P > 0,05$) [15].

Многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование, проведенное в 41 отделении интенсивной терапии (ОИТ) в Бразилии. Пациенты с COVID-19 и ОРДС от умеренной до тяжелой, согласно Берлинскому определению, были включены в исследование с 17 апреля по 23 июня 2020 г [16]. Всего в исследование было включено 299 пациентов (средний [SD] возраст 61 год; 37% женщин), и все они прошли последующее наблюдение, где они получали по 20 мг дексаметазона внутривенно ежедневно в течение 5 дней, 10 мг дексаметазона ежедневно в течение 5 дней или до выписки из интенсивной терапии+стандартная помощь ($n = 151$) или только стан-

дартная помощь (n = 148). Пациенты, рандомизированные в группу дексаметазона, имели в среднем 6,6 дней без ИВЛ (95% ДИ, 5,0-8,2) в течение первых 28 дней по сравнению с 4,0 дня без ИВЛ (95% ДИ, 2,9-5,4) в группе стандартного лечения (разница 2,26; 95% ДИ 0,2-4,38; P = 0,04). Через 7 дней пациенты в группе дексаметазона имели средний балл SOFA 6,1 (95% ДИ, 5,5-6,7) против 7,5 (95% ДИ, 6,9-8,1) в группе стандартного лечения (разница, -1,16; 95% ДИ). Не было значительных различий в заранее определенных вторичных исходах смертности от всех причин через 28 дней, дней без интенсивной терапии в течение первых 28 дней, продолжительности ИВЛ через 28 дней или 6-балльной порядковой шкале через 15 дней. Тридцать три пациента (21,9%) в группе дексаметазона по сравнению с 43 (29,1%) в группе стандартной помощи перенесли вторичные инфекции, 47 (31,1%) против 42 (28,3%) нуждались в инсулине для контроля уровня глюкозы и 5 (3,3%) против 9 (6,1%) испытали другие серьезные побочные эффекты. Не было значимой разницы в смертности от всех причин через 28 дней (56,3% в группе дексаметазона по сравнению с 61,5% в группе стандартной помощи).

ВЫВОД

Как мы видим из клинических испытаний, которые использовали дозу дексаметазона между 10-20 мг в течение 10 дней, показывает, как раннее введение дексаметазона может сократить продолжительность ИВЛ, снижает риск перехода к ИВЛ и общую смертность у пациентов с установленным ОРДС от умеренной до тяжелой степени, а также пациенты в группе дексаметазона имели более короткую продолжительность госпитализации, чем пациенты в группе обычного лечения. Использование глюкокортикоидов (дексаметазон) может замедлить выведение вирусных нуклеиновых кислот у пациентов, и его следует избегать во время репликации вируса, по этому пациентам с легкой степенью тяжести не рекомендуется лечение глюкокортикоидами, которое может замедлить выведение вируса, но значимой разницы в воспалительных показателях между пациентами с положительными и отрицательными результатами анализа фекальной вирусной РНК не было.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 WHO. Coronavirus 2019. https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/novel-coronavirus-2019-ncov_old.
- 2 van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. "Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1" *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564–1567. doi: 10.1056/nejmc2004973.
- 3 Zhang R, Li Y, Zhang AL, Wang Y, Molina MJ. "Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19" *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(26):14857–14863. doi: 10.1073/pnas.2009637117.
- 4 Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. «Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding» *Nat Med*. 2020;26(4):502–505. doi: 10.1038/s41591-020-0817-4.
- 5 Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. «SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues» *Cell*. 2020;181(5):1016–1035.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
- 6 Wu Z., McGoogan J.M. «Characteristics of and important lessons from the corona virus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention» *J Am Med Assoc*. 2020 doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- 7 Carsana L, Sonzogno A, Nasr A, et al. «Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study» *Lancet Infect Dis* 2020. June 8 (Epub ahead of print).
- 8 Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. «Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome» *Lancet Respir Med*. 2020 doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- 9 Shi Y., Wang Y., Shao C., Huang J., Gan J., Huang X., Bucci E., Piacentini M., Ippolito G., Melino G. «COVID-19 infection: the perspectives on immune responses» *Cell Death Differ*. 2020 doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.
- 10 Isidori A.M., Arnaldi G., Boscaro M., Falorni A., Giordano R. «COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency» *J Endocrinol Invest*. April 2020 doi: 10.1007/s40618-020-01266-w.
- 11 Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P et al. «Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19» *medRxiv preprint* doi: 10.1101/2020.05.04.20074609(not certified by peer review).
- 12 Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. «Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial» *Lancet Respir Med* 2020;8:267-276.
- 13 The RECOVERY Collaborative Group. «Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report» *N Engl J Med*. 2020 Jul 17 : NEJMoa2021436. Published online 2020 Jul 17. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
- 14 Jesús Villar, Carlos Ferrando, Domingo Martínez, Alfonso Ambrós, Tomás Muñoz, Juan A Soler, Gerardo Aguilar, Francisco Alba, Elena González-Higueras, Luís A Conesa, Carmen Martín-Rodríguez, Francisco J Díaz-Domínguez, Pablo Serna-Grande, Rosana Rivas, José Ferreres, Javier Belda, Lucía Capilla, Alec Tallet, José M Añón, Rosa L Fernández, Jesús M González-Martín. «Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial» *Lancet Respir Med*, 2020 Mar;8(3):267-276. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5. Epub 2020 Feb 7
- 15 Yun Ling, Shui-Bao Xu, Yi-Xiao Lin, Di Tian, Zhao-Qin Zhu, Fa-Hui Dai, Fan Wu, Zhi-Gang Song, Wei Huang, Jun Chen, Bi-Jie Hu, Sheng Wang, En-Qiang Mao, Lei Zhu, Wen-Hong Zhang and Hong-Zhou Lu. «Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients» *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5; 133(9): 1039–1043. Published online 2020 May 5. doi: 10.1097/CM9.0000000000000774
- 16 The CoDEX Randomized Clinical Trial
Bruno M. Tomazini, MD, Israel S. Maia, MD, MSc, Alexandre B. Cavalcanti, MD, PhD, Otavio Berwanger, MD, PhD, Regis G. Rosa, MD, PhD, Viviane C. Veiga, MD, PhD, Alvaro Avezum, MD, PhD, Renato D. Lopes, MD, PhD, Flavia R. Bueno, MSc, Maria Vitoria A. O. Silva, Franca P. Baldassare, Eduardo L. V. Costa, MD, PhD, Ricardo A. B. Moura, MD, Michele O. Honorato, MD, Andre N. Costa, MD, PhD, Lucas P. Damiani, MSc, Thiago Lisboa, MD, PhD, Letícia Kawano-Dourado, MD, PhD, Fernando G. Zampieri, MD, PhD, Guilherme B. Olivato, MD, Cassia Rigby, MD, PhD, Cristina P. Amendola, MD, Roberta M. L. Roepke, MD, Daniela H. M. Freitas, MD, Daniel N. Forte, MD, PhD, Flávio G. R. Freitas, MD, PhD, Caio C. F. Fernandes, MD, Livia M. G. Melro, MD, Gedealves F. S. Junior, MD, Douglas Costa Morais, Stevin Zung, MD, PhD, Flávia R. Machado, MD, PhD and Luciano C. P. Azevedo, MD, PhD.
«Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19» *JAMA*. 2020 Oct 6; 324(13): 1–11. Published online 2020 Sep 2. doi: 10.1001/jama.2020.17021

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.

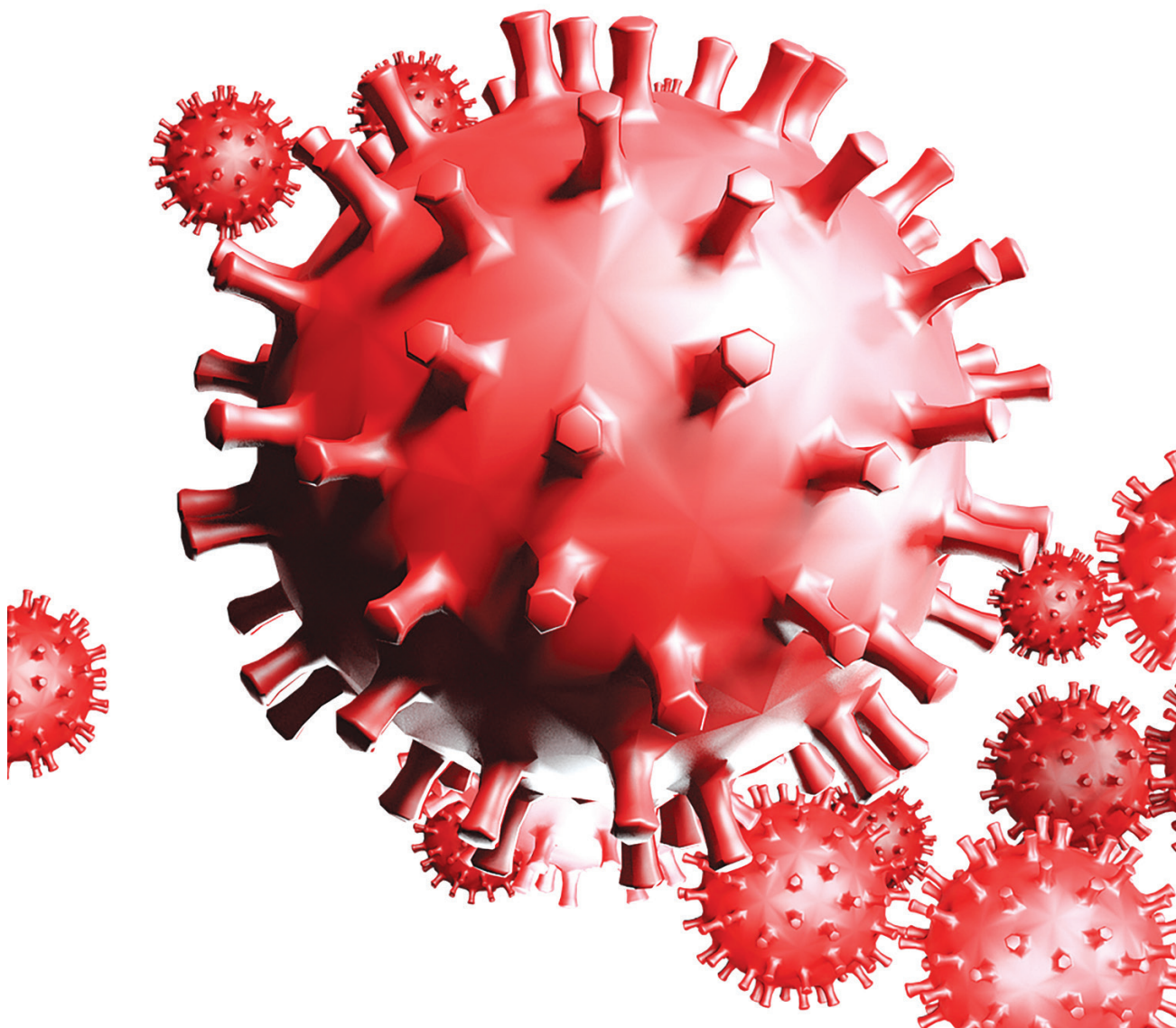
There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Утаров Жолдас Куантканович, магистр 2 курса специальности «Менеджмент в здравоохранении», Казахский национальный медицинский университет имени С.Ж. Асфендиярова, тел: 87072011900, zholdas_utarov@mail.ru

Куракбаев Куралбай Куракбаевич, доктор медицинских наук, профессор, Казахский национальный медицинский университет имени С.Ж. Асфендиярова, тел: 87012126956, kurakbayev@mail.ru



УДК 617-089

DOI 10.53511/pharmkaz.2021.17.26.006

С.М. АБУОВ, Д.А. АБУОВА, Қ.Ә. ӘБШАКІРОВ, А.Ж. ЖАНДӘУЛЕТ, А.Б. ТІЛЕУОВ

С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті Хирургиялық аурулар кафедрасы

ЛАПАРОСКОПИЯЛЫҚ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯ КЕЗІНДЕГІ АНТИБИОТИКТЕРМЕН АЛДЫН АЛУДЫҢ ТИІМДІЛІГІ

Түйін: Өт-тас ауруымен науқастарды емдеуде операцияға дейінгі антибиотиктермен жүргізілетін профилактика әлі күнге дейін өзекті мәселе болып табылады, өйткені іріңді-қабынулық асқынулар операциядан кейінгі кезеңде жоғары қауіпті туғызады.

Зерттеудің мақсаты: лапароскопиялық холецистэктомия жасалған науқастарда операцияға дейінгі антибиотиктермен алдын-алудың тиімділігін анықтау.

Зерттеудің нәтижесі бойынша қорытынды жасалды, операцияға дейінгі антибиотиктердің профилактикасын қолдану бүгінгі таңда өзекті мәселе болып қала бермек.

Түйінді сөздер: өт-тас ауруы, антибиотиктермен алдын-алу, лапароскопиялық холецистэктомия.

С.М. Абуов, Д.А. Абуова, К. А. Абшакиров,
А. Ж. Жандаулет, А. Б. Тилеуов

Казахский Национальный медицинский
университет имени С.Д. Асфендиярова
Кафедра хирургических болезней

S. Abuov, D. Abuova, K. A. Abshakirov,
A. J. Zhandaulet, A. B. Tyleuov

Asfendiyarov Kazakh National medical university
Department of Surgical Diseases

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Резюме: предоперационная антибиотикопрофилактика по сей день является спорным вопросом в лечении пациентов с желчекаменной болезнью, так как риск возникновения гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде сохраняется достаточно на высоком уровне. Цель исследования – определить эффективность предоперационной антибиотикопрофилактики у пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию. По итогу исследования было сделано заключение, что применение предоперационной антибиотикопрофилактики на сегодняшний день остается актуальным.

Ключевые слова: желчекаменная болезнь, антибиотикопрофилактика, лапароскопическая холецистэктомия

THE EFFECTIVENESS OF ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS DURING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

Resume: nowadays preoperative antibiotic prophylaxis is a controversial issue in the treatment of patients with cholelithiasis, because the risk of purulent-inflammatory complications in the postoperative period remains quite high. The purpose of the study is to determine whether this procedure is effective in patients who need laparoscopic cholecystectomy. The study has concluded that the use of preoperative antibiotic prophylaxis remains relevant until nowadays.

Keywords: cholelithiasis, antibiotic prophylaxis, laparoscopic cholecystectomy.

Өзектілігі: жедел холецистит- құрсақ қуысы ағзаларының барлық жедел хирургиялық ауруларының шамамен 15-20% құрайды[1].

Практикалық денсаулық сақтауда асқынулардың санын азайту үшін ауруды емдеудің заманауи жоғары сапалы әдістерін енгізу маңызды, бұл өз кезегінде әлеуметтік-экономикалық ауыртпалықтың төмендеуіне алып келеді. Бірақ, емдеудегі техникалық прогреске қарамастан,

шешілмеген мәселелердің бірі - инфекциялық асқынулардың және антибиотиктермен алдын-алудың шараларын қолдану. Әдебиеттерге сәйкес, операция кезінде асептика мен антисептика принциптерін қатаң сақтаған кезде де хирургиялық жаралардың бактериалды қабынуын және одан кейінгі іріңді-инфекциялық асқынулардан толықтай құтылу мүмкін емес. Хирургиялық операциядан кейінгі билиарлы жүйенің іріңді-қабынулық асқы-

нуларының жиілігі әртүрлі дереккөздер бойынша 0,9%-дан 38% -ға дейін артуда [2]. Корей ғалымдары бірінші реттік цефалоспорииндердің бір реттік дозасының лапароскопиялық холецистэктомияны (ЛХЭ *) жоспарлы түрде өткерген науқастардағы рөлін зерттеп, қауіп төмен науқастарда профилактикалық антибиотиктерді қолданудың қажеті жоқ екенін анықтады. Бірақ профилактикалық шараларды қолдану бойынша қосымша зерттеулерді қажет ететіндер жоғары тәуекел тобындағы науқастар [3], [4], [5]. Қарама-қайшы тұжырым 21 рандомизациялық бақылау зерттеуге негізделген мета-анализде келтірілген, онда 5201 пациентке операциядан кейінгі жергілікті іріңді инфекцияны азайту үшін антибиотиктің алдын-алу қауіпсіздігі мен тиімділігін зерттеді, сонымен қатар госпитализация кезінде жалпы инфекциялық ауруханаға жатқызу кезінде немесе ауруханадан шыққаннан кейін қауіптілігі жоспарлы ЛХЭ жасаған науқастарда төмен [6]. Жүйелі шолу нәтижесі бойынша, 21 рандомизирленген бақылау зерттеуінде антибиотиктер үш перспективті және үш ретроспективті зерттеулер жоспарлы ЛХЭ жасалған науқастарда беткейлік хирургиялық аймақ инфекцияларының алдын алуда антибиотиктердің тиімділігін көрсетті, бірақ сонымен бірге олар терең құрылымдарға әсер ететін жұмсақ тіңдердің инфекцияларының алдын алуда тиімді болмады [7]. Өттегі тас ауруының (ӨТА *) операциядан кейінгі асқынуларының алдын алу мәселелері көптеген жылдар бойы талқыланғанына және зерттелгеніне қарамастан, осы уақытқа дейін осы тақырыпты ашық қалдыратын операция алдындағы антибиотиктің алдын-алу қажеттілігі мен тиімді ре-

жимі туралы нақты түсінік жоқ.

Зерттеудің мақсаты: Лапароскопиялық холецистэктомия кезіндегі антибиотиктермен алдын алудың тиімділігін анықтау.

Зерттеу әдістері: Бірінші кезеңде Pubmed деректер базасында «операция алдындағы антибиотиктің алдын-алу», «ЛХЭ» кілт сөздерін пайдаланып библиографиялық іздеу жүргізілді. Біз 10-нан астам ғылыми мақалаларды талдадық, оның 4-еуі жүйелік шолулар, ал 6-ы ретроспективті талдаулар. Келесі кезеңде біз 18 жастан 90 жасқа дейінгі пациенттердің клиникалық және зертханалық деректерін ретроспективті бағалау үшін жағдайлардың тарихын зерттедік, онда 2018 жылдың желтоқсанынан 2019 жылдың сәуіріне дейінгі аралықта №7 Қалалық клиникалық ауруханада ЛХЭ-дан алдын және кейін антибиотиктермен стационарлық емдеуден өткен науқастардың емдеу тарихы зерттелді. Алынған клиникалық және зертханалық мәліметтер статистикалық әдіспен талданды. Зерттеудің критерийлері: 18 жастан бастап, өт тас ауруы диагнозы. Созылмалы / жедел калькулезді холецистит », өт қабын лапароскопиялық алып тастаған науқастар және қосымша патологиялары жоқ науқастар.

Зерттеу жасалмайды: балаларға, жүкті әйелдерге, ЛХЭ лапароскопиялық холецистэктомия жасалған науқастарға, созылмалы вирусты аурумен ауыратын науқастарға.

Сауалнама нәтижелері және талқылау: Зерттеу барысында жоғарыда аталған критерийлер негізінде 45 науқас енгізілді. Олардың арасында ер адамдар - 10адам, бұл 22,3% құрады, әйелдер - 35 адам, олар өз кезегінде 77,7% құрады.

Кесте 1 - Науқастарды жас тобы бойынша жіктеу

Жас тобы	Жалпы саны	(%)	Ер адамдар саны	(%)	Әйел адамдар саны	(%)
«жас»	7	15,5	2	4,4	5	11,1
«ортаңғы»	22	48,9	3	6,7	19	42,2
«қарттар»	13	28,9	4	8,9	9	20,0
«егде»	3	6,7	1	2,2	2	4,5
қорытынды	45	100	10	22,2	35	77,8

Кесте 2 - Операцияға дейінгі антибиотиктермен профилактикасы бар және антибиотиктермен профилактикасы жоқ науқастардың салыстырмалы мәліметтері

Көрсеткіштер	Операцияға дейінгі антибиотикпен терапия	Операцияға дейінгі антибиотиксіз терапия
Науқастардың саны	34	11
Орташа жас көрсеткіші	55,4(31-79)	53,5(31-69)
Операцияның түрі (жедел немесе жоспарлы)	6:28	5:6
Жынысы ер (n)	8:26	2:9
Операциядан кейінгі лейкоцитоз (n)	2 (5,9%)	5 (45%)
Гипербилирубинемия (n)	2 (5,9%)	1 (9%)
Төсек саны (n)	6,3	6,4
Субфебрилитет (n/%)	3 (9%)	6 (54,5%)
Операциядан кейінгі асқыну(n/%)	1(2,9%)	2 (18,2%)

Пациенттер жас санаттары бойынша жіктелді. Дүниежүзілік Денсаулық сақтау ұйымы (ДДҰ) жіктемесі бойынша: 7 науқас «жас» топ - 18-44 жаста, 22 науқас «ортаңғы» топта - 45-59 жас, «қарттар» тобындағы 13 науқас - 60-74 жас, 3 «егде» топтағы науқас - 75-90 жаста.

Науқастардың жас тобы бойынша 1-кестеде көрсетілген. Науқастардың ең төменгі жасы 31- жас, ең жоғарғы жас -79 жас. Орта жас шамасы - 55,37: ерлер— 57,8 жас, әйелдер — 54,68 жас. Барлық жағдайлардың ішінде жедел ауруханаға жатқызғандар саны - 24,5% құрайды, ал жоспарланған науқастар саны - 75,5%. Науқастардың стационарда өткізген төсек күндерінің саны орта есеппен 6,33 күнді құрады (медиана-6, максимум-11, минимум-4). Науқастар 2 топқа жіктелді: операцияға дейін антибиотиктермен профилактика жүргізілген науқастар және профилактика жүргізілмегендер. 2-ші кестеде салыстырмалы зерттеу жұмысы көрсетілді.

Көрсеткіштердің салыстырмалы нәтижесінде екі топта жасына, төсек-күндеріне және операцияға дейінгі антибиотиктердің алдын-алу шараларын қолдану арасындағы байланыс табылған жоқ, өйткені екі топта да барлық көрсеткіштер бірдей болды. Алайда біз екі топты салыстыра отырып антибиотиктермен алдын алу ерлер мен әйелдер арасында әйелдерге аса қажет екені анықталды. Бұл мақалада мәліметтер сәйкес келеді «Are prophylactic antibiotics necessary in elective laparoscopic cholecystectomy, regardless of patient risk?», сондай-ақ олардың зерттеулері антибиотиктің алдын-алу тобында да, әйелдер қаупі жоғары емес топта да гендерлік және антибиотикалық профилактика арасындағы байланысты анықтады [3]. Ali Asghar Darzi және басқалардың мақаласында жынысы және антибиотиктермен алдын-алуды қолдану арасындағы байланыс көрсетілген. Плацебо қабылдаған науқастар тобында, еркектерге қарағанда әйелдерде асқынулардың жоғарылауы байқалды және бұл көрсеткіш топтағы әйелдермен салыстырғанда жоғары болды, қолданылатын антибиотиктер - цефазолин [8]. Операциядан кейінгі антибиотиктің алдын-алу шараларын қабылдаған топта операциядан

кейінгі гипербилирубинемия деңгейі әлдеқайда төмен болды, бұл оны қолданудың тиімділігін растайды. Лейкоцитоз топта операцияға дейінгі антибиотиктерді қолданбай-ақ байқалды, бұл оны қолдану қажеттілігін көрсетеді, бірақ біздің нәтижелерімізді Хен Джин Ким және басқалардың мақалаларымен салыстырған кезде қарама-қайшылықтар бар, өйткені олардың мәліметтері бойынша лейкоциттер санының көбеюі мен антибиотиктің алдын-алуының арасында байланыс болмаған. Екі зерттеу тобында да лейкоциттердің деңгейі шамамен бірдей болды [3]. Субфебрильді жағдай операция алдындағы антибиотиктің алдын алуы топтағы жағдайлардың 50% -дан астамында байқалды, бұл өз кезегінде операцияға дейінгі антибиотиктердің алдын-алу қажеттілігін көрсетеді. Алайда, нәтижелер үнді ғалымдарының 417 пациенттің қатысуымен өткен осы рандомизацияланған клиникалық зерттеуге (РКЗ) қайшы келеді, мұнда екі топта да операциядан кейінгі қызба жағдайларының саны бірдей болды [9]. Параметрлер мен оларды салыстыру бойынша операцияға дейінгі антибиотиктің алдын-алу шараларын қабылдаған пациенттер тобында операциядан кейінгі кезеңде іріңді-қабынулық асқынулардың даму қаупі осы алдын-алу жүргізілген пациенттер тобына қарағанда едәуір төмен екендігі анықталды (2,9%), ал антибиотиктік алдын алу жүргізілмеген пациенттер (18, 2%) құрайды.

Қорытынды

ЛХЭ бар науқастарда операция алдындағы антибиотиктің алдын-алу шараларын қолдану тиімді және іріңді-қабынулық асқынулардың алдын алады. Операцияға дейінгі антибиотиктің профилактикасы мен зертханалық параметрлерді қолдану арасындағы байланысты растау алынды. Алайда, үлкен зерттеулердің нәтижелерімен кейбір көрсеткіштер бойынша анықталған сәйкессіздіктерді ескере отырып, біздің жұмыс одан әрі жалғасуды талап етеді, бірақ бұл жолы науқастардың санын арттыру керек. Зерттеу нәтижесінде операцияға дейінгі антибиотиктердің алдын-алу шараларын қолдану қазіргі кезде өзекті мәселелердің бірі болып табылады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Стяжкина С.Н., Поскребышева С.А., Сабирзянов А.Я. Лапароскопиялық холецистэктомиядағы жылдам трек хирургиясы стратегиясын қолдана отырып, жедел калькулезді холециститті емдеудің тиімділігі // Ғылыми журнал. - 2016. - №12. - С. 92-94.
- 2 Абуов С.М. Өт жолдары хирургиясындағы антибиотиктермен алдын алу. - Алматы: 2002. —50б.
- 3 Kim H. J. et al. Are prophylactic antibiotics necessary in elective laparoscopic cholecystectomy, regardless of patient risk? //Annals of surgical treatment and research. – 2017. – Т. 93., №2. – С. 76-81.
- 4 Chang W. T. et al. The impact of prophylactic antibiotics on postoperative infection complication in elective laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study // The American journal of surgery. – 2006. – Т. 191. – №6. – С. 721- 725.
- 5 Sharma N. et al. Role of prophylactic antibiotics in laparoscopic cholecystectomy and risk factors for surgical site infection: a randomized controlled trial // Surgical infections. – 2010. – Т. 11. – №4. – С. 367-370.
- 6 Liang B., Dai M., Zou Z. Safety and efficacy of antibiotic prophylaxis in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis //Journal of gastroenterology and hepatology. – 2016. – Т. 31. – №5. – С. 921-928.
- 7 Kim S. H. et al. Role of prophylactic antibiotics in elective laparoscopic cholecystectomy: A systematic review and metaanalysis //Annals of hepato-biliary-pancreatic surgery. – 2018. – Т. 22., №3. – С. 231-247.
- 8 Darzi A., Nikmanesh A., Bagherian F. «The Effect of Prophylactic Antibiotics on Post Laparoscopic Cholecystectomy Infectious Complications: A Double-Blinded Clinical Trial» // Electron Physician. – 2016. – Т.8., №5. - С. 2308–2314.
- 9 A Gaur, AK Pujahari. Role of Prophylactic Antibiotics in Laparoscopic Cholecystectomy // Med J Armed Forces India. – 2010. - №66(3). – С.228–230.

REFERENCES

- 1 Stjzhkina S.N., Poskrebysheva S.A., Sabirzjanov A.Ja. Laparoskopijalyk holecistjktomijadary zhyldam trek hirurgijasy strategijasy qoldana otyryp, zhedel kal'kulezdi holecistitti emdeudi tiimdiligi // Fylymi zhurnal. - 2016. - №12. - S. 92-94.
- 2 Abuov S.M. Ot zholdary hirurgijasyndary antibiotiktermen aldyn alu. - Almaty: 2002. —50b.

- 3 Kim H. J. et al. Are prophylactic antibiotics necessary in elective laparoscopic cholecystectomy, regardless of patient risk? //Annals of surgical treatment and research. – 2017. – Т. 93., №2. – S. 76-81.
- 4 Chang W. T. et al. The impact of prophylactic antibiotics on postoperative infection complication in elective laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study // The American journal of surgery. – 2006. – Т. 191. – №6. – S. 721- 725.
- 5 Sharma N. et al. Role of prophylactic antibiotics in laparoscopic cholecystectomy and risk factors for surgical site infection: a randomized controlled trial // Surgical infections. – 2010. – Т. 11. – №4. – S. 367-370.
- 6 Liang B., Dai M., Zou Z. Safety and efficacy of antibiotic prophylaxis in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis //Journal of gastroenterology and hepatology. – 2016. – Т. 31. – №5. – S. 921-928.
- 7 Kim S. H. et al. Role of prophylactic antibiotics in elective laparoscopic cholecystectomy: A systematic review and metaanalysis //Annals of hepato-biliary-pancreatic surgery. – 2018. – Т. 22., №3. – S. 231-247.
- 8 Darzi A., Nikmanesh A., Bagherian F. «The Effect of Prophylactic Antibiotics on Post Laparoscopic Cholecystectomy Infectious Complications: A Double-Blinded Clinical Trial» // Electron Physician. – 2016. – Т.8., №5. - S. 2308–2314.
- 9 A Gaur, AK Pujahari. Role of Prophylactic Antibiotics in Laparoscopic Cholecystectomy // Med J Armed Forces India. – 2010. - №66(3). – C.228–230.

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

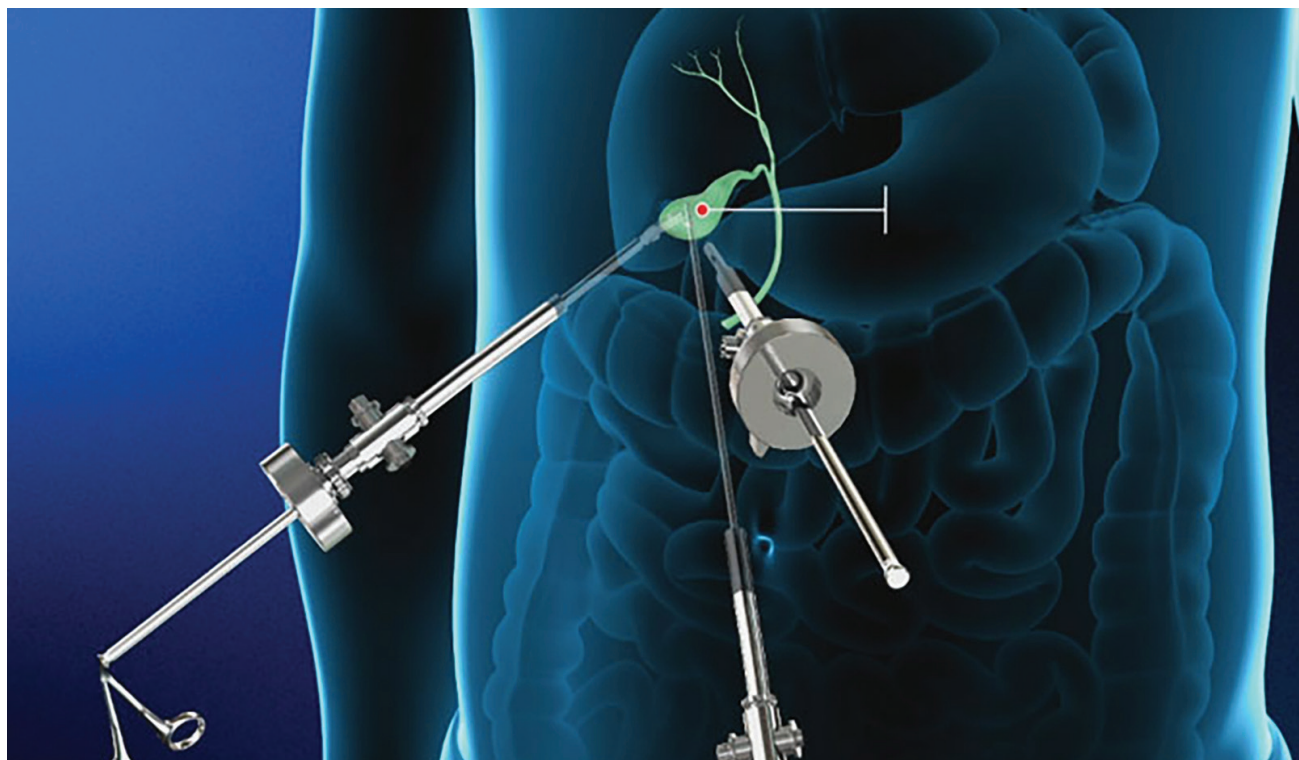
Абуов Сапарбай Махамбетович - КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, к. м. н. профессор, профессор кафедры хирургических болезней, почта: sapar66kz@mail.ru, тел: 87013720109.

Әбуова Динара Абылайқызы - КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, звание: врач-интерн, почта: naksh@mail.ru, тел: 87028521467.

Әбшақіров Қожахмет Әбдугахарович - КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, врач-резидент 3 курса, kojahmet1993@gmail.com, тел: 87475581923.

Жандәулет Ақылбек Жанболатұлы - КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, врач-резидент 3 курса, akilbek-95@mail.ru, тел: 87759282415.

Тілеуов Әбілхан Бақытжанұлы - КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, врач-резидент 3 курса, abil_han@mail.ru, тел: 87757603337



Р.С. КУЗДЕНБАЕВА, А.К. ДУРМАНОВА, Ж.Е. КУАНШАЛИЕВА

КФ «УМС» Республиканский Диагностический Центр, г. Нур-Султан, Республика Казахстан

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕФРОЛИТИАЗОМ

Резюме. Актуальность. В современном мире заболеваемость уролитиазом в мире достигает 3-7%. К наиболее частым осложнениям мочекаменной болезни относятся различные гнойно-воспалительные процессы мочевых путей, гипертония, сморщивание почек и развитие почечной недостаточности. С точки зрения многих исследователей литогенеза, именно гипертония является одним из наиболее распространенных и постоянно прогрессирующим осложнением нефролитиаза, ухудшающим общее состояние больного.

Цель исследования – оценка эффективности проведения нефропротективной терапии у пациентов с уролитиазом.

Материал и методы. Работа основана на анализе данных по АД, результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований 82 пациентов.

Результаты. В ходе исследования, пациенты были распределены по группам в зависимости от стадии хронической болезни почек (ХБП). Наиболее многочисленной группой были пациенты со 2 стадией ХБП. Также пациенты были разделены в соответствии с проводимым лечением. Эффективность проводимого лечения производилась по уровню СКФ. Исследуемые, получавшие ингибитор ангиотензин превращающего фермента наблюдался достоверно значимый эффект в виде повышения уровня СКФ по сравнению с пациентами, не принимавшими данное лечение.

Выводы. Согласно проведенному исследованию за изучаемый период, пациенты с МКБ входят в группу риска развития и прогрессирования ХБП. Развивающаяся при уролитиазе гипертония является основным фактором гиперфильтрации, а в последующем снижения СКФ. Но своевременно назначенная терапия с применением фозиноприла достоверно стабилизирует АД и повышает уровень СКФ на 28% по сравнению с пациентами не принимавших нефропротективную терапию. Таким образом, назначение препаратов с нефропротективным эффектом позволит эффективно снизить скорость прогрессирования ХБП и отсрочить развитие таких грозных осложнений, как сморщивание почек и почечной недостаточности.

Ключевые слова. Уролитиаз, скорость клубочковой фильтрации, Казахстан.

Р.С. Кузденбаева, А.К. Дурманова, Ж.Е. Куаншалиева

"УМС" Республикалық диагностикалық орталық, Нұр-сұлтан, Қазақстан Республикасы

НЕФРОЛИТИАЗ БАР НАУҚАСТАРДА НЕФРОПРОТЕКТИВТІК ТЕРАПИЯ ЖҮРГІЗУ БАҒАЛАУ НӘТИЖЕСІ

Түйін. Өзектілігі. Қазіргі әлемде уролитиаз ауруы әлемде 3-7% жетеді. Уролитиаздың жиі кездесетін асқынуларына зәр шығару жолдарының әртүрлі ірінді-қабыну процесі, гипертония, бүйректің мыжылуы және бүйрек жеткіліксіздігінің дамуы жатады. Литогенезді зерттеушілердің көпшілігінің пікірінше, гипертония-бұл нефролитиаздың ең көп таралған және үнемі дамып келе жатқан асқынуы, науқастың жалпы жағдайын нашарлатады.

Зерттеудің мақсаты - уролитиазбен ауыратын пациенттерде нефропротективті ем жүргізу тиімділігін бағалау.

Материал және әдістер. Жұмыс АҚ бойынша деректерді, 82 пациенттің клиникалық-зертханалық және аспаптық зерттеулер нәтижелерін талдауға негізделген.

Нәтижелері. Зерттеу барысында пациенттер созылмалы бүйрек ауруы (БСА) сатысына байланысты топтарға бөлінді. Ең үлкен топ БСА 2 сатысы бар пациенттер болды. Сондай-ақ пациенттер жүргізілген емге сәйкес бөлінді. Жүргізілген емнің тиімділігі шумақтық фильтрация жылдамдығының (ШФЖ) деңгейі бойынша жүргізілді. Түрлендіргіш ферменттің ангиотензин ингибиторын қабылдаған зерттелгендер

Осымен, ұсынған емді қабылдамаған пациенттермен салыстырғанда ШФЖ деңгейінің жоғарылауы түрінде айтарлықтай әсер байқалады.

Тұжырымдар. Зерттелетін кезеңде жүргізілген зерттеуге сәйкес АХЖ бар пациенттер БСА даму және өршу қаупі тобына кіреді.

Уролителиаз кезінде дамиды гипертензия гиперфилтрацияның негізгі факторы болып табылады, содан кейін ШФЖ төмендейді. Бірақ фозиноприлмен уақтылы тағайындалған терапия қан қысымын сенімді тұрақтандырады және ШФЖ деңгейін жоғарылатады. Препараттардың осы тобын тағайындау БСА-ның да-

му жылдамдығын төмендетуге және бүйректің жиырылуы және бүйрек жетіспеушілігі сияқты күрделі асқынулардың дамуын кешіктіруге мүмкіндік береді.

Түйін сөздер. Уролителиаз, шумақтық филтрация жылдамдығы, Қазақстан

R.S.Kuzdenbayeva, A.K.Durmanova,
Zh.E. Kuanshaliyeva

CF "UMC" Republican Diagnostic Center,
Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF NEPHROPROTECTIVE THERAPY IN PATIENTS WITH NEPHROLITHIASIS

Resume. Relevance. In the modern world, the incidence of urolithiasis in the world reaches 3-7%. The most common complications of urolithiasis include various purulent-inflammatory processes of the urinary tract, hypertension, kidney shriveling and the development of renal failure. From the point of view of many researchers of lithogenesis, it is hypertension that is one of the most common and constantly progressive complications of nephrolithiasis, which worsens the general condition of the patient.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of nephroprotective therapy in patients with urolithiasis.

Material and methods. The work is based on the analysis of blood pressure data, the results of clinical, laboratory and instrumental studies of 82 patients.

Results. During the study, patients were divided into groups depending on the stage of chronic kidney disease (CKD). The most numerous group were patients with stage 2 CKD. Also, the patients were divided according to the treatment. The effectiveness of the treatment was carried out according to the level of GFR. The subjects who received angiotensin converting enzyme inhibitors had a authentically significant effect in the form of an increase in GFR compared to patients who did not take this treatment.

Conclusion. According to the study conducted during the study period, patients with ICD are at risk of developing and progressing CKD. Hypertension developing with urolithiasis is the main factor of hyperfiltration, and subsequently a decrease in GFR. But timely prescribed therapy with the use of fosinopril reliably stabilizes blood pressure and increases the level of GFR. The appointment of this group of drugs will reduce the rate of progression of CKD and delay the development of such formidable complications as kidney shriveling and renal failure.

Keywords. Urolithiasis, glomerular filtration rate, Kazakhstan.

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ), несмотря на новейшие технологии и разработки в диагностике и лечении, и в третьем тысячелетии не отстает от человечества в качестве одного из самых сложных урологических заболеваний. Количество больных с камнями почек неук-

лонно растет с каждым годом и составляет более трети всех урологических пациентов [1,2].

В настоящее время заболеваемость уролитиазом в мире достигла 3-7% [3-5]. Особенностью и сложностью этой патологии является повсеместность распространения, полиэтиологичность заболевания, многогранность диаг-

Таблица 1 – Распределение пациентов по стадиям ХБП

Стадии ХБП	Количество пациентов (n=82)	
	абс	%
1	29	36,6
2	41	47,5
3	9	12,9
4	2	2,2
5	1	0,8

Таблица 2 – Распределение пациентов по уровню скорости клубочковой фильтрации

Уровень СКФ	1 группа (n-45)		2 группа (n-37)	
	абс.	%	абс.	%
В норме	9	32,2±9,4	7	21,2±5,2
Гиперфилтрация	11	21,1±6,7	12	32,7±8,6
Снижение СКФ	25	48,5±13,2	18	46,3±9,8

Таблица 3 – Средние показатели уровня СКФ в разных группах

Показатель	1 группа	2 группа
Среднее значение СКФ	69,4±12,3	68,1±9,8

Таблица 4 – Динамика изменений скорости клубочковой фильтрации у исследуемых пациентов

Группы	До приема	Через 1 месяц	Через 3 месяца
Основная	69,4±12,3	68,9±11,4	77,5±13,6*
Контрольная	68,1±9,8	67,2±11,6	58,2±12,3

* p<0,05 по сравнению с показателями до лечения.

Таблица 5 – Динамика изменений артериального давления у исследуемых пациентов

Показатели		I группа		II группа	
		До лечения	Через 3 месяца	До лечения	Через 3 месяца
Артериальное давление, мм.рт. ст.	САД	165,7±15,9	129,4±10,7*	166,1±12,1	163,9±14,8
	ДАД	95,3±11,3	82,3±9,3*	93,7±6,4	96,2±9,9

* p<0,03 по сравнению с 2 группой

ностических и лечебных мероприятий, достаточно раннее развитие многочисленных осложнений и поражения молодого и наиболее трудоспособного населения всего Земного шара [6,7]. К причинам, приводящим к потере трудоспособности пациентов является развитие осложнений уролитиаза.

К наиболее частым осложнениям МКБ относятся различные гнойно-воспалительные процесс верхних и нижних мочевых путей, гипертония, сморщивание почек и развитие почечной недостаточности [8]. Как показывает мировая статистика, каждый четвертый пациент, получающий заместительную терапию страдает нефролитиазом [9]. С точки зрения многих исследователей литогенеза, именно гипертония является одним из наиболее распространенных и постоянно прогрессирующим осложнением МКБ, ухудшающим общее состояние больного [9]. По данным рандомизированных исследований, гипертонию рассматривают в качестве главного фактора прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), так как она является прогрессивным состоянием и причиной высокой заболеваемости и смертности среди населения. Ввиду того, что почки занимают важную роль в регуляции гомеостаза, при ХБП возникает полиорганная недостаточность. Прогрессирование почечной дисфункции до терминальной стадии общепринято у больных с ХБП; проявляясь единожды, тенденция к прогрессированию сохраняется независимо от основного заболевания и причины ХБП. Таким образом, в настоящее время наиболее пристальное внимание медицинских исследователей обращено на такой фактор как гипертония. Проведенные в 2011 году крупные популяционные исследования указывают, что гипертония является мощным независимым фактором развития и прогрессирования ХБП до терминальной почечной недостаточности. На сегодняшний день результатами рандомизированных исследований достоверно доказано, что основным звеном нефропротективной терапии должно являться достижение целевого уровня артериального давления (АД). Учитывая значимость вышеизложенной проблемы, нами на базе КФ «УМС» Республиканского Диагностического центра проводилось исследование, посвященное изучению особенностям гипотензивной терапии у больных с нефролитиазом.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности проведения нефропротективной терапии у пациентов с уролитиазом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа основана на анализе данных по АД, результатов клиничко-лабораторных и инструментальных исследований 82 пациентов.

Все больные проходили обследование и лечение на базе КФ «УМС» Республиканского Диагностического центра за период с января 2019 по октябрь 2019г. Распределение исследуемых по половому признаку показало, что мужчины составили 57,1% - 44 человека, женщины – 42,8% - 38 человек. Средний возраст пациентов составил: у мужчин – 46,7±9,7 года, у женщин – 54,1±6,2. Клиническое обследование всех больных проводилось по общепринятой методике. Полученные данные оценивались комплексно с учетом всех диагностических методов.

Всем больным участвующим в исследовании проводился обязательный комплекс клиничко-лабораторных исследований, направленных на выяснение наличия активности воспалительного процесса (общий анализ мочи и крови), оценка функционального состояния почки (подсчет СКФ), выявление метаболических нарушений (биохимический анализ крови, определение уровня мочевой кислоты в крови и мочи), а также определение химического состава мочи. Инструментальные исследования включали в себя: УЗИ, обзорную экскреторную урографию и КТ мочеполовой системы.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – glomerular filtration rate – GFR, дает суммарную оценку фильтрационной способности почек. Снижение СКФ – достоверный показатель хронического заболевания почек. СКФ равна сумме скоростей фильтрации в каждом из функционирующих нефронов, следовательно показатель СКФ можно использовать как косвенный определитель массы действующих нефронов (МДН). Мониторинг СКФ позволяет отслеживать изменения степени и скорости прогрессирования заболевания почек. Уровень СКФ является мощным и объективным предиктором времени начала почечной недостаточности, равно как и прогноза

развития осложнений хронического заболевания почек. В клинической практике расчет СКФ с определением основной парциальной функции позволяет подобрать оптимальную дозу лекарственных средств, экскретируемых за счет клубочковой фильтрации для предотвращения потенциальной токсичности препаратов.

Определение СКФ является обязательным и напрямую связано с введением понятия хроническая болезнь почек (ХБП), предложенного экспертной группой Национального Почечного Фонда (НПФ) США и одобренного Международной Ассоциацией Нефрологов для использования в повседневной клинической практике врача. Концепция ХБП позволяет нефрологам всего мира по одним и тем же критериям оценивать тяжесть почечной патологии, планировать меры первичной и вторичной профилактики, проводить сопоставимые эпидемиологические исследования.

На сегодняшний день существует большой выбор гипотензивных препаратов с доказательной эффективностью в процессах снижения и стабилизации АД. Однако они значительно различаются в оказываемом действии на темп прогрессирования ХБП. Многоцентровые исследования проводимые в международных клиниках уделяют особое внимание применению ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (АПФ) в лечении гипертонии. Ингибируя АПФ, эта группа препаратов подавляет образование ангиотензина II, а также уменьшает деградацию брадикинина и простагландинов. Они эффективны в замедлении темпов прогрессирования ХБП, вызванной различными патологиями. Ингибиторы АПФ снижают смертность от кардиальной патологии у пациентов с 1-4 стадиями ХБП. Ренопротективный эффект объясняется их способностью снижать тонус отводящей артериолы, что приводит к уменьшению внутриклубочкового давления. Подавление аутокринных и паракринных эффектов ангиотензина II с помощью ингибитора АПФ препятствует развитию фиброза клубочков и интерстиция.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения исследования все пациенты были распределены по стадиям ХБП.

Как видно из таблицы 1, у наибольшего количества пациентов наблюдалась 2 стадия ХБП.

В зависимости от проводимого лечения все исследуемые были разделены на 2 группы. Группы были распределены случайным образом, 1 группа пациентов – 45 человек, в качестве гипотензивного препарата принимали ингибитор АПФ (фозиноприл) в дозе 10 мг в сутки. 2 группа пациентов, составила 37 пациентов, принимавшие симптоматическую терапию без ингибитора АПФ. Эффективность проводимого лечения производилось по уровню СКФ.

По полученным данным видно, что в зависимости от уровня СКФ все пациенты были распределены на 3 группы. В обеих группах прослеживается похожая тенденция при распределении пациентов по разным группам, что демонстрирует репрезентативность исследуемых групп. Контроль проводимой терапии проводился через 1 и 3 месяца.

Анализируя данные Таблицы 4, можно сказать о том, что прием препарата в течение месяца не дает клинически значимый результат, однако через 3 месяца лечения, в 1 группе наблюдается достоверно значимый эффект в виде повышения уровня СКФ по сравнению со 2 группой. В свою очередь, во второй группе наблюдается прогрессирующее снижение среднего уровня СКФ.

Полученные данные по динамике колебаний АД в ходе лечения показывают высокую и доказательную эффективность применения ингибиторов АПФ в качестве гипотензивного препарата.

Выводы. Согласно проведенному исследованию за изучаемый период, пациенты с МКБ входят в группу риска развития и прогрессирования ХБП. Развивающаяся при уrolитиазе гипертония является основным фактором гиперфильтрации, а в последующем снижения СКФ. Но своевременно назначенная терапия с применением фозиноприла достоверно стабилизирует АД и повышает уровень СКФ на 28% по сравнению с пациентами не принимавших нефропротективную терапию.

Таким образом, назначение препаратов с нефропротективным эффектом позволит эффективно снизить скорость прогрессирования ХБП и отсрочить развитие таких грозных осложнений, как сморщивание почек и почечной недостаточности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Вошула В.И. Мочекаменная болезнь. – Минск: ВЭВЭР, 2006. – 258 с.
- 2 Саенко В.С. Метафилактика мочекаменной болезни: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.40. – М., 2007. – 241 с.
- 3 Пытель Ю. А., Золотарев И. И. Уратный нефролитиаз. – М., 1995. – 176 с.
- 4 Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А. Лечение мочекаменной болезни – комплексная медицинская проблема // Consilium-medicum. – 2003. – С. 18–22 (Прил. – Урология).
- 5 Аляев Ю.Г., Кузьмичева Г.М., Руденко В.И. и др. Клиническое значение комплексного исследования мочевых камней // Материалы Пленума правления Рос. о-ва урологов. – М., 2003. – С. 58–59.
- 6 Витворт Д.А., Лоуренс Д.Р. Руководство по урологии и нефрологии / пер. с англ. Ю.А. Грогоровича [и др.]. – М.: Медицина, 2000. – 486 с.
- 7 Литвицкий П. Ф. Патофизиология: учеб.: в 2 т. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 365 с.
- 8 Алчинбаев М.К., Сарсебеков Е.К., Кожобеков Б.С. и др. Мочекаменная болезнь. – Алматы, 2004. – 292 с.
- 9 Алчинбаев М.К., Сарсебеков Е.К., Малих М.А. Современные методы лечения мочекаменной болезни. – Алматы: Казахстан, 1997. – 141 с.

REFERENCES

- 1 Voshhula V.I. Mochekamennaja bolezni'. – Minsk: VJeVJeR, 2006. – 258 s.
- 2 Saenko V.S. Metaflaktika mochekamennoj bolezni: dis. ... d-ra med. nauk: 14.00.40. – M., 2007. – 241 s.
- 3 Pytel' Ju. A., Zolotarev I. I. Uratnyj nefrolitiaz. – M., 1995. – 176 s.

- 4 Dzeranov N.K., Beshliev D.A. Lechenie mochekamennoj bolezni – kompleksnaja medicinskaja problema // Sonsilium-medicum. – 2003. – S. 18–22 (Pril. – Urologija).
- 5 Aljaev Ju.G., Kuz'micheva G.M., Rudenko V.I. i dr. Klinicheskoe znachenie kompleksnogo issledovanija mochevyh kamnej // Materialy Plenuma pravlenija Ros. o-va urologov. – M., 2003. – S. 58–59.
- 6 Vitvort D.A., Lourens D.R. Rukovodstvo po urologii i nefrologii / per. s angl. Ju.A. Grogorovicha [i dr.]. – M.: Medicina, 2000. – 486 s.
- 7 Litvickij P. F. Patofiziologija: ucheb.: v 2 t. – M.: GJeOTAR-MED, 2002. – 365 s.
- 8 Alchinbaev M.K., Sarsebekov E.K., Kozhabekov B.S. i dr. Mochekamennaja bolezni'. – Almaty, 2004. – 292 s.
- 9 Alchinbaev M.K., Sarsebekov E.K., Malih M.A. Sovremennye metody lechenija mochekamennoj bolezni. – Almaty: Kazakhstan, 1997. – 141 s.

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.

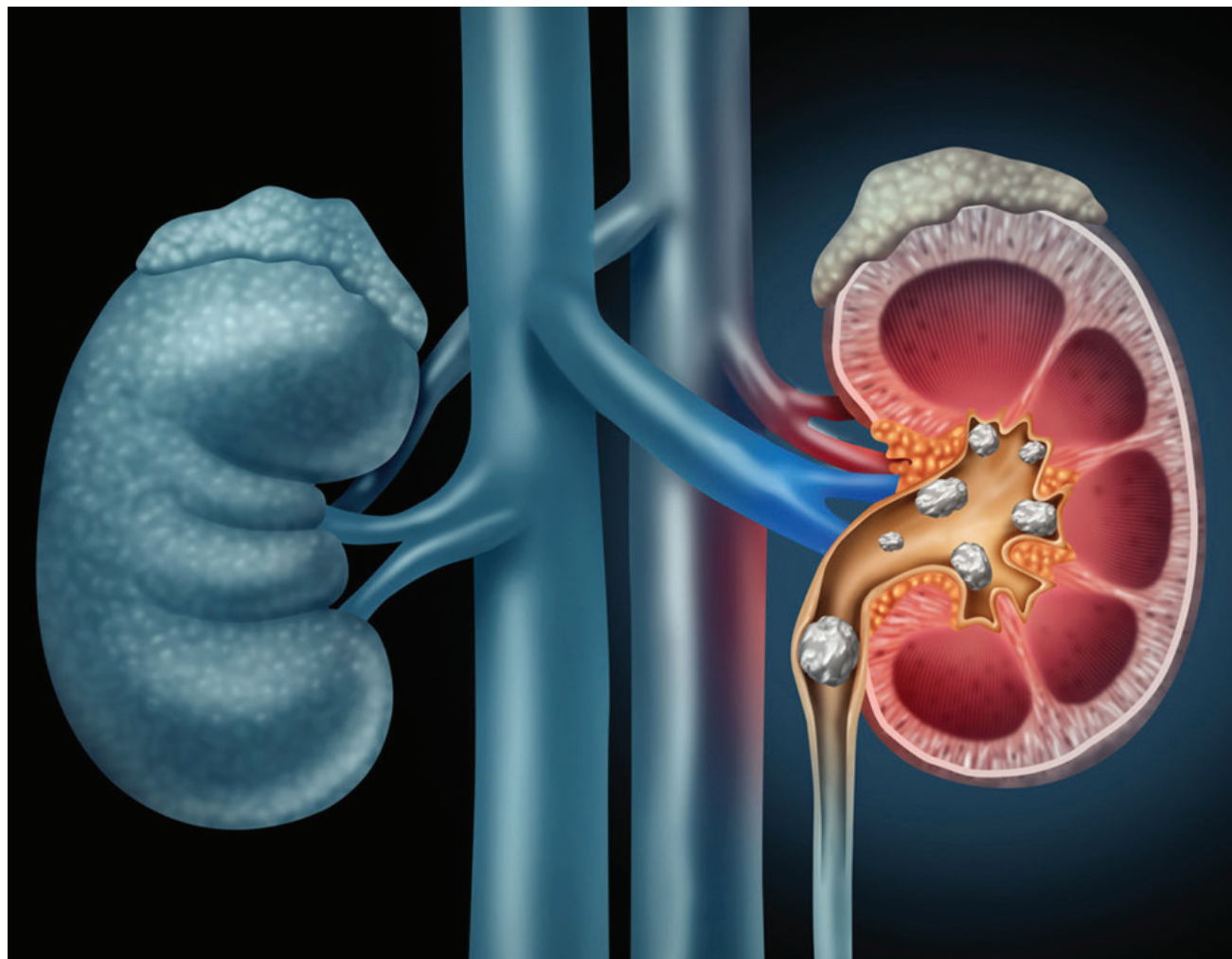
This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

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

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Раиса Салмаганбетовна Кузденбаева - rkuzdenbaeva@mail.ru



УДК 615.322: 582.734.4
DOI 10.53511/pharmkaz.2021.73.20.008

В.С. ШНАУКШТА, М.У. ДУЙСЕНОВА, А.М. ЕЛЬЖАСОВА

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» КМ и ФК МЗ РК, Республика Казахстан

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСЕЛЬТАМИВИРА КАРБОКСИЛАТ В ПЛАЗМЕ КРОВИ МЕТОДОМ ВЭЖХ-МС

Резюме. Разработана и валидирована методика количественного определения осельтамивира карбоксилат (OSTC) в плазме крови человека. Пробоподготовку проводили осаждением белков метанолом. Количественное определение OSTC проводили методом ВЭЖХ с масс-селективным детектором Triple Quad QQQ LC/MS. В качестве подвижной фазы использовали раствор: муравьиная кислота 0,1%— метанол с градиентным элюированием. Разработанная методика была валидирована по следующим валидационным параметрам: селективность, линейность, правильность, прецизионность, предел количественного определения, эффект переноса и стабильность растворов. Путем валидации доказана пригодность разработанной биоаналитической методики для фармакокинетических исследований. Полученный аналитический диапазон 10-1000 нг/мл позволяет применять методику для исследований биоэквивалентности.

Ключевые слова: осельтамивира карбоксилат, плазма крови, ВЭЖХ-МС, валидация.

В.С. Шнаушшта, М.У. Дуйсенова, А.М. Ельжасова

Дерілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы

ВЭЖХ-МС ӘДІСІМЕН ҚАН ПЛАЗМАСЫНДАҒЫ КАРБОКСИЛАТ ОСЕЛЬТАМИВИРІН САНДЫҚ АНЫҚТАУ ӘДІСТЕМЕСІН ӨЗІРЛЕУ ЖӘНЕ ВАЛИДАЦИЯЛАУ

Түйін Адам қанының плазмасында карбоксилат осельтамивирін (OSTC) сандық анықтау әдістемесі әзірленді және валидацияланды. Пробоподготовку шығарып осаждением белоктар метанолом. OSTC сандық анықтамасы Triple Quad QQQ LC/MS жаппай селективті детекторымен HPLC әдісімен жүргізілді. Ерітінді жылжымалы фаза ретінде пайдаланылды: градиент элюциясы бар 0,1% метанол қышқылы. Өзірленген әдістеме келесі валидациялық параметрлер бойынша валидацияланды: селективтілік, сызықтық, дұрыстық, дәлдік, сандық анықтау шегі, тасымалдау әсері және ерітінділердің тұрақтылығы. Валидация арқылы фармакокинетикалық зерттеулер үшін әзірленген биоаналитикалық Әдістеменің жарамдылығы дәлелденді. Алынған 10-1000 нг/мл аналитикалық диапазон биоэквиваленттілікті зерттеу әдістемесін қолдануға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: осельтамивира карбоксилаты, қан плазмасы, ВЭЖХ-МС, валидация.

V.S. Shnaulshta, M.U. Duysenova, A.M. Elzhasova

«National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices» of the Committee for Medical and Pharmaceutical Control of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF BIOANALYTICAL TECHNIQUE OF OSELTAMIVIR CARBOXYLATE QUANTITATIVE DETERMINATION IN HUMAN PLASMA BY LC-MS

Resume. A method for the quantitative determination of oseltamivir carboxylate (OSTC) in human blood plasma was developed and validated. Sample preparation was carried out by precipitation of proteins with methanol. Quantitative determination was carried out by HPLC with a Triple Quad QQQ LC / MS mass selective detector. The mobile phase was 0.1% formic acid - methanol with gradient elution. The developed method was validated according to the following validation parameters: selectivity, linearity, correctness, precision, limit of quantitative determination, transfer effect, stability of solutions. The suitability of the developed bioanalytical method for pharmacokinetic studies was proved by validation. The obtained analytical range of 10-1000 ng / ml allows the method to be used for bioequivalence studies.

Keywords: oseltamivir carboxylate, blood plasma, HPLC-MC, validation.

ВВЕДЕНИЕ

Осельтамивир является противовирусным препаратом, применяемым при гриппе типов А и В. Препарат является пролекарством, активный метаболит (осельтамивира карбоксилат) которого селективно подавляет нейраминидазу вируса, тормозит рост вируса гриппа и подавляет репликацию вируса и его патогенность *in vivo* [1]. Структурная формула метаболита осельтамивира приведена на рисунке 1.

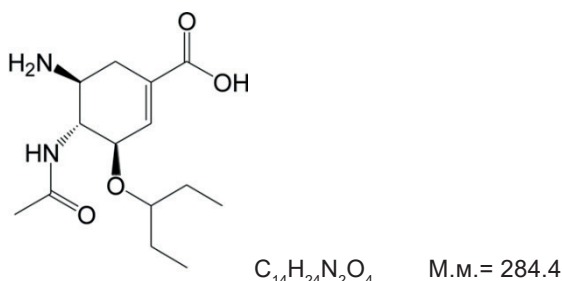


Рисунок 1 - Структурная формула осельтамивира карбоксилат

Для государственной регистрации воспроизведенного лекарственного препарата в Республике Казахстан согласно законодательству необходимо подтверждение его эффективности и безопасности оригинальному препарату, которое устанавливается путем клинического исследования биоэквивалентности [5, 6]. Обязательным этапом на пути проведения такого исследования является разработка аналитической методики количественного

определения лекарственного средства в плазме крови с предварительным подбором условий выделения исследуемого вещества из биологической матрицы [2, 3, 4, 8, 9].

Как известно, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детектором LC/MS является основным для количественной оценки аналита в биологической матрице при проведении данного исследования [10]. В связи с этим целью работы явилось разработка и валидация методики количественного определения осельтамивира карбоксилата (OSTC) в плазме крови методом ВЭЖХ-МС.

Экспериментальная часть

Аппаратура. Количественное определение OSTC в плазме крови проводили на хроматографе Agilent 1290 Infinity II LC с масс-селективным детектором 6420A Triple Quad QQQ LC/MS (Agilent Technologies, USA). Данные обрабатывали при помощи программного обеспечения «Agilent MassHunter Workstation», USA. В процессе подготовки проб использовали вихревую мешалку Heidolph Multi Reax (Германия) в центрифугу Eppendorf 5415D (Германия). Взятие навесок осуществляли с помощью аналитических весов Sartorius (Германия). Дозирование реактивов и биоматериала по объему осуществляли с помощью дозаторов Eppendorf и Sartorius (Германия) объемом 20-200 мкл и 100 - 1000 мкл.

Реактивы. В работе использовали образец стандартный образец (СО) осельтамивира карбоксилат $C_{14}H_{24}N_2O_4$ (SynZeal Research Private Limited, Индия). Для приго-

Таблица 1 – Условия градиентного режима элюирования

Степень градиента	Время, мин	Доля элюента А (%)	Доля элюента Б (%)
0	0,00	70,0	30,0
1	1,00	70,0	30,0
2	1,01	2,00	98,0
3	3,00	2,00	98,0
4	3,01	70,0	30,0
5	5,00	70,0	30,0

Таблица 2 – Ионизационные LC-MS условия

LC/MS с масс-селективным детектором 6420A Triple Quad QQQ							
Расход газа-осушителя				11 мл/мин			
Давление распылителя				50 фунтов на кв.дюйм			
Температура газа – осушителя				340 °C			
Напряжение на входе в капилляр				4000 В			
Соединение	Precursor Ion	Product Ion	Dwell	Fragmentor	Collision Energy	Cell Accelerator Voltage age	Polarity
OSTC	285.2	197.1	100	95	5	4	Positive
OSTC	285.2	138.1	100	95	17	4	Positive
OSTC	285.2	120.1	100	95	33	4	Positive
OSTC	285.2	94.1	100	95	33	4	Positive
OSTC	285.2	77.1	100	95	61	4	Positive

товления подвижной фазы использовали метанол марки HPLC Grade ($\geq 99,8\%$, HPLC grade, Германия), муравьиную кислоту ($\geq 98-100\%$ puriss. p.a., Индия), воду очищенную, полученную с помощью системы очистки воды Milli-Q ELIX, Франция.

Стандартные растворы OSTC хранили в холодильнике при температуре от 2 до 8°C. Калибровочные растворы OSTC в плазме крови готовили в день использова-

ния. В качестве биологической матрицы использовали чистую донорскую плазму крови человека.

Пробоподготовка. Исходный раствор стандартного образца OSTC с концентрацией 10 мг/мл готовили растворением соответствующей навески в воде для хроматографии. В центрифужную микропробирку вместимостью 2 мл помещали 400 мкл плазмы крови, содержащей осельтамивир карбоксилат в разных концентрациях прибав-

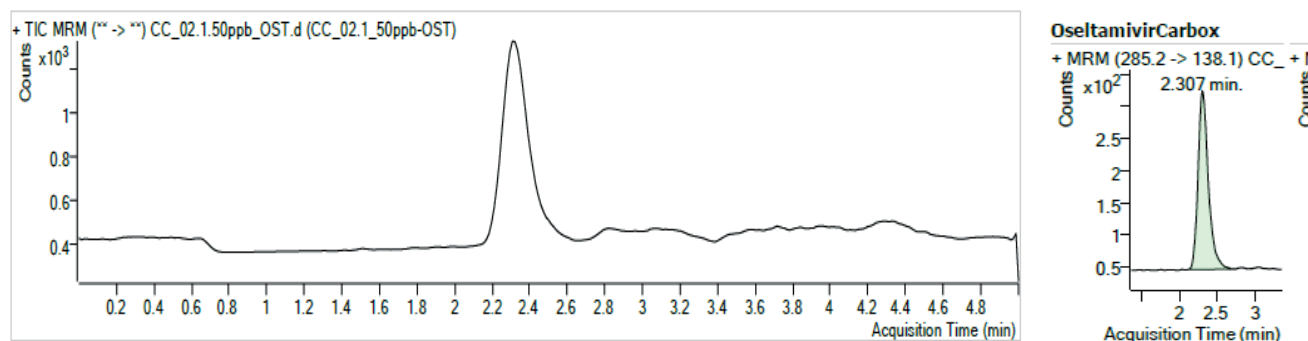


Рисунок 1 - Хроматограмма (а) и масс-спектры (б) OSTC в плазме

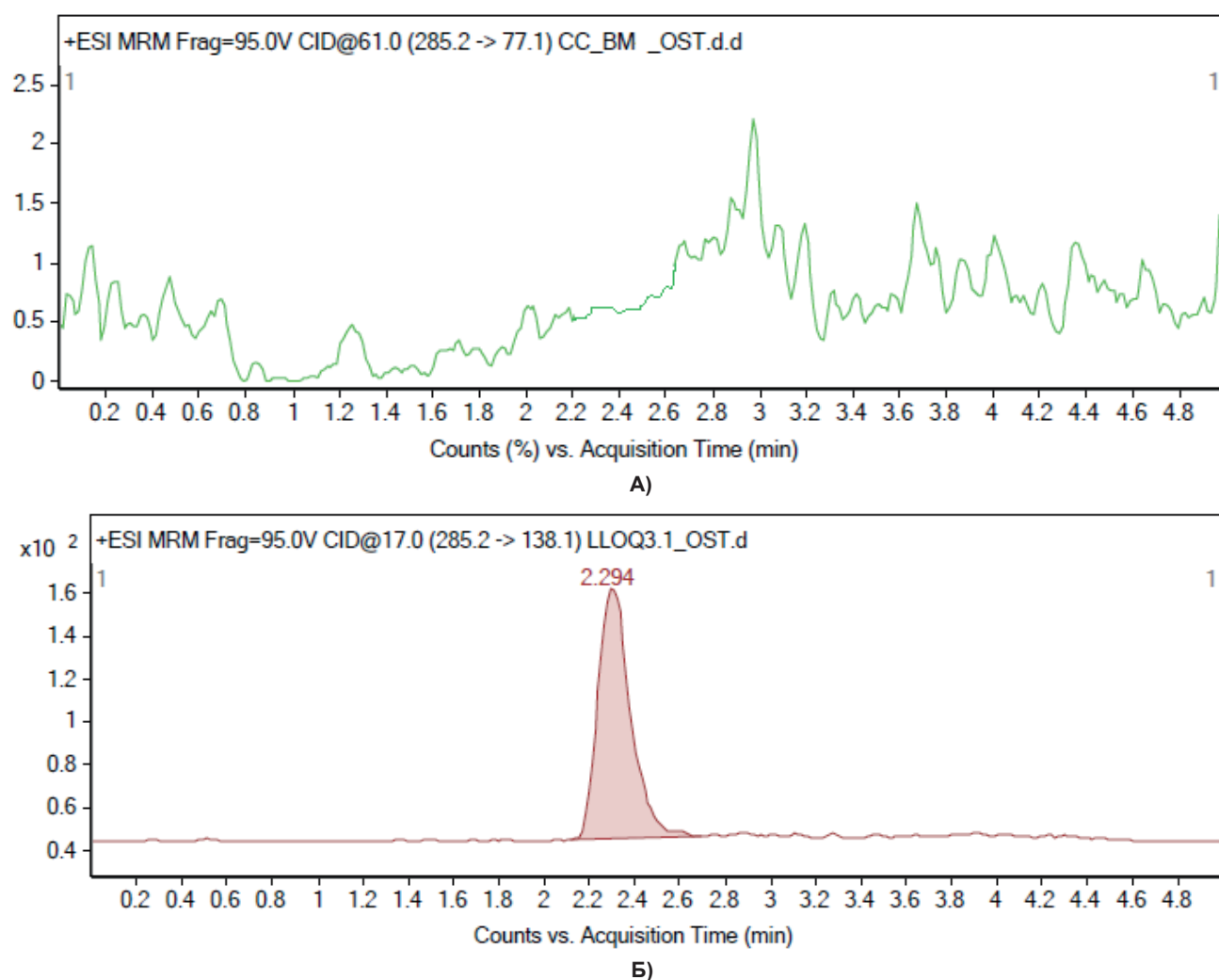


Рисунок 2 - Хроматограмма плазмы, не содержащей раствор стандартного образца OSTC (а) и плазмы, содержащей раствор стандартного образца OSTC с концентрацией 10 нг/мл. По оси абсцисс – время (мин), по оси ординат – площадь под хроматографическим пиком (mAU).

ляли 1 мл метанола и тщательно перемешивали на встряхивателе Heidolph Multi Reax в течение 120 с. Полученный раствор центрифугировали при 12 000 об/мин в течение 10 мин дважды. Надосадочную жидкость использовали для хроматографического анализа.

Условия хроматографического анализа. Хроматографическое разделение осуществляли на колонке Zorbax C18 (1.8µm 50 x 2.1mm) с использованием системы Agilent LC/MS с масс-селективным детектором 6420A Triple Quad QQQ. В качестве подвижной фазы использовали раствор муравьиная кислота 0,1% - метанол. Скорость потока подвижной фазы составляла 0.25 мл/мин,

температура колонки – 35°C, объем вводимой пробы – 5 мкл, время хроматографирования - 5 минут. Условия режима элюирования условия представлены в таблице 1. Детектирование проводили с помощью масс-спектрометрического детектора, тип ионизации –ES+APCI с m/z = 285,2 (OSTC). Сканирование осуществляли по селективно- выбранным ионам. Параметры работы детектора представлены в таблице 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Валидацию методики проводили согласно требованиям [3, 5], а также на основании руководства по валидации

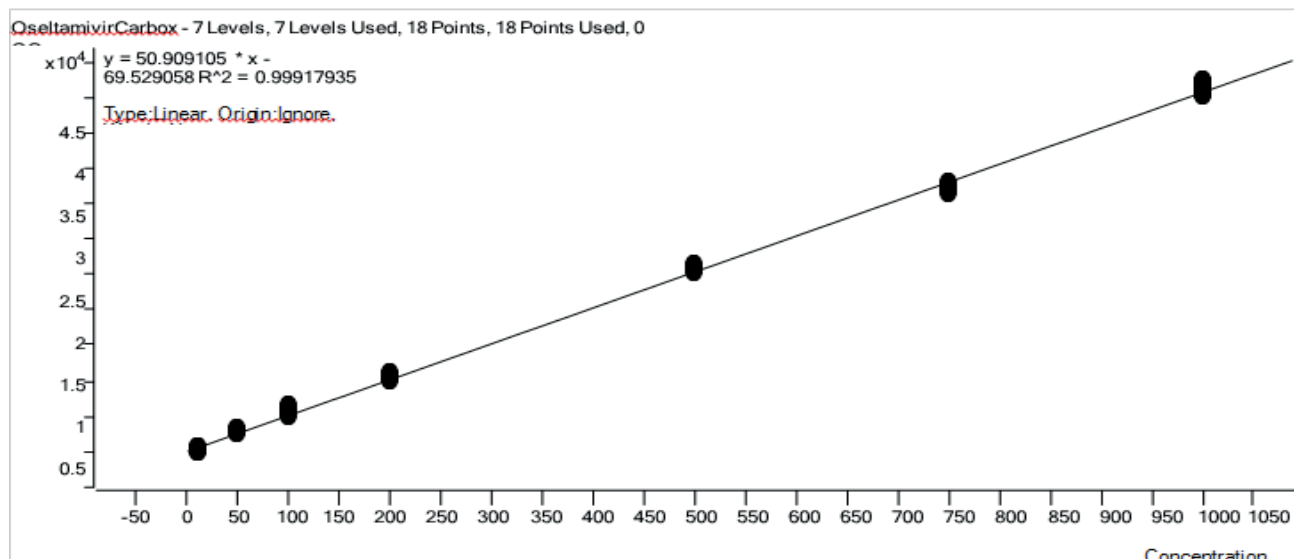


Рисунок 3 - Линейность методики определения OSTC в плазме крови в диапазоне концентраций от 10 до 1000 нг/мл

Таблица 3 - Правильность и прецизионность методики определения OSTC в плазме крови (inter-day)

Концентрация С (нг/мл)	Найденное значение	Среднее Значение	RSD (%) (n=5)	CV (%)
10 LLOQ	10,23 8,01 10 9,3 8,7	9,25	0,92	9,92
30 LQC	30 29,44 28,31 27 31,07	29,16	1,57	5,37
300 MQCi	289,79 291,58 278 296,18 299,54	291,02	8,22	2,83
500 MQCi	477,04 483 495 490,03 494,29	487,87	7,71	1,58
750 HQC	747,14 738,55 762,1 753 754,68	751,09	8,81	1,17

Таблица 4 - Прецизионность методики определения OSTC в плазме (intra-day)

Концентрация C (нг/мл)	Найденное среднее значение				
	День 1	День 2	День 3	CV (%)	Критерий приемлемости
10 LLOQ	9,24	9,37	10,34	9,63	Не более 20%
30 LQC	29,16	28,96	29,36	4,26	Не более 15%
300 MQCi	291,01	290,25	300,07	4,16	Не более 15%
500 MQCi	487,87	490,23	503,24	3,04	Не более 15%
750 HQC	751,09	742,15	701,03	8,65	Не более 15%

Таблица 5 - Результаты оценки кратковременной температурной стабильности OSTC

№ раствора	Концентрация, нг/мл	
	LQC – 30,0	HQC -750,0
1	31,00	647,14
2	28,44	758,55
3	27,34	769,10
4	27,00	763,00
5	34,07	784,68
$\bar{X}$	29,57	744,49
δ , %	-1,43	-0,73
Критерий приемлемости $ \delta $, %	< 15	< 15
Вывод	Удовлетворяет	Удовлетворяет

Таблица 6 - Результаты оценки стабильности при замораживании/оттаивании OSTC

№ раствора	Концентрация (нг/мл)	
	LQC – 30,0	HQC- 750,0
1	35,20	759,14
2	28,35	719,55
3	29,42	782,10
4	31,40	763,00
5	33,07	754,68
$\bar{X}$	31,65	755,69
δ , %	5,49	0,76
Критерий приемлемости $ \delta $, %	< 15	< 15
Вывод	Удовлетворяет	Удовлетворяет

Таблица 7 - Стабильность растворов OSTC в авто сэмплере

№ раствора	Концентрация (нг/мл)	
	LQC - 30,0	HQC – 750,0
1	34,00	787,14
2	27,34	838,50
3	25,31	742,10
4	31,00	793,00
5	33,07	786,68
$\bar{X}$	30,14	789,48
δ , %	0,48	5,26
Критерий приемлемости $ \delta $, %	<15	<15
	Удовлетворяет	Удовлетворяет

биоаналитических методик FDA [9] и EMA [2] по следующим характеристикам: селективность, линейность, матричный эффект, правильность и прецизионность (inter-day и intra-day), нижний предел количественного определения (НПКО), перенос проб, прецизионность, воспроизводимость, стабильность растворов.

Применение в методике колонки Zorbax размером 50 × 2,1 мм, заполненной обращённо-фазовым сорбентом C18 с размером частиц 1,8 мкм, позволило получить удовлетворительную форму пиков OSTC (рисунок 1.).

Селективность

Для определения селективности методики были протестированы 6 образцов биологической матрицы (плазма крови из разных источников) на возможность создания помех потенциально мешающими веществами (эндогенные компоненты плазмы крови, метаболиты, продукты деструкции и др.). Проводили анализ образцов бланковой плазмы, образца чистой плазмы с прибавлением стандартного раствора в диапазоне концентраций от 10 до 1000 нг/мл.

На хроматограммах образцов чистой плазмы не наблюдалось пиков со временем удерживания OSTC. На рисунке 2 представлены типичные хроматограммы интактной плазмы крови человека (а) и плазмы крови, содержащего 10 нг/мл OSTC (б). Из рисунков видно, что потенциально мешающие вещества не оказывают влияния на анализ OSTC.

Линейность

Для построения градуировочной кривой использовали рабочие растворы на семи уровнях концентраций в трех повторностях и бланк-матрица (чистая матрица). Проводили анализ 7 образцов чистой плазмы с прибавлением раствора стандартного образца OSTC получения концентраций: 10, 50, 100, 200, 500, 750, 1000 нг/мл. По полученным значениям был построен калибровочный график с коэффициентом корреляции $r^2 = 0,9991$ вместе с уравнением калибровочной кривой (рисунок 3). В диапазоне концентраций OSTC от 10 нг/мл до 1000 нг/мл получена линейная зависимость.

Отклонения концентраций калибровочных растворов соответствовали нормам EMA и FDA. Ошибка не превышала допустимых пределов – не более 20% для раствора НПКО, и не более 15% - для остальных точек. Исходя из этого методику количественного определения OSTC можно считать линейной.

Правильность и прецизионность

Правильность методики оценивали на образцах биологической матрицы с добавлением известных количеств аналита на уровнях концентраций: нижний предел количественного определения (НПКО) растворов контроля качества (LLOQ), 3*НПКО (LQC), первая средняя концентрация растворов контроля качества (MQCi), вторая средняя концентрация растворов контроля качества (MQC) и верхняя концентрация растворов контроля качества (HQC), которые получали независимо от растворов, приготовленных для подтверждения линейности методики. Растворы хроматографировали в пя-

ти повторностях. Анализ проводили в течение первого дня и второго дня. Правильность выражали в процентах от номинального значения OSTC. Для полученных значений были рассчитаны величины относительного стандартного отклонения (RSD, %) и относительной погрешности CV (%).

Результаты представлены в таблице 3. Полученные величины относительного стандартного отклонения соответствуют нормам EMA и FDA (не более 20% для раствора НПКО, и не более 15% - для других концентрационных точек).

Определение прецизионности методики проводили путем повторных измерений пяти концентраций (LLOQ, LQC, MQCi, MQC, HQC) OSTC в одном и том же образце по вышеописанной методике в четырех разных циклах. Все результаты были близки между собой (таблица 4).

Стабильность

Стабильность растворов была подтверждена для стандартных растворов при хранении в автосамплере, при температуре от 2 до 80С, кратковременная стабильность для приготовленных аналитов в течение 24 часов и 48 часов при анализе на следующий день на уровнях концентраций калибровочной кривой (10-1000 нг/мл). Для исследования долговременной стабильности образцы плазмы с аналитом заданной концентрации были помещены в холодильник при температуре -700С, где хранились до окончания исследования. Установлено, что отклонения полученных значений концентраций варьирует в пределах допустимых норм и соответствует требованиям не более 15 %, что свидетельствует о стабильности образцов, содержащих OSTC в течение 24 часов при хранении в холодильнике, при комнатной температуре, при замораживании и оттаивании. Площадь пика при повторных анализах не менялась более чем на 15 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработанная методика количественного определения OSTC в плазме крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (LC-MS) проста в исполнении, соответствует требованиям валидационных характеристик и достоверно позволяет определять концентрацию осельтамивира карбоксилат в плазме крови в концентрациях от 10,0 нг/мл до 1000,0 нг/мл. Нижний предел количественного определения OSTC составил 10 нг/мл. Точность и прецизионность результатов анализа с учётом критериев приемлемости соблюдались во всем интервале исследуемых концентраций (10–750 нг/мл). При комнатной температуре исследуемые растворы стабильны после проб подготовки на протяжении 8 ч. Проведенные исследования доказывают, что разработанная методика количественного определения содержания OSTC в плазме крови методом ВЭЖХ-МС воспроизводима и позволяет получить достоверные результаты.

Методика была применена для изучения биоэквивалентности препарата лекарственных препаратов Осельта-

мивир-NOBEL® капсулы 75 мг (АО «Нобель Алматинская Фармацевтическая Фабрика», Республика Казахстан) и Тамифлю капсулы 75 мг (Делфарм Милано С.р.л.,

Италия) на здоровых добровольцах при приеме натошак. Результаты проведенных исследований подтвердили биэквивалентность данных лекарственных средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 L V Gubareva, L Kaiser, F G Hayden. Influenza virus neuraminidase inhibitors. Lancet. 2000 Mar 4;355(9206):827-35. doi: 10.1016/S0140-6736(99)11433-8.
- 2 «OECD Principles on Good Laboratory Practice» OECD Principles and Guidance for Compliance Monitoring – OECD, ENV/MC/CHEM(98)17
- 3 «Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств», № 81 от 3 ноября 2016 г.
- 4 «Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза», № 85 от 3 ноября 2016 г.
- 5 Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-15. Приложение 1. Стандарт надлежащей лабораторной практики (GLP)
- 6 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr**. Guideline on the Investigation of Bioequivalence (20 January 2010)
- 7 Additional guidance for organization performing in vivo bioequivalence studies (WHO TRS № 937, 2006, Annex 9)
- 8 Guideline on bioanalytical method validation. – EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2** – EMA , 2015
- 9 FDA Guidance for Industry "Bioanalytical Method validation" (May 2018) / FDA Руководство для промышленности «Валидация Биоаналитических методов» (Май 2018)
- 10 Shankrappa Janiwarad, Kashif Ul Haq, Dinesh Choudhary. A selective and Sensitive liquid chromatographic/tandem mass spectrometric method for simultaneous estimation of oseltamivir and its metabolite oseltamivir carboxylic acid in human plasma for bioavailability or bioequivalence studies// Pharmaceutical ReseaRch Volume 3, Issue 3, 4598-4614.

REFERENCES

- 1 L V Gubareva, L Kaiser, F G Hayden. Influenza virus neuraminidase inhibitors. Lancet. 2000 Mar 4;355(9206):827-35. doi: 10.1016/S0140-6736(99)11433-8.
- 2 «OECD Principles on Good Laboratory Practice» OECD Principles and Guidance for Compliance Monitoring – OECD, ENV/MC/CHEM(98)17
- 3 «Pravila nadležashhej laboratornoj praktiki Evrazijskogo jekonomicheskogo sojuza v sfere obrashhenija lekarstvennyh sredstv», № 81 ot 3 nojabrja 2016 g.
- 4 «Pravila provedenija issledovanij bioekvivalentnosti lekarstvennyh preparatov v ramkah Evrazijskogo jekonomicheskogo sojuza», № 85 ot 3 nojabrja 2016 g.
- 5 Prikaz i.o. Ministra zdravoohranenija Respubliki Kazahstan ot 4 fevralja 2021 goda № ҚР ДСМ-15. Prilozhenie 1. Standart nadležashhej laboratornoj praktiki (GLP)
- 6 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr**. Guideline on the Investigation of Bioequivalence (20 January 2010)
- 7 Additional guidance for organization performing in vivo bioequivalence studies (WHO TRS № 937, 2006, Annex 9)
- 8 Guideline on bioanalytical method validation. – EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2** – EMA , 2015
- 9 FDA Guidance for Industry "Bioanalytical Method validation" (May 2018) / FDA Rukovodstvo dlja promyshlennosti «Validacija Bioanaliticheskikh metodov» (Maj 2018)
- 10 Shankrappa Janiwarad, Kashif Ul Haq, Dinesh Choudhary. A selective and Sensitive liquid chromatographic/tandem mass spectrometric method for simultaneous estimation of oseltamivir and its metabolite oseltamivir carboxylic acid in human plasma for bioavailability or bioequivalence studies// Pharmaceutical ReseaRch Volume 3, Issue 3, 4598-4614.

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:

Шнаушта Валентина Станиславовна - заведующий лабораторией фармакологических испытаний РГП на ПХВ "НЦЭС и МИ" КМ и ФК МЗ РК ТФ в г. Алматы, +7 707 750 87 81; +7 (727)233 0348, v.shnaukshta@dari.kz

Дуйсенова Маржан Усенқызы - специалист 1 категории лаборатории фармакологических испытаний РГП на ПХВ "НЦЭС и МИ" КМ и ФК МЗ РК ТФ в г. Алматы +7 (727)233 0348, m.duisenova@dari.kz

Ельжасова Ания Муратовна - специалист 2 категории лаборатории фармакологических испытаний РГП на ПХВ "НЦЭС и МИ" КМ и ФК МЗ РК ТФ в г. Алматы +7 (727)233 0348, a.elzhasova@dari.kz

УДК 614.2: 616-082

DOI 10.53511/pharmkaz.2021.59.31.009

Л.В. ФЕДИНА^{1,2}, Ш. П. АБДУЛЛАЕВ³, К.Б. МИРЗАЕВ³, И.Н. СЫЧЕВ^{1,2}, П.О. БОЧКОВ³, Д.А. СЫЧЕВ¹¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, ул. Баррикадная, д.2/1, стр1, Москва, Россия.²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Коломенский проезд, д.4, Москва, Россия.³НИЦ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, 2-ой Боткинский пр-д, д.7, к.2, Москва, Россия.

ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И РАЗВИТИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Резюме: Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) быстро заменяют терапию варфарином из-за улучшенного профиля эффективности и безопасности, показанного в клинических испытаниях. Длительное применение антикоагулянтов необходимо для предотвращения тромбозмболических осложнений у пациентов с высоким риском тромбозмболии. Принимая во внимание их широкое использование для профилактики тромбозмболии в кардиологии, неврологии, ортопедии и коронавирусной болезни 2019 (COVID 19), а также их различную фармакокинетику, крайне важно изучить новые возможности безопасного применения ПОАК, так они могут вызывать серьезные и неблагоприятные лекарственные реакции (НЛР). Фармакогенетика ПОАК - относительно новая область исследований. С учетом влияния носительства однонуклеотидных вариантов (SNP) генов, кодирующих ферменты биотрансформации, и метаболизма ПОАК, использование этих показателей важно для прогнозирования изменений фармакокинетики и риска нежелательных реакций у пациентов с высоким риском тромбозмболии, получающих антикоагулянтную терапию. На данном этапе исследования направлены на изучение роли фармакогенетики в адаптации антикоагулянтной терапии ПОАК в соответствии с генетическими особенностями пациента. Этот научный обзор актуальных данных о влиянии различных полиморфизмов генов на фармакокинетику прямых пероральных антикоагулянтов расширяет понимание клинической значимости генотипирования для эффективности и безопасности лечения.

Ключевые слова: ПОАК, фармакогенетика, фармакокинетики, персонализированная медицина, аликсабан, дабигатран, ривароксан, ABCB1, CYP3A4, CYP3A5

Л.В. Федина^{1,2}, Ш. П. Абдуллаев³, К.Б. Мирзаев³, И.Н. Сычев^{1,2}, П.О. Бочков³, Д.А. Сычев¹¹ФГБОУ ДПО РФ ДСМ Ресей үздіксіз кәсіптік білім беру медициналық академиясы, Баррикадная көшесі, 2/1 үй, 1 бет, Мәскеу, Ресей.²Мәскеу қалалық денсаулық сақтаудың 2 мемлекеттік бюджеттік мекемесі" с.С. Юдин атындағы қалалық клиникалық аурухана" ГБУЗ "атындағы Мәскеу қалалық денсаулық сақтау департаменті. С. С. Юдина ДЗМ", Коломенский өткелі, 4-үй, Мәскеу, Ресей.³Nic son DPO Ресей медициналық үздіксіз кәсіптік білім беру академиясы РФ ДСМ, 2-ші Боткинский даңғылы, 7-үй, 2-үй, Мәскеу, Ресей.L.V. Fedina^{1,2}, S.P. Abdullaev³, K.B. Mirzaev³, I.N. Sychev^{1,2}, P.O. Bochkov³, D.A. Sychev¹¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Ministry of Health of Russian Federation, Barrikadnaya str. 2/1, p1, Moscow, Russia²State Budgetary Health Institution of the City of Moscow "S.S. Yudin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health" State Budgetary Health Institution "S.S. Yudin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health", 4, Kolomensky proezd, Moscow, Russia.³Research Center of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 Botkinsky pr, 7, 2, Moscow, Russia.

ТІКЕЛЕЙ АУЫЗША АНТИКОАГУЛЯНТТАРДЫ ҚОЛДАНУ КЕЗІНДЕ ФАРМАКОКИНЕТИКАНЫҢ ЖЕКЕ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІН ЖӘНЕ ҚАН КЕТУДІҢ ДАМУЫН БОЛЖАУ ҮШІН ФАРМАКОГЕНЕТИКАЛЫҚ ТЕСТІЛЕУДІҢ МАҢЫЗЫ

Түйін: Тікелей оральді антикоагулянттарды (ПОАК) тез ауыстырады терапия варфаринмен үшін жақсартылған профиль тиімділігі мен қауіпсіздігі, показанного клинические исследования. Антикоагулянттарды ұзақ уақыт қолдану тромбозмболия қаупі жоғары пациенттерде тромбозмболиялық асқынулардың алдын алу үшін қажет. Кардиология, неврология, ортопедия және коронавирус ауруы 2019 (COVID 19), сондай-ақ олардың әртүрлі фармакокинетикасында тромбозмболияның алдын-алу үшін оларды кеңінен қолдануды ескере отырып, РАС қауіпсіз қолданудың жаңа мүмкіндіктерін зерттеу өте маңызды, сондықтан олар ауыр және қолайсыз дәрілік реакцияларды (NLR) тудыруы мүмкін. Фармакогенетика ПОАК-салыстырмалы түрде жаңа зерттеу саласы. Биотрансформация ферменттерін кодтайтын гендердің бірнуклеотидті нұсқаларын (SNP) алып жүрудің және ПОАК метаболізмнің әсерін ескере отырып, бұл көрсеткіштерді пайдалану антикоагулянттық ем алатын тромбозмболия қаупі жоғары пациенттерде фармакокинетиканың өзгеруін және жағымсыз реакциялар қаупін болжау үшін маңызды. Бұл кезеңде зерттеулер пациенттің генетикалық ерекшеліктеріне сәйкес ПОАК антикоагулянттық терапиясын бейімдеудегі фармакогенетиканың рөлін зерттеуге бағытталған. Әр түрлі гендік полиморфизмдердің тікелей ауызша антикоагулянттардың фармакокинетикасына әсері туралы қазіргі ғылыми шолу емдеудің тиімділігі мен қауіпсіздігі үшін генотиптеудің клиникалық маңыздылығын түсінуді кеңейтеді.

Түйінді сөздер: ПОАК, фармакогенетика, фармакокинетика, дербестендірілген медицина, апиксабан, дабигатран, ривароксан, ABCB1, CYP3A4, CYP3A5

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из самых частых аритмий: ее распространенность в мире у взрослых составляет от 2% до 4% [1]. По данным статистики она встречается у 2% взрослого населения Российской Федерации, и, по мнению ведущих экспертов, к 2050 году это значение удвоится. В ближайшем будущем ожидается увеличение распространенности ФП в 2,3 раза в связи с увеличением продолжительности жизни среди населения в целом и активизацией поиска не диагностированной ФП [2].

Тромбозмболия (например, инсульт и системная эмболия) - серьезное осложнение неклапанной фибрилляции предсердий [3]. Легочная эмболия (ТЭЛА) может привести к смерти в течение первых 14 дней после инсульта в 25–50% случаев [4]. При отсутствии профилактических мер до широкого применения антикоагулянтной терапии в клинической практике процент венозных тромбозмболических осложнений при эндопротезировании нижних конечностей (тромбоз глубоких вен и ТЭЛА) достигал 15–30% от общего числа случаев. Однако с введением новых антикоагулянтов в 2001 г. этот процент снизился до 1-2% [5], а в последние годы до 0,7-1,7% [6]. Длительное

THE SIGNIFICANCE OF PHARMACOGENETIC TESTING TO PREDICT THE INDIVIDUAL CHARACTERISTICS OF PHARMACOKINETICS AND THE DEVELOPMENT OF BLEEDING WHEN USING DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS

Resumé: Direct oral anticoagulants (DOACs) are rapidly replacing warfarin therapy because of the improved efficacy and safety profile shown in clinical trials. Long-term use of anticoagulants is necessary to prevent thromboembolic complications in patients at high risk of thromboembolism. Given their widespread use for thromboembolism prevention in cardiology, neurology, orthopedics, and coronavirus 2019 (COVID 19), as well as their different pharmacokinetics, it is critical to explore new options for the safe use of POACs because they can cause serious and adverse drug reactions (ADRs). POAC pharmacogenetics is a relatively new area of research. Given the impact of carrying single nucleotide variants (SNPs) of genes encoding biotransformation enzymes and POAC metabolism, using these parameters is important to predict changes in pharmacokinetics and risk of adverse reactions in patients with a high risk of thromboembolism receiving anticoagulant therapy. At this stage, research is focused on the role of pharmacogenetics in the adaptation of POAC anticoagulant therapy according to the patient's genetic characteristics. This scientific review of current data on the effect of various gene polymorphisms on the pharmacokinetics of direct oral anticoagulants broadens the understanding of the clinical relevance of genotyping for efficacy and safety of treatment.

Keywords: POAC, pharmacogenetics, pharmacokinetics, personalized medicine, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, ABCB1, CYP3A4, CYP3A5

тельное применение антикоагулянтов необходимо для предотвращения тромбозмболических осложнений у пациентов с высоким риском тромбозмболии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Варфарин был основным пероральным антикоагулянтом в клинической практике с момента его открытия в 1954 году [7]. Несмотря на широкое клиническое применение варфарина, он имеет множество ограничений, таких как медленное начало действия, узкое терапевтическое окно, повышенный риск кровотечений, многочисленные лекарственные и пищевые взаимодействия и необходимость частого лабораторного мониторинга [8].

Проблемы, связанные с применением варфарина, явились стимулом для создания прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) или не-антагонистов витамина К, представляющих собой группу ЛС, напрямую ингибирующих факторы свертывания крови. На сегодняшний день существенно не хватает исследований по выявлению маркеров прогнозирования эффективности (повторные тромбозы) и, особенно, безопасности (риск кровотечения) ПОАК. Хотя ПОАК и обладают предсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой и не требуют рутинного мониторинга

га коагуляции, в последнее время появились сообщения о более широкой индивидуальной вариабельности концентраций в плазме крови. Для того, чтобы осуществлять сбор данных об эффективности и безопасности различных ПОАК, было создано несколько как национальных, так и международных регистров [9]. Данные международного регистра GARFIELD-AF, включившего в себя клинические центры из 35 стран мира, демонстрируют, что повышение доступности ПОАК за последние годы привело к значительному увеличению доли пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию: с 57,5% в 2010-2011 гг. до 71% - в 2014-2015 гг [10]. Данные субанализов многоцентровых РКИ показывают, что высокие концентрации ПОАК в плазме коррелируют с большей частотой НПР в виде кровотечений [11,12]. И, наоборот, существуют обсервационные исследования, выявившие связь между низкими плазменными уровнями ПОАК, которые измеряли в первый месяц лечения, и возникновением тромбозмобилических осложнений [13].

Фармакологический ответ на ПОАК у разных пациентов зависит от ряда факторов, например, возраста, расы, пола, наличия вредных привычек, сопутствующих заболеваний, диеты и совместного применения с другими препаратами [14]. Однако, необходимо учитывать фармакогенетические характеристики человека, которые могут повлиять на эффективность и безопасность использования ПОАК. Фармакогеномика пероральных антикоагулянтов прямого действия в настоящее время является новой областью исследований. До сих пор было проведено очень мало полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), чтобы выявить соответствующие генетические локусы и генетические варианты (SNP) и их влияние на метаболизм и межиндивидуальную изменчивость ПОАК [15]. В данном обзоре речь пойдет о взаимосвязи между генетическими особенностями человека и фармакокинетикой прямых пероральных антикоагулянтов.

Дабигатран

Дабигатрана этексилат - первый ПОАК, который оказывает прямое обратимое ингибирующее действие на тромбин (IIa фактор) [16]. Тромбин является центральным звеном в каскаде гемостаза: он активирует факторы V, VIII, XI, катализирует превращение фибриногена в фибрин и активирует тромбоциты. Единственный антикоагулянт, который поступает в организм в виде пролекарства, и в чьем метаболизме не участвуют ферменты P450 или другие оксидоредуктазы, - все это обуславливает отличия от других ПОАК фармакокинетику и фармакодинамику, а также потенциальные лекарственные взаимодействия [16]. Дабигатран является субстратом Р-гликопротеина (Р-гр), транспортера многих лекарственных соединений через наружные и внутренние клеточные мембраны. Учитывая особенности метаболизма дабигатрана, наиболее перспективными для исследователей являются аллельные варианты системы эстераз (CES1, CES2) и Р-гликопротеина (ABCB1), которые могут значительно влиять на метаболизм препарата и, таким образом, выступать в роли определяющего фактора в развитии побоч-

ных эффектов, в особенности геморрагических осложнений [16,17]. Превращение дабигатрана этексилата в дабигатран больше зависит от активности CES1, чем от активности CES2 [18].

Ряд исследований продемонстрировали влияние различных аллельных вариантов генов CES1 и ABCB1 на метаболизм лекарства, его биодоступность, индивидуальную вариабельность концентраций активного метаболита дабигатрана в крови. В крупномасштабном исследовании RE-LY при изучении связи с геморрагическими осложнениями было установлено, что минорный аллель CES1 SNP rs2244613 связан с более низким риском любого кровотечения у пациентов, принимавших дабигатран [17]. Dimatteo С. с соавторами (2016) обнаружили ассоциацию rs8192935 гена CES1 с более низкой концентрацией дабигатрана в плазме крови. Носители аллеля Т показали значительно более низкие концентрации дабигатрана в плазме крови, чем носители гомозиготного генотипа СС, что снижает риск геморрагических осложнений. В целом, средняя концентрация дабигатрана в плазме была выше у пациентов с генотипом СС (86,3 нг / дл), чем у пациентов с аллелем Т (62,1 нг / дл). В то же время значимого влияния rs4148738 гена ABCB1 на концентрацию дабигатрана в крови не наблюдалось [19]. В другом исследовании было оценено влияние кларитромицина на фармакокинетику дабигатрана у 60 здоровых добровольцев мужского пола, отобранных по генотипу ABCB1. Генотип ABCB1 не оказал существенного влияния на фармакокинетику дабигатрана, но введение кларитромицина привело к двукратному увеличению AUC для дабигатрана, независимо от генотипа ABCB1 [20].

Ривароксабан

Ривароксабан, обратимый селективный ингибитор Ха фактора свертывания крови, метаболизируется изоферментами цитохрома P450 (CYP3A4/5, CYP2J2) и CYP-независимыми механизмами. Так же в метаболизме ривароксабана принимает участие Р-гр, который кодируется геном ABCB1 [21]. Сильные индукторы CYP3A4, такие как рифампицин / рифампин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин, не следует назначать одновременно с ривароксабаном, поскольку они приводят к снижению AUC и ослаблению фармакодинамических эффектов [22,23]. И наоборот, совместное назначение ривароксабана с сильными ингибиторами CYP3A4 и Р-гр, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол и ритонавир, может привести к увеличению AUC, Стах и увеличению риска кровотечений [22,23].

Полиморфизмы гена ABCB1, которые кодируют Р-гр, были исследованы только в нескольких клинических исследованиях, чтобы оценить, объясняют ли они различия в фармакокинетике ривароксабана [24]. Информация, полученная в исследованиях довольно противоречива. Существует более 100 полиморфизмов ABCB1, среди которых показано, что rs2032582 (C.2677G> T) и rs1045642 (C.3435C> T) влияют на метаболизм ривароксабана [24,25]. SNP (C.2677G> T) и (C.3435C> T) обнаруживают неравновесное сцепление и часто докумен-

тируются как существующие в виде гаплотипов. Частота гаплотипа ТТ в популяции европеоидной расы составляет около 25-40%. Согласно опубликованному отчету о клиническом случае, пациенты, гомозиготные по гаплотипу (С.2677G> Т; ТТ и С.3435С> Т; ТТ), могут иметь более высокие уровни в плазме, Сmax, период полувыведения и повышенный риск кровотечений [26]. Систематический обзор и метаанализ Xie Q. с соавторами (2018) показали, что Сmax была ниже у носителей ABCB1 rs1045642 CC, чем у носителей ТТ, и у носителей rs2032582 GG, чем у носителей аллеля А / Т, а AUC0 – ∞ была ниже у носителей rs1045642 CC, чем у носителей ТТ [27]. Согласно исследованию Gouin-Thibault I. с соавторами (2017), полиморфизм ABCB1 не может рассматриваться как значительный фактор, определяющий индивидуальную вариабельность фармакокинетики ривароксабана [24]. В российском исследовании, в которое было включено 78 пациентов не было обнаружено существенных различий в пиковой равновесной концентрации ривароксабана между мутантными гаплотипами и дикими гаплотипами гена ABCB1 [28].

Перспективным представляется изучение белка BCRP, кодируемого геном ABCG2, который, как и Р-гр, обеспечивает абсорбцию и выведение ривароксабана из просвета кишечника и почечных канальцев. Ген ABCG2 все чаще признается в качестве важного транспортера лекарств в кишечнике и в почечных канальцах, а его SNP влияют на снижение транспорта субстратов BCRP в случае совместного применения ривароксабана и других лекарств [29,30]. Наиболее изученный SNV в этом гене, Q141K (rs2231142), связан со снижением активности BCRP и, как следствие, со снижением активности его транспорта субстрата лекарственного средства [31]. Этот SNP еще не изучался в контексте фармакогенетики ривароксабана; однако в экспериментальной модели на мышах отсутствие Р-гр (ABCB1) и BCRP (ABCG2) было связано со значительным снижением клиренса лекарственного средства [32].

В исследовании Мирзаев К.Б. и соавторов (2020), включавшем 29 пациентов (17 – дабигатран, 12 – ривароксабан), имеющих геморрагические осложнения на фоне применения ПОАК, методом высокопроизводительного секвенирования был проведен поиск новых фармакогенетических биомаркеров риска кровотечений на фоне применения ривароксабана и дабигатрана. Было выявлено, что из 17 пациентов на дабигатране только 4 имели минимальные равновесные концентрации препарата в плазме, превышающие ранее описанные терапевтические границы, а в группе ривароксабана 2 из 12 были с уровнем минимальной равновесной концентрации препарата в плазме выше ранее описанных терапевтических границ. Результаты секвенирования показывали наличие дополнительных вариантов нуклеотидной последовательности, которые могут лежать в основе риска геморрагических событий при применении дабигатрана (11 по гену CES1, 2 по гену ABCB1) и ривароксабана (4 в гене ABCG2, 2 в гене CYP3A4 и 1 в гене ABCB1). Дан-

ные свидетельствовали, что «золотой стандарт» – оценка концентрации ПОАК – не является идеальным маркером прогнозирования риска геморрагических осложнений на фоне приема данной группы препаратов, что требует изучения дополнительных маркеров персонализации терапии ПОАК [33].

Апиксабан

Апиксабан – это прямой высокоселективный, обратимый ингибитор активного фактора Ха (константа ингибирования – Ki 0,08 нмоль/л) свертывания крови, для перорального применения [34]. Метаболические пути апиксабана включают О-деметиляцию, гидроксилирование и сульфатирование гидроксилированного О-деметилапиксабана. При этом метаболизм в основном происходит за счет изоферментов CYP3A4 / 5 цитохрома P450 печени, с незначительным участием изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2 [35]. Помимо изоферментов цитохрома в метаболизме апиксабана принимают участие Р-гр, который кодируется геном ABCB1, и белок резистентности рака молочной железы (BCRP), являющийся продуктом гена ABCG2 [36].

Результаты. На сегодняшний день проведено несколько исследований, продемонстрировавших, что различные аллельные варианты генов CYP3A5, ABCB1 и ABCG2 существенно влияют на метаболизм и биодоступность апиксабана, а также на индивидуальную вариабельность его концентраций в крови. Данные аллели могут быть детерминантой побочных эффектов, таких как малые и большие геморрагические события. В работе Dimatteo C. с соавторами полиморфизм ABCB1 rs4148738 в значительной степени был связан с вариабельностью пиковых уровней апиксабана [37]. В частности, генотип AA rs4148738 имел более высокие пиковые уровни апиксабана по сравнению с носителями варианта аллеля G [37]. Авторы пришли к выводу, что Р-гр может объяснять некоторые генетические вариации пиковых уровней апиксабана в плазме. В исследовании, проведенном Крюковым А. с соавторами, не было показано значимой связи SNP ABCB1 (rs1045642 и rs4148738), а также CYP3A5 * 3 (rs776746) с фармакокинетикой апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и инсультом [38]. Японские ученые обнаружили, что пациенты с ФП и гомозиготным генотипом ТТ (rs77674) гена CYP3A5 могут иметь пониженные концентрации апиксабана в крови по сравнению с пациентами с генотипами СС и СТ. Следовательно, носительство аллеля Т может быть связано с повышенным клиренсом апиксабана [39]. Однако это исследование проводилось на азиатских пациентах, что не позволяет экстраполировать результаты на другие расовые и этнические группы. В работе Markus Gulilat с соавторами (2019) рассматривали влияние следующих фармакогенетических вариаций на изменение плазменной концентрации апиксабана: ABCG2 c.421C>A (rs2231142; C__15854163_70), ABCG2 c.34G>A (rs2231137), ABCB1 c.3435 C>T (rs1045642; C__7586657_20), CYP3A4*22 C>T (rs35599367; C__59013445_10), и CYP3A5*3 A>G (rs776746; C__26201809_30). Исследователи идентифи-

цировали генотип ABCG2 с.421C>A ($p=0,04$) как предиктор повышенной плазменной концентрации аписабана в дополнение к известным демографическим и клиническим факторам, в то время как влияние других полиморфизмов генов на концентрацию аписабана в крови не определялось [40].

ОБСУЖДЕНИЕ

Получение новых данных о влиянии генетических, демографических и клинических факторов на фармакокинетику аписабана может помочь в разработке персонализированной антикоагулянтной терапии аписабаном, тем самым повышая эффективность и безопасность терапии этим ПОАК.

ВЫВОДЫ

Знание фармакокинетических процессов ПОАК позволяет выделить гены-кандидаты, для оценки взаимосвязи носительства конкретных аллельных вариантов генов с риском НПР на фоне терапии, и прежде всего - кровотечений. Результаты клинических исследований ПОАК, проведенных на сегодняшний день, указывают на неоспоримое влияние изменений генома на фармакокинетику этих препаратов. Таким образом получение новых данных о влиянии генетических и негенетических факторов на фармакокинетику ПОАК может помочь повысить эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. Поэтому существует необходимость в планировании и проведении более крупных популяционных исследований среди различных этнических групп.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 22;76(25):2982–3021.
- 2 Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017 Apr 28;120(9):1501–17.
- 3 Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost*. 2005 Aug;3(8):1611–7.
- 4 Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009 Apr;8(4):355–69.
- 5 Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S–e325S.
- 6 Pedersen AB, Mehner F, Sorensen HT, Emmeluth C, Overgaard S, Johnsen SP. The risk of venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke, major bleeding and death in patients undergoing total hip and knee replacement: a 15-year retrospective cohort study of routine clinical practice. *Bone Joint J*. 2014 Apr;96-B(4):479–85.
- 7 Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Nov;62(5):509–11.
- 8 Adcock DM, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review. *Thromb Res*. 2015 Jul;136(1):7–12.
- 9 Sabaté M, Vidal X, Ballarín E, Rottenkolber M, Schmiedl S, Grave B, et al. Adherence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Cross-National Comparison in Six European Countries (2008–2015). *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:2116.
- 10 Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119–77.
- 11 Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2018 Dec 1;49(12):2933–44.
- 12 Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding. *New England Journal of Medicine*. 2013 Apr 4;368(14):1272–4.
- 13 Overvad TF, Larsen TB, Albertsen IE, Rasmussen LH, Lip GYH. Balancing bleeding and thrombotic risk with new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013 Dec;11(12):1619–29.
- 14 Skripka AI, Kogay VV, Listratov AI, Sokolova AA, Napalkov DA, Fomin VV. [Personalized approach for direct oral anticoagulant prescription: from theory to practice]. *Ter Arkh*. 2019 Jul 15;91(7):111–20.
- 15 Cullell N, Carrera C, Muñoz E, Torres N, Krupinski J, Fernandez-Cadenas I. Pharmacogenetic studies with oral anticoagulants. *Genome-wide association studies in vitamin K antagonist and direct oral anticoagulants*. *Oncotarget*. 2018 Jun 26;9(49):29238–58.
- 16 Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Sep;64(3):292–303.
- 17 Paré G, Eriksson N, Lehr T, Connolly S, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013 Apr 2;127(13):1404–12.
- 18 Shi J, Wang X, Nguyen J-H, Bleske BE, Liang Y, Liu L, et al. Dabigatran etexilate activation is affected by the CES1 genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender. *Biochem Pharmacol*. 2016 Nov 1;119:76–84.
- 19 Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, Paoletti O, Cappucci F, Tiscia GL, et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res*. 2016 Aug;144:1–5.
- 20 Ebner T, Wagner K, Wienen W. Dabigatran acylglucuronide, the major human metabolite of dabigatran: in vitro formation, stability, and pharmacological

activity. *Drug Metab Dispos.* 2010 Sep;38(9):1567–75.

21 Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban—an oral, direct Factor Xa inhibitor—compared with other anticoagulants. *Thromb Res.* 2011 Jun;127(6):497–504.

22 Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet.* 2014 Jan;53(1):1–16.

23 Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol.* 2012 Feb;26(1):27–32.

24 Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, Siguret V, Salem JE, Narjoz C, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost.* 2017 Feb;15(2):273–83.

25 Ašić A, Marjanović D, Mirat J, Primorac D. Pharmacogenetics of novel oral anticoagulants: a review of identified gene variants & future perspectives. *Per Med.* 2018 May 1;15(3):209–21.

26 Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet.* 2013 Feb;52(2):69–82.

27 Xie Q, Xiang Q, Mu G, Ma L, Chen S, Zhou S, et al. Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2018;24(30):3558–65.

28 Sychev D, Minnigulov R, Bochkov P, Ryzhikova K, Yudin I, Lychagin A, et al. Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Undergoing Total Hip and Knee Replacement Surgery. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019 Oct;26(5):413–20.

29 Cusatis G, Sparreboom A. Pharmacogenomic importance of ABCG2. *Pharmacogenomics.* 2008 Aug;9(8):1005–9.

30 Cusatis G, Gregorc V, Li J, Spreafico A, Ingersoll RG, Verweij J, et al. Pharmacogenetics of ABCG2 and adverse reactions to gefitinib. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Dec 6;98(23):1739–42.

31 Woodward OM, Tukaye DN, Cui J, Greenwell P, Constantoulakis LM, Parker BS, et al. Gout-causing Q141K mutation in ABCG2 leads to instability of the nucleotide-binding domain and can be corrected with small molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Mar 26;110(13):5223–8.

32 O'connor CT, Kiernan TJ, Yan BP. The genetic basis of antiplatelet and anticoagulant therapy: A pharmacogenetic review of newer antiplatelets (clopidogrel, prasugrel and ticagrelor) and anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban). *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017 Jul;13(7):725–39.

33 Mirzaev KB, Ivashchenko DV, Volodin IV, Grishina EA, Akmalova KA, Kachanova AA, et al. New pharmacogenetic markers of bleeding risk against the use of direct oral anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020 Oct 16;16(5):670–7.

34 Brighton T. New oral anticoagulant drugs - mechanisms of action. *Aust Prescr* 2010;33:38–41.

35 Wang L, Zhang D, Raghavan N, Yao M, Ma L, Frost CE, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos.* 2010 Mar;38(3):448–58.

36 Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019 Oct;58(10):1265–79.

37 Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, Paoletti O, Tiscia GL, Santacroce R, et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res.* 2016 Sep;145:24–6.

38 Kryukov AV, Sychev DA, Andreev DA, Ryzhikova KA, Grishina EA, Ryabova AV, et al. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharmgenomics Pers Med.* 2018;11:43–9.

39 Ueshima S, Hira D, Fujii R, Kimura Y, Tomitsuka C, Yamane T, et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenet Genomics.* 2017 Sep;27(9):329–36.

40 Gulilat M, Keller D, Linton B, Pananos AD, Lizotte D, Dresser GK, et al. Drug interactions and pharmacogenetic factors contribute to variation in apixaban concentration in atrial fibrillation patients in routine care. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Feb;49(2):294–303.

REFERENCES

1 Rot GA., Mensa GA., Dzhonson KO, Addolorato G, Ammirati E, Baddur LM i dr. Globalnoe bremya serdechno-sosudistyh zabolevanij i faktorov riska, 1990-2019 gody: Obnovlennyye dannyye issledovaniya GBD 2019. *YA Koll Kardiol.* 2020 22 dekabrya; 76(25): 2982-3021.

2 Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiologiya, patofiziologiya i klinicheskie iskhody. *Circ Res.* 2017 Apr 28;120(9):1501–17.

3 Heit JA. Venoznyj tromboembolizm: bremya zabolevanij, iskhody i faktory riska. *J Thromb Haemost.* 2005 Aug;3(8):1611–7.

4 Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Zaboлеваemost insultom v mire i rannyya letalnost, zaregistrirovannyye v 56 populyacionnyh issledovaniyah: sistematičeskij obzor. *Lancet Neurol.* 2009 Apr;8(4):355–69.

5 Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Profilaktika VTE u pacientov ortopedicheskoy hirurgii: Antitromboticheskaya terapiya i profilaktika tromboza, 9-e izd: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S–e325S.

6 Pedersen AB, Mehnert F, Sorensen HT, Emmeluth C, Overgaard S, Johnsen SP. Risk venoznoj tromboembolii, infarkta miokarda, insulta, krupnogo krvotocheniya i smerti u pacientov, perenesshih totalnoe endoprotezirovanie tazobedrennogo i kolennogo sustavov: 15-letnee retrospektivnoe kogortnoe issledovanie rutinnoj klinicheskoy praktiki. *Bone Joint J.* 2014 Apr;96-B(4):479–85.

7 Pirmohamed M. Varfarin: pochtu 60 let i vse eshche sozdaet problemy. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 Nov;62(5):509–11.

8 Adcock DM, Gosselin R. Pryamye oralnye antikoagulyanty (DOACs) v laboratorii: obzor 2015 goda. *Thromb Res.* 2015 Jul;136(1):7–12.

9 Sabaté M, Vidal X, Ballarín E, Rottenkolber M, Schmiedl S, Grave B, et al. Priverzhennost k Pryamym Peroral'nym Antikoagulyantam u pacientov s neklapanno fibrillyacij predserdij: Kross-nacionalnoe sravnenie v shesti evropejskih stranah (2008-2015 gg.). *Frontiers in Pharmacology.* 2021;12:2116.

10 Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Rekomendacii po vedeniyu ostrogo infarkta miokarda u pacientov s pod'emom segmenta ST: Celevaya gruppa po lecheniyu ostrogo infarkta miokarda u pacientov s pod'emom segmenta ST Evropejskogo

obshchestva kardiologov (ESC). Eur Heart J. 2018 Jan 7;39(2):119-77.

11 Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, et al. Effektivnost i bezopasnost oralnyh antikoagulyantov sredi pacientov s neklapanno fibrillyaciej predserdij. Stroke. 2018 Dec 1;49(12):2933-44.

12 Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran i postmarketingovye soobshcheniya o krovotekheniyah. New England Journal of Medicine. 2013 Apr 4;368(14):1272-4.

13 Overvad TF, Larsen TB, Albertsen IE, Rasmussen LH, Lip GYH. Balans mezhdu krovotekheniem i tromboticheskim riskom pri ispolzovanii novyh oralnyh antikoagulyantov u pacientov s fibrillyaciej predserdij. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2013 Dec;11(12):1619-29.

14 Skripka A.I., Kogaj V.V., Listratov A.I., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Fomin V.V. [Personalizirovannyj podhod k naznacheniyu pryamyh peroral'nyh antikoagulyantov: ot teorii k praktike]. Ter Arkh. 2019 Jul 15;91(7):111-20.

15 Kullell N, Karrera S, Muin'o E, Torres N, Krupinski ZH, Fernandes-Kadenas I. Farmakogeneticheskie issledovaniya s peroral'nymi antikoagulyantami. Genomnye shirokomasshtabnye associativnye issledovaniya antagonistov vitamina K i pryamyh peroral'nyh antikoagulyantov. Oncotarget. 2018 Jun 26;9(49):29238-58.

16 Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. Farmakokinetika, farmakodinamika i perenosimost dabigatrana eteksilata, novogo peroralnogo pryamogo ingibitora trombina, u zdorovyh muzhchin. Br J Clin Pharmacol. 2007 Sep;64(3):292-303.

17 Paré G, Eriksson N, Lehr T, Connolly S, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Geneticheskie determinanty urovnya dabigatrana v plazme krovi i ih svyaz s krovotekheniem. Cirkulyaciya. 2013 Apr 2;127(13):1404-12.

18 Shi J, Wang X, Nguyen J-H, Bleske BE, Liang Y, Liu L, et al. Na aktivaciyu dabigatrana eteksilata vliyaet geneticheskij polimorfizm CES1 G143E (rs71647871) i pol. Biochem Pharmacol. 2016 Nov 1;119:76-84.

19 Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, Paoletti F, Cappucci F, Tiscia GL, et al. Farmakogenetika dabigatrana eteksilata s mezhindividualnoj izmenchivost'yu. Thromb Res. 2016 Aug;144:1-5.

20 Ebner T, Vagner K, Venen V. Acilglyukuronid dabigatrana, osnovnoj metabolit dabigatrana u cheloveka: obrazovanie, stabilnost i farmakologicheskaya aktivnost' in vitro. Drug Metab Dispos. 2010 Sep;38(9):1567-75.

21 Samama MM. Mekhanizm dejstviya rivaroksabana - peroral'nogo pryamogo ingibitora faktora Xa - v sravnenii s drugimi antikoagulyantami. Thromb Res. 2011 Jun;127(6):497-504.

22 Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, Becka M. Klinicheskij farmakokineticheskij i farmakodinamicheskij profil rivaroksabana. Clin Pharmacokinet. 2014 Jan;53(1):1-16.

23 Krojc R. Farmakodinamicheskie i farmakokineticheskie osnovy rivaroksabana. Fundam Clin Pharmacol. 2012 Feb;26(1):27-32.

24 Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, Siguret V, Salem JE, Narjoz C, et al. Mezhindividualnaya variabelnost vozdejstviya dabigatrana i rivaroksabana: vklad geneticheskikh polimorfizmov ABCB1 i vzaimodejstvie s klaritromicinom. J Thromb Haemost. 2017 Feb;15(2):273-83.

25 Ašić A, Marjanović D, Mirat J, Primorac D. Farmakogenetika novyh oralnyh antikoagulyantov: obzor identificirovannyh variantov genov i perspektivy na budushchee. Per Med. 2018 May 1;15(3):209-21.

26 Skalone F. Novye peroral'nye antikoagulyanty: sravnitel'naya farmakologiya s antagonistami vitamina K. Clin Pharmacokinet. 2013 Feb;52(2):69-82.

27 Xie Q, Xiang Q, Mu G, Ma L, Chen S, Zhou S, et al. Vliyanie genotipov ABCB1 na farmakokinetiku i klinicheskie rezultaty novyh peroralnyh antikoagulyantov: Sistemicheskij obzor i Meta-analiz. Karr Farm Dez. 2018;24(30):3558-65.

28 Sychev D, Minnigulov R, Bochkov P, Ryzhikova K, YUdina I, Lychagin A, i dr. Vliyanie polimorfizmov genov CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 na farmakokinetiku rivaroksabana u pacientov, perenesshih operaciyu total'nogo endoprotezirovaniya tazobedrennogo i kolennogo sustavov. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2019 Oct;26(5):413-20.

29 Cusatis G, Sparreboom A. Farmakogenomnoe znachenie ABCG2. Farmakogenomika. 2008 Aug;9(8):1005-9.

30 Cusatis G, Gregorc V, Li J, Spreafico A, Ingersoll RG, Verweij J, et al. Farmakogenetika ABCG2 i pobochnye reakcii na gefitinib. J Natl Cancer Inst. 2006 Dec 6;98(23):1739-42.

31 Woodward NM, Tukaye DN, Cui J, Greenwell P, Constantoulakis LM, Parker BS, et al. Vyzyvayushchaya podagru mutaciya Q141K v ABCG2 privodit k nestabilnosti nukleotid-svyazyvayushchego domena i mozhet byt ispravlena s pomoshchyu malyh molekul. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Mar 26;110(13):5223-8.

32 O'connor CT, Kiernan TJ, Yan BP. Geneticheskaya osnova antitrombotarnoj i antikoagulyantnoj terapii: Farmakogeneticheskij obzor novejsih antitrombotov (klopidogrel, prasugrel i tikagrelor) i antikoagulyantov (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban i edoksaban). Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017 Jul;13(7):725-39.

33 Mirzaev K.B., Ivashchenko D.V., Volodin I.V., Grishina E.A., Akmalova K.A., Kachanova A.A., i dr. Novye farmakogeneticheskie markery riska krovotekhenij na fone primeneniya pryamyh peroralnyh antikoagulyantov. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2020 Oct 16;16(5):670-7.

34 Brajton T. Novye peroral'nye antikoagulyantnye preparaty - mekhanizmy dejstviya. Aust Prescr 2010;33:38-41.

35 Wang L, Zhang D, Raghavan N, Yao M, Ma L, Frost CE, et al. In vitro ocenka metabolicheskogo potenciala lekarstvennogo vzaimodejstviya apiksabana s pomoshch'yu issledovaniy fenotipirovaniya, ingibirovaniya i indukcii citohroma P450. Drug Metab Dispos. 2010 Mar;38(3):448-58.

36 Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apiksaban: Klinicheskij farmakokineticheskij i farmakodinamicheskij obzor. Clin Pharmacokinet. 2019 Oct;58(10):1265-79.

37 Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, Paoletti O, Tiscia GL, Santacrose R, et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulyaciya mezhindividualnoj izmenchivosti apiksabana. Tromb Rez. 2016 Sep;145:24-6.

38 Kryukov A.V., Sychev D.A., Andreev D.A., Ryzhikova K.A., Grishina E.A., Ryabova A.V., i dr. Vliyanie polimorfizmov genov ABCB1 i CYP3A5 na farmakokinetiku apiksabana u pacientov s fibrillyaciej predserdij i ostrym insultom. Pharmgenomics Pers Med. 2018;11:43-9.

39 Ueshima S, Hira D, Fujii R, Kimura Y, Tomitsuka C, Yamane T, et al. Vliyaniye polimorfizmov ABCB1, ABCG2 i CYP3A5 na plazmennyye koncentracii apiksabana u yaponskih pacientov s fibrillyaciey predserdij. Pharmacogenet Genomics. 2017 Sep;27(9):329-36.

40 Gulilat M, Keller D, Linton B, Pananos AD, Lizotte D, Dresser GK, et al. Lekarsvennyye vzaimodeystviya i farmakogeneticheskie faktory sposobstvuyut izmeneniyu koncentracii apiksabana u pacientov s fibrillyaciey predserdij, poluchayushchih rutinnoye lechenie. J Thromb Thrombolysis. 2020 Feb;49(2):294-303.

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:

Федина Людмила Владимировна - аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач-клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» Россия, Москва, fedina201368@gmail.com, + 7 909 624 51 03, ORCID: 0000-0002-6417-9535

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич - к.б.н., заведующий отделом молекулярной медицины НИЦ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Россия, Москва, abdullaevsp@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9001-1499

Мирзаев Карин Бадавиевич - к.м.н., заведующий лабораторией, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории геномных предикторов нежелательных лекарственных реакций НИЦ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Россия, Москва karin05doc@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9307-4994

Сычев Игорь Николаевич - к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Москва, заведующий отделения клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», sychevigor@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2970-3442

Бочков Павел Олегович - к.б.н., старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины НИЦ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Россия, Москва, ORCID: 0000-0001-8555-5969

Сычев Дмитрий Алексеевич - д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Москва, dmitry.alex.sychev@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4496-3680



УДК 618.2
DOI 10.53511/pharmkaz.2021.39.38.010

Л. И. НУРГАЛИЕВА, Д.М. КУАТБЕКОВА

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова Кафедра акушерства и гинекологии, ТОО «ЦСП г. Алматы» Алматы, Казахстан

ПРИМЕНЕНИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ЭВИКА В ЛЕЧЕНИИ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА

Резюме. Предменструальный синдром (ПМС) - патологический симптомокомплекс, который значительно снижает качество жизни женщины. Несмотря на то, что этиология и патогенез до настоящего времени изучены недостаточно, определены направления в диагностике, лечении и профилактике, которым необходимо следовать. Лечение ПМС должно быть дифференцированным, учитывающим состояние общего и репродуктивного здоровья женщины, сопутствующие заболевания, степень тяжести ПМС, переносимость терапии и т. д.

В настоящее время все более широкое применение в лечении ПМС находят фитопрепараты (ФП). Целью исследования явилось изучение эффективности фитопрепарата «Эвика» в лечении ПМС легкой и средней формы. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности данного препарата в устранении вегетососудистых, отеочных и психоэмоциональных симптомов ПМС, что определяет «Эвику», как препарат выбора у пациенток с ПМС, выраженной вегетососудистой и психоэмоциональной симптоматики.

Ключевые слова: предменструальный синдром, фитопрепарат, нарушение менструального цикла, лекарственные растения.

Л.И. Нурғалиева, Д.М. Куатбекова

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті Акушер және гинекология кафедрасы, "ЦСП г. Алматы" ЖШС Алматы, Қазақстан

L. I. Nurgalieva, D.M. Kuatbekova

Asfendiyarov Kazakh national medical university Department of Obstetrics and Gynecology, LLP "CSP Almaty" Almaty, Kazakhstan

ЭВИКА ӨСІМДІК ПРЕПАРАТЫН ҚОЛДАНУ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬДЫ СИНДРОМДЫ ЕМДЕУДЕ

Түйіндемe. Предменструалды синдром (ПМС) - әйелдің өмір сүру сапасын едәуір төмендететін патологиялық симптомдық кешені. Этиология және патогенез осы уақытқа дейін жеткілікті зерттелмегеніне қарамастан, диагноз қою, емдеу және алдын-алу бағыттары анықталды. ПМС емдеу сараланған болуы керек, бұл әйелдің жалпы және репродуктивті денсаулығының жай-күйін, қатар жүретін ауруларды, ПМС ауырлық дәрежесін, терапияға төзімділікті және т. б. ескереді. Қазіргі уақытта фитопрепараттар (ФП) ПМС емдеуде кеңінен қолданылады. Зерттеудің мақсаты «Эвика» фитопрепаратының жеңіл және орта формадағы ПМС емдеудегі тиімділігін зерттеу болды. Алынған нәтижелер осы препараттың вегетативті-тамырлы, ісінген және психоэмоционалды ПМС белгілерін жоюдағы тиімділігін көрсетеді, бұл «Эвиканы» ПМС бар пациенттерде, айқын вегетативті-тамырлы және психоэмоционалды симптомдарды таңдау препараты ретінде анықтайды.

Түйінді сөздер: предменструальды синдром, фитопрепарат, етеккірдің бұзылуы, дәрілік өсімдіктер

THE USE OF THE HERBAL PREPARATION EVIKA IN THE TREATMENT OF PREMENSTRUAL SYNDROME

Resume. Premenstrual syndrome (PMS) is a pathological symptom complex that significantly reduces a woman's quality of life. Despite the fact that the etiology and pathogenesis have not been studied enough to date, the directions in diagnosis, treatment and prevention that need to be followed have been identified. Treatment of PMS should be differentiated, taking into account the state of a woman's general and reproductive health, concomitant diseases, the severity of PMS, the tolerability of therapy, etc. Currently, herbal medicines are increasingly used in the treatment of PMS. The aim of the study was to learn the effectiveness of the herbal medicine "Evika" in the treatment of mild and moderate PMS. The results obtained indicate the effectiveness of this drug in eliminating vegetative-vascular, edematous and psychoemotional symptoms of PMS, which defines "Evika" as the medication of choice in patients with PMS, vegetative-vascular and psychoemotional symptoms.

Keywords: pre-menstrual syndrome, herbal medicine, menstrual disorders, medicinal plants.

ВВЕДЕНИЕ

В 21 веке проблема предменструального синдрома остаётся одной из актуальных и часто встречаемых в структуре гинекологической заболеваемости – от 2 до 85% и при этом увеличивается число женщин, страдающих тяжелыми формами предменструального синдрома – от 2% до 19% [1]. Предменструальный синдром (ПМС) – патологический симптомокомплекс, характеризующийся циклическими психоэмоциональными, физическими, поведенческими симптомами, которые возникают во вторую фазу менструального цикла, и исчезают с наступлением менструации. В этот период характерны частая неоправданная смена настроения, агрессивность и повышенная конфликтность, депрессивные состояния.

ISPMDD (Международное общество по изучению предменструальных расстройств) систематизировало многообразие клинических проявлений ПМС, разделив их на типичные физические и психологические/поведенческие симптомы. Наиболее уязвимые из них: психологические или поведенческие симптомы. Они включают в себя изменения аппетита и пищевого поведения, усталость и быструю утомляемость, резкие перемены настроения, раздражительность, гнев, нарушения сна, нетерпеливость, снижение концентрации внимания, социальную отчужденность, отсутствие контроля над своими действиями, снижение заинтересованности в повседневной деятельности, напряженность, тревожность, чувство одиночества и отчаяния, депрессивное настроение [2]. К характерным физическим симптомам относятся: боль в спине, суставная и мышечная боль, нагрубание или болезненность в молочных железах (мастодиния, масталгия), вздутие живота (метеоризм), головные боли, кожные проявления и отеки конечностей [3]. Эти симптомы значительно снижают качество жизни женщины.

Ни одна из существующих теорий происхождения ПМС полностью не объясняет однозначную причину возникновения заболевания [4]. Одной из убедительных точек зрения на развитие ПМС является концепция, что предменструальные симптомы могут сопровождаться скрытой (латентной) гиперпролактинемией (ЛГП) [5,6], повышение пролактина происходит либо перед менструацией, либо в ответ на стрессовые ситуации [7, 8]. Повышенные уровни пролактина могут ингибировать метаболизм лютеина в организме, тем самым косвенно снижая секрецию прогестерона в лютеиновой фазе менструального цикла [9].

Некоторые авторы отмечают, что женщины, которые имели стрессовые события в прошлом в 80% находят у себя хотя бы один физический и психологический симптом ПМС во 2-ой фазе менструального цикла [10]. В исследовании, изучающем влияние избыточной массы тела на развитие ПМС, было выявлено, что при увеличении индекса массы тела (ИМТ) на каждый 1 кг/м² наблюдается повышение риска развития ПМС на 3% (95% доверительный интервал (ДИ) 1,01-1,05),

в связи с чем нормализация массы тела может быть полезна для профилактики ПМС [11].

На сегодня надежным и эффективным методом диагностики и количественной оценки ПМС является ежедневная оценка симптомов в специальном дневнике или менструальном календаре симптомов. Дневник заполняется до начала терапии. Перед началом терапии заполнение дневника симптомов должно быть на протяжении минимум 2-х менструальных циклов [12]. Учитывая многофакторность патологии для терапии ПМС предлагают различные методы: гормональные, нестероидные противовоспалительные средства, витамины, антидепрессанты, физиотерапия, психотерапия и фитопрепараты [13].

Несмотря на широкий арсенал средств гормональной коррекции, которые признаны патогенетически обоснованным методом лечения ПМС, назначение этих препаратов не всегда возможно из-за большого количества противопоказаний и побочных эффектов. Так как лечение ПМС следует осуществлять в течение длительного времени, это диктует особые требования к выбору безопасной терапии [14].

Актуальность проблемы. Перспективным в последние годы является применение препаратов, созданных на основе лекарственных растений. В последние годы популярность фитотерапии, несмотря на большие успехи в создании химических лекарств, возрастает. Интерес к препаратам, создаваемым на основе лекарственных растений, увеличивается благодаря как уникальным свойствам фитопрепаратов, так и стремительно развивающимся технологиям исследований в биологии, медицине и производстве данной группы лекарственных средств. Фитопрепараты обладают следующими преимуществами: низкая токсичность при достаточно высокой эффективности, широкий спектр терапевтического действия, комплексный органопротекторный эффект, минимальное количество побочных эффектов.

Компания «Хербион Пакистан Пвт Лтд», г. Карачи Пакистан, в 2000 г. выпустила на мировой рынок фитопрепарат Эвика, капсулы, созданного на основе экстрактов 6 лекарственных растений и предназначенного для лечения предменструального синдрома и нарушений менструального цикла. Эвика капсулы – растительный препарат негормональной структуры.

Терапевтическое действие препарата Эвика основано на селективной стимуляции дофаминовых D-2 рецепторов гипоталамуса; так дофаминергическое действие компонентов препарата снижает продукцию пролактина, оказывает регулирующее действие на фазы менструального цикла; устраняет симптомы ПМС. Способствует нормализации гормонального фона организма, устраняя эстроген-прогестероновый дисбаланс. Эвика, капсулы может являться альтернативой при непереносимости гормональных лекарственных средств.

Безопасность и эффективность препарата подтверж-

Таблица 1 – Выраженность симптомов ПМС до и после приема препарата Эвика (средний балл)

Жалобы	до лечения	через 1 мес.	через 2 мес.	через 3 мес
Раздражительность	17	16	13	6
Плаксивость	12	7	7	4
Перепады настроения	14	8	4	4
Нагрубание и болезненность молочных желез	16	13	9	3
Головная боль	8	6	4	2
Отеки	11	9	7	3
Вздутие живота	12	7	7	6

дена клиническими исследованиями проведенными в Пакистане, Украине, Белоруссии и Узбекистане. На фармацевтическом рынке РК препарат Эвика доступен уже более 15 лет и в 2021 году на базе ТОО «ЦСП г. Алматы» в 2021 году проведено также клиническое исследование эффективности фитопрепарата «Эвика» в лечении ПМС легкой и средней формы. Цель исследования: изучение эффективности фитопрепарата «ЭВИКА» в фармакологической терапии предменструального синдрома.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На клинической базе ТОО «ЦСП г. Алматы» в 2021 году проведено клиническое исследование эффективности применения фитопрепарата Эвика у женщин с легкими и средними формами ПМС. В исследовании принимали участие 30 женщин репродуктивного возраста (от 19 до 37 лет).

Среди основных жалоб были следующие: раздражительность (62,5%), плаксивость (47,5%), депрессия (42,3%), головная боль (38,3%), масталгия и мастодиния (74,2%), вздутие живота (58,4%), отечность и увеличение потоотделения (41,2%), приступы сердцебиения (31,3%). Данные симптомы возникали за 4-10 дней до очередной менструации. Большинство женщин (71,2%) в качестве основных проявлений предменструального симптома указывали на сочетание отеков, депрессии, мастодинии и масталгии.

Эвика капсулы – это комплексный фитопрепарат негормональной структуры для лечения гинекологических заболеваний, действие которого обусловлено свойствами его активных компонентов. Препарат содержит экстракты следующих растений - сараки индийской коры 150 мг, симплокоса метельчатого коры 50 мг, валерианы индийской корней 50 мг, ромашки аптечной цветков 50 мг, авраамова дерева (прутья) плодов 50 мг, пальмы катеху плодов 50 мг.

Сарака индийская содержит танины, катехолы, стеролы, органические соединения кальция и обладает кровоостанавливающим, стимулирующим, сосудоукрепляющим действием.

Симплокос метельчатый содержит алкалоиды лотурин, коллотурин и лотуридин. Обладает выраженным кровоостанавливающим действием, ускоряет рассасывание воспалительного инфильтрата и экссудата. Валериана индийская содержит эфирное масло, вале-

риановую кислоту, катинин. Оказывает умеренно выраженный седативный эффект и обладает успокаивающими и спазмолитическими свойствами.

Ромашка аптечная содержит эфирное масло, хамазулен, апигенин, гликозиды, кумарины, фитостеролы, витамин С, никотиновую кислоту. Обладает широким спектром действия – спазмолитическим, успокаивающим, антисептическим, умеренным обезболивающим и противовоспалительным, способствует грануляции и регенерации тканей.

Авраамова дерево содержит гликозиды – агнозид, аукубин, флавоноиды (кастицин), эфирные масла (цинеол), влияет на регуляцию гормонального дисбаланса, подавляет гиперпролактинемия, уменьшает тормозящее действие лактотропного гормона на фазы менструального цикла.

Пальма катеху содержит алкалоиды, катехины, пиридин и танины, эффективные при водянистых вагинальных выделениях. Обладает стимулирующим, противовоспалительным действием; уменьшает потоотделение.

Препарат назначался согласно инструкции по медицинскому применению по 1 капсуле 3 раза в день без перерыва во время менструации.

С побочными эффектами, которые могут наблюдаться в виде аллергических реакций на компоненты препарата, в также возможность появления запора, каждая пациентка исследуемой группы была предварительно ознакомлена.

Степень тяжести предменструального синдрома оценивали по шкале от 0 до 7 баллов. Для оценки эффективности использовали анонимное анкетирование, включавшее определение степени выраженности субъективных проявлений симптомов ПМС. Оценка проводилась в течение 3 месячной терапии. Для достижения цели изучался возрастной состав пациенток, их социальный статус, акушерско-гинекологический и соматический анамнез, данные клинических проявлений.

РЕЗУЛЬТАТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка степени тяжести психоэмоциональных (немотивированные перепады настроения, раздражительность, плаксивость) и общесоматических/физических (нагрубание и болезненность молочных желез, головные боли, отеки) симптомов у пациенток с ПМС производилась по шкале от 0 до 17 баллов. Осмотр прово-

дили в начале лечения, и ежемесячно на протяжении 3 месячной терапии препаратом Эвика.

ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение выраженности вегетососудистых симптомов после 3-х месячного курса препаратом Эвика было следующим: нагрубание и болезненность молочных желез снизилось на 89%, головные боли на 75%, отечность и вздутие живота уменьшились на 73 и 50% соответственно. В целом за 3 месяца терапии зарегистрировано ослабление вегетососудистых и отечных проявлений ПМС (масталгия, головные боли, отеки и вздутие живота) на 72% по сравнению с исходными показателями.

Также установлено относительное уменьшение частоты психоэмоциональных симптомов ПМС по сравнению с исходными данными через 3 месяца терапии препаратом Эвика. Были отмечены следующие данные: проявление раздражительности снизилось на 65%, плаксивость на 67% и немотивированные перепады настроения на 72%. В целом, за 3 месяца лечения препаратом Эвика отмечали относительное уменьшение психоэмоциональной симптоматики ПМС на 68% в зависимости от исходных показателей.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования показывают, что лекарственный растительный препарат Эвика является клинически эффективным при легких и средних формах ПМС.

Проведенное исследование подчеркивает выраженное влияние препарата Эвика на симптомы ПМС - значительное снижение масталгии, головной боли, отеков, нормализация психической лабильности.

В основе действия фитопрепарата Эвика лежит влияние на регуляцию гормонального дисбаланса, подавление гиперпролактинемии, уменьшение тормозящего действия лактотропного гормона на фазы менструального цикла. Одновременно с этим, комплексное седативное, спазмолитическое, обезболивающее и противовоспалительное действие обеспечивают комплексный терапевтический эффект в лечении предменструального синдрома.

На протяжении 3 месяцев наблюдения отмечалась высокая лечебная эффективность вегетососудистых, отечных и психоэмоциональных симптомов ПМС, что определяет Эвику, как препарат выбора у пациенток с ПМС, выраженной вегетососудистой и психоэмоциональной симптоматики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ледина А.В. Предменструальный синдром: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. Автореферат докторской диссертации, 2014.
- 2 Аганезова Н. В. Влагалищная гормональная контрацепция: лечебные эффекты при предменструальном синдроме, безопасность и приемлемость / Аганезова Н. В., Сливанкова Е. В., Линде В. А. // Проблемы репродукции. — 2007. — Т. 13, № 3. — С. 32-41.
- 3 Campagne D. M. The premenstrual syndrome revisited / Campagne D. M., Campagne G. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2007. — Vol. 130, N 1. — P. 4-17.
- 4 Green L.J., O'Brien P.M.S., Panay N., Craig M. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of premenstrual syndrome // BJOG. 2017. Vol. 124. P. e73-e105.
- 5 Sarrafchi A, Bahmani M, Shirzad H, Rafeian-Kopaei M. Oxidative stress and Parkinson's disease: New hopes in treatment with herbal antioxidants. Curr Pharm Des, 2016, 22(2): 238-46. doi: 10.2174/1381612822666151112151653.
- 6 Miraj S, Rafeian-Kopaei, Kiani S. Melissa officinalis L: A Review Study With an Antioxidant Prospective. J Evid Based Complementary Altern Med, 2016. doi: 10.1177/2156587216663433.
- 7 Baharvand-Ahmadi B, Bahmani M, Tajeddini P, Rafeian-Kopaei M, Naghdi N. An ethnobotanical study of medicinal plants administered for the treatment of hypertension. J Renal Inj Prev, 2016, 5(3): 123-8. doi: 10.1517/17447016.2016.26.
- 8 Rouhi-Boroujeni H, Rouhi-Boroujeni H, Gharipour M, Mohammadzadeh F, Ahmadi S, Rafeian-Kopaei M. Systematic review on safety and drug interaction of herbal therapy in hyperlipidemia: a guide for internist. Acta Biomed, 2015, 86(2): 130-6.
- 9 Khalilzadeh E, Vafaei Saiah G, Hasannejad H, Ghaderi A, Ghaderi S, Hamidian G, et al. Antinociceptive effects, acute toxicity and chemical composition of Vitex agnus-castus essential oil. Avicenna J Phytomed, 2015, 5(3): 218-30.
- 10 Аганезова Н.В. Предменструальный синдром: биологические и психосоциальные предикторы патогенеза, клиника, обоснование комплексной терапии. Докторская диссертация, 2011, 372 стр.
- 11 Аганезова Н. В. Клинический опыт применения комбинированного монофазного орального контрацептива с дроспиреноном при синдроме предменструального напряжения / Аганезова Н. В., Линде В. А. // Проблемы репродукции. — 2008. — № 1. — С. 66-72.
- 12 Taneerpanichkul S. Efficacy of Yasmin in premenstrual symptoms / Taneerpanichkul S., Jaisamram U., Phupong V. // Arch. Gynecol. Obstet. — 2007. — Vol. 275, N 6. — P. 433-438.
- 13 Тарасова М. А. Предменструальный синдром: методическое пособие / Тарасова М. А., Лекарева Т. М., Потин В. В., Петрова Н. Н. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. — 48 с.
- 14 Green L.J., O'Brien P.M.S., Panay N., Craig M. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of premenstrual syndrome // BJOG. 2017. Vol. 124. P. e73-e105.

REFERENCES

- 1 Ledina A.V. Predmenstrual'nyj sindrom: jepidemiologija, klinika, diagnostika i lechenie. Avtoreferat doktorskoj dissertacii, 2014.
- 2 Aganezova N. V. Vlagalishhnaja gormonal'naja kontracepcija: lechebnye jeffekty pri predmenstrual'nom sindrome, bezopasnost' i priemlost' / Aganezova N. V., Slivankova E. V., Linde V. A. // Problemy reprodukcii. — 2007. — T. 13, № 3. — S. 32-41.
- 3 Campagne D. M. The premenstrual syndrome revisited / Campagne D. M., Campagne G. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2007. — Vol. 130, N 1. — P. 4-17.
- 4 Green L.J., O'Brien P.M.S., Panay N., Craig M. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of premenstrual syndrome // BJOG. 2017. Vol. 124. P. e73-e105.
- 5 Sarrafchi A, Bahmani M, Shirzad H, Rafeian-Kopaei M. Oxidative stress and Parkinson's disease: New hopes in treatment with herbal antioxidants. Curr Pharm Des, 2016, 22(2): 238-46. doi: 10.2174/1381612822666151112151653.
- 6 Miraj S, Rafeian-Kopaei, Kiani S. Melissa officinalis L: A Review Study With an Antioxidant Prospective. J Evid Based Complementary Altern Med, 2016. doi: 10.1177/2156587216663433.

- 7 Baharvand-Ahmadi B, Bahmani M, Tajeddini P, Rafieian-Kopaei M, Naghdi N. An ethnobotanical study of medicinal plants administered for the treatment of hypertension. *J Renal Inj Prev*, 2016, 5(3): 123-8. doi: 10.15171/jrip.2016.26.
- 8 Rouhi-Boroujeni H, Rouhi-Boroujeni H, Gharipour M, Mohammadizadeh F, Ahmadi S, Rafieian-Kopaei M. Systematic review on safety and drug interaction of herbal therapy in hyperlipidemia: a guide for internist. *Acta Biomed*, 2015, 86(2): 130-6.
- 9 Khalilzadeh E, Vafaei Saiah G, Hasannejad H, Ghaderi A, Ghaderi S, Hamidian G, et al. Antinociceptive effects, acute toxicity and chemical composition of *Vitex agnus-castus* essential oil. *Avicenna J Phytomed*, 2015, 5(3): 218-30.
- 10 Aganezova N.V. Predmenstrual'nyj sindrom: biologicheskie i psihosocial'nye prediktory patogeneza, klinika, obosnovanie kompleksnoj terapii. Doktorskaja dissertacija, 2011, 372 str.
- 11 Aganezova N. V. Klinicheskij opyt primeneniya kombinirovannogo monofaznogo oral'nogo kontraceptiva s drospirenonom pri sindrome predmenstrual'nogo naprijazheniya / Aganezova N. V., Linde V. A. // Problemy reprodukcii. — 2008. — № 1. — S. 66-72.
- 12 Taneepanichskul S. Efficacy of Yasmin in premenstrual symptoms / Taneepanichskul S., Jaisamram U., Phupong V. // Arch. Gynecol. Obstet. — 2007. — Vol. 275, N 6. — P. 433-438.
- 13 Tarasova M. A. Predmenstrual'nyj sindrom: metodicheskoe posobie / Tarasova M. A., Lekareva T. M., Potin V. V., Petrova N. N. — SPb.: Izd-vo N-L, 2007. — 48 s.
- 14 Green L.J., O'Brien P.M.S., Panay N., Craig M. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of premenstrual syndrome // BJOG. 2017. Vol. 124. P. e73–e105.

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:

Лида Иманкуловна Нурғалиева – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова, lida.nur@mail.ru, +7 707 166 91 10

Қуатбекова Динара Мохамбетовна – главный врач, доцент Центральная семейная поликлиника г. Алматы ул. Толе би 249 dinka84_2011@mail.ru, тел: 8 701 76 86 832



УДК 579.63; 574.22
DOI 10.53511/pharmkaz.2021.70.20.011

А.К.САДАНОВ, В.Э.БЕРЕЗИН, И.Р.КУЛМАГАМБЕТОВ, Л.П.ТРЕНОЖНИКОВА, А.С.БАЛГИМБАЕВА
ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии»

НОВЫЙ ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ «РОЗЕОФУНГИН-АС, МАЗЬ 2%»

Резюме. В статье приводятся сведения о разработке нового отечественного противогрибкового препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для наружного применения на основе оригинального природного полиенового антибиотика розеофунгина. Приводятся данные о продуценте антибиотика, процессе его биосинтеза и получения, его физико-химических свойствах и химической структуре, рассматриваются его антифунгальные и противовирусные свойства, механизм его действия, а также основные этапы разработки противогрибкового препарата – доклинические и I, II и III фазы клинических исследований.

Ключевые слова: полиеновый противогрибковый антибиотик, розеофунгин, антифунгальные и противовирусные свойства, противогрибковые средства для местного применения, доклинические и клинические исследования, микозы кожи.

А. К. Саданов, В. Э. Березин, И. Р. Құлмағамбетов,
Л. П. Треножникова, А. С. Балғымбаева
"Микробиология және вирусология
ғылыми-өндірістік орталығы" ЖШС

Sadanov A.K., V.E.Berezin, I.R.Kulmagambetov,
L.P.Trenozhnikova, A.S.Balgimbayeva
LLP "Scientific and Production Center
of Microbiology and Virology"

«РОЗЕОФУНГИН-АС, ЖАҚПАМАЙ 2%» ЖАҢА БІРЕГЕЙ ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТЫ

NEW ORIGINAL DRUG ROSEOFUNGIN-AS, OINTMENT 2%

Түйін. Мақалада розеофунгиннің бірегей табиғи полиен антибиотигі негізіндегі сыртқы қолдануға арналған «Розеофунгин-АС, жақпамай 2%» жаңа отандық зеңге қарсы препаратының әзірленуі туралы ақпарат берілген. Антибиотиктің продуценті, оның биосинтезі және алу үрдісі, оның физика-химиялық қасиеттері мен химиялық құрылымы туралы деректер келтіріледі, оның антифунгалды және вирусқа қарсы қасиеттері, оның әсер ету механизмі, сондай-ақ зеңге қарсы препаратты әзірлеудің негізгі кезеңдері – клиникалық зерттеулердің клиникаға дейінгі және I, II және III фазалары қаралады.

Түйінді сөздер: полиен зеңге қарсы антибиотик, розеофунгин, антифунгалды және вирусқа қарсы қасиеттері, жергілікті қолдануға арналған зеңге қарсы дәрілер, клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулер, тері микоздары.

Resume. This paper provides the information on the development of new domestic antifungal drug Roseofungin-AS, ointment 2% for external use based on the original natural polyene antibiotic roseofungin. Data on the antibiotic producer, the process of its biosynthesis and production, its physicochemical properties and chemical structure are presented, its antifungal and antiviral properties, the mechanism of action as well as the main stages of the antifungal drug development including preclinical and phase I, II, III clinical trials are discussed.

Keywords: polyene antifungal antibiotic, roseofungin, antifungal and antiviral properties, antifungal agents for external use, preclinical and clinical trials, skin mycoses.

Введение. Грибковые инфекции входят в число наиболее распространенных и представляют собой серьезную угрозу для здоровья человека. Проблема усугубилась в последнее время, когда успехи антибактериальной терапии и связанное с этим частое применение антибиотиков вызвали резкое увеличение числа грибковых инфекций. По данным ВОЗ, микозами страдает от 1/5 до 1/3 населения Земли [1-5]. Число больных с различными формами микозов не имеет тенденции к снижению, поскольку грибковые инфекции плохо поддаются лечению, что связано как с недостаточной эффективностью существующих препаратов, так и быстрой изменчивостью возбудителей микозов, приводящей к появлению устойчивых форм.

Актуальность. К числу наиболее распространенных групп грибковых заболеваний относятся поверхностные дерматомикозы, поражающие кожу и ее придатки (волосы, ногти), а также поверхностные слои слизистых оболочек. В настоящее время на территории Казахстана зарегистрировано порядка 80 торговых наименований противогрибковых средств для лечения дерматомикозов. Вместе с тем, далеко не все существующие противогрибковые препараты позволяют осуществлять эффективное и безопасное лечение. Многим из них присущи такие недостатки, как аллергенность, токсичность, недостаточно широкий спектр активности, наличие устойчивых к этим препаратам форм микромицетов, высокая стоимость и т.д. Перечисленное указывает на чрезвычайно высокую актуальность и перспективность исследований, связанных с разработкой и внедрением в медицинскую практику новых противогрибковых препаратов [6-9].

Цель исследования. Настоящая статья посвящена истории создания лекарственного препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%». Новый оригинальный антибиотик розеофунгин, открыт группой казахстанских ученых под руководством д.б.н. Е.Т. Никитиной и д.б.н. Л.А. Ветлугиной в Институте микробиологии и вирусологии АН КазССР. Первоначально антибиотик розеофунгин был получен из актиномицета *Streptomyces roseoflavus* var. *roseofungini* 1128, выделенного из почвы Казахстана. Позднее из этого штамма путем селекции был получен более активный вариант – штамм *S. roseoflavus* var. *roseofungini* 1-68, обладающий высоким уровнем продукции антибиотика. Установлено, что антибиотик розеофунгин обладает высокой активностью в отношении широкого спектра микроскопических грибов – возбудителей большого числа различных грибковых заболеваний человека и животных [10]. Наряду с высоким уровнем продукции антибиотика, данный штамм отличался нестабильностью, приводящей со временем к снижению активности синтеза розеофунгина. Путем селекции культуры актиномицета на различных питательных средах и подбора оптимального компонентного состава питательной среды, был получен высокоактивный и стабильный промышленно-ценный продуцент антибиотика розеофунгина – штамм AS-20.14, облада-

ющий высокой активностью биосинтеза розеофунгина, способный к значительно более высокому уровню накопления биомассы мицелия продуцента и сохраняющий стабильность при длительном культивировании (Патент РК №31866 от 31.01.2017) [11]. Данный штамм в настоящее время используется для промышленного производства антибиотика розеофунгина.

Модификация состава питательной среды и использование нового штамма-продуцента AS-20.14 обеспечили прирост накопления биомассы на 46,2% по сравнению со штаммом-предшественником, что привело к увеличению выхода конечного продукта – порошка антибиотика розеофунгина на 42,9% [12]. На основе полученных данных разработаны технологический и опытно-промышленный регламенты получения антибиотика розеофунгина.

Биосинтез розеофунгина в ферментере происходит при определенных значениях температуры, pH, аэрации, перемешивании. Процесс осуществляется путем глубинного культивирования продуцента на питательной среде. Синтез антибиотика розеофунгина происходит в биомассе продуцента. Выращенную биомассу отделяют от культуральной питательной среды, после чего производят извлечение активного вещества из биомассы методом экстракции органическим растворителем [12].

Материалы и методы. Проведено детальное изучение физико-химических свойств антибиотика розеофунгина, определена его химическая структура и проведены масштабные исследования спектра противогрибковой активности. Показано, что розеофунгин является карбонил-конъюгированным пентаеном и относится к группе полиеновых антибиотиков [13-18].

Установлено, что антибиотик розеофунгин обладает высокой активностью по отношению к грибам и почти не действует на бактерии. Розеофунгин в концентрациях 0,5-12,5 мкг/мл подавляет возбудителей поверхностных и глубоких микозов – трихофитии, микроспории, фавуса, кандидозов, криптококкоза, споротрихоза, хромомикоза, аспергиллеза и др. Несмотря на то, что большинство полиеновых антибиотиков, используемых в медицине, проявляют активность преимущественно к дрожжевым грибам, розеофунгин также высокоактивен в отношении дерматофитов. Выявлено, что антибиотик также обладает высокой активностью в отношении возбудителей тропических микозов [19].

Полиеновые антибиотики, представителем которых является розеофунгин, эффективно используемые в качестве местных средств для лечения поверхностных микозов, обладают высокой эффективностью и к ним редко вырабатывается резистентность у патогенных грибов. Препараты на основе полиеновых антибиотиков для местного применения не всасываются с поверхности кожи и поэтому являются безвредными для человека.

В сравнительных исследованиях показано, что спектр противогрибковой активности розеофунгина значитель-

но шире, чем у других полиеновых антибиотиков, применяемых в медицинской практике: нистатина, амфотерицина В, леворина. По сравнению с другими представителями группы полиеновых антибиотиков розеофунгин более активен в отношении патогенных грибов, обладает большей стабильностью и менее токсичен. Изучен механизм противогрибкового действия антибиотика розеофунгина: антибиотик изменяет проницаемость плазматической мембраны клеток, влияет на выход калия и фосфора и угнетает дыхание клеток грибов [20].

Выявлена высокая противовирусная активность антибиотика розеофунгина. Показано выраженное противовирусное действие розеофунгина в отношении широкого спектра штаммов вирусов гриппа различных антигенных подтипов и ряда парамиксовирусов, причем противовирусная активность розеофунгина в отношении вирусов гриппа превышает противовирусную активность многих коммерческих противогриппозных препаратов [21]. «Розеофунгин – АС» - препарат для местного применения разработан в виде 2% мази [22,23]. В состав препарата входит полиеновый антибиотик розеофунгин, растворитель - диметилсульфоксид, наполнители - полиэтиленоксид 400 и полиэтиленоксид 1500.

В доклинических исследованиях на животных изучена токсичность антибиотика розеофунгина. Установлена низкая токсичность розеофунгина в дозах, значительно превышающих терапевтические, при различных способах введения: накожном, подкожном, пероральном и внутривенном. Установлена высокая терапевтическая активность розеофунгина в излечении от экспериментальной грибковой инфекции.

Проведенные доклинические исследования препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» показали высокую противогрибковую активность (Отчет №Д-12-24а от 29.10.12

г.) и отсутствие токсического, аллергизирующего, местнораздражающего, генотоксического и иммунотоксического действия.

Доклинические исследования острой токсичности противогрибкового препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» на лабораторных животных показало, что препарат относится к 5-му разряду токсичности – малотоксичных средств («Изучение острой токсичности фармакологического средства Розеофунгин-АС, 2% мазь и Розеофунгин-субстанция» - Отчет. – 27.06.2014 г.).

Доклинические исследования подострой токсичности противогрибкового препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» на лабораторных животных (крысах) в течение 21 суток показало, что при кожных аппликациях 2% мази данный препарат не оказывает токсического действия на организм экспериментальных животных. После применения препарата в виде растворов разной концентрации в течение 21 суток не выявлено изменений в гематологических показателях крови экспериментальных животных («Изучение подострой токсичности фармакологического средства Розеофунгин в виде субстанции и 2% мази - Отчет. – 4.07.2014 г.).

Доклиническое исследование хронической токсичности противогрибкового лекарственного средства «Розеофунгин-АС, мазь 2%» в течение 30 и 90 суток показало, что при кожных аппликациях данный препарат не оказывает токсического действия на организм экспериментальных животных. Изменений в составе крови, ферментативной активности, поведении животных, результатах гистологических исследований не выявлено («Изучение хронической токсичности фармакологического средства Розеофунгин в виде субстанции и 2% мази - Отчет. – 14.10.2014 г.).

Все клинические исследования выполнены в полном соответствии с международными требованиями над-

Таблица 1 - Анализ исходной однородности групп по результатам культуральных исследований, проведенных на этапе скрининга (в абсолютных числах и %)

Показатель	Основная (n = 78)	Контрольная (n = 78)	P - значение
Нет роста	26 (33,3)	17 (21,8)	>0,1
<i>T. rubrum</i>	38 (48,7)	44 (56,4)	>0,1
<i>T. mentagrophytes</i>	1 (1,3)	1 (1,3)	>0,1
<i>T. mentagrophytes var. gypseum</i>	6 (7,7)	7 (9,0)	>0,1
<i>T. mentagrophytes var. interdigitale</i>	1 (1,3)	0 (0,0)	>0,1
<i>T. verrucosum</i>	2 (2,6)	5 (6,4)	>0,1
<i>M. gypseum</i>	4 (5,1)	4 (5,1)	>0,1

Таблица 2 - Клиническая эффективность терапии в основной и контрольной группах

Результаты лечения	Основная группа (n=78)		Контрольная группа (n=78)		P - значение
	n	%	n	%	
Клиническое выздоровление	76	97,4	73	93,6	>0,1
Значительное улучшение	2	2,6	5	6,4	
Улучшение	0	0	0	0	
Без эффекта	0	0	0	0	
Всего	78	100	78	100	

лежащей клинической практики (GCP) и соблюдением этических норм проведения клинических исследований с вовлечением волонтеров.

I фаза клинических испытаний (открытое однокрупное неслепое клиническое исследование) препарата «Розеофунгин–АС, мазь 2%» проведена на базе РГП «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗСР РК.

В выборку были включены 25 здоровых добровольцев обоего пола (лиц мужского пола - 9, женского - 16) в возрасте от 18 до 60 лет. Средний возраст указанной выборки составил $28,56 \pm 11,1$ лет. Для исследования переносимости препарата реализовывались 2 схемы нанесения: однократное нанесение с повышением дозы и повторное нанесение с фиксированной дозой. Однократное нанесение препарата «Розеофунгин–АС, мазь 2%» проводилось на кожу наружной поверхности предплечья равномерным тонким слоем.

В свою очередь первая группа испытуемых была разделена соответственно 3 дозам применения препарата (три подгруппы).

Во всех подгруппах использовалось однократное нанесение препарата на кожу наружной поверхности предплечья на поверхности 5×3 см равномерным тонким слоем. В первой подгруппе доза препарата «Розеофунгин –АС, мазь 2%» составляла 0,86 граммов мази, содержащей 17,3 мг антибиотика розеофунгина. Во второй подгруппе – доза препарата составляла 1,73 граммов мази, содержащей 34,5 мг антибиотика розеофунгина, в третьей подгруппе - доза препарата составляла до 3,45 граммов мази, содержащей 69,0 мг антибиотика розеофунгина.

В 4 подгруппе, где нанесение препарата осуществлялось повторно, испытуемое средство наносилось на кожу наружной поверхности предплечья на поверхности 10×3 см равномерным тонким слоем, создавая равномерную пленку толщиной до 0,5 мм (дозировка 1,73 грамма мази, содержащей 34,5 мг антибиотика розеофунгина).

Однократное применение исследуемого препарата с фиксированным повышением дозы всеми исследуемыми лицами переносилось хорошо, ни в одном случае не было отмечено местных или системных аллергических реакций. Не зарегистрировано изменений в показателях жизненно важных признаков, а также изменения параклинических и клинико-биохимических показателей.

Повторное применение препарата Розеофунгин-АС всеми добровольцами также переносилось хорошо, ни в одном случае не было отмечено местных или системных аллергических реакций и не зарегистрировано изменений в показателях жизненно важных признаков и изменений параклинических и клинико-биохимических показателей.

Исследование показало, что при однократной и повторной аппликации препарата «Розеофунгин-АС» в виде 2% мази при наружном применении не наблюдается каких-либо токсических эффектов. Не зафиксировано клинически значимых изменений, как функциональных показателей (АД, ЧСС, температура тела), так и параклинических (ОАК, ОАМ) и биохимических показателей в заданных режимах нанесения испытуемого препарата. Переносимость препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» при наружном применении на здоровых добро-

Таблица 3 - Распределение пациентов по клиническому диагнозу

Характеристика	Основная группа (n=310)		Контрольная группа (n=100)	
	n	%	n	%
Диагноз				
Микоз туловища	91	29,3	29	29
Микоз стоп	219	70,7	71	71
Давность заболевания				
до 6 месяцев	205	66,1	64	64
6-12 месяцев	51	16,5	26	26
1-3 года	32	10,3	7	7
более 3-х лет	22	7,1	3	3

Таблица 4 - Виды грибов, выявленные у пациентов на этапе скрининга (в абсолютных числах и %)

Наименование возбудителя	Основная (n = 310)		Контрольная (n = 100)	
	abs	%	abs	%
<i>Microsporum canis</i>	5	1,6	1	1
<i>Trichophyton rubrum</i>	153	49,3	54	54
<i>Trichophyton violaceum</i>	2	0,6	0	0
<i>Trichophyton tonsurans</i>	2	0,6	0	0
<i>Microsporum gypseum</i>	1	0,3	0	0
<i>Candida spp.</i>	13	4,1	6	6
<i>Candida albicans</i>	105	33,8	27	27
<i>Penicillium glaucum</i>	1	0,3	0	0
Нет роста	28	9	12	12

вольцах обоего пола являлась хорошей.

Таким образом, препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для наружного применения обладает достаточно высоким уровнем безопасности, о чем свидетельствует отсутствие системных и местных побочных эффектов («Исследование безопасности и определение предварительной схемы применения лекарственного средства Розеофунгин-АС, мазь 2% для наружного приме-

нения (РГП на ПХВ «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК) у здоровых добровольцев») – Отчет- 29.12.2014 г.).

II фаза клинических испытаний (открытое проспективное контролируемое рандомизированное исследование терапевтической эффективности и безопасности) также проведена на базе РГП «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗСР РК на 156 во-

Таблица 5 - Анализ эффективности лечения по клиническим признакам

Визит	Степень выраженности в баллах	Микоз стоп (n=290)		Микоз туловища (n=120)	
		Испытуемый препарат, % (n=219)	Контрольный препарат, % (n=71)	Испытуемый препарат, % (n=91)	Контроль ный препарат, % (n=29)
«Кожный зуд»					
0 день	0	29,7	29,6	0	0
	1	31,9	31	31,8	34,5
	2	31,5	32,4	46,2	44,8
	3	6,9	7	22	20,7
14 день	0	91,3	77,5	83,5	82,7
	1	8,7	22,5	16,5	17,3
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
28 день	0	99	98,6	98,9	96,5
	1	1	1,4	1,1	3,5
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
«Гиперемия»					
0 день	0	0	0	0	0
	1	53	52,1	7,7	6,9
	2	45,6	46,5	24,2	24,1
	3	1,4	1,4	68,1	69
14 день	0	90,8	85,9	60,4	55,2
	1	6,9	9,9	27,5	31
	2	2,3	4,2	12,1	13,8
	3	0	0	0	0
28 день	0	100	100	100	100
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
«Шелушение»					
0 день	0	0	0	0	0
	1	10,1	9,8	31,8	34,5
	2	48,8	48	46,2	44,8
	3	41	42,2	22	20,7
14 день	0	61,6	48	49,4	48,3
	1	31,5	40,8	40,7	41,4
	2	6,9	11,2	9,9	10,3
	3	0	0	0	0
28 день	0	99	97,2	98,9	96,5
	1	1	2,8	1,1	3,5
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0

Критерии оценки:

- улучшение (уменьшение выраженности объективных и субъективных показателей от 3 до 2 баллов и от 2 до 1 балла);
- значительное улучшение (от 2 до 1 балла, 1 балл);
- клиническое выздоровление (0 баллов).

лонтерах с подтвержденным диагнозом «микозы кожи с поражением или без поражения придатков кожи». Клиническое исследование проводилось в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара. Волонтеры были распределены методом простой рандомизации: основная (испытуемая) группа - 78 пациентов и контрольная группа - 78 пациентов. В качестве препарата сравнения в контрольной группе был использован «Клотримазол, крем 1%» для наружного применения (GlaxoSmithKlinePharmaceuticals S.A., Польша). В исследование было включено 87 мужчин и 69 женщин. Обе группы были стратифицированы по всем тестируемым показателям. Общая продолжительность участия пациентов в исследовании составила 28 дней.

1 группа пациентов получала препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для наружного применения 2 раза в день в течение 28 дней. Препарат наносили на пораженный участок кожи дважды в день (утром и вечером).

2 группа пациентов получала препарат «Клотримазол, крем 1%» для наружного применения также 2 раза в день в течение 28 дней.

По результатам культуральных исследований, проведенных на этапе скрининга, возбудителями кожных микозов пациентов 1 и 2 групп, были дерматомицеты родов *Trichophyton* и *Microsporum* (таблица 1): *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, *T. verrucosum*, *Microsporum gypseum*.

По результатам скрининга из 78 пациентов, включенных в 1 группу, у 32 больных было отмечено микотическое поражение гладкой кожи против 25 – в контроле (2 группа), у 46 больных – микоз стоп, как с поражением, так и без поражения ногтевых пластинок против 53 – в контроле.

Преимущественно у больных микозами стоп, получавших лечение препаратом «Розеофунгин-АС, мазь 2%», встречалась сквамозно-гиперкератотическая форма поражения (42 случая), которая характеризовалась различной степенью выраженности шелушения кожи сводов стоп на фоне нерезко выраженных воспалительных явлений. У некоторых больных процесс локализовался на боковых поверхностях стоп, сгибательных поверхностях пальцев. Имелись также различной степени выраженности гиперкератоз, инфильтрация.

Кожа подошв была сухая, рисунок кожных борозд подчеркнут.

У одного пациента наблюдалась интертригинозная форма поражения. Процесс локализовался в межпальцевых промежутках, а именно между V и IV пальцами стоп, что обусловлено наиболее тесным соприкосновением их боковых поверхностей, где имелись трещины, окруженные отслаивающимся белесоватым эпидермисом на фоне умеренной гиперемии. Кроме того, процесс распространялся на тыльную поверхность стопы, а также подошвенную поверхность, где очаги поражения имели четкие границы. У 3 больных наблюдалась дисгидротическая форма микоза стоп, характеризующаяся выраженными воспалительными экссудативными изменениями. На сводах, нижней боковой поверхности стоп имелись «саговидные» пузыри (пузырьки), рассеянные по всей поверхности подошвы, точечные эрозии, окруженные валиком отслаивающегося рогового слоя по периферии, корочки, местами шелушение. Эта форма наиболее часто сопровождалась неприятными субъективными ощущениями - зудом, жжением. У большинства больных микозами стоп отмечалось хроническое течение (44 пациента), у двоих – острое течение.

У пациентов с поражением гладкой кожи патологический процесс на коже был представлен в виде очагов округлой формы с четкими границами, с незначительной инфильтрацией, по периферии с приподнятым валиком розовато-красного цвета с шелушением мелкими отрубевидными чешуйками на поверхности. Локализация процесса отмечалась преимущественно на коже туловища, конечностей. У 31 больного отмечалось хроническое течение, у 1 – острое течение. Субъективные данные характеризовались наличием зуда различной интенсивности (у всех больных), жжением (1 больной), болезненностью (1 больной). В контрольной группе из 78 пациентов у 25 больных имелось микотическое поражение гладкой кожи, у 53 больных – микоз стоп, как с поражением, так и без поражения ногтевых пластинок.

Из 25 пациентов с микозом гладкой кожи у одного отмечалось острое течение, у остальных процесс был хроническим. Очаги поражения были распространены на коже туловища или конечностей, характеризовались ги-

Таблица 6 – Микологическая эффективность лечения в обеих группах

Визит	Наличие гиф грибов	Микоз стоп (n=290)		Микоз туловища (n=120)	
		Испытуемый препарат, % (n=219)	Контрольный препарат, % (n=71)	Испытуемый препарат, % (n=91)	Контрольный препарат, % (n=29)
0 день	Не обнаружены	0	0	0	0
	Обнаружены гифы мицелия	100	100	100	100
14 день	Не обнаружены	100	97,2	98,9	96,5
	Обнаружены гифы мицелия	0	2,8	1,1	3,5
28 день	Не обнаружены	100	98,6	98,9	96,5
	Обнаружены гифы мицелия	0	1,4	1,1	3,5

перемией, незначительной инфильтрацией, шелушением, четко отграниченные от окружающей кожи, с полициклическими очертаниями. По периферии имелся хорошо выраженный сплошной валик, состоящий из пузырьков и мелких чешуек. Субъективно зуд различной интенсивности отмечался у 23 больных, чувство жжения – у 3 больных и болезненность у одного.

У пациентов с микозом стоп с поражением и без поражения ногтевых пластинок (всего 53 пациента) процесс был представлен сквамозной формой, при которой наблюдалось поражение кожи стоп в виде диффузного или очагового гиперкератоза стоп, утрированным рисунком кожных борозд за счет муковидного шелушения, гиперемия не выраженная – у 49, дисгидротической – у 3 и интертригинозной – у одного пациента.

По течению кожного процесса преобладали больные с хроническим течением заболевания (52 больных). У одного больного отмечалось острое течение заболевания. Субъективно, зуд различной интенсивности отмечался у 50 больных, чувство жжения – у трех. Жалоба «болезненность» присутствовала у одного пациента микозом стоп из контрольной группы. Несмотря на ежедневный контроль исследователя за динамикой патологического кожного процесса, контрольными точками, являющимися наиболее достоверными, служили визиты на 7, 14, 21 и 28 дни. На фоне лечения у больных обеих групп уже ко второму визиту уменьшалась выраженность как субъективных, так и объективных проявлений. На момент 3 визита проявления либо отсутствовали, либо были слабо выраженными; на 4 визите – практически все клинические признаки отсутствовали. У пациентов с микозами гладкой кожи такие признаки, как «жжение» и «болезненность» исчезали уже ко второму визиту, как в основной, так и в контрольной группе. Такой клинический симптом, как «мокнутие» наблюдался только у 1 пациента основной группы, причем этот симптом исчезал уже на следующий день и дальнейший статистический анализ данного признака не проводился. В итоге дальнейший статистический анализ проводился для следующих клинических признаков: зуд, гиперемия, инфильтрация, отечность и шелушение.

Уже на 7-й день значительно уменьшался зуд, как в основной, так и контрольной группах (от $1,25 \pm 0,07$ до $0,25 \pm 0,07$ баллов и от $1,2 \pm 0,1$ до $0,2 \pm 0,08$, соответственно). К 3-му визиту (14 день наблюдения) данный признак отсутствовал у всех пациентов в обеих группах. Такой клинический признак как «гиперемия» у пациентов с микозами гладкой кожи в обеих группах также уменьшался к 7 дню, однако, в 2-х случаях у пациентов контрольной группы сохранялась незначительная гиперемия ($0,04 \pm 0,04$) и на 14 день, тогда как в основной группе данное клиническое проявление было купировано полностью.

Если в основной группе инфильтрация разрешалась уже на 7-й день, то в контрольной группе ее полное разрешение наблюдалось только к 14 дню. Следует отметить, что уменьшение отечности в контрольной груп-

пе также запаздывало, разрешаясь только к 4 визиту, в то время в основной группе этот признак отсутствовал к моменту 2 визита.

Уменьшение такого клинического признака как шелушение в основной и контрольной группах было идентичным. На 14 день терапии данный клинический признак отсутствовал у пациентов обеих групп.

У пациентов с микозами стоп такие признаки как «жжение» и «болезненность» были отмечены только в основной группе (у 5 и 1 пациентов соответственно) и исчезали в первые несколько дней. Клинический признак «везикулы» наблюдался у 3-х пациентов основной группы и у 4-х пациентов контрольной группы и исчезал к моменту 2 визита. На 7-й день значительно уменьшался зуд, как в основной, так и в контрольной группах (от $1,3 \pm 0,1$ до $0,2 \pm 0,07$ баллов и от $1,3 \pm 0,08$ до $0,2 \pm 0,05$, соответственно). К 3-му визиту (14 день наблюдения) данный признак отсутствовал у всех пациентов микозами стоп в обеих группах ($P < 0,1$).

В течение 2-х недель терапии наблюдалось клиническое разрешение гиперемии у пациентов как основной, так и контрольной групп, а такие островоспалительные проявления, как отечность и мокнутие, не отмечались, ни в основной, ни в контрольной группах.

Исследования показали, что фактически клиническое выздоровление отмечалось у пациентов с микозами гладкой кожи в 1 группе уже к 14 дню, тогда как у пациентов 2 группы положительная динамика несколько отставала, и полный регресс клинических проявлений отмечался ближе к 21 дню.

У больных микозами стоп 1 группы полный регресс клинических признаков наблюдался к 21 дню, тогда как во 2 группе клинические проявления разрешались к 28 дню. Клиническое выздоровление к 28 дню отмечалось у 76 (97,4%) пациентов 1 группы. Лишь у 2 (2,6%) пациентов было зафиксировано значительное улучшение динамики кожного процесса в виде отсутствия островоспалительных явлений и незначительного сохранения инфильтрации и шелушения. У пациентов 2 группы в 73 (93,6%) случаях отмечалось клиническое выздоровление и в 5 (6,4%) случаях – значительное улучшение (таблицы 2).

Результаты культуральных исследований представлены в таблице 4. Основными выявленными возбудителями в обеих группах являлись *Trichophyton rubrum* (49,3-54,0%) и *Candida albicans* (33,8-27,0%). С частотой встречаемости более 1% были представлены *Candida spp.* (4,1-6,0%) и *Microsporum canis* (1,6-1,0%), остальные возбудители составляли менее 1% (*Trichophyton violaceum*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum gypseum*, *Penicillium glaucum*). По результатам микологических исследований диагноз грибкового поражения кожи был подтвержден в 100% случаев на основании обнаружения мицелия и спор в кожных чешуйках с очагов поражения как в основной, так и в контрольной группах. Объективные признаки (гиперемия, шелушение) отмечались у каждого испытуемого в обеих группах. Осталь-

ные клинические проявления: отечность, инфильтрация, папулезные, везикулезные элементы отмечались в единичных случаях и дальнейшему анализу не подвергались. Из субъективных признаков патогномичным являлся кожный зуд разной интенсивности, который отмечался в большинстве случаев (79%) - как в основной, так и в контрольной группах.

У пациентов 1 группы (n=219) с *tinea pedis* преимущественно встречалась сквамозно-гиперкератотическая форма поражения у 199 человек (90,8%), у 20 пациентов наблюдалась интертригинозная форма поражения. У большинства больных с *tinea pedis* отмечалось хроническое течение (180 пациентов), у 9 – острое течение, у 30 – подострое течение. У 154 (70,3%) больных отмечался зуд в очагах поражения различной интенсивности.

У пациентов 2 группы (n=71) процесс был представлен сквамозной формой, гиперемия была не выраженной у 65 пациентов и интертригинозной – у 6 пациентов. По течению кожного процесса преобладали больные с хроническим течением заболевания (69 больных). У 2 больных отмечалось острое течение заболевания. Субъективно зуд различной интенсивности отмечался у 50 больных.

Эффективность и скорость лечения микоза находилась в зависимости от активности процесса (выраженности гиперемии кожи, инфильтрации, наличия шелушения). Контрольными точками, являющимися наиболее достоверными, были визиты на 14 и 28 день.

На фоне лечения у больных обеих групп уже на 14 день уменьшалась выраженность как субъективных, так и объективных проявлений. К 28 дню практически все клинические признаки патологического процесса отсутствовали.

Дальнейший статистический анализ проводился для следующих клинических признаков: кожный зуд, гиперемия и шелушение (таблица 5).

Полное купирование зуда отмечалось у 98,9% пациентов, леченых препаратом Розеофунгин-АС, мазь 2% и у 97,5% - препаратом Клотримазол, крем 1%. Уменьшение такого клинического признака как гиперемия в основной и контрольной группах было идентичным. К 3-му визиту (28 день) гиперемии не отмечалось в 100%

случаев в обеих группах.

В начале терапии шелушение в разной степени интенсивности фиксировалось у всех пациентов с *tinea pedis*, на момент 3-го визита наблюдается практически полное отсутствие данного признака в обеих группах.

Таким образом, клиническое выздоровление отмечалось в основной группе в 99% случаев и в контрольной – в 98,4%.

Результаты клинических осмотров дополнялись результатами микроскопических исследований (таблица 6).

Обсуждение.

На этапе скрининга у всех больных обеих групп результаты микроскопических анализов были положительными. Практически полная санация очагов поражения отмечалась у большинства пациентов уже на момент 2 визита. К третьему визиту микологическая эффективность препарата составляла 100% у пациентов с *tinea pedis* в 1 группе, 98,6% - во 2 группе; у пациентов с *tinea corporis* микологическая эффективность была равна 98,9% в 1 группе и 96,5% - во 2 группе.

Санация микологического процесса была достигнута в 99,3% случаев при терапии препаратом Розеофунгин-АС, мазь 2% и 97,7% - при лечении референс-препаратом Клотримазол, 1% крем.

При использовании препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» пациенты также отмечали простоту и удобство применения, отсутствие неприятных запахов, что достаточно важно для наружной терапии, особенно в условиях амбулаторного лечения («Слепое проспективное сравнительное рандомизированное исследование терапевтической эффективности и безопасности лекарственного средства Розеофунгин-АС, мазь 2% для наружного применения (РГП на ПХВ «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК) у пациентов с микозами кожи с поражением или без поражения придатков кожи (3 фаза) - Отчёт. – 29.03.2017 г.).

Выводы. Таким образом, в клинических исследованиях показано, что «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для наружного применения обладает высокой клинико-микологической эффективностью, а также высоким уровнем переносимости, безопасностью и приемлемости и может быть новым методом терапии микозов кожи с поражением придатков кожи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008; 51:2–15.
- 2 El-Gohary M, Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z et al. Topical antifungal treatments for *tinea cruris* and *tinea corporis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (8):CD009992.
- 3 Pappas PG, Kauffman CA, Andes Det al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62(4):1–50.
- 4 Czaika VA. Superficial dermatomycoses worldwide: multinational treatment experience. *Mycoses* 2008; 51(4):1–3.
- 5 Gauthier GM, Keller NP. Crossover fungal pathogens, the biology and pathogenesis of fungi capable of crossing kingdoms to infect plants and humans. *Fungal Genet Biol* 2013; 8:1–12.
- 6 Rotta I, Sanchez A, Gonçalves P Ret al. Efficacy and safety of topical antifungals in the treatment of dermatomycosis: A systematic review. *Br J Dermatol* 2012; 166:927–33.

- 7 Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA et al. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates, Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011; 49:396–
- 8 Bremner JB, Ambrus JI, Samosom S. Dual action-based approaches to antibacterial agents. *Curr. Med Chem* 2007; 14:1459–77.
- 9 Kaufman G. Antibiotics, mode of action and mechanisms of resistance. *Nurs Stand* 2011; 25:49–55.
- 10 Ветлугина Л. А., Никитина Е. Т. Противогрибковые полиеновые антибиотики. Алма-Ата, Монография-1980. – 247 с.
- 11 Пат. РК № 31866. Штамм *Streptomyces roseoflavus* v. *roseofungini* AS-20.14 - высокоактивный производственно ценный продуцент полиенового антибиотика розеофунгин / А.К. Саданов, В.Э.Березин, Л.П. Треножникова, А.С.Балгимбаева.; опубл. 28.02.2017, Бюлл. №4.
- 12 А.К. Саданов, Л.П.Треножникова, А.С.Балгимбаева, А.Х. Хасенова, Г.Д. Ултанбекова «Модификация способа получения нового противогрибкового полиенового антибиотика розеофунгина» //Микробиология және вирусология. - 2014. - № 4 (7). – С.92-102.
- 13 Ветлугина Л.А., Дзюбанова Р.М. Хроматографическое изучение полиеновых антибиотиков группы микотина-флавофунгина-розеофунгина. //Труды ИМВ АН Каз ССР. – 1974а. – Т.19. – С. 94-99.
- 14 Ветлугина Л.А., Дзюбанова Р.М. Изучение гомогенности антибиотика розеофунгина // Труды ИМВ АН Каз ССР. – 1974б. – Т.19. – С. 99-102.
- 15 Ветлугина Л.А., Дзюбанова Р.М., Очкасова М.В. Выделение и химическая очистка розеофунгина // Изв. АН Каз ССР. Сер. биол. – 1968. - №6. – С. 32-36.
- 16 Ветлугина Л.А., Дзюбанова Р.М. Некоторые свойства розеофунгина.//Антибиотики. – 1973. – Т. 18, №9. – С. 774-778.
- 17 Шенин Ю.Д., Дауренбекова (Балгимбаева) А.С., Моргунова А.Ф., Ветлугина Л.А., Яковлев А.А., Лифшиц М.И. Структура пентаенового антибиотика розеофунгина // Антибиотики. – 1986. - № 5. – С. 341-349.
- 18 Дауренбекова (Балгимбаева) А.С. Карбонил-конъюгированные пентаеновые антибиотики из стрептомицетов, выделенных из почв Казахстана: автореф. канд. биол. наук. – Алма-Ата. – 1989. – 22 с.
- 19 Никитина Е.Т., Каркинбаева А. Антимикробная активность розеофунгина // Вестник АН Каз ССР. Сер. биол. – 1970. - №5. – С. 67-70.
- 20 Айтхожина Н.А., Иващенко А.Е. Влияние полиенового антибиотика розеофунгина на выход внутриклеточных компонентов из клеток *Candida guilliermondii* и эритроцитов крысы.// Антибиотики. – 1979. - № 8. – С. 615-619.
- 21 Березин В.Э., Толмачева В.П., Левандовская С.В., Худякова С.С., Богоявленский А.П., Процышина О.С. Изучение антивирусных свойств антибиотика розеофунгина // Биотехнология. Теория и практика. - 2000. - №3-4. -С. 62-63.
- 22 Пат. РК №31491. Лекарственное средство с противогрибковой и антивирусной активностью в виде мази и способ его получения / А.К. Саданов, В.Э.Березин, А.С.Балгимбаева, Л.П.Треножникова.; опубл.15.09.2016, Бюлл. №11.
- 23 Пат. РК №30752. Способ получения лекарственной мази Розеофунгин-АС, обладающей противогрибковой и антивирусной активностью / А.К. Саданов, В.Э.Березин, А.С.Балгимбаева, Л.П.Треножникова.; опубл.28.02.2017, Бюлл. №4.

REFERENCES

- 1 Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008; 51:2–15.
- 2 El-Gohary M, Van Zuurden EJ, Fedorowicz Z et al. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (8):CD009992.
- 3 Pappas PG, Kauffman CA, Andes Det al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62(4):1-50.
- 4 Czaika VA. Superficial dermatomycoses worldwide: multinational treatment experience. *Mycoses* 2008; 51(4):1–3.
- 5 Gauthier GM, Keller NP. Crossover fungal pathogens, the biology and pathogenesis of fungi capable of crossing kingdoms to infect plants and humans. *Fungal Genet Biol* 2013; 8:1–12.
- 6 Rotta I, Sanchez A, Gonçalves PRet al. Efficacy and safety of topical antifungals in the treatment of dermatomycosis: A systematic review. *Br J Dermatol* 2012; 166:927-33.
- 7 Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA et al. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates, Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011; 49:396–
- 8 Bremner JB, Ambrus JI, Samosom S. Dual action-based approaches to antibacterial agents. *Curr. Med Chem* 2007; 14:1459–77.
- 9 Kaufman G. Antibiotics, mode of action and mechanisms of resistance. *Nurs Stand* 2011; 25:49–55.
- 10 Vetlugina L. A., Nikitina E.T. Protivogribkovye polienovye antibiotiki. Alma-Ata, Monografiya-1980. – 247 s.
- 11 Pat. RK № 31866. Штамм *Streptomyces roseoflavus* v. *roseofungini* AS-20.14 - высокоактивный производственно ценный продуцент полиенового антибиотика розеофунгин / А.К. Саданов, В.Э.Березин, Л.П. Треножникова, А.С.Балгимбаева.; опубл. 28.02.2017, Бюлл. №4.
- 12 А.К. Саданов, Л.П.Треножникова, А.С.Балгимбаева, А.Х. Хасенова, Г.Д. Ултанбекова «Модификация способа получения нового противогрибкового полиенового антибиотика розеофунгина» //Микробиология және вирусология. - 2014. - № 4 (7). – С.92-102.
- 13 Vetlugina L.A., Dzyubanova R.M. Hromatograficheskoe izuchenie polienovykh antibiotikov gruppy mikotina-flavofungina-rozeofungina. //Trudy IMV AN Kaz SSR. – 1974а. – Т.19. – С. 94-99.
- 14 Vetlugina L.A., Dzyubanova R.M. Izuchenie gomogennosti antibiotika rozeofungina // Trudy IMV AN Kaz SSR. – 1974б. – Т.19. – С. 99-102.
- 15 Vetlugina L.A., Dzyubanova R.M., Ochkasova M.V. Vydelenie i himicheskaya ochistka rozeofungina // Izv. AN Kaz SSR. Ser. biol. – 1968. - №6. – С. 32-36.
- 16 Vetlugina L.A., Dzyubanova R.M. Nekotorye svojstva rozeofungina.//Antibiotiki. – 1973. – Т. 18, №9. – С. 774-778.
- 17 SHenin YU.D., Daurenbekova (Balgimbaeva) A.S., Morgunova A.F., Vetlugina L.A., YAKovlev A.A., Lifshic M.I. Struktura pentaenovogo antibiotika rozeofungina // Antibiotiki. – 1986. - № 5. – С. 341-349.
- 18 Daurenbekova (Balgimbaeva) A.S. Karbonil-kon'yugirovannye pentaenovye antibiotiki iz streptomicetov, vydelennykh iz pochv Kazahstana: avtoref. kand. biol. nauk. – Alma-Ata. – 1989. – 22 s.
- 19 Nikitina E. T., Karkinbaeva A. Antimikrobnaya aktivnost' rozeofungina // Vestnik AN Kaz SSR. Ser. biol. – 1970. - №5. – С. 67-70.
- 20 Ajthozhina N.A., Ivashchenko A.E. Vliyanie polienovogo antibiotika rozeofungina na vyhod vnutrikletochnykh komponentov iz kletok *Candida guilliermondii* i eritrocitov krysy.// Antibiotiki. – 1979. - № 8. – С. 615-619.
- 21 Berезин В.Э., Tolmacheva V.P., Levandovskaya S.V., Hudyakova S.S., Bogoyavlenskij A.P., Procyshina O.S. Izuchenie antivirusnykh svojstv antibiotika rozeofungina // Biokhnologiya. Teoriya i praktika. - 2000. - №3-4. -С. 62-63.
- 22 Pat. RK №31491. Lekarsvennoe sredstvo s protivogribkovoj i antivirusnoj aktivnost'yu v vide mazi i sposob ego polucheniya / А.К. Саданов, В.Э.Березин, А.С.Балгимбаева, Л.П.Треножникова.; опубл.15.09.2016, Bull. №11.
- 23 Pat. RK №30752. Sposob polucheniya lekarstvennoj mazi Rozeofungin-AS, obladayushchej protivogribkovoj i antivirusnoj aktivnost'yu / А.К. Саданов, В.Э.Березин, А.С.Балгимбаева, Л.П.Треножникова.; опубл.28.02.2017, Bull. №4.

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:

Саданов Аманкелди Курбанович – генеральный директор ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии»; д.б.н., профессор, академик КазНАЕН, 8-701-717-07-74, a.sadanov@inbox.ru

Кулмагамбетов Ильяс Райханович – главный научный сотрудник ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии»; д.б.н., профессор, академик НАН РК, 8-701-733-00-37, ccmrkz@mail.ru

Березин Владимир Элеазарович – руководитель отдела вирусологии ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии»; д.б.н., профессор, член-корреспондент НАН РК, 8-777-514-46-75, vberezin359@gmail.com

Треножникова Людмила Петровна – главный научный сотрудник ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии»; к.б.н., 8-707-363-57-67, barahatian@yandex.ru

Балгимбаева Ася Султановна – главный научный сотрудник ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии»; к.б.н., 8-705-652-39-39, imv_rk@list.ru



Ф А Р М А К О П Е Я



ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

**ТІС ПРОТЕЗДЕРІ - МҰНАЮҒА СЕБЕП ЕМЕС!
ЗУБНЫЕ ПРОТЕЗЫ - НЕ ПОВОД ДЛЯ ГРУСТИ!**



LACALUT® FIX
ЭКСТРАСИЛЬНАЯ ФИКСАЦИЯ МЯТНЫЙ ВКУС
КРЕМ ДЛЯ ФИКСАЦИИ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ. ЗАЩИЩАЕТ ДЕСНЫ. С ВИТАМИНОМ E

40 г 13111
НОВИНКА
ЗАЩИЩАЕТ ОТ ПОПАДАНИЯ ПИЩИ

MADE IN GERMANY