



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ**

лекарственных средств и медицинских изделий

ISSN 2310-6115

# ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

#5 ОКТЯБРЬ 2023 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.

## СТОИМОСТЬ НА РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ:

Публикация научной статьи\*  
(объемом до 10 страниц) - **29 957 ТЕНГЕ**

Размещение рекламных  
материалов на обложке - **84 462 ТЕНГЕ**

Размещение рекламных  
материалов на внутренних страницах - **77 598 ТЕНГЕ**

Размещение рекламных  
материалов в формате  
социальной рекламы (коллаж) - **35 922 ТЕНГЕ**

Примечание: \*за каждую страницу свыше 10 страниц,  
доплата 2496 тенге за страницу



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

### Главный редактор

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

### Редакционная коллегия

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

**А.Е. Гуляев** - доктор медицинских наук, профессор

**П.Н. Дерябин** - доктор медицинских наук, профессор

**М.И. Дурманова** - Президент Ассоциации

**А.Т. Кабденова** - к.фарм.н.

**Ж.А. Сатыбалдиева** - д.м.н. профессор

**З.Б. Сакипова** - д.фарм.н., профессор

**Е.Л. Степкина** - к.фарм.н.

**А.У. Тулегенова** - д.фарм.н.

### Редакционный совет (Казахстан)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Международный редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Адрес редакции:

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

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

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

Ответственность за рекламу несет рекламодатель.

Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.

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

В журнале используются фотоматериалы и изображения из открытых интернет источников.

## СОДЕРЖАНИЕ

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

<b>Л.Т. ЕРАЛИЕВА, М.А. СМАГУЛ, М.А. КУАТБАЕВА, Ж.А. САТЫБАЛДИЕВА.</b> Вакцинация населения в борьбе с гриппом среди населения Республики Казахстан.....	7
<b>С.Ж. АБДИКАРИМОВ, С.С. АБДИКАРИМ, К.Ж. ЖУМАБАЕВА.</b> Особенности проявления глоссалгии при соматических заболеваниях. Оптимизация и выбор метода лечения.....	16
<b>А.Ю. АКПАРОВА, Г.М. КУРМАНОВА, Б.Т. КАМЕЛЬЖАНОВА, А.Ж. ЖАНАЕВ, Д.С. НИГМАТОВА.</b> Хроническая обструктивная болезнь легких: иммунопатогенез и иммуномодулирующая терапия.....	24
<b>А.К. SERIKOVICH, А.М. ASANOVICH, G. A. YURYEVICH, K. B. BAKHYTOVICH, А.В. ALKENOVNA.</b> Comparison of a novel biodegradable stent magmaris with drug eluting resolute onyx stent: safety and 12 month outcomes.....	35
<b>К.С. АЛИМБАЕВ, М.А. АРИПОВ, Б.А. АЙНАБЕКОВА, А.Ю. ГОНЧАРОВ, А.А. МУСАЕВ.</b> Клиническая эффективность биодegradируемых стентов в лечении коронарной болезни сердца (обзор литературы).....	42
<b>А. АМАНЖОЛКЫЗЫ, А. КАЛДЫБАЕВА, С. С. САПАРБАЕВ, А. Р. АСТРАХАНОВ, Р. А. АРИНГАЗИНА.</b> Функциональное состояние почек и экстракраниальных сосудов как фактор прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний.....	50
<b>Ж.Б. МЕЕРМАНОВА, А.Б. АМИРГАЛИНА, А.Б. АТЫСБЕКОВА, А.Б. САЛИХОВА, Н.И. МУСАЙ.</b> Клинические особенности органа зрения у пациентов с псевдоэкзофтальмическим синдромом: литературный обзор.....	55
<b>Т.А. АХАЕВА, Г.Д. ЖУСУПОВА, Г.М. ГУРЦКАЯ, Ж.Н. САКУОВ, Ж. МУСАЖАНОВА, А.Н. АРАЛБАЕВА, А.М. СЕЙТАЛИЕВА.</b> Исследование возможности лечения цирроза печени с использованием мезенхимальных стволовых клеток.....	63
<b>А.К. АЯЗБЕКОВ, Р.Г. НУРХАСИМОВА, А.Е. ОШИБАЕВА, Г.Н. ТАСКЫНОВА, М.Н. ТАУБЕКОВА.</b> Туа біткен даму ақаулардың алдын алу және диагностикасының проблемалық мәселелері.....	72
<b>А.К. Аязбеков, Г.Б. Жүнісбекова, Р.Г. Нурхасимова, А.М. Курманова, А.Б. Аязбекова.</b> Босану жасындағы әйелдерде түтікшелік генездегі бедеулікті емдеудегі лапароскопиялық әдістің тиімділігі.....	79
<b>А.А. БАЯХМЕТОВА, А.О. СЕЙДЕХАНОВА, А.Н. ПРИМБАЕВА.</b> Цитокины слюны у взрослых больных с различной интенсивностью кариеса.....	85
<b>Е.Е. ВРУЧИНСКИЙ, Е.М. ТУРГУНОВ.</b> Облитерирующий атеросклероз как предиктор тромбоза артерий нижних конечностей (обзор литературы).....	92

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Д.М. ДЕМЕУБАЕВА, Г.Ж. КАПАНОВА, А.М. ГРЖИБОВСКИЙ, С.А. ДИКАНБАЕВА, Г.Т. ТАШЕНОВА, Н.Е. ЖАППАРГАЛЫ, З.А. ДАТХАЕВА.</b> Современный взгляд и новые перспективы нефропротективной терапии при хронической болезни почек.....	100
<b>Ж.У. УРАШЕВА, А.А. ХАМИДУЛЛА, Г.Б. КАБДРАХМАНОВА, А.П. ЕРМАГАМБЕТОВА, А.Б. УТЕГЕНОВА, А.Х. ШАРАФУДИНОВ.</b> Патонегетические аспекты повреждения гематоэнцефалического барьера при ишемическом инсульте.....	113
<b>А.Н. ИСКАКОВА, Э.Р. АСТРАХАНОВ, Г.Н. НУРЛАНОВА, А.Ж. СИСЕНОВ, Н. Ш. АБДУГАЛИЕВА, М.С. КУРМАНГАЗИН.</b> Сравнение клинико-лабораторной характеристики больных хроническим вирусным гепатитом с первого и третьего генотипов в процессе проведения противовирусной терапии.....	120
<b>А.Н. ИСКАКОВА, Г.Н. НУРЛАНОВА, Э.Р. АСТРАХАНОВ, С.К. ШАЛЕКЕНОВА, Ж.С. УМАРОВА, М.С. КУРМАНГАЗИН.</b> Диагностическая информативность IL-10 при хроническом вирусном Гепатите С.....	126
<b>Д. М. МУХТАРХАНОВА, С. Ф. БЕРКИНБАЕВ, Г. А. ДЖУНУСБЕКОВА, М. К. ТУНДЫБАЕВА.</b> Приверженность к терапии пациентов с артериальной гипертонией (обзорная статья).....	131
<b>Н.А. НУРАЛЫ, А.Т., ДЖУМАБЕКОВ, Е.Н. НАБИЕВ, Б.М. СУЛТАНБЕКОВА.</b> Клиническая диагностика подкожных разрывов ахиллова сухожилия.....	141
<b>ZH. ARGYNBAYEV, A. DZHUMABEKOV, Y. NABIYEV, K. TEZEKBAEV, B. DOSMAILOV, S. ALKHOJAYEV, D. TUSUPOV, U.M. ABUJAZAR.</b> Our experience in the treatment of fractures of the proximal humerus.....	149
<b>Р.А. АСКЕРОВ, Е.Н. НАБИЕВ, А.Т. ДЖУМАБЕКОВ, Б.С. ДОСМАЛОВ, А.М. МОНГОЛ, Ж.К. АРГЫНБАЕВ.</b> Современные имплантаты для интрамедуллярного остеосинтеза вертельных переломов бедренной кости (обзор литературы).....	159
<b>Е.В. ЕГОРОВА, И.Н. ИБРАГИМОВА, А.Д. НУРАХОВА, А. Э. УМРАЛИЕВА.</b> Клинический случай: пациент с хронической сердечной недостаточностью и тромбом в полости левого желудочка.....	170
<b>K.T. SAGANDYKOVA, N.M. PAPULOVA, T.M. AZHENOV.</b> Review of classical and new diagnostic methods reflux-associated ent pathology: proton pump inhibitor test, oropharyngeal ph-monitoring.....	177
<b>А.С. АБДРАХМАНОВ, Б.А. АЙНАБЕКОВА, Р.К. АЛБАЕВ, Ж.С. АБДРАХМАНОВА, А.К. СМАГУЛОВА.</b> Случай успешной катетерной аблации аритмии у беременной женщины с использованием навигационной системы sjm onsite precision без применения флюороскопии.....	185
<b>К.З. САДУАКАСОВА, Г.С. СВЯТОВА, Г.Т., КАСЕНОВА, А.М. КОНДЫБАЕВА.</b> Аутизм и аутистиподобные расстройства - некоторые аспекты дифференциальной диагностики аутизма.....	191
<b>Z.T. MOMBIYEVA, S.B. KALMAKHANOV.</b> Влияние Covid-19 на течение беременности в I-II триместре.....	198
<b>С.А. ТУКТИБАЕВА, К.Н. РЫСКЕЛЬДИЕВА, Б.Б. БАЙМАХАНОВА, Л.Д. ЖОЛЫМБЕКОВА.</b> Covid-19 инфекциясының жүкті әйелдердегі босану және босанғаннан кейінгі кезеңде жағдайын бағалау.....	206
<b>З.Т. ШУЛЬГАУ, А.С. УРАЗБАЕВА, Ш.Д. СЕРҒАЗЫ, Ж.Т. БОКЕБАЕВ, Е.М. РАМАНКУЛОВ, А.Е. ГУЛЯЕВ.</b> Обзор возможностей коррекции синдрома повышенной вязкости крови.....	213

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>Т.А. АХАЕВА, А.М. СЕЙТАЛИЕВА, А. КУДАЙБЕРГЕНОВА, Г. КАЙРАНОВА, Л.К. САРСЕНОВА, Г.Д. ЖУСУПОВА, Ж. МУСАЖАНОВА, АЛЬ-ТАМИМИ.</b> Ретроспективное исследование резистентности e.coli к антибиотикам у больных инфекционными заболеваниями на примере г. Алматы.....	223
<b>Ж. АБЫЛАЙҰЛЫ, С.В. БОЛЬШАКОВА, Ж.С. ИСТАЕВА, А.М. ИСТАЕВ.</b> Различия чувствительности к инсулину и функции бета-клеток поджелудочной железы среди представителей этносов: систематический обзор.....	230
<b>Б.У. ШАЛЕКЕНОВ, Е.А. КУАНДЫКОВ, О.М. КУРМАНГАЛИЕВ.</b> Опыт применения низкодозированного силденафила в урологической практике.....	234
<b>Д.Ә. МАШРАПОВА, К.С.ЖАКИПБЕКОВ.</b> Экземасы бар науқастарды емдеу үшін сыртқа қолданылатын глюкокортикостероидты дәрілік заттарға әдеби шолу.....	240
<b>М.А. НУРЖАНОВА, Д.Т. СЕНКИБАЕВА, А.А. ЯКЪЯР, А.А. ИЛЬЯСОВА, Р.Н. ЖАКЫПОВА, А.Т. МУСАГАЛИЕВА, Б.Н. КОЖАБЕКОВА, А.Г.РАКИШЕВА.</b> Опыт применения сакубитрил/валсартана у пациентов с ишемической кардиомиопатией в раннем постоперационном периоде после хирургической реваскуляризации.....	247
<b>ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ</b>	
<b>Л.С. ЕРМУХАНОВА, И.Т. АБДИКАДИРОВА, К.М. ШАИКОВА, Г.Ж. САРСЕНБАЕВА, Г.С. ДИЛЬМАГАМБЕТОВА, Т.П. БЕЙСЕНБАЕВ.</b> Қызылорда және орал қаласы бойынша 65 жастан асқан адамдар арасындағы полипрагмазия мәселелерін салыстыру.....	255
<b>А.Р. АБЗАЛИЕВА, Г.К.КАУСОВА, М.А. БАЙМУРАТОВА, Э. ТАСМАГАМБЕТ.</b> Состояние кадровых ресурсов в мире и Республике Казахстан.....	265
<b>Ш.С. КАЛИЕВА, А.Х. АБУШАХМАНОВА, Н.К. ДЮСЕМБАЕВА, Ж.В. МЯСНИКОВА, Е.А. ЮХНЕВИЧ, Н.А. СИМОХИНА, Т.В. КИМ.</b> Роль доказательной медицины в профильном обучении студентов фармацевтического факультета.....	279
<b>С.А. АЛМАС, Э.А. СЕРИКБАЕВА, У.М. ДАТХАЕВ, Ш.А. ЕГІЗБАЕВА.</b> ABC/VEN-анализ лекарственного обеспечения детей больных с Covid-19 в стационаре.....	285
<b>К.М. АХМЕТОВА, З.Б. ЖУМАДИЛОВА, Ж.И. ШАЙДУЛЛИНА, М.Б. ЖУМАДИЛОВА.</b> Эндемиялық ауруларға экономикалық зиянды бағалау әдістемесін әзірлеу.....	290
<b>В.К. ISENOVA, G.E. АИМБЕТОВА.</b> Modern aspects of the organization of nursing care to ensure the quality of life and health of elderly patients.....	297
<b>Ж.Е. НАМАЗБАЕВА, Д.С. СМАИЛОВА, С.У. УМАРОВА, М.К. КУЛЬЖАНОВ.</b> Сравнительный анализ динамики заболеваемости органов пищеварения в Жамбылской области.....	303
<b>М.Г. СВЕРЕДЮК, А.Т.МУСАЕВ, А.К. ТУРЛАНОВА, А.Б. ХАБИЖАНОВ, А.А. МУСАЕВ, К.Н. КАЛДАР, С.М. ТОКБЕРГЕНОВА, Ж.С. ШАЙКЕН, Ж.Б. РАХИМБАЕВА, Д.С. ОШАКБАЙ.</b> Правовые риски и медицина: проблема понимания, точки соприкосновения.....	310
<b>М. РАМАЗАНОВА, Г. АИМБЕТОВА, Ф. БАГИЯРОВА, А. ТУРСЫНБЕКОВА, А. ЖУНУСОВА.</b> Опыт регулирования качества и безопасности медицинской деятельности на примере стран оэср: литературный обзор.....	317

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>А.М. АУЕЗОВА, М.А. КАМАЛИЕВ, Ш.М. МОЙЫНБАЕВА.</b> Оценка смертности женского населения Республики Казахстан.....	324
<b>Н.А. ШАЙМЕРДЕНОВ, Ж.Б. ИСПАЕВА, Г.Т. ТУРЛУГУЛОВА, Н.Б. ДЖАНАБАЕВА, А.Н. МУНАЙТПАСОВА, Р.Б. БЕКМАГАМБЕТОВА, А.Б. ЖАКИЕВА, М.Б. ЗАИРОВА, А.Б. РСЫМБЕТ.</b> Алматы қаласында балалардың аллергиямен ауруына атмосфера ластануының әсері.....	330
<b>А.Б. СЫЗДЫКОВА, К.К. ТОГУЗБАЕВА, К.М. ФАЙЗУЛЛИНА, А.Б. СЫЗДЫКОВА, Д.Б. БЕККАЗИНОВА.</b> Алматы қаласындағы тіс дәрігерлерінің жұмысқа қанағаттану дәрежесін зерттеу.....	339
<b>Д.Т. ТҮРҒҰНОВА, Б.Е. САРЫМСАКОВА.</b> Этикалық комитеттің медицинадағы рөлі.....	344

## ФАРМАЦИЯ

<b>П.Ж. БЕКИШЕВА, Х.И. ИТЖАНОВА, Ж.С. НУРМАГАНБЕТОВ.</b> Anabasis l. как источник биологически активных алкалоидов (обзор литературы).....	349
<b>А.М. JAKIYANOV, Z.B. SAKIROVA, ZH.T. ALBAEVA, A.Z. ZHOLDASBAY.</b> Chemical composition and distribution of the genus ajanina (review).....	356
<b>А.Д. ҚАРЖАУБАЕВА, К.К. ОРЫНБАСАРОВА, Е.К. ОРАЗБЕКОВ, Д.А. КОНОВАЛОВ.</b> Дәрілік өсімдік шикізатын талдауда иқ спектроскопиясын қолдану.....	369
<b>Е.В. ЛАКОМКИНА, С.Б. АХМЕТОВА, Г.А. АТАЖАНОВА, М.Ю. ИШМУРАТОВА.</b> Компонентный состав и антимикробная активность образцов эфирного масла HYSSOPUS Ambiguus (Trautv.) Iljin, собранного на территории Карагандинской области.....	374
<b>А.А. MANASSOVA, A.ZH. ZHOLDASBAY, K.A.ZHAPARKULOVA, F.A. OTAROVA, T.S. BEKEZHANOVA, A.S. KELEKE.</b> Distribution and use in folk medicine of plants of the genus yarrow (Achillea L.).....	380
<b>Р.Н. АЙТБЕКОВ, М.К. МУРЗАХМЕТОВА, Г.Т. ЖАМАНБАЕВА, А.И. ЖУСУПОВА.</b> Фармакологические свойства Salvia Officinalis и его компонентов.....	390
<b>М.Е. АМАНТАЕВА, К.К. КОЖАНОВА, А.Т. МЕДЕШОВА, А.Д. ТАЖИЕВА, Г.К. ЕЛЕКЕН, М.А. ЖАНДАБАЕВА, С.Х. САМЕТДИНОВА.</b> Изучение технологических параметров и числовых показателей качества сырья Eryngium Karatavicum Iljin.....	400

## ЮБИЛЕЙ

<b>АРЫСТАНОВА ТАНАГУЛЬ АКИМБАЕВНА.....</b>	<b>414</b>
--	------------



Получена: 06/10/2023/ Принята: 09/10/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023  
УДК 616.921.5-036.22

[DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.73.57.001](https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2023.73.57.001)

<sup>1</sup> Л.Т. ЕРАЛИЕВА, <sup>2</sup> М.А. СМАГУЛ, <sup>3</sup> М.А. КУАТБАЕВА, <sup>4</sup> Ж.А. САТЫБАЛДИЕВА

<sup>1</sup> НАО «Национальная академия наук при Президенте РК», город Алматы, Республика Казахстан

<sup>2</sup> РГП на ПХВ «Национальный центр общественного здравоохранения» МЗ РК, Астана, Республика Казахстан

<sup>3</sup> Филиал «Научно-практический центр санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга» РГП на

ПХВ «Национальный центр общественного здравоохранения» МЗ РК, Алматы, Республика Казахстан

<sup>4</sup> РГП на ПХВ "Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий" МЗ РК, Алматы, Республика Казахстан

## ВАКЦИНАЦИЯ НАСЕЛЕНИЯ В БОРЬБЕ С ГРИППОМ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

### Резюме.

В течение 10 лет с 2012 года по 2022 год динамика заболеваемости гриппом среди населения Республики Казахстан не имела тенденции к спаду и носила волнообразный характер с устойчивым ежегодным подъемом. В 2021 году количество больных с гриппом резко снизилось до 2,92 на 100 тыс. населения, что связано с противоэпидемическими мероприятиями в период пандемии COVID-19. Однако в эпидемическом сезоне 2021-2022гг. отмечались высокие показатели заболеваемости ОРВИ и гриппом в РК. С период с 1 октября 2022г. по 1 января 2023г. в РК было зарегистрировано 2,9 млн случаев ОРВИ и 3 009 случаев гриппа. По сравнению с аналогичным периодом прошлого года заболеваемость выросла на 20 % (в 2021г. - 2 315 525 случаев ОРВИ).

С целью достижения устойчивого тренда к снижению заболеваемости гриппом необходимо широкомасштабное внедрение вакцинации. Ежегодная вакцинация против гриппа в Республике Казахстан приведет к:

- повышению уровня популяционного иммунитета в Республике Казахстан за счет иммунизации детей и подростков;
- снижению смертности и количества случаев заболевания гриппом в Республике Казахстан в целом и в группах с повышенным риском заражения;
- снижению затрат в Республике Казахстан на вакцинацию детей школьного возраста при охвате до 80%;
- повышению эффективности специфической профилактики и терапии гриппа, а именно сокращению времени госпитализации, продолжительности лихорадки, интоксикации и сокращению времени реабилитации пациентов, переболевших гриппом.

**Ключевые слова.** Эпидемиология, вакцинация, иммунизация, острая респираторная вирусная инфекция, грипп, Казахстан.

<sup>1</sup>Л.Т. Ералиева, <sup>2</sup>М.А. Смагул, <sup>3</sup>М.А. Куатбаева,

<sup>4</sup>Ж.А. Сатыбалдиева

<sup>1</sup>"ҚР Президенті жанындағы Ұлттық ғылым академиясы" КЕАҚ, Қазақстан Республикасы, Алматы қаласы

<sup>2</sup>ҚР ДСМ "Ұлттық қоғамдық денсаулық сақтау орталығы" ШЖҚ МГП, Қазақстан Республикасы, Астана қаласы

<sup>3</sup>"ҚР ДСМ" Қоғамдық денсаулық сақтау ұлттық орталығы "ШЖҚ РМК" санитарлық-эпидемиологиялық сараптама және мониторинг ғылыми-практикалық орталығы " филиалы, Қазақстан Республикасы, Алматы қаласы

<sup>4</sup>ҚР ДСМ "Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы" ШЖҚ РМК, Қазақстан Республикасы, Алматы қаласы

<sup>1</sup>Lyazzat T. Yeraliyeva, <sup>2</sup>Manar A. Smagul, <sup>3</sup>Ainagul

M. Kuatbayeva, <sup>4</sup>Zhannat A. Satybaldiyeva

<sup>1</sup>«National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan under the President of the Republic of Kazakhstan», Republic of Kazakhstan, Almaty city

<sup>2</sup>«National Center for Public Health" of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Republic of Kazakhstan, Astana city

<sup>3</sup>Branch Scientific and Practical Center for Sanitary and Epidemiological Expertise and Monitoring "National Center for Public Health" of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Republic of Kazakhstan, Almaty city

<sup>4</sup>«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, Republic of Kazakhstan, Almaty city

## ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ АЗАМАТТАРЫН ТҰМАУҒА ҚАРСЫ ВАКЦИНАЦИЯ ЖҮРГІЗУ

### Түйін.

2012 жылдан бастап 2022 жылға дейінгі 10 жыл ішінде Қазақстан Республикасының халқы арасында тұмаумен сырқаттанушылық динамикасы төмендеу үрдісіне ие болған жоқ және жыл сайынғы тұрақты өсумен толқын тәрізді сипатта болды. 2021 жылы тұмаумен ауыратын науқастардың саны 100 мың тұрғынға шаққанда 2,92-ге дейін күрт төмендеді, бұл COVID-19 пандемиясы кезіндегі эпидемияға қарсы іс-шараларға байланысты. Алайда, 2021-2022 жж. эпидемиялық маусымында ҚР-да ЖРВИ және тұмаумен сырқаттанушылықтың жоғары көрсеткіштері байқалды. 2022 жылғы 1 қазаннан бастап 2023 жылғы 1 қаңтарға дейінгі кезеңде ҚР-да ЖРВИ-нің 2,9 млн жағдайы және тұмаудың 3 009 жағдайы тіркелді. Өткен жылдың сәйкес кезеңімен салыстырғанда сырқаттанушылық 20% - ға өсті (2021 жылы - ЖРВИ-ның 2 315 525 жағдайы).

Тұмаумен сырқаттанушылықты төмендетудің тұрақты үрдісіне қол жеткізу мақсатында вакцинациялауды кең көлемде енгізу қажет. Қазақстан Республикасында тұмауға қарсы жыл сайынғы вакцинация мыналарға әкеледі:

- балалар мен жасөспірімдерді иммундау есебінен Қазақстан Республикасында популяциялық иммунитет деңгейін арттыру;
- жалпы Қазақстан Республикасында және жұқтыру қаупі жоғары топтарда өлім-жітім мен тұмаумен ауыру жағдайларының санын азайту;
- Қазақстан Республикасында мектеп жасындағы балаларды вакцинациялауға жұмсалатын шығындарды 80%-ға дейін төмендету;
- тұмаудың нақты профилактикасы мен терапиясының тиімділігін арттыру, атап айтқанда ауруханаға жатқызу уақытын, қызбаның ұзақтығын, интоксикацияны қысқарту және тұмаумен ауыратын науқастарды оңалту уақытын қысқарту.

**Түйінді сөздер.** Эпидемиология, вакцинация, иммундау, жіті респираторлық вирустық инфекция, тұмау, Қазақстан.

## RESULTS OF A COMPARATIVE EVALUATION OF CARDIAC RHYTHM ABNORMALITIES IN NEWBORNS WHO UNDERWENT PERINATAL HYPOXIA IN AN ENVIRONMENTALLY UNFRIENDLY RESIDENTIAL AREA

**Resume:** The aim of the research is a comparative assessment of the results of cardiac contraction rhythm disorders and autonomic mechanism of cardiac activity regulation in newborns in the early antenatal period for timely organization of therapeutic and rehabilitative activities.

The research involved 148 newborns in the neonatal department of the Shymkent Children's Clinical Hospital. Among them, 30 newborns with no signs of hypoxic - ischemic syndrome were assigned to Group I (control); Group II consisted of 85 infants with signs of grade I-II of hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system. Group III consisted of 33 newborns with signs of grade III hypoxic-hemorrhagic lesions of the central nervous system.

During Holter monitoring with a standard electrocardiogram, electrical instability of the cardiac myocardium was found among newborns who underwent intrauterine hypoxic - ischemic injury. This indicates the actual establishment of cardiac contraction arrhythmia due to the decreased influence of the parasympathetic nervous system on the rhythm of cardiac contraction and the preservation of the influence of the sympathetic nervous system. This phenomenon is manifested by an increase in the LF/HF index.

**Keywords:** intrauterine brain injury, newborns, early neonatal period, hypoxic-ischemic syndrome, vegetovascular regulation, influence of the sympathetic division, holter monitoring, cardiac arrhythmia.

## VACCINATION OF THE POPULATION AGAINST FLU AMONG CITIZENS OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**Resume.** For 10 years from 2012 to 2022, the dynamics of the incidence of influenza among the population of the Republic of Kazakhstan had no tendency to decline and had

a wave-like character with a steady annual rise. In 2021, the number of patients with influenza dropped sharply to 2.92 per 100 thousand population, which is associated with anti-epidemic measures during the COVID-19 pandemic. Annual vaccination against influenza in the Republic of Kazakhstan will lead to:

- an increase in the level of population immunity in the Republic of Kazakhstan due to immunization of children and adolescents;
- to reduce mortality and the number of cases of influenza in the Republic of Kazakhstan as a whole, and in groups with an increased risk of infection;
- cost reduction in the Republic of Kazakhstan for vaccination of school-age children with coverage up to 80%;
- to increase the effectiveness of specific influenza prevention and therapy, namely, to reduce the time of hospitalization, duration of fever, intoxication, and to reduce the time of rehabilitation of patients who have had the flu.

Keywords. Epidemiology, vaccination, immunization, acute respiratory viral infection, influenza, Kazakhstan.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Грипп – серьезная угроза здоровью глобального масштаба, которая затрагивает все страны: ежегодно во всем мире регистрируется миллиард случаев заболевания, 3-5 миллионов тяжелых случаев и 290-650 тыс. случаев смерти из-за вызванного гриппом нарушения дыхательной функции. По данным мониторинга Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно грипп поражает до 10% взрослых и до 20% детей. [21].

Согласно официальным данным филиала «Научно-практический центр санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга» (г. Алматы) в Республике Казахстан ежегодно регистрируются от 600 тыс. до 1,2 млн случаев ОРВИ и гриппа. В эпидемиологическом сезоне 2022-2023гг. всего зарегистрировано – 4 445 131 случай гриппа и ОРВИ. В среднем за эпидсезон в РК госпитализируется с тяжелым и средне - тяжелым течением ОРВИ – до 70-80 тысяч человек, основную долю заболевших до 70% составляют дети до 14 лет. В возрастной структуре заболеваемости населения Республики Казахстан ОРВИ и гриппом в эпидсезон 2022 г. удельный вес заболевших детей в возрасте 0–4 лет составил - 27,8%; детей в возрасте 5–14 лет – 24,9%. Увеличилась доля случаев заболеваемости в возрасте 15–29 лет – до 19,5%. Наблюдался рост удельного веса заболевших в возрастных категориях 30–64 (с 14,5 в 2018г. до 22,3% в 2022г.) и 65 лет и старше (с 2,3 до 5,6% соответственно). [1, 22,23]

Вакцинопрофилактика современными инактивированными вакцинами является наиболее эффективной мерой в борьбе с гриппом. Вакцинация против гриппа настоятельно рекомендуется для групп риска, к которым относятся дети, пожилые люди, беременные женщины, медицинские работники, а также взрослые с ослабленной иммунной системой или хроническими заболеваниями, у которых более высока вероятность развития тяжелой формы заболевания. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), для предотвращения эпидемии охват прививками против гриппа должен быть не менее 40,0% населения, а в группах риска – не менее 75,0% [1,2,3].

Вакцинопрофилактика гриппа на 90% снижает заболе-

ваемость гриппом, на 56% – другими ОРВИ, на 48% – число госпитализаций, связанных с осложнениями гриппа [3]. По оценкам, в Европейском Союзе только вакцинация против сезонного гриппа ежегодно предотвращает до 37000 смертей [3]. При этом экономическая эффективность предотвращения гриппа путем вакцинации является одной из самых выгодных для бюджета стран стратегий в области превентивной медицины [1,3,4]. Польза вакцинации, особенно для детей, больше, чем все другие медицинские мероприятия, направленные на профилактику гриппа.

В Республике Казахстан ежегодно против гриппа вакцинируется в среднем около 10% населения. В сезоне 2022-2023гг охват вакцинацией против гриппа по отчетам Министерства Здравоохранения Республики Казахстан составил 12,8 %, (рисунок 1) всего было привито 2 424 642 человек. Из общего числа привитых вакцинировано: детей до 14 лет – 524 951 (21,6%), взрослых – 1 899 691 (78,4%) Согласно постановлению Правительства Республики Казахстан от 24 сентября 2020 года № 612 за счет средств государственного бюджета в РК вакцинируются наиболее уязвимые группы населения: медицинские работники, дети, состоящие на диспансерном учете в медицинских организациях, дети организаций образования для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, домов ребенка, по эпидемиологическим показаниям [5].

В Республике Казахстан на данный момент зарегистрировано несколько четырехвалентных инактивированных вакцин для профилактики гриппа [6]. С 2012 года ВОЗ рекомендует странам для специфической профилактики гриппа наряду с наиболее распространенными трехкомпонентными вакцинами против гриппа использовать квадριвалентные вакцины, содержащие в своем составе четыре актуальных штамма вирусов гриппа: А(Н1N1), А(Н3N2) и двух линий вирусов гриппа В. Использование квадριвалентных вакцин - это новый этап в работе по специфической профилактике гриппа для обеспечения более широкой защиты против инфекций, вызванных вирусом гриппа типа В обеих филогенетических линий [7,8]. Большинство стран мира и ЕС используют преимущественно трехвалентные вакцины. В Российской Федерации, ряде стран СНГ также широко используются трехвалентные вакцины в рамках Национальных календарей профилактических прививок. Таким образом, выбор наиболее выгодных подходов к вакцинации в РК с учетом приоритизации групп риска и определения для них целевого уровня охвата, а также фокусирование на наиболее безопасных и эффективных вакцинах против гриппа является стратегически важной задачей с точки зрения вложения наиболее выгодных инвестиций в здоровье населения.

### ЦЕЛЬ

1. Провести анализ заболеваемости ОРВИ и гриппом в Республике Казахстан, и сделать литературный обзор исследований, проведенных с участием привитого про-

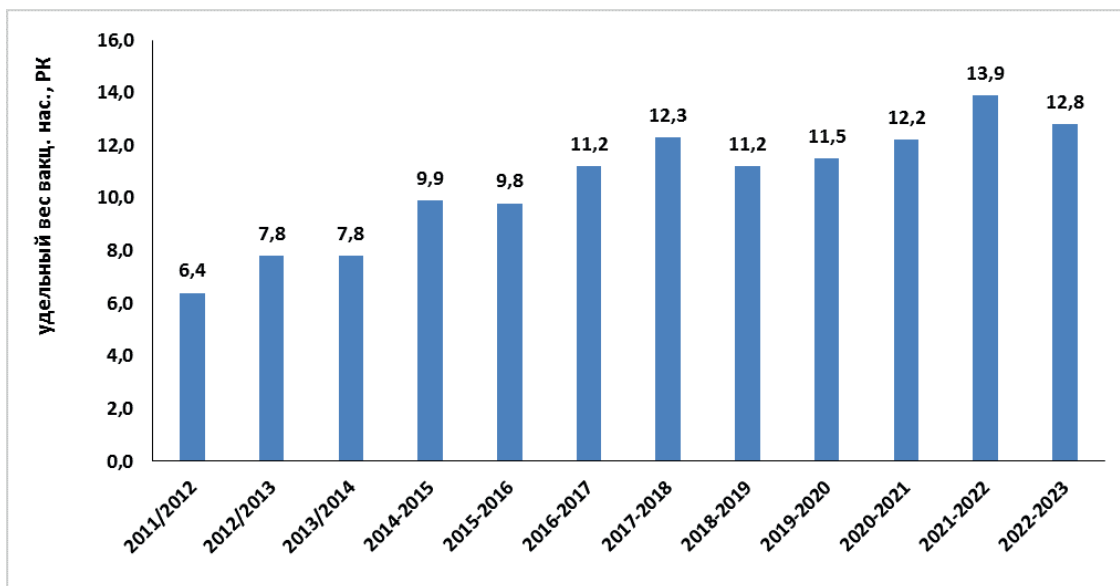


Рисунок 1 - Охват вакцинацией против гриппа в Казахстане, в сезонах 2011-2023 гг. (%)

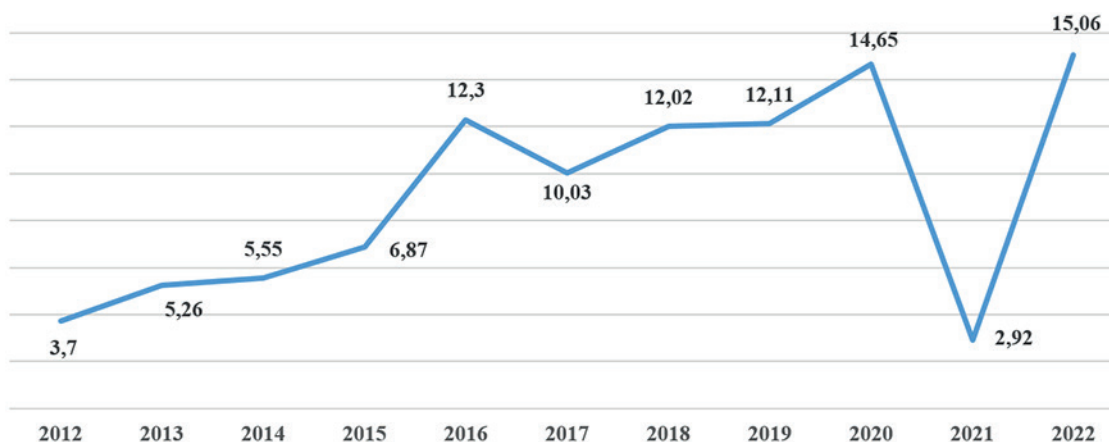


Рисунок 2 - Динамика заболеваемости гриппом среди населения Республики Казахстан за 2012-2022 гг. (на 100 тыс. населения)

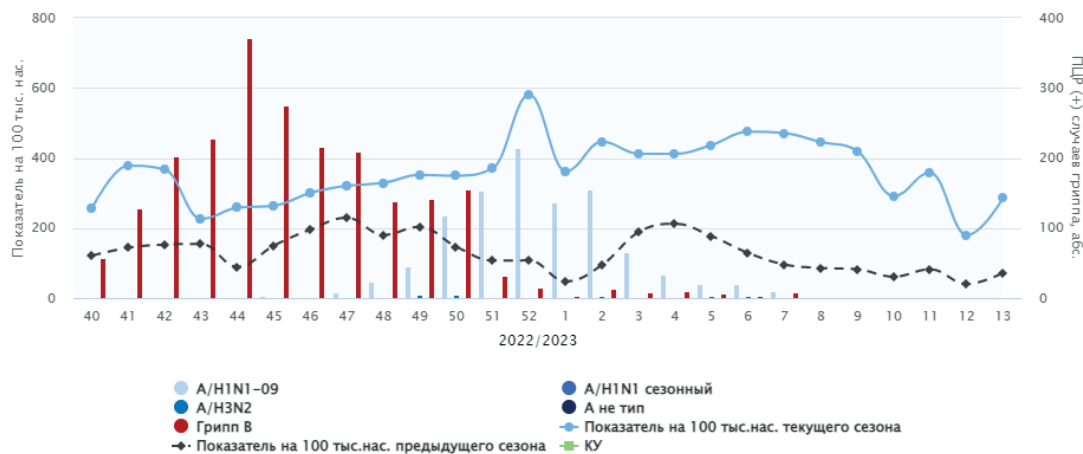


Рисунок 3 - Сводные данные по заболеваемости ОРВИ/гриппом и результаты лабораторных исследований на грипп (ПЦР +) с 40 по 13 недели эпидсезона 2022/2023гг.

тив гриппа и непривитого населения.

2. Выработать дальнейшие шаги по увеличению охвата вакцинацией против гриппа в РК.

3. Оптимизировать подходы к применению вакцины против гриппа в рамках Постановления Правительства Республики Казахстан от 24.09.2020г. № 612 и санитарно-противоэпидемических мероприятий по гриппу и ОРВИ в РК.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании применены эпидемиологические методы – описательная статистика выходных данных НПЦ «Санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга» КЗПП МНЭ РК за период с 2021 по 2022 годы. Для анализа использовались количественные данные случаев заболевания острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом (лабораторно подтвержденным).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Эпидемиология ОРВИ и гриппа в Республике Казахстан В течение 10 лет с 2012 года по 2022 год динамика заболеваемости гриппом среди населения Республики Казахстан не имела тенденции к спаду и носила волнообразный характер с устойчивым ежегодным подъемом. В 2021 году, как показано на рисунке 2, количество больных с гриппом резко снизилось до 2,92 на 100 тыс. населения, что связано с комплексом противоэпидемических мероприятий в период пандемии COVID-19. Следует отметить, что пандемия COVID-19 не только внесла изменения в этиологическую структуру ОРВИ и гриппа, нарушив годами сохранявшуюся сезонность и частоту выявления различных респираторных инфекций, но и вызвала смещение возрастного диапазона заболевших в более старшие возрастные группы населения ряда стран, включая РК. В эпидсезонах 2018-2022гг. наблюдалось увеличение доли заболевших гриппом в возрастной группе 65 лет и старше. В период пандемии распространённость коинфекции грипп и SARS-CoV-2 по разным данным достигала от 5% до 15% среди взрослых и от 3 до 10% среди детской популяции. У пациентов с коинфекцией с большей вероятностью отмечались выраженная одышка, кашель, лихорадка, среди таких пациентов было на 67% выше вероятность летального исхода. [23, 24] В 2022 году в РК отмечался резкий подъём заболеваемости гриппом и число заболевших составило 15,06 на 100 тыс. населения.

При рассмотрении сезонной эпидемиологической ситуации по заболеваемости ОРВИ и гриппом в РК в 2022-2023гг. можно отметить высокую напряженность эпидемиологической ситуации на протяжении нескольких месяцев. В Казахстане мониторинг заболеваемости ОРВИ и гриппа ежегодно осуществляется с 1 октября по 30 апреля. С начала эпидсезона 2022-2023 гг было зарегистрировано 1 780 691 случаев ОРВИ, с показателем заболеваемости 9 384.5 на 100 тыс.населения, что выше аналогичного периода прошлого эпидсезона на +71.91% (в эпидсезон 2021-2022 г.г. показатель заболеваемости

составил 2 635.83 на 100 тыс. населения.[1]

Всего за 13 неделю (с 23 по 29.03.2023) эпид.сезона 2022-2023гг. в РК было зарегистрировано 54 709 случаев ОРВИ с показателем заболеваемости – 288 на 100 тысяч населения. В сравнении с предыдущей неделей отмечался рост заболеваемости на +37.06%. Основную долю заболевших ОРВИ составили дети до 14 лет – 58.45% (31 977 случаев) , в том числе дети до 1 года – 6.99% (3 826 случаев), беременные женщины – 1.65% (904 случаев).(рисунок 3).

### Обзор научной литературы по исследованиям эффективности тривалентной инактивированной субъединичной адъювантной вакцины против гриппа

В 2020 г. охват вакцинацией против гриппа населения России составил более 59%, в 2022г. – 52,2%, в Республике Беларусь на протяжении последних 7 лет прививаются около 40% населения [10,11,12,13]. В США ежегодно вакцинируют 42–43 % населения, преимущественно детей и пожилых людей, в Европе охват вакцинацией против гриппа составляет около 40% [9,14,]. В Великобритании бесплатной вакцинацией охвачены дети в возрасте 2-17 лет, пожилые старше 65 лет и люди, страдающие хроническими заболеваниями (астмой, диабетом, болезнями сердца, иммунодефицитом) [9,15]. Для борьбы с гриппом в рамках Национальных программ иммунизации в Республиках Беларусь, Казахстан (с 2016 года), Кыргызстан, Узбекистан, Российской Федерации применяется инактивированная субъединичная адъювантная тривалентная вакцина. За 14 лет применения вакцины успешно привито более 160 млн. человек. Профилактическая эффективность вакцины изучалась в пострегистрационных эпидемиологических исследованиях, включивших 11 962 детей и 10 317 взрослых [13, 16,17]. Иммуногенность вакцины по всем трем штаммам соответствует критериям эффективности СРМР (Комитет по контролю медицинских препаратов Евросоюза) для гриппозных вакцин [3] и требованиям, изложенным в руководствах по гармонизации требований к противогриппозным вакцинам Европейского комитета по патентованным лекарственным препаратам (СРМР/ВВР/214/96) и ЕМА/СНМР/ВВР/457259/2014, вакцина. [20].

Результаты завершённых клинических исследований I - III фазы для детей в возрасте от 6 месяцев до 17 лет, подростков и взрослых показали, что тривалентная субъединичная инактивированная адъювантная вакцина обладает хорошим профилем безопасности. Спектр локальных и системных реакций не превышает таковой при вакцинации другими тривалентными гриппозными вакцинами, а уровень реактогенности согласно метанализу достоверно ниже [17].

Результаты исследований инактивированной субъединичной адъювантной тривалентной вакцины были представлены на международных Конгрессах и опубликованы в авторитетных научных зарубежных журналах (Vaccines, Frontiers Immunology, Austin Journal of Vaccines & Immunotherapeutics, Intechopen и др.) [16,17,18,19].

На данный момент, на территории РК проведено три клинических исследования тривалентной инактивированной субъединичной адьювантной вакцины против гриппа. В 2015-2016гг. был оценен клинический опыт применения субъединичной адьювантной вакцины в сравнении с инактивированной субъединичной другого производителя. Всего в данном исследовательском проекте участвовали 1000 человек, в возрасте от 18 до 87 лет. Сравнительное ретроспективное эпидемиологическое и клиническое исследование реактогенности и заболеваемости у взрослых лиц, показано отсутствие статистически значимых различий реактогенности сравниваемых вакцин по общим и местным реакциям». Заболеваемость по истечении 6 месяцев после прививки в сравниваемых группах также были статистически не значимыми. По результатам исследования тривалентную инактивированную субъединичную адьювантную вакцину можно рекомендовать, как препарат выбора в рутинной практике иммунизации в Республике Казахстан, поскольку включенный в состав адьювант (МНН: азоксимера бромид) обладает антиинфекционной, противоопухолевой и детоксицирующей активностью. [26]

В эпидемический сезон 2019-2020гг. проводилось открытое проспективное пострегистрационное исследование для оценки профилактической эффективности, безопасности и реактогенности вакцины гриппозной тривалентной инактивированной субъединичной у детей и подростков в возрасте 8-14 лет в соответствии с Протоколом, нормативными документами по проведению клинических испытаний в Республике Казахстан. Количественная оценка случаев гриппа и ОРВИ среди участников во всех группах за период наблюдения было зарегистрировано всего 4,8% случаев заболевания, в том

числе: в группе привитых – 2,3%, контрольной – 7,3%. Случаев гриппа и ОРВИ тяжелого течения и осложнений во всех группах наблюдения не зарегистрировано. При этом заболеваемость в группе привитых была ниже заболеваемости в контрольной группе в 3 раза, с индексом эффективности - 65,4% [27].

В 2020 г. сотрудниками Республиканского центра развития здравоохранения (г. Астана) проведен фармакоэкономический анализ вакцинопрофилактики гриппа с применением инактивированной субъединичной адьювантной тривалентной вакцины в условиях здравоохранения Казахстана [9].

В результате проведенного анализа авторы показали, что вакцинирование детей и взрослых является не только затрато-эффективным, но и затрато-сберегающим методом профилактики гриппа в условиях системы здравоохранения РК:

- Вакцинирование детей школьного возраста с охватом 80% детского населения позволит государству снизить затраты на 1 448 749 775,08 тенге (рисунок 4).
- Вакцинирование взрослых с охватом 10% и/или 40% взрослого населения позволит государству снизить затраты на 314 246 224,63 и 1 256 984 898,51 тенге, соответственно.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из роста заболеваемости гриппом, увеличении удельного веса заболевших среди детей, лиц в возрасте 15-29 лет, 30-64 лет, а также недостаточном уровне охвата вакцинации против гриппа в целом по РК, было принято решение о проведении 20 апреля 2023 года в г. Алматы Совета Экспертов по теме «Актуальные аспекты увеличения охвата и расширения групп риска для

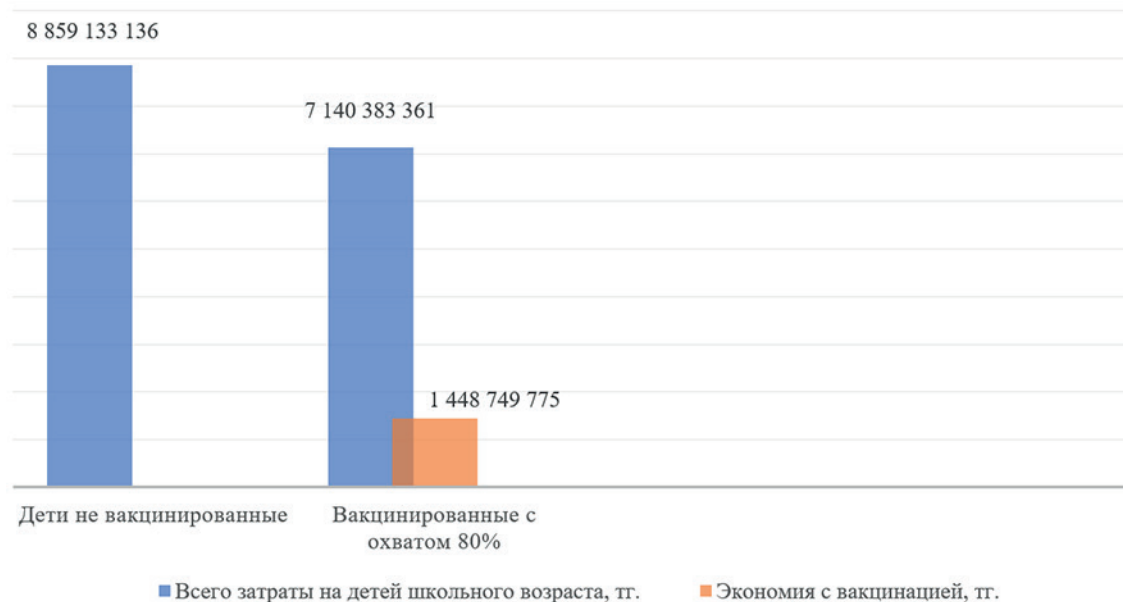


Рисунок 4 - Фармакоэкономический эффект при вакцинировании детей школьного возраста с охватом 80% детского населения

ежегодной вакцинации против гриппа в Республике Казахстан», в котором приняли участие ведущие эксперты в области вакцинопрофилактики, главные внештатные специалисты, организаторы здравоохранения (полный список участников смотрите в Приложение №1). В ходе Совета Экспертов обсуждался возможный профиль пациентов, которым целесообразно профилактическое применение противогриппозных вакцин. При планировании программ комплексной профилактики респираторных инфекций в Республике Казахстан участниками рекомендовано рассмотреть возможность поэтапного увеличения вакцинации населения против гриппа. Экспертами озвучены данные независимых исследований по профилактической эффективности адъювантной противогриппозной трехвалентной вакцины в отношении гриппа в детской и взрослой популяций и групп риска, результаты которых показали, что вакцина обладает хорошим профилем безопасности, а спектр локальных и системных реакций не превышает таковых при вакцинации сопоставим с другими тривалентными гриппозными вакцинами.

Рассмотрев всесторонне вопросы применения в качестве специфической профилактики гриппа трехвалентной субъединичной инактивированной адъювантной вакцины, Эксперты пришли к выводам, что:

- 1) рекомендовано расширить удельный вес охвата населения РК вакцинацией против гриппа до 20% на первом этапе, с перспективой увеличения охвата до 40%;
- 2) рассмотреть возможность увеличения вакцинации против гриппа в группах повышенного риска с охватом не менее 75%;
- 3) для ежегодной сезонной профилактики гриппа рассмотреть возможность вакцинации следующих когорт пациентов:
  - дети от 6 месяцев и старше, в том числе учащиеся школ и других образовательных организаций;
  - работники медицинских организаций;
  - взрослые и подростки в организованных коллективах (воспитатели, педагоги, студенты, военнослужащие, призванные на военную службу);
  - беременные женщины;
  - взрослые лица старше 60 лет;
  - лица с частыми ОРВИ, обострениями хронических заболеваний дыхательных путей; с болезнями и пороками развития центральной нервной, сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, бронхиальной астмой, хроническими заболеваниями почек, сахарным диабетом, болезнями обмена веществ, аутоиммунными заболеваниями, аллергическими заболеваниями (кроме аллергии к куриным белкам); хронической анемией, врожденным или приобретенным иммунодефицитом, ВИЧ-инфицированным;
  - 4) конкретизировать критерии медицинских противопоказаний к вакцинации против гриппа, основываясь на утвержденной инструкции по медицинскому применению вакцины;
  - 5) повышать уровень знаний среди населения и меди-

цинских работников о необходимости вакцинации против гриппа.

Ежегодная иммунизация населения РК против гриппа является наиболее эффективным способом снижения заболеваемости, числа летальных исходов, госпитализаций и экономии государственного и местного бюджета. Поэтому крайне необходимо расширять охват вакцинацией и повышать уровень знаний, как среди работников сферы здравоохранения, так и среди населения в целом.

*Приложение №1*

**Авторы резолюции «Актуальные аспекты увеличения охвата и расширения групп риска для ежегодной вакцинации против гриппа в Республике Казахстан», от 20 апреля 2023 г., г. Алматы, Республика Казахстан.**

1. **Азимбаева Нуршай Юсунтаевна** - руководитель управления контроля за вакциноуправляемыми инфекциями Комитета санитарно-эпидемиологического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Астана.
2. **Баешева Динагуль Аяпбековна** – д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Астана», Главный внештатный детский инфекционист МЗ РК, Председатель НККИ, Председатель РОО «Общество врачей инфекционистов», г. Астана.
3. **Дуйсенова Амангуль Куандыковна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных и тропических болезней НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы.
4. **Ералиева Ляззат Тасбулатовна** – д.м.н., профессор кафедры детских инфекций Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, заместитель директора по клинической и научной работе Национального научного центра фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Алматы.
5. **Ковзель Елена Федоровна** – д.м.н., заведующая программой иммунологии, аллергологии и пульмонологии Республиканского диагностического центра Корпоративного фонда «University Medical Center», Председатель Казахской ассоциации иммунодефицитов и ассоциации врачей иммунологов. Главный внештатный аллерголог МЗ РК, г. Астана.
6. **Кошеров Бахыт Нурғалиевна** – д.м.н., профессор НАО «Медицинский университет Астана», член правления РОО «Общество врачей инфекционистов», Главный внештатный инфекционист МЗ РК, г. Астана.
7. **Куатбаева Айнагул Мухановна** – к.м.н., директор Филиала «Научно-практический центр санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга» РГП на ПХВ «Национальный центр общественного здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, врач высшей категории, г. Алматы.
8. **Сатыбалдиева Жаннат Абеновна** – д.м.н., профес-

сор, эксперт 1 категории ПХВ "Национальный центр экспертизы ЛС и МИ" МЗ РК, член Национальной консультативной комиссии по иммунизации населения Минздрава Республики Казахстан. г. Алматы.

**9. Смагул Манар Асыровна** – руководитель отдела анализа и менеджмента качества Центра санитарно-эпидемиологической экспертизы Медицинского центра Управления делами президента РК, магистр здравоохранения, врач эпидемиолог высшей категории, г. Алматы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Куатбаева А.М., Есмагамбетова А.С., Ахметова З.Д., Смагул М.А., Утегенова Э.С., Столяров К.А., Касабекова Л.К., Нусупбаева Г.Е., Смагулова М.К., Амрин М.К. Эпидемиологическая характеристика ОРВИ и гриппа на территории Казахстана в эпидемические сезоны с 2018 по 2022 год. *Инфекционные болезни*. 2023; 21(1): 80–94. DOI: 10.20953/1729-9225-2023-1-80-94
- 2 Коншина О.С., Ерофеева М.К., Никифорова А.Н., Максакова В.Л. Вакцинопрофилактика гриппа в современных условиях // *МС*. 2016
- 3 Ерофеева М.А., Стукова М.А., Лизнов Д.А. Оценка профилактической эффективности гриппозных вакцин // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. - 2021. - №5. - С.51-62.
- 4 Кливлеева Н.Г., Онгарбаева Н.С., Баймухаметова А.М., Сактаганов Н.Т., Лукманова Г.В., Глебова Т.И., Саятов М.Х., Березин В.Э., Нусупбаева Г.Е., Айкимбаев А.М. Обнаружение возбудителей гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у населения Казахстана в эпидемический сезон 2018–2019 гг. // *Инфекция и иммунитет*. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 137-147.
- 5 Постановление Правительства Республики Казахстан от 24 сентября 2020 года № 612.
- 6 <https://www.ndda.kz/category/vakciny>. Дата доступа: 02.09.2023
- 7 Харит С.М., Рудакова А.В., Усков А.Н. Предотвращенный ущерб при вакцинации против гриппа 3- и 4-валентными вакцинами// *Журнал Инфектологии*. - Том 9. - № 2. – 2017. - С. 17-22.
- 8 Lisa A. Grohskopf, MD; Elif Alyanak, MPH; Jill M. Ferdinands, PhD. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021–22 Influenza Season Recommendations and Reports / August 27, 2021 / 70(5);1–28.
- 9 Гайтова К.К., Тамабеков Е.А., Табаров А.Б. Фармакоэкономический анализ вакцинопрофилактики гриппа с применением тривалентной вакцины в условиях здравоохранения Казахстана. // *Journal of Health Development*, Volume 1, Number 41 (2021), С. 61-74.
- 10 [https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=23735&sphrase\\_id=4551888](https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=23735&sphrase_id=4551888) . Дата доступа: 02.09.2023
- 11 Государственный доклад главного санитарного врача «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году».
- 12 Сайт Министерства Здравоохранения Республики Беларусь - <https://minzdrav.gov.by> Дата доступа: 02.09.2023
- 13 Амিরеев С. Результаты сравнительного ретроспективного эпидемиологического и клинического исследования реактогенности и заболеваемости у взрослых лиц после применения двух гриппозных вакцин –«Гриппол® плюс» и «Инфлювак» в Республике Казахстан. // *Вестник КазНМУ*. - №4. – 2017. - С. 222-228.
- 14 Ералиева Л.Т./Мета-обзор: 9 лет опыта применения инактивированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол плюс безопасность и эффективность (литературный обзор).// *Вестник КазНМУ*. - №3. – 2019. - С.211-226.
- 15 Baguelin M., Camacho A., Flasche S., Edmunds W.J. Extending the elderly- and risk-group programme of vaccination against seasonal influenza in England and Wales: a cost-effectiveness study. *BMC Med*. 2015 Oct 13;13:236. doi: 10.1186/s12916-015-0452-y.
- 16 Караулов А. В., Быков А. С. Обзор исследований вакцин семейства Гриппол и развития современных адъювантов.// *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. - Том 19, № 4. - С.101-119.
- 17 Ronald Kompier, Pieter Neels, Walter Beyer. Analysis of the safety and immunogenicity profile of an azoximer bromide polymer-adjuvanted subunit influenza vaccine/ F1000 Research. 2.
- 18 Жданов К. В., Касьяненко К., Мальцев О. В. и др. Оценка профилактической эффективности инактивированных противогриппозных вакцин для профилактики сезонного гриппа. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(5): С.98–106.
- 19 Kostinov, M. P., Akhmatova, N. K., Khromova, E. A., Skhodova, S. A., Stolpnikova, V. N., Cherdantsev, A. P., & Vlasenko, A. E. (2018). The Impact of Adjuvanted and Non-Adjuvanted Influenza Vaccines on the Innate and Adaptive Immunity Effectors. *Influenza - Therapeutics and Challenges*. doi: 10.5772/intechopen.77006.
- 20 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-harmonisation-requirements-influenza-vaccines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-harmonisation-requirements-influenza-vaccines_en.pdf). Дата доступа: 02.09.2023
- 21 <https://www.who.int/ru/news/item/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>
- 22 Статистический сборник. Здоровье Населения Казахстана - 2020г. - Нур-Султан: 2021г.
- 23 Кливлеева Н.Г., Онгарбаева Н.С., Баймухаметова А.М., Сактаганов Н.Т., Лукманова Г.В., Глебова Т.И., Саятов М.Х., Березин В.Э., Нусупбаева Г.Е., Айкимбаев А.М. Обнаружение возбудителей гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у населения Казахстана в эпидемический сезон 2018–2019 гг. // *Инфекция и иммунитет*. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 137-147.
- 24 Krumbien H, Kummel LS, Fragkou PC, Thölkén C, Hünerbein BL, Reiter R, Papatthanasiou KA, Renz H, Skevaki C. Respiratory viral co-infections in patients with COVID-19 and associated outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2023 Jan;33(1):e2365. doi: 10.1002/rmv.2365. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35686619; PMCID: PMC9347814.
- 25 <https://rk-ncph.kz/resources/situation/weekly-orvy>. Дата доступа: 02.09.2023
- 26 Амиреев С. Результаты сравнительного ретроспективного эпидемиологического и клинического исследования реактогенности и заболеваемости у взрослых лиц после применения двух гриппозных вакцин -"Гриппол® плюс" и "Инфлювак" в Республике Казахстан // *Вестник КазНМУ*. 2017. №4.
- 27 Ералиева Л.Т., Сулейменова Ж.Н., Смагул М.А., Смагулова М.К., Нуkenова Г.Т., Касабекова Л.К., Табинова Б.Б. Исследование профилактической эффективности вакцины Гриппол® плюс у детей в возрасте от 8 до 14 лет, проживающих в городе Алматы (Республика Казахстан). *Вопросы практической педиатрии*. 2020; 15(6): 27–34. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-6-27-34
- 28 <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/press/news/details/452767?lang=ru>

#### REFERENCES

- 1 Kuatbaeva A.M., Esmagambetova A.S., Ahmetova Z.D., Smagul M.A., Utegenova E.S., Stolyarov K.A., Kasabekova L.K., Nusupbaeva G.E., Smagulova M.K., Amrin M.K. Epidemiologicheskaya karakteristika ORVI i grippa na territorii Kazahstana v epidemicheskie sezony s 2018 po 2022 god. *Infekcionnyye bolezni*. 2023; 21(1): 80–94. DOI: 10.20953/1729-9225-2023-1-80-94
- 2 Konshina O.S., Erofeeva M.K., Nikiforova A.N., Maksakova V.L. Vakcinoprofilaktika grippa v sovremennykh usloviyakh // *MS*. 2016
- 3 Erofeeva M.A., Stukova M.A., Lioznov D.A. Ocenka profilakticheskoy effektivnosti grippoznykh vakcin // *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. - 2021. - №5. - S.51-62.
- 4 Klivleeva N.G., Ongarbaeva N.S., Bajmuhametova A.M., Saktaganov N.T., Lukmanova G.V., Glebova T.I., Sayatov M.H., Berезin V.E., Nusupbaeva G.E., Ajkimbaev A.M. Obnaruzhenie vozбудitelej grippa i ostryh respiratornykh virusnykh infekcij u naseleniya Kazahstana v epidemicheskij sezon 2018–2019 gg. // *Infekcija i immunitet*. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 137-147.



- 5 Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazahstan ot 24 sentyabrya 2020 goda № 612.  
 6 <https://www.ndda.kz/category/vakciny>. Data dostupa: 02.09.2023  
 7 Harit S.M., Rudakova A.V., Uskov A.N. Predotvrashchennyj ushcherb pri vakcinacii protiv grippa 3- i 4-valentnymi vakcinami// ZHurnal Infektologii. - Tom 9. - № 2. - 2017. - S. 17-22.  
 8 Lisa A. Grohskopf, MD; Elif Alyanak, MPH; Jill M. Ferdinands, PhD. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021–22 Influenza Season Recommendations and Reports / August 27, 2021 / 70(5);1–28.  
 9 Gaitova K.K., Tamabekov E.A., Tabarov A.B. Farmakoekonomicheskij analiz vakcinoprofilaktiki grippa s primeneniem trivalentnoj vakciny v usloviyah zdavoohraneniya Kazahstana.//Journal of Health Development, Volume 1, Number 41 (2021), S. 61-74.  
 10 [https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=23735&spphrase\\_id=4551888](https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=23735&spphrase_id=4551888) . Data dostupa: 02.09.2023  
 11 Gosudarstvennyj doklad glavnogo sanitarnogo vracha «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2020 godu».  
 12 Sajt Ministerstva Zdravoohraneniya Respubliki Belarus' - <https://minzdrav.gov.by> Data dostupa: 02.09.2023  
 13 Amireev S. Rezul'taty sravnitel'nogo retrospektivnogo epidemiologicheskogo i klinicheskogo issledovaniya reaktogenosti i zaboлеваemosti u vzroslyh lic posle primeneniya dveh grippoznyh vakcin -«Grippol® plus» i «Inflyuvak» v Respublike Kazahstan. //Vestnik KazNMU. - №4. - 2017. - S. 222-228.  
 14 Eralieva L.T./Meta-obzor: 9 let opyta primeneniya inaktivirovannoj polimer-sub"edinichnoj vakciny Grippol plus6 bezopasnost' i effektivnost' (literaturnyj obzor).//Vestnik KazNMU. - №3. - 2019. - S.211-226.  
 15 Baguelin M., Camacho A., Flasche S., Edmunds W.J. Extending the elderly- and risk-group programme of vaccination against seasonal influenza in England and Wales: a cost-effectiveness study. BMC Med. 2015 Oct 13;13:236. doi: 10.1186/s12916-015-0452-y.  
 16 Karaulov A. V., Bykov A. S. Obzor issledovaniy vakcin semejstva Grippol i razvitiya sovremennyh ad"yuvantov.// Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika. - Tom 19, № 4. - S.101-119.  
 17 Ronald Kompier, Pieter Neels, Walter Beyer. Analysis of the safety and immunogenicity profile of an azoximer bromide polymer-adjuvanted subunit influenza vaccine/ F1000 Research. 2.  
 18 ZHDanov K. V., Kas'yanenko K., Mal'cev O. V. i dr. Ocenka profilakticheskoy effektivnosti inaktivirovannyh protivogrippozyh vakcin dlya profilaktiki sezonnogo grippa. Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika. 2022;21(5): S.98–106.  
 19 Kostinov, M. P., Akhmatova, N. K., Khromova, E. A., Skhodova, S. A., Stolpnikova, V. N., Cherdantsev, A. P., & Vlasenko, A. E. (2018). The Impact of Adjuvanted and Non-Adjuvanted Influenza Vaccines on the Innate and Adaptive Immunity Effectors. Influenza - Therapeutics and Challenges. doi: 10.5772/intechopen.77006.  
 20 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-harmonisation-requirements-influenza-vaccines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-harmonisation-requirements-influenza-vaccines_en.pdf). Data dostupa: 02.09.2023  
 21 <https://www.who.int/ru/news/item/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>  
 22 Statisticheskij sbornik. Zdorov'e Naseleniya Kazahstana - 2020g. - Nur-Sultan: 2021g.  
 23 Klivleeva N.G., Ongarbaeva N.S., Bajmuhametova A.M., Saktaganov N.T., Lukmanova G.V., Glebova T.I., Sayatov M.H., Berezin V.E., Nusupbaeva G.E., Ajkimbaev A.M. Obnaruzhenie vozбудitelej grippa i ostryh respiratornyh virusnyh infekcij u naseleniya Kazahstana v epidemicheskij sezon 2018–2019 gg. // Infekciya i immunitet. – 2021. – T. 11, № 1. – S. 137-147.  
 24 Krumbain H, Kümmel LS, Fragkou PC, Thölken C, Hünerbein BL, Reiter R, Papathanasiou KA, Renz H, Skevaki C. Respiratory viral co-infections in patients with COVID-19 and associated outcomes: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2023 Jan;33(1):e2365. doi: 10.1002/rmv.2365. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35686619; PMCID: PMC9347814.  
 25 <https://rk-noph.kz/resources/situation/weekly-orvy>. Data dostupa: 02.09.2023  
 26 Amireev S. Rezul'taty sravnitel'nogo retrospektivnogo epidemiologicheskogo i klinicheskogo issledovaniya reaktogenosti i zaboлеваemosti u vzroslyh lic posle primeneniya dveh grippozyh vakcin -"Grippol® plus" i "Inflyuvak" v Respublike Kazahstan // Vestnik KazNMU. 2017. №4.  
 27 Eralieva L.T., Sulejmenova ZH.N., Smagul M.A., Smagulova M.K., Nukenova G.T., Kasabekova L.K., Tabinova B.B. Issledovanie profilakticheskoy effektivnosti vakciny Grippol® plus u detej v vozraste ot 8 do 14 let, prozhivayushchih v gorode Almaty (Respublika Kazahstan). Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2020; 15(6): 27–34. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-6-27-34  
 28 <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/press/news/details/452767?lang=ru>

**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.

Получена: 30/04/2023/ Принята: 22/09/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 616.313-009.1-036.1-08

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.88.81.002

С.Ж. АБДИКАРИМОВ<sup>1</sup>, С.С. АБДИКАРИМ<sup>2</sup>, К.Ж. ЖУМАБАЕВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>к.м.н., доцент кафедры клинических специальностей КазНУ им Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан

<sup>2</sup>магистр, врач стоматолог клиники «Мой любимый доктор» в Астаны

## ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЛОССАЛГИИ ПРИ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. ОПТИМИЗАЦИЯ И ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

**Резюме:** Глоссалгия болевые ощущения в зоне языка без видимых его изменений. Проявляется чувством жжения, покалывания, саднения, пащипывания в языке, сухости во рту, не связанными с приемом пищи и другими раздражителями. Глоссалгия всегда вторична по отношению к основному заболеванию таких как невроз, заболевания желудочно-кишечного тракта, эндокринные системы или травмы языка после удаления зуба, операции в полости рта или некачественные зубные протезы и т.д.

**Ключевые слова:** глоссалгия, парестезия, жжение языка, стомалгия, сухость полости рта.

С.Ж. Әбдікаримов<sup>1</sup>, С.С. Әбдікарим<sup>2</sup>, Қ.Ж. Жұмабаева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>медицина ғылымдарының кандидаты, әл-Фараби атындағы ҚазҰУ клиникалық мамандықтар кафедрасының доценті, Алматы, Қазақстан Республикасы

<sup>2</sup>Астана қаласындағы «Менің сүйікті дәрігерім» емханасының магистрі, тіс дәрігері

S.Zh. Abdikarimov<sup>1</sup>, S.S. Abdikarim<sup>2</sup>, K.Zh. Zhumabaeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>candidate of medical sciences, associate professor of the department of clinical specialties of Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup>master, dentist at the "My Favorite Doctor" clinic in Astana

### СОМАТИКАЛЫҚ АУРУЛАРДАҒЫ ГЛОССАЛГИЯ

#### КӨРІНІСТЕРІНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ.

#### ЕМДЕУ ӘДІСІН ОҢТАЙЛАНДЫРУ ЖӘНЕ ТАҢДАУ

**Түйін:** Глоссалгия – тіл аймағындағы көрінетін өзгерістерсіз ауырсыну. Ол күйдіру, шаншу, шикілік, тілде шымшу, ауыздың құрғауы, тамақ қабылдаумен және басқа тітіркендіргіштермен байланысты емес сезіммен көрінеді. Глоссалгия әрқашан невроздар, асқазан-ішек жолдарының аурулары, эндокриндік жүйелер немесе тіс жұлғаннан кейін тілдің жарақаты, ауыз қуысының хирургиясы немесе сапасыз протездер және т.б. сияқты негізгі ауруға қайталама болады.

**Түйінді сөздер:** глоссалгия, парестезия, тілдің күйдіруі, стомалгия, ауыздың құрғауы.

**Введение.** Глоссалгия является одной из важных проблем современной медицины. Особенности клинических проявлений глоссалгии до настоящего времени изучены недостаточно и остаются предметом дискуссий ученых и практиков. Сложные патологические механизмы, многообразии клинических форм проявлений заболевания и, нередко, неопределенность этиологических факторов, вызывают затруднения при постановке диагноза, вы-

### FEATURES OF GLOSSALGIA MANIFESTATIONS

#### IN SOMATIC DISEASES.

#### OPTIMIZATION AND SELECTION OF TREATMENT METHOD

**Resume:** Glossalgia is pain in the tongue area without any visible changes. It is manifested by a feeling of burning, tingling, rawness, pinching in the tongue, dry mouth, not associated with food intake and other irritants. Glossalgia is always secondary to the underlying disease such as neurosis, diseases of the gastrointestinal tract, endocrine systems or trauma to the tongue after tooth extraction, oral surgery or poor-quality dentures, etc.

**Keywords:** glossalgia, paresthesia, burning tongue, stomalgia, dry mouth.

боре метода лечения и контроля его эффективности[1]. В связи с этим, а также с высокой распространенностью заболевания, неясностью этиологии и трудностью дифференциальной диагностики, больные глоссалгией не получают должного лечения и обращаются за помощью к различным специалистам: невропатологу, терапевту, онкологу, стоматологу.

Согласно современным представлениям, глоссалгию

следует рассматривать как заболевание, обусловленное патологическими процессами в других органах и системах, особенно в желудочно-кишечном тракте, сердечно-сосудистой и эндокринной системах[2].

Глоссалгия характеризуется жгучими болями и парестезиями на различных участках слизистой оболочки языка, губ, задней стенки глотки при отсутствии видимых местных изменений, сопровождается угнетением психики, снижением трудоспособности, депрессивным состоянием пациентов[3].

Актуальность проблемы глоссалгии определяется не только распространенностью заболевания, тяжестью течения и отрицательным влиянием на организм человека в целом, но также и необходимостью разработки организационных и лечебно-профилактических мероприятий. Для лечения неврогенных поражений, болевых синдромов широко используются рефлекторные методы, в том числе и акупунктура[4].

В настоящее время в практическом здравоохранении нет единой методики лечения пациентов с глоссалгией, недостаточно широко используется физиотерапевтические методы, не определен контингент пациентов подлежащих диспансерному наблюдению. Лечение пациентов с глоссалгией несмотря на большое количество предложенных методов, в том числе и физиотерапевтических, остается актуальной проблемой до настоящего времени[5].

Таким образом, поиски эффективных и наиболее оптимальных для широкого применения методов лечения глоссалгии продолжается. В связи с этим давно привлекает внимание врачей своей доступностью, относительной дешевизной и малым процентом противопоказаний применение различных способов воздействия лазерного излучения на организм человека. Среди них определенного внимания заслуживает метод рефлексотерапии, направленный на нейростимуляцию афферентных нервных волокон и их окончаний.

Однако в доступной литературе нами не обнаружено информация о возможности применения рефлексотерапии путем стимуляции биологически активных точек на поверхности кожи лазерным излучением.

Преимущества метода послужили основанием для изучения возможности его использования при лечении пациентов с глоссалгией.

**Цель исследования** – совершенствование диагностики и лечения пациентов с глоссалгией.

Для реализации поставленной задачи решались следующие задачи:

1) Оценить биологическую активность точек акупунктуры по величине электрокожного сопротивления у пациентов с глоссалгией и на основании разработать акупунктурные рецепты в зависимости от характера сопутствующей патологии.

2) Апробировать и оценить клиническую эффективность лечения пациентов с глоссалгией с учетом изученных показателей биологической активности точек акупунктуры.

### Материал и методы исследований.

Для реализации цели и задач исследования было проведено обследование 150 пациентов обоего пола в возрасте от 32 до 65 лет, страдающих глоссалгией, с продолжительностью болезни от 1 года до 5 лет, с сопутствующей патологией внутренних органов и систем организма. Последний критерий взят за основу формирования пациентов по группам наблюдения. В таблице 1 приведено распределение пациентов по группам наблюдения, полу и возрасту.

Как видно из таблицы 1, во всех группах наблюдений глоссалгией чаще всего страдали лица старше 60 лет (67,4%), из них преимущественно женщины (84,7%), что можно объяснить конституциональными особенностями их эндокринной и вегетативной нервной систем. У мужчин заболевания диагностировано только в 15,3% наблюдений, что согласуется с данными других авторов. Группа сравнения составили 38 человек, обратившихся за стоматологической помощью по поводу других заболеваний, без симптомов неврогенной патологии языка. Анализ полученных данных показал, что у всех пациентов была выявлена фоновая патология. Наиболее частыми были заболевания желудочно-кишечного тракта (42,7%). Патология органов сердечно-сосудистой системы определена в 22,7%, болезни эндокринной и нервной системы были констатированы в 19,3% и 15,3% наблюдений соответственно. Фоновая патология послужила критерием для распределения пациентов с глоссалгией по группам наблюдения (рисунок 1).

Жалобы пациентов с глоссалгией характеризовались полиморфностью проявления (ощущения, боль), разнообразием локализации и длительности.

Более детальный анализ характера жалоб пациентов в зависимости от фоновой патологии позволил выявить некоторые особенности.

Наиболее часто пациенты с глоссалгией жаловались на чувство жжения языка (21,3%), которое относится к болевым парестезиям. С одинаковой частотой пациентов беспокоили тактильные ощущения: чувство

### Частота и распространенность фоновой патологии у пациентов с глоссалгией

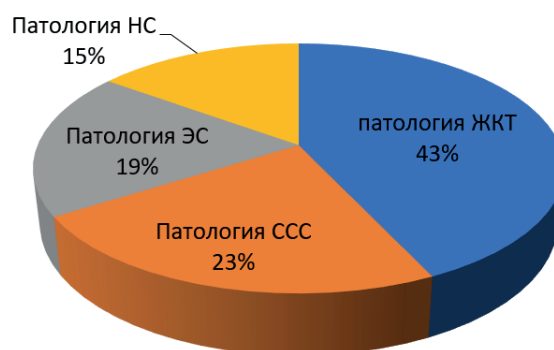


Рисунок 1 - Частота и распространенность фоновой патологии у пациентов с глоссалгией.

Таблица 1 - Систематизация пациентов с глоссалгией по группам наблюдения, пола и возраста

Группы наблюдения	Всего	Пол	Возраст									
			30-39		40-49		50-59		60 лет и старше		итого	
			абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
ЖКТ	64	муж	1	1,6	1	1,6	2	3,1	3	4,7	7	10,9
		жен	7	10,9	11	17,2	19	29,7	20	31,2	57	89,1
ССС	34	муж	1	2,9	2	5,9	3	8,8	3	8,8	9	26,5
		жен	3	8,8	7	20,6	6	17,6	9	26,5	25	73,5
ЭС	29	муж	-	-	1	3,4	2	6,9	2	6,9	5	17,2
		жен	3	10,3	5	17,2	7	24,1	9	31	24	82,8
НС	23	муж	-	-	1	4,3	1	4,3	-	-	2	8,7
		жен	2	8,7	4	17,4	7	30,4	8	34,8	21	91,3
Итого		муж	2	1,3	5	3,3	8	5,3	8	5,3	23	15,3
		жен	15	10	27	18	39	26	46	30,7	127	84,7
Всего	150		17	11,3	32	21,3	47	31,4	54	36	150	100

Таблица 2 - Частота доминирующих жалоб у пациентов с глоссалгией в зависимости от фонового заболевания.

Основные жалобы	Фоновая патология								Всего	
	ЖКТ		ССС		ЭС		НС			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Жжение	17	26,5	7	20,6	7	24,1	1	4,3	32	21,3
Покалывание	4	6,3	2	5,9	1	3,4	-	-	7	4,6
Саднение	2	3,1	3	8,8	-	-	-	-	5	3,3
Онемение	4	6,3	7	20,6	3	10,3	1	4,3	15	10
Пощипывание	6	9,4	-	-	1	3,4	-	-	7	4,6
Ползание мурашек	9	14,1	4	11,8	5	17,3	1	4,3	19	12,7
Зуд	8	12,5	5	14,7	6	20,7	-	-	19	12,7
Боль, ломата	2	3,1	1	2,9	2	6,9	16	69,9	21	14
Тяжесть, неповоротливость	1	1,5	-	-	-	-	2	8,7	3	2
Сочетанные	11	17,2	5	14,7	4	13,8	2	8,7	22	14,7
Осмотрено	64	100	34	100	29	100	23	100	150	100

«ползания мурашек» (12,7%), онемения языка (10%) и зуд (12,7%). Высоким оказался процент пациентов, которые страдали от болей в языке без четкой локализации (14%), что указывало на неврогенный характер процесса. 15 (10%) обследованных отмечали чувство онемения. Некоторые пациенты испытывали чувство тяжести и неповоротливости языка (сенсорные нарушения). У 14,7% больных отмечалось сочетание различных ощущений (чувство насыпанности перца на языке, инородного тела, зуда). Часть пациенты жаловались на увеличение языка, затрудненность речи, глотания, металлический привкус во рту, нарушение вкусовой чувствительности.

Результаты исследований и их обсуждение.

Проведено определение биологической активности 18 точек биологически активных точек. Для опреде-

ление биологической активности точек акупунктуры использовали аппарат Альфа -002, предназначенный для экспресс-оценки функционального состояния организма на основании анализа электрокожного сопротивления точек акупунктуры.

Определение электрокожного сопротивления точек акупунктуры проводили у 38 практически здоровых лиц и у всех пациентов с глоссалгией в динамике: до лечения, в ближайшие и отдаленные сроки.

При проведении комплексного лечения пациентов с глоссалгией учитывали характер фоновой патологии, клиническое течение заболевания, стоматологический статус, и показатели электрокожного сопротивления точек акупунктуры.

Для разрыва патологических связей между языком и застойным очагом возбуждения в головном мозге на-

ми использован метод лазерорефлексотерапии путем воздействия на точки акупунктуры, связанные с определенными органами.

Выбор точек лазерного воздействия был определен изменениями параметров электрокожного сопротивления у пациентов с глоссалгией с разной фоновой патологией. В таблице №2 представлены результаты биологически активных точек.

Как видно из таблицы, электрокожные сопротивление изучаемых точек акупунктуры в группе сравнения находилось в интервале от  $10,88 \pm 0,03$  для точки AI-34, и точек GI(II)-4 до  $14,41 \pm 0,03$ , в подавляющем большинстве случаев статистически значимо отличались от показателей аналогичных точек у пациентов с глоссалгией.

У пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта электрокожные сопротивление 9 точек оно было выше ( $p \leq 0,01$ ), 1 точки – ниже ( $p \leq 0,01$ ), чем в группе сравнения. Разница в величинах этого показателя в точках MC(IX)-6, AT-34 и AT-100 сопоставляемых групп не была статистически значимой (рисунок-2).

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы число точек акупунктуры с существенным повышением электрокожного сопротивления достигло 11 ( $p \leq 0,01$ ), а в 7 точках оно соответствовало такому у лиц группы сравнения (рисунок-2).

В группе пациентов с эндоринной патологией в 7 точек акупунктуры были более высокие значения электрокожного сопротивления ( $p \leq 0,01$ ). Отклонения в показателе в остальных 11 точек были незначительны (рисунок-4).

Как и в предыдущих группах, глоссалгия у пациентов с заболеваниями нервной системы в большинстве акупунктурных точек способствовала повышению электрокожного сопротивления: в 8 точках разница с группой сравнения не имела статистически значимой, в 10 точках она была существенной ( $p \leq 0,01$ ) (рисунок-5). Сопоставление показателей электрокожного сопротивления одних и тех же точек акупунктуры у пациентов с разной фоновой патологией в ряде случаев выявило аналогичность его изменений (рисунок-6). Так в GI(II)-4, GI(II)-7, AT-2, AT-3 и AT-4 точках оно существенно возрастало во всех группах. В то же время наблюдалась и разная ответная реакция биоэлектрической активности однородных точек. Например, при глоссалгии у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта существенно снижала электрокожное сопротивление точек E (III)-6 ( $p \leq 0,01$ ), тогда как во всех остальных группах у пациентов с глоссалгией этот показатель достоверно возрастал ( $p \leq 0,01$ ), особенно у пациентов с фоновой патологией нервной системы. Только при сопутствующей патологии желудочно-ки-

Таблица 3 - Электрокожное сопротивление точек акупунктуры.(Ом)

Точки акупунктуры	Группы обследованных				
	Группа сравнение	Глоссалгия и патология			
		ЖКТ	ССС	ЭС	НС
G1(II)-4	$14,16 \pm 0,02$	$15,31 \pm 0,04^*$	$15,17 \pm 0,05^*$	$15,25 \pm 0,03^*$	$15,25 \pm 0,03^*$
G1(II)-7	$14,41 \pm 0,03$	$15,01 \pm 0,02^*$	$14,94 \pm 0,03^*$	$15,03 \pm 0,03^*$	$15,00 \pm 0,03^*$
MC(IX)-6	$14,07 \pm 0,03$	$14,01 \pm 0,02$	$14,53 \pm 0,03^*$	$14,08 \pm 0,15$	$14,83 \pm 0,03^*$
RP(IV)-6	$14,22 \pm 0,03$	$14,82 \pm 0,02^*$	$14,29 \pm 0,02$	$14,25 \pm 0,05$	$14,72 \pm 0,02$
E (III)-3	$14,17 \pm 0,03$	$14,21 \pm 0,03^*$	$14,15 \pm 0,08$	$14,24 \pm 0,05$	$14,58 \pm 0,03^*$
E (III)-6	$12,78 \pm 0,03$	$10,63 \pm 0,74^*$	$13,21 \pm 0,03^*$	$13,36 \pm 0,03^*$	$14,49 \pm 0,08^*$
E (III)-36	$14,10 \pm 0,02$	$14,71 \pm 0,02^*$	$14,17 \pm 0,06$	$14,12 \pm 0,03^*$	$14,07 \pm 0,02$
AT-2	$11,78 \pm 0,03$	$14,12 \pm 0,03^*$	$14,04 \pm 0,03^*$	$13,68 \pm 0,04$	$13,85 \pm 0,01^*$
AT-3	$11,78 \pm 0,03$	$12,65 \pm 0,05^*$	$12,69 \pm 0,02^*$	$12,75 \pm 0,04$	$12,58 \pm 0,05^*$
AT-4	$11,76 \pm 0,03$	$14,16 \pm 0,06^*$	$14,10 \pm 0,07^*$	$13,98 \pm 0,03^*$	$14,18 \pm 0,03^*$
AT-19	$12,02 \pm 0,04$	$12,13 \pm 0,09$	$12,54 \pm 0,09^*$	$11,99 \pm 0,02$	$12,09 \pm 0,05$
AT-21	$13,69 \pm 0,02$	$13,63 \pm 0,07$	$14,03 \pm 0,03^*$	$13,62 \pm 0,06^*$	$13,62 \pm 0,07$
AT-22	$12,35 \pm 0,04$	$12,32 \pm 0,07$	$12,29 \pm 0,09$	$13,77 \pm 0,04^*$	$12,41 \pm 0,06$
AT-34	$10,88 \pm 0,03$	$10,87 \pm 0,03$	$10,87 \pm 0,03$	$10,85 \pm 0,02$	$14,53 \pm 0,06^*$
AT-83	$11,81 \pm 0,03$	$11,86 \pm 0,07$	$14,64 \pm 0,06^*$	$11,76 \pm 0,09$	$11,83 \pm 0,06$
AT-87	$12,28 \pm 0,03$	$13,99 \pm 0,04^*$	$12,28 \pm 0,02$	$12,31 \pm 0,03$	$12,21 \pm 0,07$
AT-88	$12,3 \pm 0,04$	$13,53 \pm 0,06^*$	$12,29 \pm 0,02$	$12,33 \pm 0,05$	$12,28 \pm 0,03$
AT-100	$13,73 \pm 0,03$	$13,67 \pm 0,08$	$14,62 \pm 0,03^*$	$13,66 \pm 0,08$	$13,71 \pm 0,05$

Примечание: \* - разница статистически значима ( $p \leq 0,01$ ) при сопоставлении с группой сравнения.

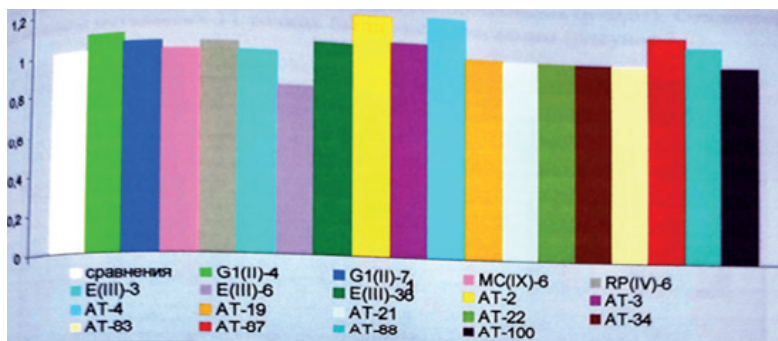


Рисунок 2 - Изменения электрокожного сопротивления точек акупунктуры пациентов с глоссалгией при патологии ЖКТ

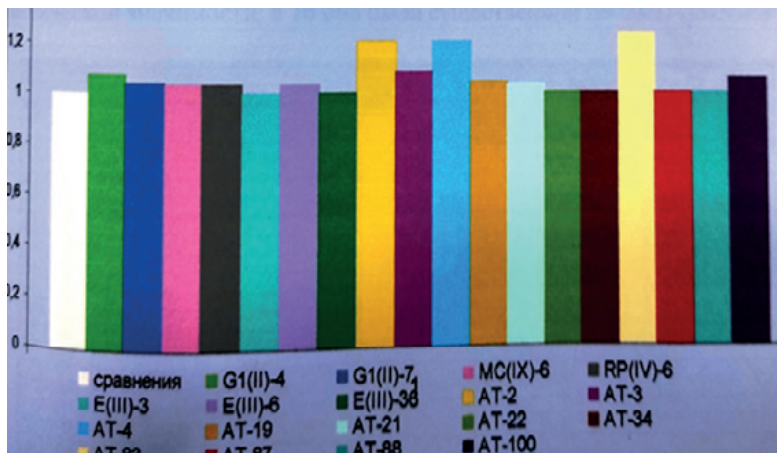


Рисунок 3 - Изменения электрокожного сопротивления точек акупунктуры пациентов с глоссалгией при патологии ССС

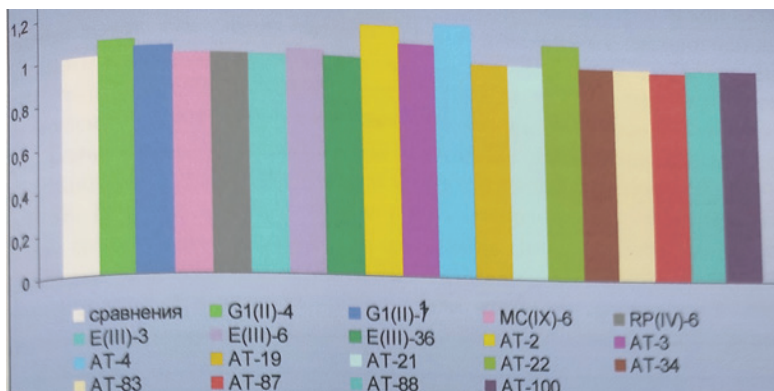


Рисунок 4 - Изменения электрокожного сопротивления точек акупунктуры пациентов с глоссалгией при патологии ЭС

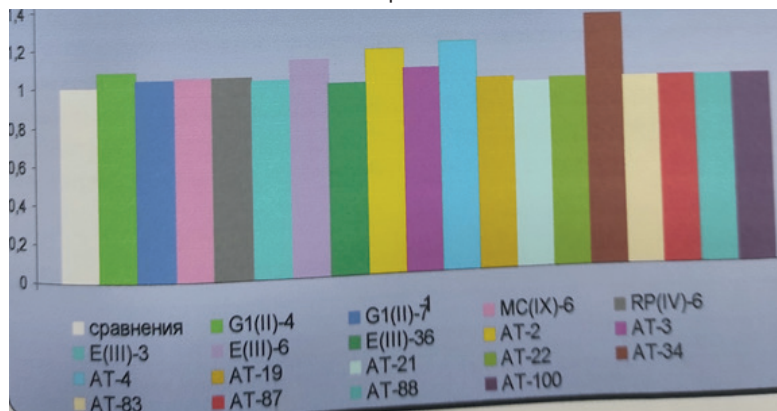


Рисунок 5 - Изменения электрокожного сопротивления точек акупунктуры пациентов с глоссалгией при патологии ЭС

щечного тракта электрокожное сопротивление существенно вросло в точках E(III)-36, AT-87 и AT-88. В точках E(III)-36 оно было статистически значимо снижено не только при сопоставлении с группой сравнения, но и у пациентов со всеми другими фоновыми заболеваниями ( $p \leq 0,01$ ).

Неврогенная патология, патология сердечно-сосудистой и эндокринных систем, наоборот приводили к повышению электрокожного сопротивления этих точек (при сопоставлении с группой сравнения-  $p \leq 0,01$ ).

Для глоссалгии на фоне патологии сердечно-сосудистой системы было характерно статистически значимое ( $p \leq 0,01$ ) повышение электрокожного сопротивления в точках AT-19, AT-21, AT-8/3 и AT-100. Увеличение этого показателя в точке MC(IX)-6 в этой группе, как и у пациентов неврогенной патологией носили существенный характер при сопоставлении с данными группы сравнения ( $p \leq 0,01$ ).

Изменения биоэлектрической активности точек акупунктуры у пациентов с заболеваниями эндокринной системы отличались значимым увеличением электрокожного сопротивления в точке AT-22. Глоссалгия на фоне неврогенных заболеваний характеризовалась статистически достоверным увеличением электрокожного сопротивления в точке AT-34 ( $p \leq 0,01$ ), тогда как в других группах пациентов с глоссалгией этот показатель соответствовал таковому как группы сравнения.

Таким образом, полученные результаты определения электрокожного сопротивления 18 точек акупунктуры легли в основу составления рецептов лазеропунктурного воздействия в комплексной терапии таких пациентов.

Величины электрокожного сопротивления точек аку-

пунктуры, которые были использованы для лечения глоссалгии при каждой патологии нами изучались до, после лечения и в самый отдаленный срок (24 месяца). Как уже отмечалось комплексное лечение пациентов с глоссалгией во всех группах включало следующие воздействия:

местное-санация полости рта для устранения факторов, усиливающих или провоцирующих парестезии, в том числе не только кариеса и его осложнений, но и болезней пародонта, слизистой полости рта.

этиологически направленное, которое включало лечение сопутствующего фонового заболевания у соответствующего специалиста с рекомендациями рационального режима питания и диеты.

патогенетическое, обеспечивающее относительную нормализацию гомеостаза и функции вегетативной нервной системы, которое реализовалось независимо от фоновой патологии путем назначения нейропротективных препаратов и лазерной рефлексотерапии на биологически активные точки согласно выявленным изменениям величины электрокожного сопротивления.

Как известно, эффективность любого метода лечения пациент оценивает прежде всего по динамике болевого синдрома.

Использование лазерной рефлексотерапии способствовало нормализации электрокожного сопротивления всех точек акупунктуры: разница оказалась статистически достоверной ( $p \leq 0,01$ ) при сопоставлении показателей до лечения.

В точках E(III)-6, AT-2 и AT-3 наблюдалась нарастание положительной динамики в величине этого показателя, что возможно, обусловлено устранением хронических

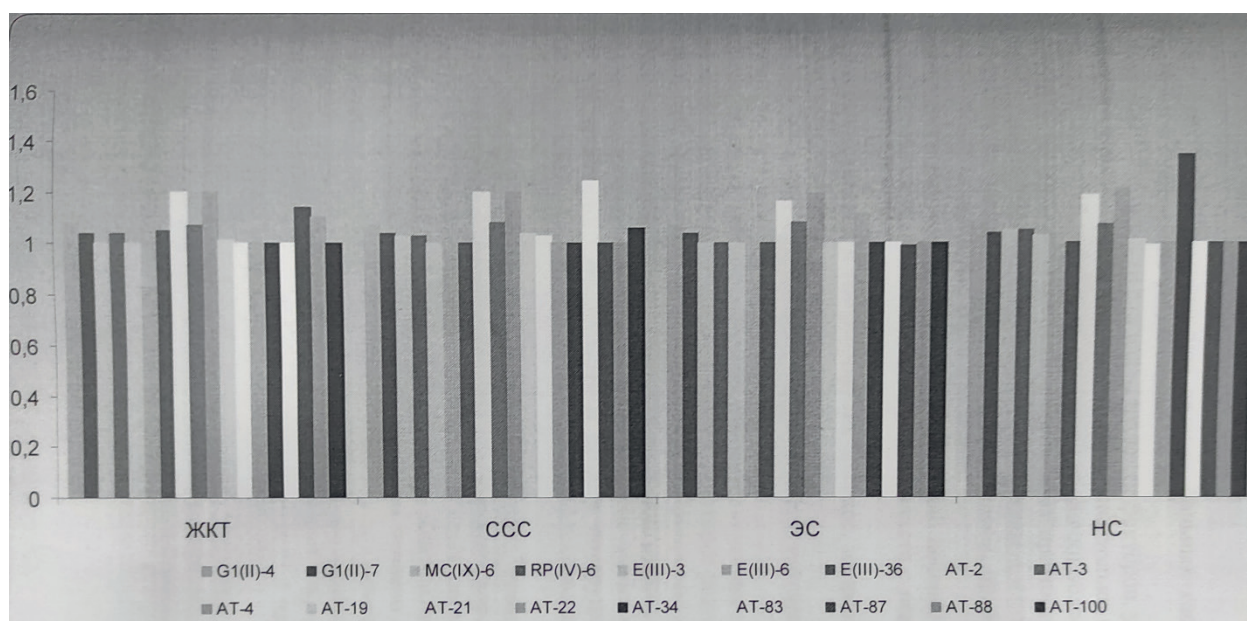


Рисунок 6 - Сопоставление показателей электрокожного сопротивления аналогичных точек акупунктуры у пациентов с разной фоновой патологией до лечения

воспалительных процессов полости рта (таблица 8). Таким образом, использования лазерной рефлексотерапии способствовало нормализацию ЭКС всех точек акупунктуры: разница оказалась статистически достоверной ( $p < 0,01$ ) при сопоставлении с показателями до лечения.

Несмотря на то, что спустя 24 месяца 7 точек ЭКС снова стало возрастать, в этих точках, за исключением G1(II)-4, оно оставалось существенно ниже, чем до лечения. В точках E (III)-6, AT-2 и AT-3 наблюдалось нарастание положительной динамики в величине этого показателя, что возможно, обусловлено устранением хронических воспалительных процессов в полости рта. Как видно из таблицы, только у одного пациента (1,5%) было констатировано ухудшение состояния. Возможно, это обусловлено трудно поддающимся лечению заболеванием поджелудочной железы (сахарный диабет) и тяжелым климактерическим состоянием. Ни одной группе не было такого высокого процента пациентов с исходом выздоровление (77,3%).

**Выводы:**

Таким образом, при лечении пациентов с глоссалгией применением лазерной рефлексотерапии показало

большую эффективность с воздействием на биологически активные точки.

Пациенты с парестезиями иногда еще до завершения полного курса лазерной рефлексотерапии отмечали значительное улучшение, главным образом вследствие их купирования. Дольше и труднее всего поддавались устранению психологические ощущение при наличии боли и жжения, чувства ползания мурашек и ощущения ошпаренности языка. Сразу же за прекращением парестезий у пациентов заметно повышалось настроение, исчезла канцерофобия, пациенты поверили в благоприятный исход лечения. Они охотно выступали в контакт и выполняли все назначения и рекомендации.

Анализируя эффективность применения лазерной рефлексотерапии при лечении глоссалгии с выявленными фоновыми заболеваниями можно сделать вывод, что наилучший клинический эффект с достаточной стабильностью результата был получен при применении лазерной рефлексотерапии с использованием акупунктурных точек, принимающих участие в регуляции физиологических функции заинтересованных органов.

Таблица 8 - Динамика электрокожного сопротивления пациентов с глоссалгией с патологией ЖКТ после лазерорефлексотерапии.

Точки акупунктуры	Сравнение	ДО лечения	Лазерорефлексотерапия	
			после лечения	Через 24 мес
G1(II)-4	14,16±0,02	15,31±0,04	14,52±0,03*	15,21±0,02
G1(II)-7	14,41±0,03	15,01±0,02	14,34±0,03*	14,86±0,04*
RP(IV)-6	14,22±0,03	14,82±0,02	14,39±0,04*	14,56±0,03*
E(III)-6	12,78±0,03	10,63±0,07	11,56±0,04*	11,44±0,06*
E(III)-36	14,1±0,02	14,71±0,02	14,29±0,03*	14,36±0,03*
AT-2	11,78±0,03	14,12±0,03	12,24±0,06*	12,12±0,09*
AT-3	11,78±0,03	12,65±0,05	11,95±0,03*	11,83±0,07*
AT-4	11,76±0,03	14,16±0,06	12,11±0,03*	13,24±0,08*
AT-87	12,28±0,03	13,99±0,04	12,64±0,09*	13,41±0,07*
AT-88	12,3±0,04	13,53±0,06	12,62±0,02*	12,91±0,06*

Таблица 9 - Исходы лечения пациентов с глоссалгией с использованием лазерной рефлексотерапии.

Фоновая патология	Исход							
	выздоровление		улучшение		Без перемен		ухудшение	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
ЖКТ	24	85,7	3	10,7	1	3,6	-	-
ССС	11	73,3	3	20	1	6,7	-	-
ЭС	9	69,2	2	15,4	1	7,7	1	7,7
НС	7	70	2	20	1	10	-	-
Всего	51	77,3	10	15,2	4	6,0	1	1,5



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Азов С.Х., Гречко В.Е. Лекарственный электрофорез при основных заболеваниях нервной системы. // Учебно-методическое пособие для студентов и субординаторов и врачей –интернов медицинских вузов.. –Ставрополь, 1987. - 48с.
- 2 Дычко.Е.Н., Миртовская В.Н. Нейрогенные аспекты патогенеза глоссалгии. // Стоматология. - 1990. - №6. - С.38-39.
- 3 Банченко Е.С.,Максимовский Ю.М.,Гранин В.М. Язык-зеркало организма. - М.: 2000. – 404 с.
- 4 Борисова Э.Г. Диагностика и лечение глоссалгии в условиях специализированного нейростоматологического кабинета: автореферат диссертации канд. Мед. наук: 14.00.21. - М., 1993.- 20 с.
- 5 Казарина Л.Н. Патогенетическое обоснования и клиническое применение озono- и гирудотерапии в комплексном лечении глоссалгии.//Сборник рефератов НИР и ОКР.М. - 2001г.

REFERENCES

- 1 Azov S.H.,Grechko.V.E. Lekarstvennyj jelektroforezpri osnovnyhzaболеvaniyah nervnoj sistemy. // Uchebno-metodiches kaja posobija dlja studentov i subordinatorov i vrachej –internov medicinskih vuzov.. –Stavropol', 1987.-48s.
- 2 Dychko.E.N., Mirtovskaja V.N. Nejrogennye aspekty patogeneza glossalgii. // Stomatologija.-1990.-№6.-S.38-39.
- 3 Banchenko E.S.,Максимовский Ju.M.,Granin V.M. Jazyk-zerkalo organizma. // M.-2000.-404s.
- 4 Borisova Je.G. Diagnostika ilechenie glossalgii v uslovijahspecializirovannogo nejrostomatologicheskogo kabineta.// Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk: 14.00.21.-M., 1993.-20s.
- 5 Kazarina L.N. Patogeneticheskoe obosnovaniya i klinicheskoe primenenie ozono- i girudoterapii v kompleksnom lechenii glossalgii.// Sbornik referatov NIR i OKR.M.-2001g.

*Сведения об авторах*

**Абдикаримов С.Ж.**, к.м.н., доцент кафедры клинических специальностей КазНУ им Аль-Фараби; serikkali@list.ru тел 87473335498 <https://orcid.org/0000-0003-3097-8002>

**Абдикарим С.С.**, магистр, врач стоматолог клиники «Мой любимый доктор» г Астаны; indox.ru\_san@mail.ru тел 87073271030 ; 87773923296

**Жумабаева К.Ж.**, доцент кафедры клинических специальностей КазНУ им Аль-Фараби; kuralay\_huan@malii.ru тел 87076680035

*Авторлар туралы ақпарат:*

**Әбдікерім Серікқали Жолдасбайұлы** Әль-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университетінің клиникалық мамандар кафедрасының доценті м.ф.к, serikkali@list.ru тел 87473335498 <https://orcid.org/0000-0003-3097-8002>

**Әбдікерім Санжар Серікқалиұлы** магистр, Астана қаласы «Мой любимый доктор» дәрігер стоматолог; indox.ru\_san@mail.ru тел87073271030 ; 87773923296

**Жумабаева Құралай Жұмабайқызы** Әль-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университетінің клиникалық мамандар кафедрасының доценті м.ф.к, kuralay\_huan@malii.ru тел 87076680035

*Author information:*

**Abdikarimov S.Zh.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Specialties of Al-Farabi Kazakh National University; serikkali@list.ru tel 87473335498 <https://orcid.org/0000-0003-3097-8002>

**Abdikarim S.S.**, Master's degree, dentist of the clinic "My favorite doctor" of Astana; indox.ru\_san@mail.ru tel. 87073271030 ; 87773923296

**Zhumabayeva K.Zh.**, Associate Professor of the Department of Clinical Specialties of Al-Farabi Kazakh National University; kuralay\_huan@malii.ru phone 87076680035

**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.

Получена: 13/09/2023/ Принята: 14/09/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 615.038

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.36.74.003

А.Ю. АКПАРОВА<sup>1</sup>, Г.М. КУРМАНОВА<sup>1</sup>, Б.Т. КАМЕЛЬЖАНОВА<sup>1</sup>, А.Ж. ЖАНАЕВ<sup>1,2</sup>, Д.С. НИГМАТОВА<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Казахский национальный университет им аль-Фараби,<sup>2</sup>Городская клиническая больница №1, г. Алматы, Казахстан

## ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: ИММУНОПАТОГЕНЕЗ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

**Резюме:** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) - распространенное бронхолегочное заболевание, в развитии и прогрессировании которого важную роль играет воспалительный процесс, вызванный воздействием вредных частиц и газов. Современные научные исследования предоставляют новые сведения о воспалении и привлечении иммунных клеток при ХОБЛ. В иммунопатогенезе заболевания участвуют как врожденный, так и адаптивный компоненты иммунной системы. Различные стимулы, такие как сигаретный дым, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны и молекулярные паттерны, связанные с повреждением, могут активировать инфламмасому NLRP3, которая отвечает за инициацию воспалительного ответа. Воспаление характеризуется преимущественным повышением в дыхательных путях и легочной ткани альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и врожденных лимфоидных клеток, которые вместе со структурными клетками продуцируют цитокины, хемокины, факторы роста и липидные медиаторы. Поскольку воспаление дыхательных путей при ХОБЛ плохо поддается лечению противовоспалительными препаратами, существует потребность в создании новых методов лечения, которые могут воздействовать на молекулярные и/или клеточные мишени. Цель обзора литературы заключалась в освещении последних достижений в изучении иммунопатогенеза и перспектив иммуномодулирующей терапии ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, иммунопатогенез, иммуномодуляция, инфламмасома, иммунные клетки, цитокины, хемокины

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, иммунопатогенез, иммуномодуляция, инфламмасома, иммунные клетки, цитокины, хемокины

A.Yu. Akparova<sup>1</sup>, G.M. Kurmanova<sup>1</sup>, B.T. Kamelzhanova<sup>1</sup>,  
A.Zh. Zhanaev<sup>1,2</sup>, D.S. Nigmatova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Al-Farabi Kazakh National University,<sup>2</sup>City Clinical Hospital №1, Almaty, Kazakhstan

А.Ю. Акпарова<sup>1</sup>, Г.М. Курманова<sup>1</sup>, Б.Т. Камельжанова<sup>1</sup>,  
А.Ж. Жанаев<sup>1,2</sup>, Д.С. Нигматова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті,<sup>2</sup>№1 Қалалық клиникалық аурухана, Алматы қ., Қазақстан

### CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: IMMUNOPATHOGENESIS AND IMMUNOMODULATORY THERAPY

**Resumé:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common bronchopulmonary disease. An important role in the development and progression of this disease plays the inflammatory process caused by exposure to harmful particles and gases. Current scientific research provides new insights into inflammation and immune cell recruitment in the airways of COPD patients. Both innate and adaptive immune systems are involved in the immunopathogenesis of the disease. Various stimuli such as cigarette smoke, pathogen-associated molecular patterns, and injury-associated molecular patterns can activate the NLRP3 inflammasome, which is responsible for initiating the inflammatory response. Inflammation is characterized by a predominant increase in the airways and lung tissue

### ӨКПЕНІҢ СОЗЫЛМАЛЫ ОБСТРУКТИВТІ АУРУЫ: ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ЖӘНЕ ИММУНОМОДУЛЯЦИЯЛАУШЫ ТЕРАПИЯ

**Түйін:** Өкпенің созылмалы обструктивті ауруы (ӨСОА) кең таралған бронх-өкпе ауруы, оның дамуы мен өршуінде зиянды бөлшектер мен газдардың әсерінен туындаған қабыну процесі маңызды рөл атқарады. Заманауи ғылыми зерттеулер ӨСОА кезінде қабыну және иммундық жасушаларды тарту туралы жаңа түсініктер береді. Аурудың иммунопатогенезіне иммундық жүйенің туа біткен және бейімделгіш компоненттері қатысады. Темекі түтіні, патогенмен байланысты молекулалық үлгілер және зақымданумен байланысты молекулалық үлгілер сияқты әртүрлі ынталандырулар қабыну реакциясын бастауға жауап беретін NLRP3 инфламсомасын белсендіруі мүмкін. Қабыну альвеолярлы макрофагтардың, нейтрофилдердің, лимфоциттердің және

of alveolar macrophages, neutrophils, lymphocytes and innate lymphoid cells, which together with structural cells produce cytokines, chemokines, growth factors and lipid mediators. Since airway inflammation in COPD is difficult to treat with anti-inflammatory drugs, there is a need to develop new anti-inflammatory therapies that can act on molecular and/or cellular targets. The purpose of this review was to highlight the latest advances in the study of immunopathogenesis of COPD and prospects for immunomodulatory therapy.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, immunopathogenesis, immunomodulation, inflammasome, immune cells, cytokines, chemokines

Иммунопатогенез хронической обструктивной болезни легких Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — воспалительное заболевание, характеризующееся стойкими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока. ХОБЛ занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности в мире. В 2019 году глобальная распространенность ХОБЛ среди лиц в возрасте 30–79 лет составила 10,3% [1]. Неблагоприятным остается прогноз заболеваемости на ближайшие десятилетия, на который влияет старение населения, уровень загазованности воздуха, особенно в больших городах и мегаполисах, профессиональные вредности, табакокурение, употребление новых видов табака. Исследования показали, что при исключении данных факторов, дальнейшее развитие болезни можно предотвратить [2].

Наиболее часто встречающимися симптомами ХОБЛ в начале заболевания являются продуктивный кашель с постоянным отхождением мокроты, одышка при физической нагрузке, а при прогрессировании — одышка при малейшей физической нагрузке и в покое. Течение болезни включает периоды ремиссии и обострения, в основе которого, как правило, лежит воспалительный процесс. С обострениями связывают такие факторы как переохлаждение, вирусные инфекции, профессиональные вредности. Частые обострения приводят к длительному ухудшению показателей функции дыхания, ускоряют прогрессирование заболевания, значительно ухудшают качество жизни [3]. Во время обострения увеличивается гиперинфляция, усиливается обструкция мелких бронхов, воспаление дыхательных путей и системное воспаление.

Представление об этиологии и патогенезе ХОБЛ неоднократно пересматривалось научным сообществом. В последнее время под ХОБЛ подразумевают клинический синдром, характеризующийся хроническими респираторными симптомами, структурными аномалиями легких и/или нарушением функциональности легких и кроме того, часто сопровождающийся различными коморбидными патологиями [4]. Этот синдром может

тау біткен лимфоидты жасушалардың тыныс алу жолдары мен өкпе тінінде басым ұлғаюымен сипатталады, олар құрылымдық жасушалармен бірге цитокиндерді, хемокиндерді, өсу факторларын және липидті медиаторларды шығарады. ӨСОА кезінде қабынған тыныс алу жолдары қабынуға қарсы препараттармен емдеуге жақсы көнбейтіндіктен, молекулалық және/немесе жасушалық нысандарға әсер ете алатын жаңа емдеу әдістерін әзірлеу қажет.

Әдебиеттерді шолудың мақсаты иммунопатогенезді зерттеудегі соңғы жетістіктерді және ӨСОА-да иммуномодуляциялық терапияның перспективаларын көрсету болды.

**Түйінді сөздер:** өкпенің созылмалы обструктивті ауруы, иммунопатогенез, иммуномодуляция, иммундық жасушалар, цитокиндер, хемокиндер.

развиваться в результате сочетания генетических факторов и факторов окружающей среды, взаимодействие которых на протяжении всей жизни влияет на различные биологические механизмы, такие как воспаление, апоптоз, репарация и др., формируя клиническую картину заболевания [5].

Воспаление остается одной из значимых составляющих патогенеза ХОБЛ. Отмечено, что воспаление характеризуется увеличением количества альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, Т-лимфоцитов (преимущественно цитотоксических Т-лимфоцитов-1 (ТС1), Т-хелперов-1 (Th1) и Т-хелперов-17 (Th17)) и врожденных лимфоидных клеток, рекрутируемых из кровотока [6]. Функциональная роль этих воспалительных клеток, включая их подмножества, до сих пор в значительной степени неизвестна, однако установлено, что взаимодействие между лимфоцитами и макрофагами может управлять началом, прогрессированием и тяжестью воспаления нижних дыхательных путей. Данные клетки, а также структурные клетки, включая эпителиальные и эндотелиальные клетки и фибробласты, индуцируют секрецию различных провоспалительных медиаторов, включая цитокины, хемокины, факторы роста и липидные медиаторы [6]. При активации эпителиальных клеток дыхательных путей продуцируются провоспалительные медиаторы, такие как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и интерлейкин 8 (IL-8) [7]. Кроме того, эпителиальные клетки также могут быть источником трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), который способен приводить к быстрому развитию локального фиброза [8].

Исследования показали, что у большинства пациентов с ХОБЛ наблюдается преимущественно нейтрофильное воспаление, но у некоторых также обнаруживается увеличение числа эозинофилов, которое может быть вызвано Th2-клетками и врожденными лимфоидными клетками 2 типа за счет высвобождения IL-33 из эпителиальных клеток. Повышенное количество эозинофилов в крови и легочной ткани обнаруживается у 20–40% больных

ХОБЛ [9]. Кроме того, у многих пациентов нейтрофильное воспаление по-разному связано с сопутствующим эозинофильным воспалением. [10]. Как правило, эти пациенты могут быть более чувствительными к кортикостероидам и бронходилататорам, отвечать положительно на лечение ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). Однако не всегда терапия ИГКС эффективна у больных ХОБЛ, так как предполагается, что окислительный стресс играет ключевую роль в развитии воспаления, связанного с заболеванием. Курение может приводить к активации провоспалительного ядерного фактора транскрипции  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), нарушению антипротеазной защиты, повреждению ДНК, клеточному старению, образованию аутоантител, а также к глюкокортикостероидной резистентности за счет инактивации гистондеацетилазы-2 [6]. Для пациентов с ХОБЛ также характерно системное воспаление - один из усугубляющих тяжелое течение факторов, который может отяжелять сопутствующие заболевания, такие как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и остеопороз [6]. Важная роль в воспалении дыхательных путей, наблюдаемом при ХОБЛ, отводится инфламмасоме NLRP3 (белок 3, содержащий NOD-, LRR- и пириновый домен) [7]. Инфламмазома NLRP3 представляет собой мультимерный белковый комплекс, необходимый для активации каспазы-1 и последующего высвобождения зрелой формы воспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 [11]. Инфламмазома может активироваться в ответ на широкий спектр стимулов, таких как сигаретный дым, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) вторгшихся патогенов и молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMP), высвобождаемые из умирающих клеток [12]. Эти сигналы действуют как лиганды к рецепторам, индуцирующим врожденное воспаление. Распознавание достигается с помощью нескольких семейств рецепторов распознавания образов (PRR), экспрессируемых в альвеолярных макрофагах, дендритных клетках и эпителиальных клетках, которые первыми контактируют с микробными патогенами. PRR включают в себя Toll-подобные рецепторы (TLR), нуклеотид-связывающие домены, содержащие лейцин-богатые повторы (NLR), лектиновые рецепторы C-типа (CLR) и RIG-I-подобные рецепторы (RLR) [13]. У курильщиков с ХОБЛ выявляется специфический паттерн воспаления в дыхательных путях и паренхиме в результате как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа с преобладанием клеток CD8+ и CD4+, а при более тяжелом течении заболевания - с наличием лимфоидных фолликулов, содержащих B- и T-лимфоциты [14]. Появляется все больше свидетельств того, что именно состояние врожденного иммунитета влияет на прогрессирование стабильной ХОБЛ, значительно больше чем активность воспалительных заболеваний [15]. Выявление последствий нарушения количества и функциональных свойств макрофагов у больных ХОБЛ показало их значимую роль в патогенезе заболевания [16]. Увеличение количества макрофагов отмечено в дыха-

тельных путях, паренхиме легких, бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и мокроте больных ХОБЛ. Количество макрофагов в дыхательных путях коррелирует с тяжестью воспаления, степенью ограничения воздушного потока и тяжестью ХОБЛ [16, 17]. Макрофаги непосредственно фагоцитируя патогены контролируют врожденный иммунитет, координируя воспалительные реакции [18]. Активность фагоцитоза зависит от распознавания антигена соответствующими рецепторами (Fc-рецепторы, рецепторы комплемента и TLR) [19]. Нарушение фагоцитоза может привести к прогрессированию ХОБЛ [20]. Известны три основные популяции макрофагов, такие как альвеолярные макрофаги, интерстициальные макрофаги и клетки, дифференцированные из моноцитов крови [21]. Выявлено, что под действием экстракта сигаретного дыма происходит активация макрофагов к продукции медиаторов, вовлеченных в воспалительный процесс, которые включают фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-12, хемокины CXCL1, моноцитарный хемотаксический пептид (MCP)-1, LTB4 и активные формы кислорода [22]. Важную роль в активации синтеза воспалительных белков в альвеолярных макрофагах больных ХОБЛ играет NF- $\kappa\text{B}$  [7]. Альвеолярные макрофаги также секретируют эластолитические ферменты: матриксные металлопротеиназы (MMP-2, MMP-9, MMP-12), катепсины (K, L и S) и нейтрофильную эластазу, поглощаемую нейтрофилами [23].

Вовлеченность макрофагов в развитие эмфиземы легких связывают с их участием в деструкции альвеолярной стенки. Обнаружено значительное увеличение количества макрофагов в паренхиме и альвеолярном пространстве больных с эмфиземой легких по сравнению с курильщиками, у которых функция легких не нарушена [24].

Нейтрофилы активно участвуют в патогенезе ХОБЛ, о чем свидетельствует повышенное количество активированных нейтрофилов, обнаруживаемое в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже и гладких мышцах дыхательных путей больных ХОБЛ [6], а также относительно небольшое увеличение их в паренхиме легких. Увеличение количества нейтрофилов в бронхиальной и индуцированной мокроте соответствует увеличению скорости снижения функции легких и тяжести течения ХОБЛ [17]. Однако повышение количества макрофагов и нейтрофилов в дыхательных путях больных ХОБЛ не способствует снижению микробной колонизации дыхательных путей и обострений, вызванных бактериальной инфекцией [25]. В процесс миграции нейтрофилов вовлекаются различные клетки, в том числе эпителий дыхательных путей, что приводит к повышению уровня хемоаттрактантов нейтрофилов, включающих лейкотриен B4 (LTB4), IL-8, родственные хемокины CXCL1, такие как CXCL1 и CXCL8, связанный с ростом онкоген-альфа (GRO $\alpha$ ) и пептид, активирующий эпителиальные нейтрофилы (ENA-78) [18]. Нейтрофилы секретируют сериновые протеазы, в том числе нейтрофильную эластазу, катепсин G и протеиназу-3, а также MMP-8 и MMP-9,

связанные с повреждением тканей [26]. Сериновые протеазы также являются мощными стимуляторами слизи [26]. Субстраты протеиназ нейтрофилов включают эластин и коллаген - основные компоненты внеклеточного матрикса, и их деградация является морфологической основой прогрессирования ХОБЛ [25].

Дыхательные пути здоровых индивидуумов содержат большое количество дендритных клеток (ДК), представленных в виде сетей, прилегающих к эпителиальным клеткам [27]. Основная роль заключается в захватывании антигенов (вирусы и бактерии), инициации и регулировании иммунного ответа [28]. ДК могут продуцировать цитокины, которые способствуют ремоделированию дыхательных путей [28].

У курильщиков с ХОБЛ выявляется повышение количества ДК в эпителии бронхов по сравнению со здоровыми людьми [27, 29]. Количество зрелых CD83+ ДК было снижено в мокроте у пациентов со стабильной ХОБЛ по сравнению с никогда не курившими и курильщиками с нормальной функцией легких после отказа от курения [30]. Количество ДК было значительно снижено как в эпителии, так и в субэпителии у нынешних курильщиков с ХОБЛ по сравнению с бывшими курильщиками с ХОБЛ и здоровым контролем [29]. Кроме того, у пациентов со стабильной ХОБЛ средней/тяжелой степени было значительно меньше зрелых CD83+ ДК и повышенное соотношение CD207/CD83 ДК в слизистой оболочке бронхов по сравнению с некурящими субъектами [31]. При попадании в легкие антигены сигаретного дыма, бактериальные или вирусные агенты могут вызывать адаптивные иммунные реакции, которые могут также активироваться продуктами распада внеклеточного матрикса и, возможно, аутоантигенами легочной ткани. В адаптивном иммунном ответе участвуют цитотоксические CD8+ клетки, Th-1- и Th17-CD4+ клетки [32] и В-клетки с продукцией антител [33]. Активация CD8+ Т-клеток приводит к высвобождению протеолитических ферментов, таких как перфорин и гранзимы, которые вызывают гибель структурных клеток путем апоптоза или некроза [32, 33]. У больных стабильной ХОБЛ легкой/умеренной степени тяжести обнаруживаются высокие уровни CD8+ Т-лимфоцитов в крови и тканях нижних дыхательных путей, а также повышение их количества в мокроте и БАЛ. Статус курения, история курения, степень обструкции дыхательных путей и эмфизема легких связаны с увеличением количества клеток CD8+ и/или соотношением CD8+/CD4+ [34]. Т-лимфоциты, в основном CD8+ клетки, преобладают в слизистой оболочке бронхов у стабильных больных ХОБЛ [34]. Количество легочных CD8+ Т-клеток существенно увеличивается при более выраженных степенях ограничения воздушного потока и эмфиземы [35]. Однако при сравнении пациентов с ХОБЛ легкой/средней степени тяжести с курильщиками из контрольной группы с нормальной функцией легких, сопоставимыми по возрасту и привычке к курению, различий в количестве клеток CD3+ и CD8+ в подслизистой оболочке не обнаружено [36]. Курильщи-

ки с нормальной функцией легких также показали, хотя и в меньшей степени, повышенное количество клеток CD3+ и CD8+ по сравнению с контрольной группой некурящих [36]. Эти данные позволяют предположить, что увеличение количества Т-лимфоцитов может быть следствием курения. Количество активированных клеток CD4+, CD8+, экспрессирующих NF-κB, STAT-4, интерферон-гамма (IFN-γ) и перфорин, также было увеличено [34]. Количество легочных CD8+ Т-клеток существенно увеличивается при более высоких стадиях ограничения воздушного потока и эмфиземы [35]. Функциональная роль CD3+ (и их подмножеств CD4+ и CD8+) Т-лимфоцитов в иммунопатогенезе ХОБЛ практически неизвестна и является областью активных исследований. Доля натуральных киллеров (НК) и НКТ-подобных клеток была увеличена в БАЛ при ХОБЛ, что связано с повышенной цитотоксичностью НК, повышенной экспрессией гранзима В и снижением экспрессии ингибиторного рецептора CD94 обоими типами клеток [37]. Клетки Th1 секретируют больше IFN-γ, в то время как клетки Th-17 регулируют воспаление тканей, продуцируя IL-17A и IL-17F, которые участвуют в модуляции нейтрофилов и макрофагов, регуляции активации структурных клеток нижних дыхательных путей при ХОБЛ и может управлять аутоиммунными реакциями [38, 39]. Цитокины Th-17 побуждают эпителиальные клетки продуцировать противомикробные пептиды, хемокины и факторы роста гранулоцитов G-CSF и GM-CSF, способствуя накоплению нейтрофилов в месте повреждения. У больных ХОБЛ повышено количество IL-23 и IL-17 в бронхиальном эпителии. Экспрессия как IL-17A, так и IL-17F увеличивается при воздействии сигаретного дыма на эксплантаты легких как от пациентов, не страдающих ХОБЛ, так и от субъектов с ХОБЛ. Наконец, уровни IL-17A в мокроте повышены у пациентов со стабильной ХОБЛ по сравнению с контрольной группой [40]. В-клетки обнаруживаются в небольших количествах у больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести, и их число увеличивается по мере прогрессирования тяжести заболевания [33, 41]. В-лимфоциты инфильтрируют адвентиций [33] и соединительную ткань (но не эпителий или гладкие мышцы) [41] мелких дыхательных путей. В-клетки входят в состав лимфоидных фолликулов мелких дыхательных путей больных ХОБЛ, которые также содержат CD21+ и CD35+ фолликулярные дендритные клетки [42], CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты [33, 43]. На В-лимфоцитах в основном представлены IgM и маркер В-лимфоцитов памяти CD27+ [42]. Олигоклональность В-лимфоцитов позволяет предположить, что они участвуют в местных антиген-специфических иммунных реакциях [43]. Обнаружение В-клеточных лимфоидных фолликулов при прогрессирующей ХОБЛ и аутоантител, направленных против окисленных белков внеклеточного матрикса или эндотелиальных клеток в сыроворотке пациентов с ХОБЛ, свидетельствует об аутоиммунном процессе [44, 45].

В последние годы все больше появляется данных, под-

тверждающих важную роль муцинов MUC5AC и MUC5B во врожденной и адаптивной защите нижних дыхательных путей больных ХОБЛ [46]. Муцины защищают от эпителиальной адгезии и цитотоксичности вирусов, бактерий, грибов и гельминтов [47]. Врожденная иммунная функция муцинов также включает прямое взаимодействие с дендритными клетками и муцин-секретирующими клетками, которые воспринимают сигналы угрозы окружающей среды клеточной поверхностью [46].

Выявлено повышение концентрации MUC5AC и MUC5B в дыхательных путях во время спонтанных и экспериментально индуцированных обострений ХОБЛ [48]. Экспрессия MUC5AC ассоциировалась с вирусной нагрузкой, воспалением, тяжестью симптомов, снижением функции легких и вторичными бактериальными инфекциями. Скоординированная вирусная индукция экспрессии MUC5AC и MUC5B предполагает, что механизмы, отличные от Th2, запускают гиперсекрецию муцина во время обострений. Singanayagam A и коллеги [48] выявили провоспалительную активность MUC5AC во время вирусной инфекции и предположили, что ингибирование MUC5AC может быть эффективно при лечении обострений ХОБЛ.

Таким образом, в патогенезе ХОБЛ участвуют различные клетки, медиаторы, белки системы врожденного и адаптивного иммунитета. Их активация может приводить к развитию местного и системного воспаления, связанного с клиническими фенотипами заболевания.

Большую роль в эффективности лечения воспалительных заболеваний играет распознавание фенотипов пациентов с оптимальным ответом на специфическую терапию. Важное значение имеет разработка биомаркеров, которые идентифицируют терапевтические фенотипы [6]. В настоящее время наблюдается повышенный интерес научного сообщества к оценке воспалительного процесса при воспалительных заболеваниях дыхательных путей с помощью медиаторов, измеряемых неинвазивными методами. Определение некоторых биологических маркеров уже внедрено в клиническую практику. Будущая терапия ХОБЛ, возможно, будет основана на открытии новых клинически применимых биомаркеров, вовлеченных в формирование специфических фенотипов болезни. Последующее изучение эффектов терапевтических вмешательств, нацеленных на эти биомаркеры, может привести к разработке таргетной терапии, основанной на фенотипе [49].

Иммунomodулирующая терапия ХОБЛ

Международные рекомендации по лечению ХОБЛ включают бронходилататоры, противовоспалительные и противоинфекционные лекарственные средства. Лечение ХОБЛ в настоящее время направлено на уменьшение симптомов, однако ни один из применяемых препаратов не способен восстанавливать структурные изменения бронхов и необратимую обструкцию воздушного потока. Поскольку глюкокортикостероиды недостаточно эффективны при лечении ХОБЛ, имеется высокая потребность в терапии, воздействующей на местный и

системный воспалительные процессы [50]. Исследования, проводимые в этом направлении, сосредоточены на обнаружении новых мишеней, способных ингибировать рекрутирование или активацию воспалительных клеток, участвующих в патогенезе ХОБЛ, и разработке лекарств, способных блокировать медиаторы воспаления, высвобождаемые этими клетками [51]. Ниже перечислены некоторые из наиболее перспективных на сегодняшний день лекарственных препаратов, действие которых направлено на подавление персистирующего воспаления у больных ХОБЛ.

Солитромицин (СЕМ-101)

Хроническая бактериальная колонизация дыхательных путей связана с тяжестью и прогрессированием ХОБЛ [52]. Применение антибиотиков может снизить бактериальную нагрузку в дыхательных путях.

Солитромицин представляет собой новое производное азитромицина, обладающее противомикробной активностью и противовоспалительными свойствами. Он способен восстанавливать чувствительность к кортикостероидам путем ингибирования передачи сигналов PI3K (Phosphatidylinositol-3-kinase) при окислительном стрессе [53]. Предварительные результаты исследования новых макролидов показали, что они имеют большие перспективы для лечения ХОБЛ в будущем в связи с наличием противовоспалительного и иммуномодулирующего действия без повышения риска устойчивости к противомикробным препаратам [54].

Рофлумиласт

Фосфодиэстераза-4 (ФДЭ4) - наиболее распространенный представитель семейства ФДЭ, экспрессируемый в Т-клетках, эозинофилах, нейтрофилах, моноцитах и макрофагах. Ее подавление может оказывать ингибирующее действие на воспалительные и иммунные клетки [55]. Рофлумиласт - ингибитор ФДЭ, рекомендуемый для поддерживающей терапии тяжелой ХОБЛ. Его действие заключается в уменьшении гиперреактивности дыхательных путей за счет снижения продукции и высвобождения TNF- $\alpha$ , а также, возможно, замедлении разрушения тканей за счет ингибирования специфических матриксных металлопротеиназ [55]. Известно о его способности ингибировать хроническое воспаление легких при ХОБЛ [56]. Ретроспективный анализ, проведенный Rennard et al., показал, что рофлумиласт значительно снижает частоту обострений в подгруппе больных ХОБЛ, клинические характеристики которых включали хронический бронхит с/без одновременного применения ИГКС [57]. Рофлумиласт улучшает функцию легких, снижает частоту обострений и потребность в противовоспалительных/противоинфекционных препаратах, а также улучшает качество жизни больных [58].

Бенрализумаб и меполизумаб

Как уже было упомянуто выше, подгруппа пациентов с ХОБЛ, у которых наблюдается эозинофилия мокроты и/или крови, может реагировать на кортикостероиды и, возможно, на блокаторы цитокинов, продуцируемых Th2-клетками [54]. Цитокины Th2, включая IL-5,

IL-4 и IL-13, могут вызывать эозинофильное воспаление при этом эндотипе ХОБЛ. Существует связь между уровнями IL-5 и количеством эозинофилов в мокроте больных ХОБЛ [59].

Меполизумаб (антитело, блокирующее IL-5) и бенрализумаб (антитело против альфа-рецептора IL-5 - IL-5R $\alpha$ ) снижают частоту умеренных и тяжелых обострений в тщательно отобранной популяции пациентов с ХОБЛ и более высокими уровнями эозинофилов в крови [50]. Исследования показали, что применение бенрализумаба больными ХОБЛ с числом эозинофилов в сыворотке крови  $\geq 300$  клеток/мкл приводило к улучшению функции легких (объем форсированного выдоха за первую секунду - ОФВ1) и снижению частоты обострений [60].

#### Дупилумаб

IL-4 и IL-13 представляют собой цитокины, которые способствуют рекрутированию эозинофилов, продукции IgE, гиперсекреции слизи, фиброзу и ремоделированию дыхательных путей [61]. Они передают сигналы через общий рецептор, IL-4R $\alpha$ , экспрессируемый эпителиальными клетками дыхательных путей [62]. IL-4 и IL-13 могут вызывать эозинофильное воспаление за счет продукции эпителиальными клетками дыхательных путей хемоаттрактантов, таких как CC-хемокиновый лиганд [61]. Исследование, в котором больные ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести с T2-воспалением и количеством эозинофилов в крови  $\geq 300$  клеток/мкл, получали дупилумаб, добавленный к стандартной ингаляционной терапии, показало, что этот биологический препарат, содержащий моноклональные антитела к IL4R $\alpha$  и ингибирующий передачу сигналов IL-4 и IL-13, снижает частоту обострений на 30% по сравнению с плацебо [63]. Кроме того, его прием вызывал увеличение ОФВ1 через 12 недель с сохранением эффекта в течение 52 недель.

#### Данириксин

IL-8 один из цитокинов, участвующих в организации нейтрофильного воспаления у больных ХОБЛ [61], кроме того, циркулирующий IL-8 отрицательно связан с функцией легких [64]. Исследования показали, что IL-8 имеет более высокую исходную экспрессию в бронхиальном эпителии больных ХОБЛ, что приводит к гиперсекреции слизи за счет индукции генов муцинов MUC5AC и MUC5B [65]. Ингибиторы хемокинового рецептора IL-8, CXCR2, участвующие в рекрутировании нейтрофилов, уменьшали инфильтрацию нейтрофилами и повреждение тканей в дыхательных путях в доклинических моделях острого нейтрофильного воспаления легких, вызванного сигаретным дымом [66]. В настоящее время проводятся клинические исследования применения данириксина, селективного антагониста CXCR2, при ХОБЛ [67]. Данириксин уменьшает симптомы заболевания, но его длительное введение повышает частоту обострений ХОБЛ и пневмонии [67].

#### Альфа-1-антитрипсин (A1AT)

Дефицит альфа-1-антитрипсина (A1AT) является значимым фактором риска развития и прогрессирования

ХОБЛ [68]. Это генетически обусловленное состояние, характеризующееся неадекватно низким уровнем A1AT, который ингибирует эластазу нейтрофилов - одну из основных наиболее разрушительных протеаз, высвобождаемых из нейтрофилов, которая может атаковать эластин легких и другие структурные компоненты альвеолярной стенки, что приводит к повреждению легких и разрушению паренхимы [69]. Дефицит A1AT рассматривается как отдельный эндотип ХОБЛ, который устанавливается при определении уровня A1AT в сыворотке крови, фенотипировании белка A1AT и генотипировании A1AT. Было показано, что внутривенное введение препарата приводит к модификации заболевания в виде замедления снижения ОФВ1 и развития эмфиземы [70]. Ингаляционный путь введения ААТ имеет определенные преимущества, так как при таком введении препарат может воздействовать непосредственно на орган-мишень. Ингаляционный ААТ, вводимый в течение 50 недель, значительно снижал количество обострений с тенденцией к повышению ОФВ1 [71].

#### Заключение

Хроническое прогрессирующее воспаление дыхательных путей и легочной ткани играет важную роль в патогенезе ХОБЛ, при этом обострения ХОБЛ часто вызываются бактериальными или вирусными инфекциями, которые усиливают воспалительную реакцию. Исследования показали, что в основе иммунопатогенеза ХОБЛ лежат воспалительные иммунные реакции на длительное курение сигарет. Последние молекулярные и цитологические исследования образцов, полученных из дыхательных путей и легочной ткани, позволили по-новому взглянуть на потенциальную роль различных клеток, врожденных и приобретенных иммунных реакций, их про/противовоспалительных медиаторов и внутриклеточных сигнальных путей в патогенезе заболевания. Иммунопатогенез ХОБЛ во многом обусловлен сложным взаимодействием между макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками и лимфоцитами, которое лежит в основе хронического воспаления и ремоделирования дыхательных путей.

Текущая терапия ХОБЛ практически не влияет на прогрессирование заболевания и смертность. Возможно, это связано с тем, что ХОБЛ является гетерогенным заболеванием, которое представлено различными фенотипами, имеющими разные клеточные и молекулярные патогенетические основы. Кроме того, у значительной части пациентов с ХОБЛ наблюдается устойчивость к глюкокортикостероидам - препаратам с наиболее выраженным противовоспалительным действием. В связи с этим, существует необходимость в создании новых противовоспалительных лекарственных средств, способных модулировать иммунный воспалительный ответ больных ХОБЛ и существенно замедлить прогрессирование заболевания. Более глубокое понимание иммунопатогенеза ХОБЛ может обеспечить основу для рациональной разработки лекарственных препаратов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Adeloye D., Song P., Zhu Y., Campbell H., Sheikh A., Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022; 10: 1-12. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.
- 2 Pando-Sandoval A., Ruano-Ravina A., Candal-Pedreira C., Rodríguez-García C., Represas-Represas, C. Golpe R., Fernández-Villar A., Pérez-Ríos M. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: A systematic review. *Clinical Respiratory Journal.* 2022; 16(4): 261-275. doi: 10.1111/crj.13479.
- 3 Авдеев С.Н. Стратегии профилактики хронической обструктивной болезни легких. *Доктор.ру.* 2017; 10: 40-48.
- 4 Agustí A., Melén E., DeMeo D.L., Breyer-Kohansal R., Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med.* 2022; 10(5): 512-524. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00555-5.
- 5 McCartney D.L., Stevenson A.J., Hillary R.F. et al. Epigenetic signatures of starting and stopping smoking. *EBioMedicine.* 2018; 37: 214-220. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.10.051.
- 6 Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(1):16-27. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
- 7 Rovina N., Koutsoukou A., Koulouris N.G. Inflammation and immune response in COPD: where do we stand? *Mediators Inflamm.* 2013; 2013:413735. doi: 10.1155/2013/413735.
- 8 Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *The European Respiratory Journal.* 2003; 22(4):672-688. doi: 10.1183/09031936.03.00040703.
- 9 David B., Bafadhel M., Koenderman L., De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax.* 2021;76(2):188-195. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215167
- 10 Burgoyne R.A., Fisher A.J., Borthwick L.A. The role of epithelial damage in the pulmonary immune response. *Cells.* 2021; 10(10):2763. doi:10.3390/cells10102763
- 11 Birrell M.A., Eltom S. The role of the NLRP3 Inflammasome in the pathogenesis of airway disease. *Pharmacology and Therapeutics.* 2011; 130(3):364-370. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.007.
- 12 Zhang J., Xu Q., Sun W., Zhou X., Fu D., Mao L. New Insights into the Role of NLRP3 Inflammasome in Pathogenesis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J. Inflamm. Res.* 2021; 14:4155-4168. doi: 10.2147/JIR.S324323.
- 13 Opitz B., van Laak V., Eitel J., Suttorp N. Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2010;181(12):1294-1309. doi: 10.1164/rccm.200909-1427SO.
- 14 Caramori G., Casolari P., Barczyk A., Durham A.L., Di Stefano A., Adcock I. COPD immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2016; 38(4):497-515. doi: 10.1007/s00281-016-0561-5.
- 15 Di Stefano A., Caramori G., Barczyk A., Vicari C., Brun P., Zanini A., Cappello F., Garofano E., Padovani A., Contoli M., Casolari P., Durham A.L., Chung K.F., Barnes P.J., Papi A., Adcock I., Balbi B. Innate immunity but not NLRP3 inflammasome activation correlates with severity of stable COPD. *Thorax.* 2014; 69:516-524. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203062
- 16 Shapiro S.D. The macrophage in chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1999; 160(5, part 2):S29-S32. [https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.supplement\\_1.9](https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.supplement_1.9)
- 17 di Stefano A., Capelli A., Lusuardi M., et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1998;158(4):1277-1285. doi: 10.1164/ajrccm.158.4.9802078.
- 18 Kotlyarov S. Involvement of the Innate Immune System in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Mol Sci.* 2022; 17;23(2):985. doi: 10.3390/ijms23020985.
- 19 Uribe-Querol E., Rosales C. Phagocytosis: Our Current Understanding of a Universal Biological Process. *Front. Immunol.* 2020; 11 doi: 10.3389/fimmu.2020.01066.
- 20 Hodge S., Hodge G., Ahern J., Jersmann H., Holmes M., Reynolds P.N. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability: Implications in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2007; 37:748-755. doi: 10.1165/rcmb.2007-0025OC.
- 21 Kapellos T.S., Bassler K., Aschenbrenner A.C., Fujii W., Schultze J.L. Dysregulated Functions of Lung Macrophage Populations in COPD. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018:2349045. doi: 10.1155/2018/2349045.
- 22 Wang N., Liang H., Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance. *Front. Immunol.* 2014; 5:614. doi: 10.3389/fimmu.2014.00614.
- 23 Russell REK, Thorley A., Culpitt S.V., et al. Alveolar macrophage-mediated elastolysis: roles of matrix metalloproteinases, cysteine, and serine proteases. *The American Journal of Physiology—Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2002; 283(4):L867-L873. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00020.2002>
- 24 Retamales I., Elliott W.M., Meshi B., Coxson H.O., Pare P.D., Scirba F.C., Rogers R.M., Hayashi S., Hogg J.C. Amplification of Inflammation in emphysema and Its Association with Latent Adenoviral Infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164:469-473. doi: 10.1164/ajrccm.164.3.2007149.
- 25 Jasper A.E., McIver W.J., Sapey E., Walton G.M. Understanding the role of neutrophils in chronic inflammatory airway disease. *F1000Research.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-557. doi: 10.12688/f1000research.18411.1.
- 26 Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2003;22:672-688. doi: 10.1183/09031936.03.00040703.
- 27 Shaykhiev R., Crystal R.G. Innate immunity and chronic obstructive pulmonary disease: A mini-review. *Gerontology.* 2013; 59:481-489. doi: 10.1159/000354173.
- 28 Freeman C.M., Curtis J.L. Lung Dendritic Cells: Shaping Immune Responses throughout Chronic Obstructive Pulmonary Disease Progression. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2017;56:152-159. doi: 10.1165/rcmb.2016-0272TR.
- 29 Rogers A.V., Adelroth E., Hattotuwa K., Dewar A., Jeffery P.K. Bronchial mucosal dendritic cells in smokers and ex-smokers with COPD: An electron microscopic study. *Thorax.* 2008;63:108-114. doi: 10.1136/thx.2007.078253.
- 30 Tsoumakidou M., Bouloukaki I., Koutala H., Kouvidi K., Mitrouka I., Zakyntinos S., Tzanakis N., Jeffery P.K., Siafakas N.M. Decreased sputum mature dendritic cells in healthy smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;150:389-397. <https://doi.org/10.1159/000226240>
- 31 Zanini A., Spanevello A., Baraldo S., Majori M., Della Patrona S., Gumiero F., Aiello M., Olivieri D., Saetta M., Chetta A. Decreased maturation of dendritic cells in the central airways of COPD patients is associated with VEGF, TGF- $\beta$  and vascularity. *Respiration.* 2014;87:234-242.
- 32 Cosio M.G., Saetta M., Agustí A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine.* 2009;360(23):2396-2454. DOI: 10.1056/NEJMra0804752
- 33 Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S., et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine.* 2004;350(26):2645-2653. DOI: 10.1056/NEJMoa032158
- 34 Hogg J.C., Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:435-459. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145.
- 35 Saetta M., di Stefano A., Turato G., et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1998;157(3):822-826. DOI: 10.1164/ajrccm.157.3.9709027
- 36 Di Stefano A., Caramori G., Oates T., Capelli A., Lusuardi M., Gnemmi I., Ioli F., Chung K.F., Donner C.F., Barnes P.J., Adcock I.M. Increased expression of nuclear factor-kappaB in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. *Eur Respir J.* 2002;20:556-563. doi: 10.1183/09031936.02.00272002.
- 37 Hodge G., Holmes M., Jersmann H., et al. The drug efflux pump Pgp1 in pro-inflammatory lymphocytes is a target for novel treatment strategies in COPD. *Respiratory Research.* 2013;14(article 63). doi: 10.1186/1465-9921-14-63



- 38 Halwani R., Al-Muhsen S., Hamid Q. T helper 17 cells in airway diseases: from laboratory bench to bedside. *Chest*. 2013;143:494–501. doi: 10.1378/chest.12-0598.
- 39 Miossec P., Korn T., Kuchroo V.K. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(9):848–898. doi: 10.1056/NEJMr0707449.
- 40 Maneechotesuwan K., Kasetsinsombat K., Wongkajornsilp A., Barnes P.J. Decreased indoleamine 2,3-dioxygenase activity and IL-10/IL-17A ratio in patients with COPD. *Thorax*. 2013;68:330–337. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202127.
- 41 Olloluequi J., Ferrer J., Montes J.F., Rodríguez E., Montero M.A., García-Valero J. Differential lymphocyte infiltration in small airways and lung parenchyma in COPD patients. *Respir Med*. 2010;104:1310–1318. doi: 10.1016/j.rmed.2010.03.002.
- 42 Brusselle G.G., Demoor T., Bracke K.R., Brandsma C.A., Timens W. Lymphoid follicles in (very) severe COPD: beneficial or harmful? *Eur Respir J*. 2009;34:219–230. doi: 10.1183/09031936.00150208.
- 43 van der Strate B.W., Postma D.S., Brandsma C.A., Melgert B.N., Luinge M.A., Geerlings M., Hylkema M.N., van den Berg A., Timens W., Kerstjens H.A. Cigarette smoke-induced emphysema: a role for the B cell? *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:751–758. doi: 10.1164/rccm.200504-594OC.
- 44 Nunez B., Sauleda J., Anto J.M., et al. Anti-tissue antibodies are related to lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;183(8):1025–1031. doi: 10.1164/rccm.201001-0029OC.
- 45 Kirkham P.A., Caramori G., Casolari P., Papi A.A., Edwards M., Shami B., Triantaphyllopoulos K., Hussain F., Pinart M., Khan Y., Heinemann L., Stevens L., Yeardon M., Barnes P.J., Chung K.F., Adcock I.M. Oxidative stress-induced antibodies to carbonyl-modified protein correlate with severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:796–802. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201010-1605OC>
- 46 Lo Bello F., Ieni A., Hansbro Ph.M., Ruggeri P., Di Stefano A., Nucera F., Coppolino I., Monaco F., Tuccari G., Adcock I. M. & Caramori G. Role of the mucins in pathogenesis of COPD: implications for therapy, *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020;14(5):465-483, DOI: 10.1080/17476348.2020.1739525
- 47 Jin C., Kenny D.T., Skoog E.C., et al. Structural Diversity of Human Gastric Mucin Glycans. *Mol Cell Proteomics*. 2017;16(5):743-758. doi: 10.1074/mcp.M116.067983.
- 48 Singanayagam A., Footitt J., Marczynski M., Radicioni G., Cross M.T., Finney L.J., Trujillo-Torralbo M.B., Calderazzo M., Zhu J., Aniscenko J., Clarke T.B., Molyneaux P.L., Bartlett N.W., Moffatt M.F., Cookson W.O., Wedzicha J., Evans C.M., Boucher R.C., Kesimer M., Lieleg O., Mallia P., Johnston S.L. Airway mucins promote immunopathology in virus-exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2022; 15;132(8):e120901. doi: 10.1172/JCI120901.
- 49 Angelis N., Porpodis K., Zarogoulidis P., Spyrtos D., Kioumis I., Papaiwannou A., Pitsiou G., Tsakiridis K., Mpakas A., Arikas S., Tsiouda T., Katsikogiannis N., Kouglioumtzi I., Machairiotis N., Argyriou M., Kessisis G., Zarogoulidis K. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis*. 2014; Suppl 1:S167-72. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.07.
- 50 Cazzola M., Hanania N.A., Page C.P., Matera M.G. Novel Anti-Inflammatory Approaches to COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:1333-1352 <https://doi.org/10.2147/COPD.S419056>
- 51 Matera M.G., Cazzola M., Page C. Prospects for COPD treatment. *Curr Opin Pharmacol*. 2021;56:74–84. doi:10.1016/j.coph.2020.11.003
- 52 Singh R., Mackay A. J., Patel A. R., et al Inflammatory thresholds and the species-specific effects of colonising bacteria in stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respiratory Research*. 2014; 15(1):1—10. doi: 10.1186/s12931-014-0114-1.
- 53 Kobayashi Y., Wada H., Rossios C., Takagi D., Charron C., Barnes P.J., et al A novel macrolide/fluoroketolide, solithromycin (CEM-101), reverses corticosteroid insensitivity via phosphoinositide 3-kinase pathway inhibition. *Br J Pharmacol*. 2013; 169(5):1024–34. <https://doi.org/10.1111/bph.12187>[PubMed]0007-1188
- 54 van Eeden S. F.; Hogg J. C. Immune-Modulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Current Concepts and Future Strategies. *Respiration*. 2020; 99 (7): 550–565. <https://doi.org/10.1159/000502261>
- 55 Candela M., Costorella R., Stassaldi A. et al. Treatment of COPD: the simplicity is a resolved complexity. *Multidiscip Respir Med*. 2019; 14(18). <https://doi.org/10.1186/s40248-019-0181-8>
- 56 Matera M.G., Page C.P., Cazzola M. Novel bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2011; 32(8):495–506. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.04.003>
- 57 Rennard S.I., Calverley P.M.A., Goehring U.M., Bredenbröker D., Martinez F.J. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast - the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res*. 2011;12:18. doi: 10.1186/1465-9921-12-18.
- 58 Balazs Antus. Pharmacotherapy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Review. *International Scholarly Research Notices*. 2013. Article ID 582807 | <https://doi.org/10.1155/2013/582807>
- 59 Eltboli O., Mistry V., Barker B., Brightling C.E. Relationship between blood and bronchial submucosal eosinophilia and reticular basement membrane thickening in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2015;20(4):667–670. doi:10.1111/resp.12475
- 60 Brightling C.E., Bleeker E.R., Panettieri R.A. Jr, Bafadhel M, She D., Ward C.K., et al Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):891–901. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70187-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70187-0)
- 61 Lange P., Ahmed E., Lahmar Z.M., Martinez F.J., Bourdin A. Natural history, and mechanisms of COPD. *Respirology*. 2021;26(4):298–321. doi:10.1111/resp.14007
- 62 Matera M.G., Calzetta L., Cazzola M., Ora J., Rogliani P. Biologic therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2023;23(2):163–173. doi:10.1080/14712598.2022.2160238
- 63 Bhatt S.P., Rabe K.F., Hanania N.A., et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. *N Engl J Med*. 2023. doi:10.1056/NEJMoa2303951
- 64 Sun J., Liu T., Yan Y., et al. The role of Th1/Th2 cytokines played in regulation of specific CD4+ Th1 cell conversion and activation during inflammatory reaction of chronic obstructive pulmonary disease. *Scand J Immunol*. 2018;88(1):e12674. doi:10.1111/sji.12674
- 65 Bautista M.V., Chen Y., Ivanova V.S., Rahimi M.K., Watson A.M., Rose M.C. IL-8 regulates mucin gene expression at the posttranscriptional level in lung epithelial cells. *J Immunol*. 2009; 183(3):2159–66. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803022>
- 66 Thatcher T.H., McHugh N.A., Egan R.W., et al. Role of CXCR2 in cigarette smoke-induced lung inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;289(2):L322–L328. doi:10.1152/ajplung.00039.2005
- 67 Lazaar A.L., Miller B.E., Donald A.C., et al. CXCR2 antagonist for patients with chronic obstructive pulmonary disease with chronic mucus hypersecretion: a phase 2b trial. *Respir Res*. 2020;21(1):149. doi:10.1186/s12931-020-01401-4
- 68 Wells A.D., Woods A., Hilleman D.E., Malesker M.A. Alpha-1 Antitrypsin Replacement in Patients With COPD. 2019;44(7):412-415. PMID: 31258312
- 69 Kalfopoulos M., Wetmore K., ElMallah M.K. Pathophysiology of alpha-1 antitrypsin lung disease. *Methods Mol Biol*. 2017;1639:9–19. doi: 10.1007/978-1-4939-7163-3\_2.
- 70 Gotztsche P.C., Johansen H.K. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(9):CD007851. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007851.pub3>[PubMed]1469-493X
- 71 Stolk J., Tov N., Chapman K.R., et al. Efficacy and safety of inhaled α1-antitrypsin in patients with severe α1-antitrypsin deficiency and frequent exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2019;54(5):1900673. doi:10.1183/13993003.00673-2019

REFERENCES

- 1 Adeloye D., Song P., Zhu Y., Campbell H., Sheikh A., Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022; 10: 1-12. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.
- 2 Pando-Sandoval A., Ruano-Ravina A., Candal-Pedreira C., Rodríguez-García C., Represas-Represas, C. Golpe R., Fernández-Villar A., Pérez-Ríos M. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: A systematic review. *Clinical Respiratory Journal*. 2022; 16(4): 261-275. doi: 10.1111/

- crj.13479.
- 3 Avdeev S.N. Strategii profilaktiki hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih. Doktor.ru. 2017; 10: 40-48.
- 4 Agustí A., Melén E., DeMeo D.L., Breyer-Kohansal R., Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med.* 2022; 10(5): 512-524. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00555-5.
- 5 McCartney D.L., Stevenson A.J., Hillary R.F. et al. Epigenetic signatures of starting and stopping smoking. *EBioMedicine.* 2018; 37: 214-220. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.10.051.
- 6 Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(1):16-27. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
- 7 Rovina N., Koutsoukou A., Koulouris N.G. Inflammation and immune response in COPD: where do we stand? *Mediators Inflamm.* 2013; 2013:413735. doi: 10.1155/2013/413735.
- 8 Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *The European Respiratory Journal.* 2003; 22(4):672-688. doi: 10.1183/09031936.03.00040703.
- 9 David B., Bafadhel M., Koenderman L., De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax.* 2021;76(2):188-195. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215167
- 10 Burgoyne R.A., Fisher A.J., Borthwick L.A. The role of epithelial damage in the pulmonary immune response. *Cells.* 2021; 10(10):2763. doi:10.3390/cells10102763
- 11 Birrell M.A., Eltom S. The role of the NLRP3 Inflammasome in the pathogenesis of airway disease. *Pharmacology and Therapeutics.* 2011; 130(3):364-370. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.007.
- 12 Zhang J., Xu Q., Sun W., Zhou X., Fu D., Mao L. New Insights into the Role of NLRP3 Inflammasome in Pathogenesis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J. Inflamm. Res.* 2021; 14:4155-4168. doi: 10.2147/JIR.S324323.
- 13 Opitz B., van Laak V., Eitel J., Suttrop N. Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2010;181(12):1294-1309. doi: 10.1164/rccm.200909-1427SO.
- 14 Caramori G., Casolari P., Barczyk A., Durham A.L., Di Stefano A., Adcock I. COPD immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2016; 38(4):497-515. doi: 10.1007/s00281-016-0561-5.
- 15 Di Stefano A., Caramori G., Barczyk A., Vicari C., Brun P., Zanini A., Cappello F., Garofano E., Padovani A., Contoli M., Casolari P., Durham A.L., Chung K.F., Barnes P.J., Papi A., Adcock I., Balbi B. Innate immunity but not NLRP3 inflammasome activation correlates with severity of stable COPD. *Thorax.* 2014; 69:516-524. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203062
- 16 Shapiro S.D. The macrophage in chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1999; 160(5, part 2):S29-S32. [https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.supplement\\_1.9](https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.supplement_1.9)
- 17 di Stefano A., Capelli A., Lusuardi M., et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1998;158(4):1277-1285. doi: 10.1164/ajrccm.158.4.9802078.
- 18 Kotlyarov S. Involvement of the Innate Immune System in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Mol Sci.* 2022; 17;23(2):985. doi: 10.3390/ijms23020985.
- 19 Uribe-Querol E., Rosales C. Phagocytosis: Our Current Understanding of a Universal Biological Process. *Front. Immunol.* 2020; 11 doi: 10.3389/fimmu.2020.01066.
- 20 Hodge S., Hodge G., Ahern J., Jersmann H., Holmes M., Reynolds P.N. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability: Implications in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2007; 37:748-755. doi: 10.1165/rcmb.2007-0025OC.
- 21 Kapellos T.S., Bassler K., Aschenbrenner A.C., Fujii W., Schultze J.L. Dysregulated Functions of Lung Macrophage Populations in COPD. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018:2349045. doi: 10.1155/2018/2349045.
- 22 Wang N., Liang H., Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance. *Front. Immunol.* 2014; 5:614. doi: 10.3389/fimmu.2014.00614.
- 23 Russell REK, Thorley A., Culpitt S.V., et al. Alveolar macrophage-mediated elastolysis: roles of matrix metalloproteinases, cysteine, and serine proteases. *The American Journal of Physiology—Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2002; 283(4):L867-L873. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00020.2002>
- 24 Retamales I., Elliott W.M., Meshi B., Coxson H.O., Pare P.D., Sciruba F.C., Rogers R.M., Hayashi S., Hogg J.C. Amplification of Inflammation in emphysema and Its Association with Latent Adenoviral Infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164:469-473. doi: 10.1164/ajrccm.164.3.2007149.
- 25 Jasper A.E., McIver W.J., Sapey E., Walton G.M. Understanding the role of neutrophils in chronic inflammatory airway disease. *F1000Research.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-557. doi: 10.12688/f1000research.18411.1.
- 26 Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2003;22:672-688. doi: 10.1183/09031936.03.00040703.
- 27 Shaykhiev R., Crystal R.G. Innate immunity and chronic obstructive pulmonary disease: A mini-review. *Gerontology.* 2013; 59:481-489. doi: 10.1159/000354173.
- 28 Freeman C.M., Curtis J.L. Lung Dendritic Cells: Shaping Immune Responses throughout Chronic Obstructive Pulmonary Disease Progression. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2017;56:152-159. doi: 10.1165/rcmb.2016-0272TR.
- 29 Rogers A.V., Adelroth E., Hattotuwa K., Dewar A., Jeffery P.K. Bronchial mucosal dendritic cells in smokers and ex-smokers with COPD: An electron microscopic study. *Thorax.* 2008;63:108-114. doi: 10.1136/thx.2007.078253.
- 30 Tsoumakidou M., Bouloukaki I., Koutala H., Kouvidi K., Mitsrouka I., Zakynthinos S., Tzanakis N., Jeffery P.K., Siafakas N.M. Decreased sputum mature dendritic cells in healthy smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;150:389-397. <https://doi.org/10.1159/000226240>
- 31 Zanini A., Spanevello A., Baraldo S., Majori M., Della Patrona S., Gumiero F., Aiello M., Olivieri D., Saetta M., Chetta A. Decreased maturation of dendritic cells in the central airways of COPD patients is associated with VEGF, TGF- $\beta$  and vascularity. *Respiration.* 2014;87:234-242.
- 32 Cosio M.G., Saetta M., Agustí A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine.* 2009;360(23):2396-2454. DOI: 10.1056/NEJMra0804752
- 33 Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S., et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine.* 2004;350(26):2645-2653. DOI: 10.1056/NEJMoa032158
- 34 Hogg J.C., Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:435-459. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145.
- 35 Saetta M., di Stefano A., Turato G., et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1998;157(3):822-826. DOI: 10.1164/ajrccm.157.3.9709027
- 36 Di Stefano A., Caramori G., Oates T., Capelli A., Lusuardi M., Gnemmi I., Ioli F., Chung K.F., Donner C.F., Barnes P.J., Adcock I.M. Increased expression of nuclear factor-kappaB in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. *Eur Respir J.* 2002;20:556-563. doi: 10.1183/09031936.02.00272002.
- 37 Hodge G., Holmes M., Jersmann H., et al. The drug efflux pump Pgp1 in pro-inflammatory lymphocytes is a target for novel treatment strategies in COPD. *Respiratory Research.* 2013;14(article 63). doi: 10.1186/1465-9921-14-63
- 38 Halwani R., Al-Muhsen S., Hamid Q. T helper 17 cells in airway diseases: from laboratory bench to bedside. *Chest.* 2013;143:494-501. doi: 10.1378/chest.12-0598.
- 39 Miossec P., Korn T., Kuchroo V.K. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *The New England Journal of Medicine.* 2009;361(9):848-898. doi: 10.1056/NEJMra0707449.
- 40 Maneechotesuwan K., Kasetsinsombat K., Wongkajornsilp A., Barnes P.J. Decreased indoleamine 2,3-dioxygenase activity and IL-10/IL-17A ratio in patients

- with COPD. *Thorax*. 2013;68:330–337. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202127.
- 41 Olloquequi J., Ferrer J., Montes J.F., Rodríguez E., Montero M.A., García-Valero J. Differential lymphocyte infiltration in small airways and lung parenchyma in COPD patients. *Respir Med*. 2010;104:1310–1318. doi: 10.1016/j.rmed.2010.03.002.
- 42 Brusselle G.G., Demoor T., Bracke K.R., Brandsma C.A., Timens W. Lymphoid follicles in (very) severe COPD: beneficial or harmful? *Eur Respir J*. 2009;34:219–230. doi: 10.1183/09031936.00150208.
- 43 van der Strate B.W., Postma D.S., Brandsma C.A., Melgert B.N., Luinge M.A., Geerlings M., Hylkema M.N., van den Berg A., Timens W., Kerstjens H.A. Cigarette smoke-induced emphysema: a role for the B cell? *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:751–758. doi: 10.1164/rccm.200504-594OC.
- 44 Nunez B., Sauleda J., Anto J.M., et al. Anti-tissue antibodies are related to lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;183(8):1025–1031. doi: 10.1164/rccm.201001-0029OC.
- 45 Kirkham P.A., Caramori G., Casolari P., Papi A.A., Edwards M., Shamji B., Triantaphyllopoulos K., Hussain F., Pinart M., Khan Y., Heinemann L., Stevens L., Yeadon M., Barnes P.J., Chung K.F., Adcock I.M. Oxidative stress-induced antibodies to carbonyl-modified protein correlate with severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:796–802. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201010-1605OC>
- 46 Lo Bello F., Ieni A., Hansbro Ph.M., Ruggeri P., Di Stefano A., Nucera F., Coppolino I., Monaco F., Tuccari G., Adcock I. M. & Caramori G. Role of the mucins in pathogenesis of COPD: implications for therapy, *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020;14(5):465-483, DOI: 10.1080/17476348.2020.1739525
- 47 Jin C., Kenny D.T., Skoog E.C., et al. Structural Diversity of Human Gastric Mucin Glycans. *Mol Cell Proteomics*. 2017;16(5):743-758. doi: 10.1074/mcp.M116.067983.
- 48 Singanayagam A., Footitt J., Marczyński M., Radicioni G., Cross M.T., Finney L.J., Trujillo-Torralbo M.B., Calderazzo M., Zhu J., Anisenco J., Clarke T.B., Molyneux P.L., Bartlett N.W., Moffatt M.F., Cookson W.O., Wedzicha J., Evans C.M., Boucher R.C., Kesimer M., Lielege O., Mallia P., Johnston S.L. Airway mucins promote immunopathology in virus-exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2022; 15;132(8):e120901. doi: 10.1172/JCI120901.
- 49 Angelis N., Porpodis K., Zarogoulidis P., Spyrtos D., Kioumis I., Papiwannou A., Pitsiou G., Tsakiridis K., Mpakas A., Arikas S., Tsiouda T., Katsikogiannis N., Kougioumtzi I., Machairiotis N., Argyriou M., Kessisis G., Zarogoulidis K. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis*. 2014; Suppl 1:S167-72. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.07.
- 50 Cazzola M., Hanania N.A., Page C.P., Matera M.G. Novel Anti-Inflammatory Approaches to COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:1333-1352 <https://doi.org/10.2147/COPD.S419056>
- 51 Matera M.G., Cazzola M., Page C. Prospects for COPD treatment. *Curr Opin Pharmacol*. 2021;56:74–84. doi:10.1016/j.coph.2020.11.003
- 52 Singh R., Mackay A. J., Patel A. R., et al Inflammatory thresholds and the species-specific effects of colonising bacteria in stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respiratory Research*. 2014; 15(1):1–10. doi: 10.1186/s12931-014-0114-1.
- 53 Kobayashi Y., Wada H., Rossios C., Takagi D., Charron C., Barnes P.J., et al A novel macrolide/fluoroketolide, solithromycin (CEM-101), reverses corticosteroid insensitivity via phosphoinositide 3-kinase pathway inhibition. *Br J Pharmacol*. 2013; 169(5):1024–34. <https://doi.org/10.1111/bph.12187>[PubMed]0007-1188
- 54 van Eeden S. F.; Hogg J. C. Immune-Modulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Current Concepts and Future Strategies. *Respiration*. 2020; 99 (7): 550–565. <https://doi.org/10.1159/000502261>
- 55 Candela M., Costorella R., Stassaldi A. et al. Treatment of COPD: the simplicity is a resolved complexity. *Multidiscip Respir Med*. 2019; 14(18). <https://doi.org/10.1186/s40248-019-0181-8>
- 56 Matera M.G., Page C.P., Cazzola M. Novel bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2011; 32(8):495–506. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.04.003>
- 57 Rennard S.I., Calverley P.M.A., Goehring U.M., Bredenbröker D., Martinez F.J. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast - the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res*. 2011;12:18. doi: 10.1186/1465-9921-12-18.
- 58 Balazs Antus. Pharmacotherapy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Review. *International Scholarly Research Notices*. 2013. Article ID 582807 | <https://doi.org/10.1155/2013/582807>
- 59 Eltboli O., Mistry V., Barker B., Brightling C.E. Relationship between blood and bronchial submucosal eosinophilia and reticular basement membrane thickening in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2015;20(4):667–670. doi:10.1111/resp.12475
- 60 Brightling C.E., Bleeker E.R., Panettieri R.A. Jr, Bafadhel M, She D., Ward C.K., et al Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):891–901. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70187-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70187-0)
- 61 Lange P., Ahmed E., Lahmar Z.M., Martinez F.J., Bourdin A. Natural history, and mechanisms of COPD. *Respirology*. 2021;26(4):298–321. doi:10.1111/resp.14007
- 62 Matera M.G., Calzetta L., Cazzola M., Ora J., Rogliani P. Biologic therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2023;23(2):163–173. doi:10.1080/14712598.2022.2160238
- 63 Bhatt S.P., Rabe K.F., Hanania N.A., et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. *N Engl J Med*. 2023. doi:10.1056/NEJMoa2303951
- 64 Sun J., Liu T., Yan Y., et al. The role of Th1/Th2 cytokines played in regulation of specific CD4+ Th1 cell conversion and activation during inflammatory reaction of chronic obstructive pulmonary disease. *Scand J Immunol*. 2018;88(1):e12674. doi:10.1111/sji.12674
- 65 Bautista M.V., Chen Y., Ivanova V.S., Rahimi M.K., Watson A.M., Rose M.C. IL-8 regulates mucin gene expression at the posttranscriptional level in lung epithelial cells. *J Immunol*. 2009; 183(3):2159–66. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803022>
- 66 Thatcher T.H., McHugh N.A., Egan R.W., et al. Role of CXCR2 in cigarette smoke-induced lung inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;289(2):L322–L328. doi:10.1152/ajplung.00039.2005
- 67 Lazaar A.L., Miller B.E., Donald A.C., et al. CXCR2 antagonist for patients with chronic obstructive pulmonary disease with chronic mucus hypersecretion: a phase 2b trial. *Respir Res*. 2020;21(1):149. doi:10.1186/s12931-020-01401-4
- 68 Wells A.D., Woods A., Hilleman D.E., Malesker M.A. Alpha-1 Antitrypsin Replacement in Patients With COPD. 2019;44(7):412-415. PMID: 31258312
- 69 Kalfopoulos M., Wetmore K., ElMallah M.K. Pathophysiology of alpha-1 antitrypsin lung disease. *Methods Mol Biol*. 2017;1639:9–19. doi: 10.1007/978-1-4939-7163-3\_2.
- 70 Götzsche P.C., Johansen H.K. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(9):CD007851. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007851.pub3>[PubMed]1469-493X
- 71 Stolk J., Tov N., Chapman K.R., et al. Efficacy and safety of inhaled  $\alpha$ 1-antitrypsin in patients with severe  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency and frequent exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2019;54(5):1900673. doi:10.1183/13993003.00673-2019

*Сведения об авторах*

**Акпарова Альмира Юрьевна**, кандидат медицинских наук, и.о. доцента кафедры клинических дисциплин Казахского национального университета имени аль-Фараби. Email: [almira.akparova@kaznu.edu.kz](mailto:almira.akparova@kaznu.edu.kz), город Алматы, Республика Казахстан. Тел.: +7-777-578-6446. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5769-5892>

**Курманова Гаухар Медеубаевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинических дисциплин Казахского национального университета имени аль-Фараби. Email: [gaukhar.kurmanova@kaznu.edu.kz](mailto:gaukhar.kurmanova@kaznu.edu.kz), город Алматы, Республика Казахстан. Тел.: +7-775-259-2299. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5768-0209>

**Камельжанова Барно Тургунбаевна**, старший преподаватель кафедры клинических дисциплин Казахского национального университета имени аль-Фараби. Email: [barno.kamelzhan@gmail.com](mailto:barno.kamelzhan@gmail.com), город Алматы, Республика Казахстан. Тел.: +7-747-038-7380. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6778-7616>  
**Жанаев Алмас Жанабаевич**, старший преподаватель кафедры клинических дисциплин Казахского национального университета имени аль-Фараби, заведующий пульмонологическим отделением Городской клинической больницы №1, г. Алматы. Email: [almaszh@mail.ru](mailto:almaszh@mail.ru), город Алматы, Республика Казахстан. Тел.: +7-747-296-9024. ORCID <https://orcid.org/0009-0005-3982-428X>

**Нигматова Диана Солтановна**, старший преподаватель кафедры клинических дисциплин Казахского национального университета имени аль-Фараби, заведующая Респираторным центром Городской клинической больницы №1, г. Алматы. Email: [Nigmatova\\_diana@mail.ru](mailto:Nigmatova_diana@mail.ru), город Алматы, Республика Казахстан. Тел.: +7-707-826-5567.

*Авторлар туралы мәліметтер*

**Акпарова Альмира Юрьевна**, медицина ғылымдарының кандидаты, м.а әл-Фараби атындағы ҚазҰУ клиникалық пәндер кафедрасының доценті. Электрондық пошталары: [almira.akparova@kaznu.edu.kz](mailto:almira.akparova@kaznu.edu.kz), Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы. Тел.: +7-777-578-6446. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5769-5892>

**Курманова Гаухар Медеубайқызы**, медицина ғылымдарының докторы, профессор, әл-Фараби атындағы ҚазҰУ клиникалық пәндер кафедрасының меңгерушісі. Электрондық пошталары: [gaukhar.kurmanova@kaznu.edu.kz](mailto:gaukhar.kurmanova@kaznu.edu.kz), Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы. Тел.: +7-775-259-2299. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5768-0209>

**Камелжанова Барно Тұрғынбаевна**, әл-Фараби атындағы ҚазҰУ клиникалық пәндер кафедрасының аға оқытушысы. Электрондық пошталары: [barno.kamelzhan@gmail.com](mailto:barno.kamelzhan@gmail.com), Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы. Тел.: +7-747-038-7380.

**Жанаев Алмас Жанабайұлы**, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің клиникалық пәндер кафедрасының аға оқытушысы, Алматы қаласы, №1 қалалық клиникалық ауруханасының пульмонология бөлімінің меңгерушісі. Электрондық пошталары: [almaszh@mail.ru](mailto:almaszh@mail.ru), Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы. Тел.: +7-747-296-9024.

**Нигматова Диана Солтановна**, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің клиникалық пәндер кафедрасының аға оқытушысы, №1 қалалық клиникалық аурухананың тыныс алу орталығының меңгерушісі, Алматы қ. Электрондық пошталары: [Nigmatova\\_diana@mail.ru](mailto:Nigmatova_diana@mail.ru), Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы. Тел.: +7-707-826-5567.

*Author Information:*

**Akparova Almira Yurievna**, Candidate of Medical Sciences, Acting Associate Professor of the Department of Clinical Disciplines of Al-Farabi Kazakh National University. Email: [almira.akparova@kaznu.edu.kz](mailto:almira.akparova@kaznu.edu.kz), Almaty city, Republic of Kazakhstan. Tel.: +7-777-578-6446. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5769-5892>

**Kurmanova Gaukhar Medeubaevna**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Disciplines of Al-Farabi Kazakh National University. Email: [gaukhar.kurmanova@kaznu.edu.kz](mailto:gaukhar.kurmanova@kaznu.edu.kz), Almaty city, Republic of Kazakhstan. Tel.: +7-775-259-2299. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5768-0209>

**Kamelzhanova Barno Turgunbaevna**, senior lecturer at the Department of Clinical Disciplines, Al-Farabi Kazakh National University. Email: [barno.kamelzhan@gmail.com](mailto:barno.kamelzhan@gmail.com), Almaty city, Republic of Kazakhstan. Tel.: +7-747-038-7380.

**Zhanaev Almas Zhanabaevich**, senior lecturer of the department of clinical disciplines of the Al-Farabi Kazakh National University, head of the pulmonology department of the City Clinical Hospital No. 1, Almaty. Email: [almaszh@mail.ru](mailto:almaszh@mail.ru), Almaty city, Republic of Kazakhstan. Tel.: +7-747-296-9024.

**Nigmatova Diana Soltanovna**, senior lecturer of the department of clinical disciplines of the Al-Farabi Kazakh National University, head of the Respiratory Center of the City Clinical Hospital No. 1, Almaty. Email: [Nigmatova\\_diana@mail.ru](mailto:Nigmatova_diana@mail.ru), Almaty city, Republic of Kazakhstan. Tel.: +7-707-826-5567.

**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 – Обзор подготовлен при поддержке программы «Грантовое финансирование научных исследований» Министерства науки и высшего образования РК, проект №АР14870934.

**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 Шолу Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің «Ғылыми зерттеулерді гранттық қаржыландыру» бағдарламасының № AR14870934 жобасының қолдауымен дайындалды.

**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 - The review was prepared with the support of the “Grant Funding for Scientific Research” program of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan, project No. AR14870934.**

Received: 06/04/2023/ Accepted: 27/09/2023 / Published online: October 30, 2023

УДК 616.12-005.4-089:615.472.5

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.99.27.004

ALIMBAEV KAISAR SERIKOVICH<sup>1</sup>, ARIPOV MARAT ASANOVICH<sup>1</sup>, GONCHAROV ALEXEY YURIEVICH<sup>1</sup>, KALIYEV BAUYRZHAN BAKHYTOVICH<sup>2</sup>, AINABEKOVA BAYAN ALKENOVNA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> NpJSC «National research cardiac surgery center», Astana, Kazakhstan

<sup>2</sup> «University Medical Center» Corporate Fund, National Research Center for Maternal and Child Health, Astana, Kazakhstan

<sup>3</sup> NpJSC «Astana medical university», Astana, Kazakhstan

## COMPARISON OF A NOVEL BIODEGRADABLE STENT MAGMARIS WITH DRUG ELUTING RESOLUTE ONYX STENT: SAFETY AND 12 MONTH OUTCOMES

**Resume:** stent implantation is effective method of overcome critical vessel narrowing and restore normal flowing of blood in affected ones in patients with coronary artery disease. Using biodegradable stent platform was the next step of treatment evolution and innovative idea for reducing complication.

**Purpose of the study:** : to determine and compare the efficacy, safety and outcomes of implantation of a biodegradable Magmaris and drug eluting Resolute Onyx stent in patients with coronary artery disease in 12-month follow-up.

**Material and methods:** The single-center prospective study included 50 patients with coronary heart disease who underwent stent implantation (Magmaris, main group – 25 patient, Resolute Onyx, control group - 25 patient). Inclusion criteria: verified coronary artery lesion by angiographic method, signed voluntary informed consent of the patient to participate in the study. The exclusion criteria: the presence of chronic occlusion of the coronary vessel, calcification, acute myocardial infarction, restenosis of a previously implanted stent.

**Results:** after stent implantation there were statistically approved positive dynamic both in severity of angina pectoris signs and in severity of heart failure ( $p=0.002$  and  $p=0.012$  respectively). Evidence of the first endpoints was only in Resolute Onyx group where in 1 case occurred stroke after 12 month of implantation ( $n=1$ ,  $p=0.625$ ). Death and myocardial infarction were not recorded. Two patient developed restenosis (8%) after stenting in main group ( $p=0.422$ ), thrombosis was documented in both groups: one case after Magmaris and two cases after Resolute Onyx implantations ( $p=0.512$ ).

**Conclusion:** using of biodegradable Magmaris and drug eluting Resolute Onyx stents demonstrated good clinical effects and comparable efficacy and safety in patients with coronary artery disease in 12-month follow-up.

**Keywords:** coronary heart disease, bioresorbable stents, drug eluting stents, endovascular methods of treatment

Алимбаев Кайсар Серикович<sup>1</sup>, Арипов Марат Асанович<sup>1</sup>, Гончаров Алексей Юрьевич<sup>1</sup>, Калиев Бауыржан Бахытович<sup>2</sup>, Айнабекова Баян Алькеновна<sup>3</sup>

<sup>1</sup> НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», Астана, Казахстан

<sup>2</sup> Корпоративный фонд «University Medical Center», Национальный научный центр материнства и детства

<sup>3</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан

**СРАВНЕНИЕ БИОДЕГРАДИРУЕМОГО СТЕНТА НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ MAGMARIS СО СТЕНТОМ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ RESOLUTE ONYX: БЕЗОПАСНОСТЬ И ИСХОДЫ В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ**

**Резюме:** стентирование коронарных артерий является эффективным методом лечения критического стеноза сосудов и восстановления нормального кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца. Применение биodeградируемых стентов является следующим этапом в эволюции методов лечения и инновационной идеей для снижения осложнений.

Алимбаев Кайсар Серикович<sup>1</sup>, Арипов Марат Асанович<sup>1</sup>, Гончаров Алексей Юрьевич<sup>1</sup>, Калиев Бауыржан Бахытович<sup>2</sup>, Айнабекова Баян Алькеновна<sup>3</sup>

<sup>1</sup> КеАҚ «Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы», Астана, Қазақстан

<sup>2</sup> «University Medical Center» корпоративтік қоры, Ана мен бала ұлттық ғылыми орталығы, Астана, Қазақстан

<sup>3</sup> КеАҚ «Астана медицина университеті», Астана, Қазақстан

**ЖАҢА БУЫНДАҒЫ БИОДЕГРАДАЦИЯЛАНАТЫН MARMARIS СТЕНТІН RESOLUTE ONYX ПРЕПАРАТЫМЕН ҚАПТАЛҒАН СТЕНТПЕН САЛЫСТЫРУ: 12 АЙЛЫҚ БАҚЫЛАУ КЕЗІНДЕГІ ҚАУІПСІЗДІК ЖӘНЕ НӘТИЖЕЛЕР**

**Түйін:** коронарлық артерияларды стенттеу - ишемиялық жүрек ауруы бар науқастарда тамыр стенозын емдеудің және қалыпты қан ағымын қалпына келтірудің тиімді әдісі. Биodeградацияланатын стенттерді қолдану емдеу эволюциясының келесі кезеңі және асқынуларды азайтудың инновациялық идеясы болып табылады.

**Мақсаты:** 12 айлық бақылау кезінде жүректің ишемиялық ауруы бар науқастарда биodeградацияланатын Marmaris стенті

**Цель:** установить и сравнить эффективность, безопасность и исходы имплантации биодеградируемого стента Magmaris и стента с лекарственным покрытием Resolute Onyx у пациентов с ишемической болезнью сердца в течение 12-ти месячного наблюдения.

**Материалы и методы:** было проведено одноцентровое проспективное исследование с включением 50 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым было проведено стентирование (Magmaris, основная группа – 25 человек, Resolute Onyx, группа сравнения – 25 человек). Критериями включения явились: верифицированное поражение коронарных артерий ангиографическим методом, подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения были наличие хронической окклюзии коронарного сосуда, кальциноз, острый инфаркт миокарда, рестеноз ранее имплантированного стента.

**Результаты:** после стентирования наблюдалось статистически значимая положительная динамика как в выраженности симптомов стенокардии напряжения, так и тяжести сердечной недостаточности ( $p=0.002$  and  $p=0.012$  respectively). События первичной конечной точки были только в группе Resolute Onyx, где у 1 пациента развился инсульт через 12 месяцев после стентирования ( $n=1$ ,  $p=0.625$ ). Случаев смерти и инфарктов миокарда не было. В основной группе наблюдался рестеноз у 2 пациентов (8%,  $p=0.422$ ), тромбоз был в обеих группах: 1 случай после имплантации Magmaris и 2 случая после стентирования Resolute Onyx ( $p=0.512$ ).

**Заключение:** применение биодеградируемого стента Magmaris и стента с лекарственным покрытием Resolute Onyx у пациентов с ишемической болезнью сердца продемонстрировало хорошие клинические эффекты и сопоставимую эффективность и безопасность в течение 12-ти месячного наблюдения.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стенты с лекарственным покрытием, биодеградируемые стенты, эндоваскулярное лечение

мен Resolute Onyx препаратом капталған стентпен имплантациялаудың тиімділігін, қауіпсіздігін және нәтижелерін анықтау және салыстыру.

**Жабдықтар мен әдістер:** стенттеу жүргізілген жүректің ишемиялық ауруы бар 50 пациентті қамтитын бір орталықты перспективалық зерттеу жүргізілді (Magmaris, негізгі топ-25 адам, Resolute Onyx, салыстыру тобы – 25 адам). Зерттеу жүргізу критерийлері: коронарлық артериялардың зақымдалуының ангиографиялық әдіспен анықталуы, пациенттің зерттеуге қатысуға ерікті түрде хабардар етілген келісімі. Зерттеуге қарсы критерийлер: созылмалы коронарлық окклюзияның болуы, кальциноз, жедел миокард инфарктісі, бұрын имплантацияланған стенттің рестенозы болды.

**Нәтижесі:** стенттеуден кейін күштемелі стенокардия симптомдарының айқындығында да, сондай-ақ ауыр жүрек жеткіліксіздігі кезінде статистикалық маңызды оң динамика байқалды ( $p=0.002$  and  $p=0.012$  respectively). Бастапқы соңғы нүктедегі оқиғалар тек Resolute Onyx тобында болды, онда 1 пациент стенттеуден кейін 12 айдан кейін инсульт алды ( $n=1$ ,  $p=0.625$ ). Өлім жағдайлары мен миокард инфарктісі болған жоқ. Негізгі топта 2 пациентте рестеноз байқалды (8%,  $p=0.422$ ), тромбоз екі топта да болды: Magmaris имплантациясынан кейінгі 1 жағдай және Resolute Onyx стентінен кейінгі 2 жағдай ( $p=0.512$ ).

**Қорытынды:** жүректің ишемиялық ауруы бар пациенттерде биодеградацияланатын Magmaris стенті және Resolute Onyx препаратымен капталған стентті қолдану 12 айлық бақылау кезінде жақсы клиникалық әсерлер мен салыстырмалы тиімділік пен қауіпсіздікті көрсетті.

**Түйінді сөздер:** жүректің ишемиялық ауруы, дәрі-дәрмекпен капталған стенттер, биодеградацияланатын стенттер, эндоваскулярлық емдеу.

Coronary artery disease (CAD) is a common type of cardiovascular pathology and the third cause of mortality in the World [1]. Nowadays stent implantation is effective method of overcome critical vessel narrowing and restore normal flowing of blood in affected ones in patients with CAD [1, 2]. There are several types of implanted cardiovascular stents: the evolution of this devices starts from bare-metal and ends by novel biodegradable ones. Construction of the first generation of cardiovascular stents was simpler and there was made by non-corrosive metal (stainless steel, tantalum, nitinol, cobalt-chromium). Restenosis and target lesion revascularization after bare-metal stent implantation was about 16%-20% [3]. So, drug eluting stents was the next step of improving stent technology in interventional cardiology. This type of stents have special coating drug eluting polymer on thinner stent struts, which help in reducing inflammatory and proliferation in affected vessels and to avoid restenosis [2-7]. There are four generation of such

types of coronary stents, which includes different drugs: sirolimus, paclitaxel, everolimus, zotrolimus, biolimus, probucol, novolimus. Thinner struts help to minimize vascular injury, increase endothelialization and decreases trombogenicity. However, results of clinical trials shows such complication like stent thrombosis and target-lesion revascularization in about of 0.8% and 4.9% respectively (GLOBAL LEADER trial), 1.0% and 2.0% respectively (SENIOR trial), 2.0% and 5.1% of cases respectively (LEADER FREE trial). However, in these results was shown statistically significant lower rate of target-lesion revascularization in comparison to bare metal stents while rate of bleeding was the same – about 2-7.2% [8].

Using biodegradable stent platform instead of metallic ones was creative and innovative idea for reducing complication. The main mechanism of that is gradual degrading of stent after total drug eluting in target coronary artery, which can decrease mechanical stress in target vessel for its bet-

ter recovery [2, 9-13]. This type of stents open new perspectives in interventional cardiology and should be studied better for improving patient selection for implantation and better prognosis.

The aim of study: to determine and compare the efficacy, safety and outcomes of implantation of a biodegradable Magmaris stent (Biotronik, Switzerland) and drug eluting Resolute Onyx stent (Medtronic, USA) in patients with CAD in 12-month follow-up.

Materials and methods: Study population and devises in the study: we conducted a single-center prospective study with sequential inclusion of patients with coronary heart disease who underwent implantation of a biodegradable Magmaris stent (Biotronik, Switzerland) from November 1, 2019 to December 2021 (main group). The control group consisted of patients with implanted drug eluting Resolute Onyx stent (Medtronic, USA). Inclusion criteria were: verified coronary artery lesion by angiographic method, signed voluntary informed consent of the patient to participate in the study. The exclusion criteria were the presence of chronic occlusion of the coronary vessel, calcification, acute myocardial infarction, restenosis of a previously implanted stent. This study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the Local Ethics Committee. In addition to general clinical studies, all patients underwent lipid spectrum assessment, electrocardiogram, and echocardiography. Dynamic observation was carried out for 12 months with an assessment of the patency of the coronary arteries by the angiographic method. Endpoints and outcomes: The primary endpoint of observation was: death from any causes, cerebrovascular and cardiovascular events. The secondary endpoint of observation was the development of restenosis and late thrombosis. The data were evaluated during the observation period with a comparative analysis in both study groups.

Statistical analysis: Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 20.0 (IBM, USA). The main variables for the analysis were the clinical parameters of patients - age, gender, comorbidities, the presence of risk factors for cardiovascular diseases, the class of heart failure, the affected coronary artery, the extent of the vascular lesion, the duration and volume of radiological exposure, the presence of restenosis, cerebral and cardiovascular diseases, events during the observation period. The display of quantitative variables is represented by the calculated Median (Me) and standard deviation (Standart deviation, SD), qualitative variables are indicated as absolute numbers with the calculation of the percentage as a percentage. The revealed differences were considered statistically significant at the calculated value equal to  $p < 0.05$ .

Results: The total number of observations was 25 cases of implantation of the biodegradable Magmaris stent in patients with coronary heart disease aged from 41 to 84 years (main group) and 25 cases of drug eluting Resolute Onyx implantation in patients with coronary heart disease aged from 46 before 81 years (control group). The median age of patients in the main and control groups were  $62.4 \pm 6.3$

years and  $65.7 \pm 7.5$  years, respectively ( $p = 0.078$ ), men – 22(88%) and 19 (76%), women – 3 (12%) and 6 (24%) respectively ( $p=0.145$ ). The distribution by age groups in the main group was as follows: in the group of 40-49 years old, there were 2 men (9.09%), in the group of 50-59 years old - 7 men (31.8%) and 2 women (66.6%), 60-69 years old - 9 men (40.9%), over 70 years old - 4 men (18.1%) and 1 female (33.3%). Moreover, the distribution by age groups in the control group was as follows: in the group of 40-49 years old, there were 2 men (10.0%), in the group of 50-59 years old - 4 men (21.0%) and 2 woman (33.3%), 60-69 years old - 84 men (42.1%), over 70 years old - 5 men (26.3%) and 4 woman (66.6%).

The main clinical characteristics of patients, such as comorbidities, previous cardiovascular events according to the anamnesis, the severity of symptoms of angina pectoris according to the classification of the Canadian Cardiovascular Society (CCS), the presence heart failure with an indication of the class according to the classification of the New York Heart Association (NYHA), features of drug therapy - the appointment and use of dual antiplatelet therapy, lipid-lowering therapy are presented in Table 1.

The most common coronary vessel for implantation of the Magmaris stent ( $n=25$ ) were the right coronary artery in 13 (52%) cases and left anterior descending artery 12 (48%) patient, for the Resolute Onyx stent were the right coronary artery 10 (40%) cases, left anterior descending artery 12 (48%) patient and left circumflex artery in 3 (12%) cases ( $p=0.758$ ). The mean stent diameter in study and control groups were  $3.25 \pm 0.25$ mm and  $3.21 \pm 0.25$ mm respectively ( $p=0.351$ ), the mean length of device were  $21.2 \pm 2.3$ mm and  $22.2 \pm 3.3$ mm respectively ( $p=0.282$ ).

An analysis was also made of the dynamics of the severity of symptoms of angina pectoris according to the classification of the Canadian Society for the Study of Cardiovascular Diseases (Canadian Cardiovascular Society, CCS) and changes in the severity of manifestations of heart failure according to the classification of the New York Heart Association (NYHA) after the implantation of biodegradable stents and drug eluting Resolute Onyx stent (Table 2).

Further postoperative follow-up was carried out for 12 months. During the follow-up period for patients after implantation of biodegradable stents and drug eluting Resolute Onyx stent, the developed complications, development of restenosis, cerebral and cardiovascular events were assessed. Thus, such complications as patient death and myocardial infarction were not recorded. Two patient developed restenosis (8%) after stenting in main group ( $p=0.422$ ), thrombosis was documented in both groups: one case after Magmaris and two cases after Resolute Onyx implantations ( $p=0.512$ ) (Table 3).

**Discussion:** According our results the prevalent age and gender of patients in both group was comparable and were mostly man (76-88% ) at about 62.4-65.7 years of age ( $p=0.145$  and  $p=0.078$  respectively). This results is comparable with data of Boeder N.F., Dörr O., Koepf T. et al. study, where enrolled patients were relatively young

Table 1 - Clinical characteristics of patients

	Magmaris (n=25)		Resolute Onyx (n=25)		p
	n	%	n	%	
Comorbidities and risk factors:					
Arterial hypertension	18	72	18	72	0,752
Hypercholesterolemia	17	68	18	72	0,695
Diabetes	7	28	7	24	0,752
Smoking	7	28	7	20	0,752
COPD	1	4	1	4	0,756
Myocardial infarction within <90 days	1	4	0	0	0,548
Cerebrovascular diseases	8	32	7	28	0,562
Peripheral artery disease	6	24	6	24	0,755
Body mass index:					
< 18.5	0	0	0	0	-
18.5 – 24,9	3	12	7	28	0,012
25 – 29,9	12	60	6	24	0,002
30-34,9	7	16	8	32	0,385
35-39,9	3	12	4	16	0,432
40 and more	0	0	0	0	-
Functional class of angina pectoris (CCS)					
I	0	0	0	0	-
II	0	0	0	0	-
III	25	100	25	100	0.796
IV	0	0	0	0	-
Class of heart failure (NYHA)					
I	0	0	0	0	-
II	5	20	2	8	0,785
III	20	80	23	92	0,722
IV	0	0	0	0	-
Drug therapy					
DAT	23	92	25	100	0,446
Statins	23	92	23	92	0,765

COPD – chronic obstructive pulmonary disease, DAT – dual antiplatelet therapy, NYHA – New York Heart Association, CCS- Canadian Cardiovascular Society

Table 2 - Dynamics of the severity of symptoms of angina pectoris and heart failure during the observation period after stenting in the main and control groups

	Magmaris (n=25)			Resolute Onyx (n=25)		
	Before (n/%)	After (n/%)	p	Before (n/%)	After (n/%)	p
Functional class of angina pectoris (CCS)						
I	0	25	0.002	0	25	0.002
II	0	0		0	0	
III	25	0		25	0	
IV	0	0		0	0	
Class of heart failure (NYHA)						
NYHA I	0	25	0.012	0	25	0.012
NYHA II	5	0		2	0	
NYHA III	20	0		23	0	
NYHA IV	0	0		0	0	



Table 3 - Complications after stenting

	Magmaris (n=25)		Resolute Onyx (n=25)		p
	n	%	n	%	
Death	0	0	0	0	-
Myocardial infarction	0	0	0	0	-
Stroke	0	0	1	4	0,625
Restenosis	2	8	0	0	0,422
Thrombosis	1	4	2	8	0,512

(62±8.1 and 61.7±8.9 years), but only in Magmaris group was significantly more female gender (68.4%, p=0.01) [10]. In data of Rola P., Włodarczak A., Włodarczak S. et al. the characteristic of enrolled population were almost the same: the mean age in the range 66.3±8.9 and 65.2±9.34 years (p=0.605) with prevalence of man in both groups (77.7% vs 75.7%, p=0.481) [11]. Studying the frequency of risk factors shows that there was no statistically significance between two our groups (arterial hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, smoking) (p>0.05). The most common comorbid disease was arterial hypertension, which was documented in 72% of patients in both groups (p=0.752). Hypercholesterolemia was also common and diagnosed in 68% of patients in Magmaris and 72% of patients in Resolute Onyx groups (p=0.695). The study of range of body mass index revealed some differences. Despite the number of patient with overweight was significantly higher in study group (60%, p=0.002), the amount of patients with the 1st and 2nd degrees of obesity were the same in both groups: 16% vs 32% of the 1st degree respectively, p=0.385, 12% vs 16% of the 2nd degree respectively, p=0.432. Thus, in total 88% of patient in Magmaris group and 72% of patient in Resolute Onyx group had overweight. Our results is totally agree with consensus of more common risk factors in patients with chronic coronary syndromes published in European guidelines [1].

In studying of clinical signs of angina pectoris according to the classification of the Canadian Cardiovascular Society (CCS) was found that the III class of symptoms diagnosed in all patients of both groups (p=0.796). Moreover, severity of heart failure according to the classification of the New York Heart Association (NYHA) was mostly high in both groups without statistically significance: the III class in 80% and 92% of cases (p=0.722) and the II class only in 20% and 8% respectively (p=0.785). However, after stent implantation there were statistically approved positive dynamic both in severity of angina pectoris signs and in severity of heart failure. Thus, all patients after Magmaris and Resolute Onyx implantation reduced to the I functional class of angina pectoris (CCS) (p=0.002) and to the I class of heart failure (NYHA) (p=0.012). This data demonstrated excellent clinical effects of this procedure and correlated with recommendation of European guidelines [1].

Evidence coming from procedural characteristics showed the same rate of target vessels and device characteristics in Magmaris and Resolute Onyx groups (p>0.05). This result almost agree with C.Rapetto and M.Leoncini dates, were left anterior descending artery was damaged in 44% vs 52% of cases, right coronary artery – 36% vs 28%, circumflex artery – in 20% (p=0.66) [9]. Boeder N.F., Dörr O., Koepp T. et al. study foundlings were almost the same: target vessels were mostly right coronary artery – 47.4% vs 41.8%, then left anterior descending artery – in 31.6% vs 35.4% and circumflex artery – 15.8% vs 22.8% (p=0.78) [10]. The stent diameter and length also was comparable with these results [9, 10]. Therefore, target vessel and device characteristic were comparable in both our groups and it agrees with other studies with similar design.

Reviewing the further course of disease was found that evidence of the first endpoints was only in Resolute Onyx group (n=1, p=0.625). In this man of 62 year old was documented stroke after 12 month of implantation. The other outcomes of the first endpoints like death of any reasons and myocardial infarction were not registered in patients of both groups. Our results in Magmaris group were better than in published reports of Bossard M., Madanchi M., Avdijaj D. et al. [13]. According their report there were 1.2% of cardiac death in 6 month and 1.2% in 1 year after procedure, target vessel myocardial infarction was documented in 3.6% of cases in 6 month and 4.9% of patient in 1 year after implantation [13]. According dates of RESOLUTE China registry cardiac death at 5 years outcome complete 3.5%, non-cardiac death – 3.1%, target vessel myocardial infarction – 3.2%, cardiac death of target vessel myocardial infarction – in 6.1% of cases [4]. Rola P., Włodarczak A., Włodarczak S. et al. showed in there article next outcomes after bioresorbable stents implantation: 1% of 1 year death of any reason and absents of cardiac death in follow up, target vessel myocardial infarction in 1% of cases in Magmaris and 3% in Ultimaster patients (p=0.259) [11]. Thus, all enrolled patients of both our groups have demonstrated comparable results in achieving the first endpoints, which was better than in published results in such indicators like death of any reason and target vessel myocardial infarction.

Results of analysis of the second endpoints were without statistical significance in Magmaris and Resolute On-

yx groups while restenosis was only in patients of study group ( $p=0.422$ ). By the date of follow-up after implantation there were 2 cases of restenosis only in Magmaris group. In one male patient aged 72 years was diagnosed 95% occlusion of coronary artery in 12 month after procedure of stent implantation. In this case there were many risk factors: comorbidities (arterial hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking, cerebrovascular disease, previous percutaneous coronary interventions). The second patient was with documented 60% of coronary artery occlusion in 12 month after Magmaris implantation. This patient of 71 age had some comorbidities like arterial hypertension, diabetes (insulin suffering), multifocal atherosclerosis and also had history of previous revascularization. Thus, our results of the rate of restenosis after Magmaris implantation (8%) is almost agree with Bossard M., Madanchi M., Avdijaj D. et al. datas (6.1% at 6 month, 8.5% at 1 year) [13]. However, according the dates of Rola P., Włodarczak A., Włodarczak S. et al. the rate of restenosis after bioresorbable stents implantation at 1 year follow up was lower than in our study and complete 1% in both Magmaris and Ultimaster groups [11]. While there was no cases of restenosis in Resolute Onyx groups of our study in Torii S., Jinnouchi H., Sakamoto, A. et al. reports was shown 4.9% and 5.1% of target-lesion revascularization in 2 and 1 year after drug eluting stent implantation respectively [8].

Cases of thrombosis were in both groups ( $p=0.512$ ). Thrombosis occurred in one patient in Magmaris group after 2 month of implantation. This patient was at 63 year and did not use dual antiplatelet therapy which was recommended after implantation. There were two cases of thrombosis in Resolute Onyx groups after 1 and 4 month

of implantation despite using of dual antiplatelet therapy. In one patient of 49 years old with arterial hypertension, diabetes who smoked a long period of time occurred thrombosis after 4 month of Resolute Onyx implantation. The second case was in man of 63 years old, suffering from arterial hypertension, diabetes with insulin therapy, dyslipidemia. The rate of thrombosis after drug eluting stent implantation in our study was higher than in published review of Torii S., Jinnouchi H., Sakamoto A. et al. (8% versus 1.9% at 1-2 years) and data's of Qiao S., Chen L., Chen S.L. et al. (0.5% at 5 years) [4, 8]. In Magmaris group the rate of thrombosis in our study (4%) was almost the same as in Bossard M., Madanchi M., Avdijaj D. et al. reports (3.6% at 6 month, 4.9% at 1 year) [13]. This outcome also can be due to violation of treatment in one case – absents of dual anti-platelet therapy. Thus, there are 3 cases of late thrombosis in both Resolute Onyx and Magmaris groups in our study that is supported by the results of other authors.

Limitations: The most significant limitation of our study is the small size of the observation groups, which requires further trials and the inclusion of more patients in this study with randomization to increase the statistical significance of the results.

Conclusion: using of biodegradable Magmaris and drug eluting Resolute Onyx stents demonstrated good clinical effects. At 1 year follow-up there is low clinical event rate in both studying groups. These outcomes demonstrated comparable efficacy and safety of biodegradable Magmaris stent (Biotronik, Switzerland) and drug eluting Resolute Onyx stent (Medtronic, USA), which require further analyses of data in larger cohort.

#### REFERENCES

- 1 J.Knuuti, W. Wijns, A. Saraste et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2020; 41(3): 407–477 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- 2 Zong J, He Q, Liu Y, Qiu M, Wu J, Hu B. Advances in the development of biodegradable coronary stents: A translational perspective. *Mater Today Bio.* 2022 Jul 19;16:100368. doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100368. PMID: 35937578; PMCID: PMC9352968.
- 3 Johan Bennett, Quentin De Hemplinne & Keir McCutcheon (2019) Magmaris resorbable magnesium scaffold for the treatment of coronary heart disease: overview of its safety and efficacy, *Expert Review of Medical Devices* 2019;16:9:757-769, <https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1649133>
- 4 Qiao S, Chen L, Chen SL, Wang W, Ferri B, Liu M, Zhu G. Long-term safety and efficacy of the Resolute stent: 5-year results from the RESOLUTE China Registry: RESOLUTE China Registry 5-year outcomes. *AsiaIntervention.* 2021 Jul;7(1):45-51. doi: 10.4244/AIJ-D-20-00003. PMID: 34913001; PMCID: PMC8657040.
- 5 Barkholt TØ, Webber B, Holm NR, Ormiston JA. Mechanical properties of the drug-eluting bioresorbable magnesium scaffold compared with polymeric scaffolds and a permanent metallic drug-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020 Dec;96(7):E674-E682. doi: 10.1002/ccd.28545. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31710149; PMCID: PMC7754471.
- 6 Kumar B, Rakesh Ram R, Dahiya N, Gawalkar AA. Real-World Clinical Outcomes of Indigenous Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stents. *Cureus.* 2021 Sep 11;13(9):e17886. doi: 10.7759/cureus.17886. PMID: 34660085; PMCID: PMC8503863.
- 7 Lou Y, Yu Y, Xi Z, Gao Y, Liu W, Nie X. Five-Year Outcomes of Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stents Versus Second-Generation Durable Polymer Drug-Eluting Stents: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019 Oct;33(5):557-566. doi: 10.1007/s10557-019-06912-x. PMID: 31773343.
- 8 Torii, S., Jinnouchi, H., Sakamoto, A. et al. Drug-eluting coronary stents: insights from preclinical and pathology studies. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:37–51. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0234-x>
- 9 Rapetto C, Leoncini M. Magmaris: a new generation metallic sirolimus-eluting fully bioresorbable scaffold: present status and future perspectives. *J Thorac Dis.* 2017 Aug;9(Suppl 9):S903-S913. doi: 10.21037/jtd.2017.06.34. PMID: 28894596; PMCID: PMC5583079.
- 10 Boeder NF, Dörr O, Koepp T, Blachutzik F, Achenbach S, Elsässer A, Hamm CW, Nef HM. Acute Mechanical Performance of Magmaris vs. DESolve Bioresorbable Scaffolds in a Real-World Scenario. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Jun 14;8:696287. doi: 10.3389/fcvm.2021.696287. PMID: 34195239; PMCID: PMC8236697.
- 11 Rola P, Włodarczak A, Włodarczak S, Barycki M, Szudrowicz M, Łanocha M, Furtan Ł, Woźnica K, Kulczycki JJ, Jaroszevska-Pozorska J, Kędzińska M, Doroszko A, Lesiak M. Magnesium Bioresorbable Scaffold (BRS) Magmaris vs Biodegradable Polymer DES Ultimaster in NSTEMI-ACS Population-12-Month Clinical Outcome. *J Interv Cardiol.* 2022 Dec 20;2022:5223317. doi: 10.1155/2022/5223317. PMID: 36605917; PMCID: PMC9794423.

12 Toušek P, Lazarák T, Varvařovský I, Nováčková M, Neuberg M, Kočka V. Comparison of a Bioresorbable, Magnesium-Based Sirolimus-Eluting Stent with a Permanent, Everolimus-Eluting Metallic Stent for Treating Patients with Acute Coronary Syndrome: the PRAGUE-22 Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2022 Dec;36(6):1129-1136. doi: 10.1007/s10557-021-07258-z. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34505954; PMCID: PMC9652234.

13 Bossard M, Madanchi M, Avdijaj D, Attinger-Toller A, Cioffi GM, Seiler T, Tersalvi G, Kobza R, Schüpfer G, Cuculi F. Long-Term Outcomes After Implantation of Magnesium-Based Bioresorbable Scaffolds-Insights From an All-Coroner Registry. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Apr 14;9:856930. doi: 10.3389/fcvm.2022.856930. PMID: 35498044; PMCID: PMC9046914.

*Сведения об авторах*

**Алимбаев Кайсар Серикович** – PhD докторант 3-го года обучения, врач интервенционный кардиолог НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», Астана, Казахстан e-mail: +7 707 250 50 32  
alimbaev\_k@inbox.ru

**Арипов Марат Асанович** – д.м.н., директор клинико-академического департамента НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», врач интервенционный кардиолог, Астана, Казахстан e-mail: dr.aripov@gmail.com, Астана, Казахстан

**Гончаров Алексей Юрьевич** – PhD, заведующий отделением интервенционной кардиологии НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», врач интервенционный кардиолог, Астана, Казахстан e-mail: goncharov\_ay@mail.ru

**Калиев Бауыржан Бахытович** – заведующий отделением радиологии, Корпоративный фонд «University Medical Center», Национальный научный центр материнства и детства, Астана, Казахстан e-mail: baur233113@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4825-749X>

**Айнабекова Баян Алькеновна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан e-mail: ajnabekva@rambler.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

*Авторлар туралы мәліметтер:*

**Әлімбаев Қайсар Серікұлы** – 3 курстың PhD докторанты, Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығының интервенциялық кардиологы, Астана, Қазақстан e-mail: +7 707 250 50 32  
alimbaev\_k@inbox.ru

**Марат Асанұлы Арипов** – м.ғ.д., PhD, Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығының клиникалық-академиялық департаментінің директоры, интервенциялық кардиолог, Астана, Қазақстан e-mail: dr.aripov@gmail.com, Астана, Қазақстан

**Гончаров Алексей Юрьевич** – PhD докторы, Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығының интервенциялық кардиология бөлімінің меңгерушісі, интервенциялық кардиолог, Астана, Қазақстан e-mail: goncharov\_ay@mail.ru

**Қалиев Бауыржан Бақытұлы** – «University Medical Center» корпоративтік қоры, Ана мен бала ұлттық ғылыми орталығы, радиология бөлімінің меңгерушісі, Астана, Қазақстан e-mail: baur233113@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4825-749X>

**Айнабекова Баян Әлкенқызы** – медицина ғылымдарының докторы, профессор, «Астана медицина университеті» КЕАҚ гастроэнтерология, эндокринология және пульмонология курстары бар ішкі аурулар кафедрасының меңгерушісі, Астана, Қазақстан e-mail: ajnabekva@rambler.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

*Information about authors:*

**Alimbaev Kaysar Serikovich** – PhD doctoral student of the 3rd year of study, interventional cardiologist at the National Scientific Cardiac Surgery Center, Astana, Kazakhstan e-mail: +7 707 250 50 32  
alimbaev\_k@inbox.ru

**Marat Asanovich Aripov** – MD, PhD, Director of the Clinical and Academic Department of the National Scientific Cardiac Surgery Center, interventional cardiologist, Astana, Kazakhstan e-mail: dr.aripov@gmail.com, Astana, Kazakhstan

**Goncharov Aleksey Yurievich** – PhD, Head of the Department of Interventional Cardiology of the National Scientific Cardiac Surgery Center, interventional cardiologist, Astana, Kazakhstan e-mail: goncharov\_ay@mail.ru

**Kaliev Bauyrzhan Bakhytovich** - Head of the Department of Radiology, Corporate Foundation "University Medical Center", National Scientific Center for Maternity and Childhood, Astana, Kazakhstan e-mail: baur233113@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4825-749X>

**Ainabekova Bayan Alkenovna** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine with courses in gastroenterology, endocrinology and pulmonology of NJSC "Astana Medical University", Astana, Kazakhstan e-mail: ajnabekva@rambler.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

**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.

Получена: 06/04/2023/ Принята: 13/10/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 616.132.2-089-74

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.86.56.005

<sup>1</sup>К.С.АЛИМБАЕВ, <sup>1</sup>М.А.АРИПОВ, <sup>2</sup>Б.А.АЙНАБЕКОВА, <sup>1</sup>А.Ю.ГОНЧАРОВ, <sup>1</sup>А.А.МУСАЕВ

<sup>1</sup> НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», Астана, Казахстан

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СТЕНТОВ В ЛЕЧЕНИИ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Резюме:** согласно данным литературных источников на сегодняшний день повсеместно наблюдается высокая заболеваемость коронарной болезнью сердца. Учитывая приоритетное направление современной медицины в вопросах своевременной диагностики и эффективного лечения сердечно-сосудистых заболеваний несомненна актуальность изучения наиболее эффективных методов терапии в данной категории пациентов. В последние десятилетия наблюдается значительное увеличение доли инновационных разработок в интервенционном лечении пациентов, что определяет значимость сравнительного анализа клинической эффективности применения биodeградируемых стентов. Нами был проведен литературный поиск преимущественно зарубежных литературных источников по существующим методам лечения пациентов с коронарной болезнью сердца, изучены технических сравнительные характеристики стентов различных поколений, также были проанализированы результаты проведенных клинических исследований по данному направлению. Применение биodeградируемых стентов ввиду самой технологической характеристики в виде постепенного растворения каркаса изделия открывает широкие перспективы в вопросах минимизации рисков, связанных с данным методом лечения. Представленные нами литературные данные позволяют прояснить ситуацию в вопросах определения тактики ведения пациентов с коронарной болезнью сердца, дифференцированного поиска наиболее оптимального объема и вида терапии, определении дальнейшего прогноза.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, биodeградируемые стенты, эндоваскулярное лечение

<sup>1</sup>К.С.Алимбаев, <sup>1</sup>М.А.Арипов, <sup>2</sup>Б.А.Айнабекова,

<sup>1</sup>А.Ю.Гончаров, <sup>1</sup>А.А.Мусаев

<sup>1</sup>КеАҚ «Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы», Астана, Қазақстан

<sup>2</sup>КеАҚ «Астана медицина университеті», Астана, Қазақстан

<sup>1</sup>K.Alimbayev, <sup>1</sup>M.Aripov, <sup>2</sup>B.Ainabekova,

<sup>1</sup>A.Goncharov, <sup>1</sup>A.Mussayev

<sup>1</sup> NRCSC «National research cardiac surgery center», Astana, Kazakhstan

<sup>2</sup> NpJSC «Astana medical university», Astana, Kazakhstan

**ЖҮРЕКТІҢ КОРОНАРЛЫҚ АУРУЫН ЕМДЕУДЕГІ  
БИОДЕГРАДАЦИЯЛАНАТЫН СТЕНТТЕРДІҢ  
КЛИНИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІГІ (ӘДЕБИ ШОЛУ)**

**Түйін:** әдебиет көздеріне сәйкес, жүректің ишемиялық ауруы барлық әлемде жоғары таралған. Жүректің коронарлық ауруларын уақтылы диагностикалау және тиімді емдеу мәселелерінде заманауи медицинаның басым бағытын ескере отырып, пациенттердің осы санатындағы емдеудің ең тиімді әдістерін зерттеудің өзектілігі айқын. Соңғы онжылдықтарда пациенттерді интервенциялық емдеудегі инновациялық әзірлемелер үлесінің айтарлықтай өсуі байқалды, бұл биodeградацияланатын стенттерді қолданудың клиникалық тиімділігін салыстырмалы талдаудың маңыздылығын анықтайды. Біз жүректің ишемиялық ауруы бар науқастарды емдеудің қолданыстағы әдістері туралы негізінен

**CLINICAL EFFICACY OF BIODEGRADABLE STENTS IN  
THE TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE  
(A LITERATURE REVIEW)**

**Resume:** according to literature sources, there is a high incidence of coronary heart disease in the World. Given the priority direction of modern medicine in the issues of timely diagnosis and effective treatment of cardiovascular diseases, the relevance of studying the most effective methods of therapy in this category of patients is undeniable. In recent decades, there has been a significant increase in the share of innovative developments in the interventional treatment of patients, which determines the importance of a comparative analysis of the clinical effectiveness of the use of biodegradable stents. We conducted a literature search of predominantly foreign literature sources on existing methods of treating patients with cor-

шетелдік әдебиет көздеріне әдебиеттік іздеу жүргіздік, әртүрлі стенттердің техникалық салыстырмалы сипаттамаларын зерттедік және осы саладағы клиникалық зерттеулердің нәтижелеріне талдау жасадық. Өнімнің жақтауын біртіндеп еріту технологиялық сипаттамаларына байланысты биодеградацияланатын стенттерді пайдалану осы емдеу әдісімен байланысты кері әсерлерін азайту үшін кең перспективалар ашады. Біз ұсынған әдебиет деректері жүректің ишемиялық ауруы бар науқастарды емдеу тактикасын анықтауда, емінің ең оңтайлы көлемі мен түрін сараланған іздеуде және науқастың болжамын анықтауда көмектеседі.

**Түйінді сөздер:** жүректің ишемиялық ауруы, биодеградацияланатын стент, эндоваскулярлық емдеу әдістері

### Эпидемиология

Большая доля смертности приходится на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), согласно данным 2015 года от ССЗ погибло около 17,7 миллионов человек. [1] Данная группа заболеваний являются ведущей причиной смертности во многих странах мира. Одной из групп ССЗ является ишемическая болезнь сердца (ИБС) - патологическое состояние, характеризующееся недостаточным поступлением кислорода в миокард, ввиду закупорки сосуда.[2] ИБС приводит к большой смертности, так в США за 2008 год погибло 445800, в России данный показатель был 659000, а в Казахстане данный показатель на 2012 год составляет 97 смертей на 100000, в общем и целом самая высокая смертность от ИБС наблюдается в таких регионах, как Восточная Европа и Центральная Азия.[3, 4] В Казахстане уже с возраста 40 лет люди имеют тенденцию к развитию патологий коронарных сосудов с пиком в возрасте 60-69 лет.[5]

Факторами предрасположения к болезни являются [6]:

- Курение;
- Малоактивный образ жизни;
- Ожирение;
- Алкогольная зависимость;
- Хронический стресс;
- Гипертензия.

ИБС ведет к инвалидизации пациентов, и на их лечение вместе с содержанием выделяется огромная сумма денег, так например, по данным 2010г. в США было затрачено около 510 млрд долларов на прямые и непрямые расходы, в то же время, затраты по заболеваниям группы новообразований было потрачено 226 млрд \$, поэтому ученые разрабатывают более эффективные и менее дорогостоящие методы по лечению ИБС.[7]

### Лечение ИБС

Для лечения ИБС используются различные медикаменты и хирургические вмешательства. Например, в современной медицине используют такие виды препаратов:

- Бета-блокеры;

onary heart disease, studied the technical comparative characteristics of different generations of stents, and analyzed the results of clinical studies in this area. The use of biodegradable stents, due to the very technological characteristics in the form of a gradual dissolution of the product frame, opens up broad prospects for minimizing the risks associated with this treatment method. The literature data presented by us will help clarify the situation in determining the tactics of managing patients with coronary heart disease, differentiated search for the most optimal volume and type of therapy, and determining further prognosis.

**Keywords:** coronary heart disease, bioresorbable stents, endovascular methods of treatment

- Нитраты;
- Антагонисты кальциевых каналов.

Также приобретают популярность новые препараты, такие как: ранолазин, ивабрадин.[12] Стоит отметить, что есть научная обоснованность того, что хирургическое вмешательство является более эффективным инструментом, уменьшающим стоимость содержания пациентов, а также снижающим уровень смертности, но не все исследования соглашаются с данным тезисом.[13, 15]

Какими бы ни были данные противоречивыми, но хирургическое лечение ИБС также остается объектом многих обсуждений и развития на протяжении всей медицинской истории. За все это время было разработано множество различных методов, основанные на введении объекта предназначенного для расширения и поддержания просвета артерии. В 1974 году ученый-врач Андреас Грюнциг ввел катетер с надутым баллоном на конце и расширил стенозированную бедренную артерию. Но данный метод имел свои недостатки и побочные эффекты такие как: расслоение коронарной артерии, повторный стеноз, артериальный тромбоз. Также данный метод не предоставлял поддержания просвета артерии, за счет чего могло произойти резкое закрытие артерии из-за эластичности артерий.[8, 9] Позже было разработано стентирование, первые прототипы стента были разработаны в 1980 году ученым-врачом Хулио Пальмасом. Стенты были сделаны из металлической проволоки, и вводился в сосуд вместе с баллоном, при помощи которого стент расширялся. Далее различные прототипы стентов были успешно испытаны на собаках в 1985 году, а затем успешно была проведена операция по стентированию коронарной артерии в 1986 году. Стент установленный при этой операции был сделан из нержавеющей стали и не требовал баллона для расширения. [10, 11, 12] В начале 2000 г. появились стенты с лекарственным покрытием, основа которых также состояла из металла, но помимо этого эти стенты также имели покрытия из полимеров, и лекарственный слой между слоями, позволяющий предотвращать стеноз

и неоплазию. [8, 14] Также вместе с этим начало развиваться и другое направление стентов - биodeградируемые стенты, которые со временем резорбируются в стенках сосудов. [8, 16]

Биodeградируемые стенты производят из различных материалов, в основном из полимеров L- и D-лактоидов, а также магния и редких металлов.[17] Характеристики вышеупомянутых стентов имеют различные свойства в зависимости от их материалов (Таблица 1). [17,18,19] Биodeградируемые стенты также могут иметь лекарственное покрытие, что помогает предотвращать повторные стенозы и опухоли. [20] Введение лекарств у таких стентов характеризуется относительно высокой дозой в начале и постепенным высвобождением лекарств в конце, что позволяет иметь контролируемое высвобождение лекарства в локальном сегменте сосуда. [36] На сегодняшний день существует множество производителей биodeградируемых стентов, каждый из которых использует различные материалы и лекарства для стентов (Таблица 2) [21,22]

Использование современных стентов в медицине На данный момент наиболее популярным решением

являются коронарные стенты покрытые лекарственным средством. Они легки в установке, удобны использование, долговечные, крайне эффективны и имеют ряд преимуществ. [23]

Однако, они также имеют и некоторые побочные эффекты. Есть доказательства, что при гистологическом исследовании обнаруживаются гистопатологические признаки воспаления и при ультразвуковом происходит ремодуляция сосудов. [24] Важным предиктором воспаления является эндотельное покрытие при гистологическом исследовании, также важным фактором является время заживления. При долгом заживлении частота возникновения поздних тромбозов вследствие использования стентов увеличивается. Также наблюдается при установке стентов в коронарные сосуда уменьшение турбулентности, и любая интервенция на сосуда становится значительно сложнее.

Поэтому относительно новые биоразстворимые стенты должны будут лишены этих недостатков, теперь поговорим о них подробнее:

Первое поколение биоразстворимых стентов (Abbott Vascular, Санта-Клара, Калифорния, США) и DESolve

Таблица 1 - Механические свойства и время деградации различных стентов

Материал	Модуль нормальной упругости, ГПа	Предел прочности на растяжение, МПа	Относительное удлинение при разрыве, %	Время биodeградации, месяц
Полимер (l-Лактид)	3.1–3.7	60–70	2–6	>24
Полимер (d,l-Лактид)	3.1–3.7	45–55	2–6	12–6
Полимер (Гликолид)	6.5–7.0	90–110	1–2	6–12
50/50 d,l-Лактид/Гликолид	3.4–3.8	40–50	1–4	1–2
82/18 l-Лактид/Гликолид	3.3–3.5	60–70	2–6	12–18
Сплав магния	40–45	220–330	2–20	1–3
Кобальт хром	210–235	1449	≈40	Не деградируется
Нержавеющая сталь 316L	193	668	40+	Не деградируется
Нитинол	45	700–1100	10–20	Не деградируется

Таблица 2 - Характеристики стентов разных производителей

Название стента (Производитель)	Материал основы стента	Толщина основы	Материал покрытия	Толщина покрытия	Лекарство	Профиль высвобождения лекарств	Лекарственная доза	Минимальное время деградации
BVS 1.1 (Abbott)	PLLA*	157 µm	PLLA*	2–4 µm	Эверолимус	75% высвобождения эверолимуса за 30 дней	100 µg/cm <sup>2</sup>	3 года
DESolve (Elixir)	PLLA*	150 µm	Биорезорбируемый полимер	<3 µm	Новолимус	Более 85% лекарства высвобождается за 4 недели	5 µg/mm	2 года
ART Pure (ART)	PDLLA**	170 µm	-	-	Без лекарств	-	-	2 года
Magmaris (Biotronik)	93% Mg и 7% редкоземельных элементов	150 µm	PLLA**	1 µm	Сиролимус	От 3 до 6 месяцев	1.4 µg/mm <sup>2</sup>	1 год

\*PLLA - полимер l-лактида

\*\*PDLLA полимер D-, L - лактидов

(Elixir Medical Corporation, Милпитас, Калифорния, США) основано на поли-L-молочной кислоте (PLLA) и выделяют лимус.

Рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), в которых сравнивали PLLA-BRS Absorb и кобальт-хромовый стент с покрытием из эверолимуса, показали повышенные риски повреждений при использовании стента PLLA-BRS через 1 год, риск также увеличивался при анализе промежутка времени до 3 лет. [25, 32] Другие исследования более новых моделей BRS - Absorb III также показали, что данные стенты имеют повышенный риск осложнений и повреждений. [26, 27]

По результатам продолжительных клинических исследований, стенты состоящие из L- или D-лактидов имеют частые неблагоприятные побочные эффекты и их использование желательнее ограничить. [22]

В исследовании стентов DESolve от 8 ноября 2021 года были выявлены случаи ревазуляризации - 6,7% в группе пациентов, лечившихся с использованием DESolve и биодеградируемых стентов с лекарственным покрытием (DES) и 11,6 % ревазуляризации в группе с использованием только DESolve. Также были случаи сердечно-сосудистых осложнений в 9,7% случаев. [28] В других исследованиях также описываются сердечно-сосудистые осложнения, риск которых увеличивается со временем. [29]

Magmaris представляет собой металлический резорбируемый матрикс, выделяющий сиролимус, который поставляется на системе быстрой замены, изготовленной по индивидуальному заказу на платформе той же компании Orsiro™ (Biotronik AG, Бюлах, Швейцария). Он совместим с шестигранной направляющей (Fr) благодаря поперечному профилю 1,5 мм. [30]

Стержень изготовлен из запатентованного рассасывающегося магниевого сплава, полностью рентгенопрозрачен и имеет постоянные танталовые рентгеноконтрастные двойные маркеры на дистальном и проксимальном концах. Маркеры смещены на 90° для улучшения радиологической видимости со всех точек зрения. Они покрыты кремнием, чтобы избежать взаимодействия со сплавом Mg, потому что Mg обладает большой химической и гальванической чувствительностью к непосредственной близости к различным металлам. [31]

Магний был взят по причине того, что он является наиболее легким из всех металлов, которые так или иначе используются в конструктивной медицине. Несмотря на доступность относительно чистого магния (до 98,8%), предпочтение отдается сплавам магния, так как магний в чистой форме имеет малую прочность и слишком быстрое время коррозии. [37, 38] Сплавы магния более стойкие к коррозии в биологической среде. Механические и физические свойства магния, а также скорость разложения можно контролировать с помощью легирующих элементов, таких как кальций, алюминий или редкоземельные металлы. Кроме

того, магний по своей природе имеет большую радиальную прочность по сравнению с пластиковыми полимерами. [33]

Абсорбция магниевого сплава состоит из двух этапов, начинающихся с основного каркаса и продолжающихся внутрь до тех пор, пока вместо конструкции стента не останется только аморфный след фосфата кальция. На первом этапе вода и ионы, такие как кальций и фосфат окружающих тканей, проходят через покрытие BIOlute и достигают каркаса, затем сплав вступает в реакцию с водой с образованием гидроксида магния, и начинается распад с коррозией сплава. [34] На второй стадии основа стента, состоящая из гидроксида магния, медленно растворяется переходя в фазу аморфного фосфата кальция с высоким содержанием воды. Биорезорбция магния может происходить от 2 до 12 месяцев. Данное время может варьироваться в зависимости от кислотности среды и других материалов используемых в сплавах. [35]

Продукты разложения стентов MAGMARIS не имеют каких-либо значительных негативных эффектов на организм, а даже наоборот, они имеют антиаритмический эффект благодаря ионам магния. [39] Также имеются исследования на крысах, где воздействие сульфата магния ингибировало синтез эндотелина-1, который способствует вазоконстрикции. [40,41]

Клинические исследования

1. По теме сравнения биодеградируемых стентов (BVS) и металлических стентов с лекарственным покрытием (DES) проводились исследования, включающие изучение состояния 3738 пациентов на протяжении от 9 до 12 месяцев, из которых 2337 получали лечение с BVS, 1401 получали лечение с DES. Согласно данным исследованиям риски ревазуляризации (OR 0.97 [95% CI 0.66–1.43]; p=0.87), инфаркта миокарда (1.36 [0.98–1.89]; p=0.06) и смерти (0.95 [0.45–2.00]; p=0.89) при использовании BVS схожи с таковыми у DES. Однако, BVS имели более высокие риски тромбоза стентов (OR 1.99 [95% CI 1.00–3.98]; p=0.05) по сравнению с DES, особенно в первых 30 днях после установки стента. [42-48]

2. Также проводилось когортное исследование стентов Biosolve - IV Magmaris, выборка которого состояла из 1075 пациентов и 1121 различных сердечно-сосудистых повреждений. Количество успешных процедур составило 98,9% (n = 1063). Результаты оказались такими: у 3,9% пациентов возникла ревазуляризация пораженного сосуда, 0,2% пациентов наблюдалась внезапная остановка сердца и 1,1% пациентов возник инфаркт миокарда. У 5 пациентов наблюдался тромбоз сосуда, где был имплантирован стент, причем 4 пациента прекратили антикоагулянтную терапию на раннем этапе. [49]

3. В исследовании от августа 2020 года были оценены состояния 42 пациентов, которым был имплантирован стент Magmaris. Передняя нисходящая артерия было местом, где чаще всего устанавливался

стент по сравнению с другими коронарными сосудами, со средним диаметром  $3,30 \pm 0,25$  мм. Никто из пациентов во время исследования не умер и не перенес инфаркта миокарда. Двум пациентам (4,7%) была выполнена реваскуляризация поврежденного сосуда по клиническим показаниям из-за рестеноза стента. Тромбозов стента не было выявлено [50].

4. Имеется исследование, где были проанализированы данные 98 пациентов, которые прошли оптическую когерентную томографию (ОТК). У 19 пациентов был установлен стент Magmaris, когда у остальных 78 был стент производства от DESolve. Были рассчитаны следующие показатели: средняя и минимальная площадь, остаточная площадь стеноза, неполная, пролапс ткани, индекс эксцентриситета, площадь неполной аппозиции и повреждение стержня. ОТК показала меньшую площадь просвета для Magmaris по сравнению с DESolve  $6,6 \pm 1,6$  против  $6,0 \pm 1,9$  ( $p = 0,06$ ). Остаточная площадь стеноза, площадь которого больше 20% от размеров первоначального стеноза, наблюдалась чаще в группе DESolve по сравнению с Magmaris ( $n=3$  (15,8%) против  $n= 37$  (46,8%);  $p = 0,01$ ). Никаких повреждений стента Magmaris после имплантации зафиксировано не было, но стенты DESolve BRS были повреждены в  $n= 12$ (15,2%) случаях. Площадь неполной аппозиции стента была значительно выше в группе DESolve ( $0,01 \pm 0,02$  против  $1,05 \pm 2,32$  мм<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ). [51]

5. Исследуемая выборка состояла из 482 пациентов (521 общее количество различных поражение), 184 пациентов (189 поражений) в группе Magmaris и 298 пациентов (332 поражения) в группе Orsiro. Средний возраст составил  $65,5 \pm 10,8$  и  $62,7 \pm 10,4$  года в группах Magmaris и Orsiro соответственно ( $p = 0,005$ ). Нескорректированные показатели недостаточности поврежденного сосуда Magmaris и Orsiro составили 6,0

и 6,4% без существенной разницы между группами ( $p = 0,869$ ). В многофакторном анализе не было выявлено значимых различий между группами Magmaris и Orsiro. Наконец, ни в одной из групп не было случаев тромбоза устройства через 12 месяцев. [52]

6. Через 12 месяцев согласно оценке Edge Vascular Response (Краевая Сосудистая Реакция) Magmaris не было замечено каких-либо существенных изменений, за исключением уменьшения площади фиброзных бляшек в проксимальном сегменте. Это можно интерпретировать как доброкачественный процесс заживления на краях рассасывающихся металлических стентов. [53]

7. Также были проведены сравнительные анализы эффективности DES Ultimaster и BVS Magmaris среди 362 людей с диабетом и острым коронарным синдромом. Данные исследования показали относительную безопасность использования обоих стентов, а также отсутствие случаев тромбоза стентов. [54]

#### Заключение

Согласно клиническим исследованиям, на данный момент биоабсорбируемые стенты показывают схожую эффективность в лечении ишемической болезни сердца в сравнении с стентами с лекарственным покрытием, но к сожалению, имеется побочный эффект в виде более вероятного тромбоза стента. Но не стоит забывать, что данная технология является новой, и каждое новое поколение биodeградируемых стентов становится все более эффективной, и что в будущем, они будут иметь меньше недостатков и будут в приоритете использования, как это показывает последнее поколение стентов Magmaris. В этой связи было принято решение исследовать эффективность последнего поколения стентов Magmaris на популяции жителей Казахстана.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Olvera Lopez E, Ballard BD, Jan A. Cardiovascular Disease. 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30571040.
- Institute of Medicine (US) Committee on Social Security Cardiovascular Disability Criteria. Cardiovascular Disability: Updating the Social Security Listings. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. PMID: 24983036.
- Nowbar, A. N., Gitto, M., Howard, J. P., Francis, D. P., & Al-Lamee, R. (2019). Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*, 12(6), e005375. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375>
- Finegold, J. A., Asaria, P., & Francis, D. P. (2013). Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organisation and United Nations. *International journal of cardiology*, 168(2), 934–945. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.046>
- Вебер В.Р., Майдыров Е.С., Карибаев К.Р., & Прошина Лидия Григорьевна (2020). Возрастные, гендерные и этнические особенности поражения коронарных артерий у больных ИБС жителей Казахстана. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*, (1 (117)), 118-121.
- Malakar, A. K., Choudhury, D., Halder, B., Paul, P., Uddin, A., & Chakraborty, S. (2019). A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *Journal of cellular physiology*, 234(10), 16812–16823. <https://doi.org/10.1002/jcp.28350>
- Lloyd-Jones, D., Adams, R. J., Brown, T. M., Carnethon, M., Dai, S., De Simone, G., Ferguson, T. B., Ford, E., Furie, K., et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2010). Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 121(7), e46–e215. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667>
- Chhabra L, Zain MA, Siddiqui WJ. Coronary Stents. 2022 Apr 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29939581.
- Barton M, Grüntzig J, Husmann M, Rösch J. Balloon Angioplasty - The Legacy of Andreas Grüntzig, M.D. (1939-1985). *Front Cardiovasc Med*. 2014 Dec 29;1:15. doi: 10.3389/fcvm.2014.00015. PMID: 26664865; PMCID: PMC4671350.
- Tan C, Schatz RA. The History of Coronary Stenting. *Interv Cardiol Clin*. 2016 Jul;5(3):271-280. doi: 10.1016/j.iccl.2016.03.001. Epub 2016 Jun 21. PMID: 28582026.
- McKavanagh P, Zawadowski G, Ahmed N, Kutryk M. The evolution of coronary stents. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018 Mar;16(3):219-228. doi: 10.1080/14779072.2018.1435274. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29381087.



- 12 Santucci, A., Riccini, C., & Cavallini, C. (2020). Treatment of stable ischaemic heart disease: the old and the new. *European heart journal supplements : journal of the European Society of Cardiology*, 22(Suppl E), E54–E59. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa060>
- 13 Rezapour, A., Tavakoli, N., Akbar, S., Hajahmadi, M., Ameri, H., Mohammadi, R., & Bagheri Faradonbeh, S. (2020). Medical therapy versus percutaneous coronary intervention in ischemic heart disease: A cost-effectiveness analysis. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 34, 155. <https://doi.org/10.47176/mjiri.34.155>
- 14 Htay T, Liu MW. Drug-eluting stent: a review and update. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(4):263-76. doi: 10.2147/vhrm.2005.1.4.263. PMID: 17315599; PMCID: PMC1993957.
- 15 Bangalore, S., Maron, D. J., Stone, G. W., & Hochman, J. S. (2020). Routine Revascularization Versus Initial Medical Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circulation*, 142(9), 841–857. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048194>
- 16 Ma, Min & He, Yong. (2016). Bioresorbable scaffolds: History and current knowledge. *Cardiology Plus*. 1. 20. 10.4103/2470-7511.248370.
- 17 Sotomi Y, Onuma Y, Collet C, Tenekecioglu E, Virmani R, Kleiman NS, Serruys PW. Bioresorbable Scaffold: The Emerging Reality and Future Directions. *Circ Res*. 2017 Apr 14;120(8):1341-1352. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310275. PMID: 28408454.
- 18 Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation*. 2011 Feb 22;123(7):779-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971606. PMID: 21343594.
- 19 Toong DWY, Toh HW, Ng JCK, Wong PEH, Leo HL, Venkatraman S, Tan LP, Ang HY, Huang Y. Bioresorbable Polymeric Scaffold in Cardiovascular Applications. *Int J Mol Sci*. 2020 May 13;21(10):3444. doi: 10.3390/ijms21103444. PMID: 32414114; PMCID: PMC7279389.
- 20 Patrick W. Serruys, Yuki Katagiri, Yohei Sotomi, Yaping Zeng, Bernard Chevalier, René J. van der Schaaf, Andreas Baumbach, Pieter Smits, Nicolas M. van Mieghem, Antonio Bartorelli, Paul Barragan, Anthony Gershlick, Ran Kornowski, Carlos Macaya, John Ormiston, Jonathan Hill, Irene M. Lang, Mohaned Egred, Jean Fajadet, Maciej Lesiak, Stephan Windecker, Robert A. Byrne, Lorenz Räber, Robert-Jan van Geuns, Gary S. Mintz, Yoshinobu Onuma, Arterial Remodeling After Bioresorbable Scaffolds and Metallic Stents, *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 70, Issue 1, 2017, Pages 60-74, ISSN 0735-1097, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.028>.
- 21 Sotomi Y, Onuma Y, Collet C, Tenekecioglu E, Virmani R, Kleiman NS, Serruys PW. Bioresorbable Scaffold: The Emerging Reality and Future Directions. *Circ Res*. 2017 Apr 14;120(8):1341-1352. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310275. PMID: 28408454.
- 22 Giulia Masiero, Giulio Rodinò, Juji Matsuda, Giuseppe Tarantini, Bioresorbable Coronary Scaffold Technologies: What's New? *Cardiology Clinics*, Volume 38, Issue 4, 2020, Pages 589-599, ISSN 0733-8651, ISBN 9780323777094, [doi.org/10.1016/j.ccl.2020.07.004](https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.07.004).
- 23 Rapetto, C., & Leoncini, M. (2017). Magmaris: a new generation metallic sirolimus-eluting fully bioresorbable scaffold: present status and future perspectives. *Journal of thoracic disease*, 9(Suppl 9), S903–S913. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.34>
- 24 Cook, S., Ladich, E., Nakazawa, G., Eshtehardi, P., Neidhart, M., Vogel, R., Togni, M., Wenaweser, P., Billinger, M., Seiler, C., Gay, S., Meier, B., Pichler, W. J., Jüni, P., Virmani, R., & Windecker, S. (2009). Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation*, 120(5), 391–399. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.854398>
- 25 Felix CM, van den Berg VJ, Hoeks SE, Fam JM, Lenzen M, Boersma E, Smits PC, Serruys PW, Onuma Y, van Geuns RJM. Mid-term outcomes of the Absorb BVS versus second-generation DES: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 May 9;13(5):e0197119. doi: 10.1371/journal.pone.0197119. PMID: 29742143; PMCID: PMC5942828.
- 26 Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, Popma JJ, McGreevy R, Zhang Z, Simonton C, Stone GW; ABSORB III Investigators. 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 12;70(23):2852-2862. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.010. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29100702.
- 27 Goncalves-Ramirez LR, Gutiérrez H, Julca F, Escañuela MGA, Varvaro G, Amat-Santos I. Coronary Vasoreactivity after Complete Bioresorption of Absorb BVS at 5-Year Follow-Up. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Feb;116(2 suppl 1):8-11. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20190783. PMID: 33566995; PMCID: PMC8118635.
- 28 İbiboğlu E, Çakal S, Çakal B, Güneş HM, Boyraz B, Boztosun B. Long-term results of long segment coronary artery lesions overlapped with novolimus-eluting DESolve scaffold: Disappointment or futuristic? *Anatol J Cardiol*. 2021 Dec;25(12):912-919. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2021.25. PMID: 34866586; PMCID: PMC8654006.
- 29 Mattesini A, Bartolini S, Sorini Dini C, Valente S, Parodi G, Stolicova M, Meucci F, Di Mario C. The DESolve novolimus bioresorbable Scaffold: from bench to bedside. *J Thorac Dis*. 2017 Aug;9(Suppl 9):S950-S958. doi: 10.21037/jtd.2017.07.25. PMID: 28894601; PMCID: PMC5583086.
- 30 Cerrato E, Barbero U, Gil Romero JA, Quadri G, Mejia-Renteria H, Tomassini F, Ferrari F, Varbella F, Gonzalo N, Escaned J. Magmaris™ resorbable magnesium scaffold: state-of-art review. *Future Cardiol*. 2019 Jul;15(4):267-279. doi: 10.2217/fca-2018-0081. Epub 2019 May 14. PMID: 31084216.
- 31 Rapetto C, Leoncini M. Magmaris: a new generation metallic sirolimus-eluting fully bioresorbable scaffold: present status and future perspectives. *J Thorac Dis*. 2017 Aug;9(Suppl 9):S903-S913. doi: 10.21037/jtd.2017.06.34. PMID: 28894596; PMCID: PMC5583079.
- 32 Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrié D, Iniguez A, Dominici M, van der Schaaf RJ, Haude M, Wasungu L, Veldhof S, Peng L, Staehr P, Grundeken MJ, Ishibashi Y, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 3;385(9962):43-54. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61455-0. Epub 2014 Sep 14. PMID: 25230593.
- 33 Zheng Y. Magnesium alloys as degradable biomaterials. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2015.
- 34 Onuma Y, Serruys PWJC. Bioresorbable scaffolds: from basic concept to clinical applications. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2017.
- 35 Javaid Iqbal, Yoshinobu Onuma, John Ormiston, Alexandre Abizaid, Ron Waksman, Patrick Serruys, Bioresorbable scaffolds: rationale, current status, challenges, and future, *European Heart Journal*, Volume 35, Issue 12, 21 March 2014, Pages 765–776, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs424>
- 36 Tesfamariam B. Bioresorbable Scaffold-Based Controlled Drug Delivery for Restenosis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2019 Jun;12(3):193-203. doi: 10.1007/s12265-018-9841-x. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30367355.
- 37 Guangling Song, Control of biodegradation of biocompatible magnesium alloys, *Corrosion Science*, Volume 49, Issue 4, 2007, Pages 1696-1701.
- 38 Chawla, S.L.; Gupta, R.K. Materials Selection for Corrosion Control; ASM International: Materials Park, OH, USA, 1993
- 39 Smith, L. F., Heagerty, A. M., Bing, R. F., & Barnett, D. B. (1986). Intravenous infusion of magnesium sulphate after acute myocardial infarction: effects on arrhythmias and mortality. *International journal of cardiology*, 12(2), 175–183. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(86\)90239-1](https://doi.org/10.1016/0167-5273(86)90239-1)
- 40 Kemp, P. A., Gardiner, S. M., March, J. E., Rubin, P. C., & Bennett, T. (1999). Assessment of the effects of endothelin-1 and magnesium sulphate on regional blood flows in conscious rats, by the coloured microsphere reference technique. *British journal of pharmacology*, 126(3), 621–626. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702342>
- 41 Berthon, N., Laurant, P., Fellmann, D., & Berthelot, A. (2003). Effect of magnesium on mRNA expression and production of endothelin-1 in DOCA-salt hypertensive rats. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 42(1), 24–31. <https://doi.org/10.1097/00005344-200307000-00004>
- 42 Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, Schunkert H, Fusaro M, Kimura T, Kastrati A. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2016 Feb 6;387(10018):537-544. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00979-4. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26597771.
- 43 Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrié D, Iniguez A, Dominici M, van der Schaaf RJ, Haude M, Wasungu L, Veldhof S, Peng L, Staehr P, Grundeken MJ, Ishibashi Y, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 3;385(9962):43-54. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61455-0. Epub 2014 Sep 14. PMID: 25230593.
- 44 Sabatè M, Windecker S, Iniguez A, Okkels-Jensen L, Cequier A, Brugaletta S, Hofma SH, Räber L, Christiansen EH, Suttorp M, Pilgrim T, Anne van Es G, Sotomi Y, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Serruys PW. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. *Eur Heart J*.

- 2016 Jan 14;37(3):229-40. doi: 10.1093/eurheartj/ehv500. Epub 2015 Sep 23. PMID: 26405232; PMCID: PMC4712350.
- 45 Puricel S, Arroyo D, Corpataux N, Baeriswyl G, Lehmann S, Kallinikou Z, Muller O, Allard L, Stauffer JC, Togni M, Goy JJ, Cook S. Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 3;65(8):791-801. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.017. PMID: 25720622.
- 46 Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, Nakamura S, Yamane M, Muramatsu T, Saito S, Yajima J, Hagiwara N, Mitsudo K, Popma JJ, Serruys PW, Onuma Y, Ying S, Cao S, Staehr P, Cheong WF, Kusano H, Stone GW; ABSORB Japan Investigators. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur Heart J*. 2015 Dec 14;36(47):3332-42. doi: 10.1093/eurheartj/ehv435. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26330419.
- 47 Gao R, Yang Y, Han Y, Huo Y, Chen J, Yu B, Su X, Li L, Kuo HC, Ying SW, Cheong WF, Zhang Y, Su X, Xu B, Popma JJ, Stone GW; ABSORB China Investigators. Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Metallic Stents in Patients With Coronary Artery Disease: ABSORB China Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 1;66(21):2298-2309. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.054. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26471805.
- 48 Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, Popma JJ, McGreevy R, Zhang Z, Simonton C, Stone GW; ABSORB III Investigators. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015 Nov 12;373(20):1905-15. doi: 10.1056/NEJMoa1509038. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26457558.
- 49 Verheye S, Wlodarczyk A, Montorsi P, Torzewski J, Bennett J, Haude M, Starmer G, Buck T, Wiemer M, Nuruddin A, Yan B, P., & Lee, M. K. (2021). BIOSOLVE-IV-registry: Safety and performance of the Magmaris scaffold: 12-month outcomes of the first cohort of 1,075 patients. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 98(1), E1–E8. <https://doi.org/10.1002/ccd.29260>
- 50 Abellas-Sequeira, R. A., Ocaranza-Sanchez, R., Bayon-Lorenzo, J., Santas-Alvarez, M., & Gonzalez-Juanatey, C. (2020). 12-month clinical outcomes after Magmaris percutaneous coronary intervention in a real-world cohort of patients: Results from the CardioHULA registry. *Revista portuguesa de cardiologia*, 39(8), 421–425. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.09.018>
- 51 Boeder, N. F., Dörr, O., Koepf, T., Blachutzik, F., Achenbach, S., Elsässer, A., Hamm, C. W., & Nef, H. M. (2021). Acute Mechanical Performance of Magmaris vs. DESolve Bioresorbable Scaffolds in a Real-World Scenario. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 696287. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.696287>
- 52 Hideo-Kajita A, Garcia-Garcia HM, Kolm P, Azizi V, Ozaki Y, Dan K, Ince H, Kische S, Abizaid A, Toelg R, Lemos PA, Van Mieghem NM, Verheye S, von Birgelen C, Christiansen EH, Wijns W, Lefèvre T, Windecker S, Waksman R, Haude M; BIOFLOW-II, BIOSOLVE-II and BIOSOLVE-III investigators. Comparison of clinical outcomes between Magmaris and Orsiro drug eluting stent at 12 months: Pooled patient level analysis from BIOSOLVE II-III and BIOFLOW II trials. *Int J Cardiol*. 2020 Feb 1;300:60-65. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.11.003. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31718825.
- 53 Hideo-Kajita, A., Garcia-Garcia, H. M., Haude, M., Joner, M., Koolen, J., Ince, H., Abizaid, A., Toelg, R., Lemos, P. A., von Birgelen, C., Christiansen, E. H., Wijns, W., Neumann, F. J., Kaiser, C., Eeckhout, E., Teik, L. S., Escaned, J., Azizi, V., Kuku, K. O., Ozaki, Y., ... Waksman, R. (2019). First Report of Edge Vascular Response at 12 Months of Magmaris, A Second-Generation Drug-Eluting Resorbable Magnesium Scaffold, Assessed by Grayscale Intravascular Ultrasound, Virtual Histology, and Optical Coherence Tomography. *A Biosolve-II Trial Sub-Study. Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*, 20(5), 392–398. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.02.019>
- 54 Rola P, Wlodarczyk A, Barycki M, Szudrowicz M, Łanocha M, Kulczycki JJ, Turkiewicz K, Woźnica K, Lesiak M, Doroszko A. Biodegradable Polymer DES (Ultimaster) vs. Magnesium Bioresorbable Scaffold (BRS Magmaris) in Diabetic Population with NSTEMI-ACS: A One-Year Clinical Outcome of Two Sirolimus-Eluting Stents. *J Diabetes Res*. 2021 Nov 23;2021:8636050. doi: 10.1155/2021/8636050. PMID: 34859105; PMCID: PMC8632392.

*Сведения об авторах*

- Алимбаев Кайсар Серикович** – PhD докторант 3-го года обучения, врач интервенционный кардиолог НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», Астана, Казахстан e-mail: +7 707 250 50 32, [alimbaev\\_k@inbox.ru](mailto:alimbaev_k@inbox.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0364-5512>
- Арипов Марат Асанович** – д.м.н., директор клинко-академического департамента НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», врач интервенционный кардиолог, Астана, Казахстан e-mail: [dr.aripov@gmail.com](mailto:dr.aripov@gmail.com), Астана, Казахстан
- Айнабекова Баян Алькеновна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан e-mail: [ajinabekva@rambler.ru](mailto:ajinabekva@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>
- Гончаров Алексей Юрьевич** – PhD, заведующий отделением интервенционной кардиологии НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», врач интервенционный кардиолог, Астана, Казахстан e-mail: [goncharov\\_ay@mail.ru](mailto:goncharov_ay@mail.ru)
- Мусаев Абдурашид Абдуганиевич** - PhD, заведующий отделением лаборатории катетеризации НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», врач интервенционный кардиолог, Астана, Казахстан e-mail: [abdu5@mail.ru](mailto:abdu5@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5440-691X>

*Авторлар туралы мәліметтер:*

- Алимбаев Кайсар Серикұлы** – 3-ші оқу жылы PhD докторанты, КеАҚ «Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы» интервенционды кардиолог дәрігеді, Астана, Қазақстан e-mail: [alimbaev\\_k@inbox.ru](mailto:alimbaev_k@inbox.ru) +7 707 250 50 32, <https://orcid.org/0000-0002-0364-5512>
- Арипов Марат Асанұлы** – медицина ғылым докторы, КеАҚ «Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы» клинко-академиялық департаментінің директоры, интервенционды кардиолог дәрігеді, Астана, Қазақстан, e-mail: [dr.aripov@gmail.com](mailto:dr.aripov@gmail.com), Астана, Қазақстан
- Айнабекова Баян Алькенқызы** – медицина ғылым докторы, профессор, «Астана медицина университеті» КеАҚ гастроэнтерология, эндокринология және пульмонология курсымен ішкі аурулар кафедрасының меңгерушісі, Астана, Қазақстан, e-mail: [ajinabekva@rambler.ru](mailto:ajinabekva@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>
- Гончаров Алексей Юрьевич** – PhD, КеАҚ «Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы» интервенционды кардиология бөлімінің меңгерушісі, интервенционды кардиолог дәрігеді, Астана, Қазақстан, e-mail: [goncharov\\_ay@mail.ru](mailto:goncharov_ay@mail.ru)
- Мусаев Абдурашид Абдуганиұлы** - PhD, КеАҚ «Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы» лаборатория катетеризация бөлімінің меңгерушісі, интервенционды кардиолог дәрігеді, Астана, Қазақстан, Астана, Казахстан e-mail: [abdu5@mail.ru](mailto:abdu5@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5440-691X>

*Author Information:*

- Alimbayev Kaisar** – 3d year PhD student, interventional cardiologist of NpJSC «National research cardiac surgery center», Astana, Kazakhstan e-mail: [alimbaev\\_k@inbox.ru](mailto:alimbaev_k@inbox.ru) +7 707 250 50 32, <https://orcid.org/0000-0002-0364-5512>
- Aripov Marat** – DMSc, director of the clinic and academics department of NpJSC «National research cardiac surgery center», interventional cardiologist, Astana, Kazakhstan e-mail: [dr.aripov@gmail.com](mailto:dr.aripov@gmail.com)
- Ainabekova Bayan** – DMSc, professor, chair of the Internal Medicine with courses of Gastroenterology, Endocrinology, Rheumatology and Pulmonology department of NpJSC «Astana medical university», Astana, Kazakhstan, e-mail: [ajinabekva@rambler.ru](mailto:ajinabekva@rambler.ru), Astana, Kazakhstan <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>
- Goncharov Alexey** – PhD, the head of interventional cardiology department of NpJSC «National research cardiac surgery center», interventional cardiologist, Astana, Kazakhstan, e-mail: [goncharov\\_ay@mail.ru](mailto:goncharov_ay@mail.ru)
- Mussayev Abdurashid** - PhD, the head of catheterization laboratory department of NpJSC «National research cardiac surgery center», interventional cardiologist, Astana, Kazakhstan, e-mail: [abdu5@mail.ru](mailto:abdu5@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5440-691X>

**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.

Получена: 08/04/2023/ Принята: 14/09/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 616.61-00:612.465+612.15

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.37.26.006

А. АМАНЖОЛҚЫЗЫ<sup>1</sup>, А. ҚАЛДЫБАЕВА<sup>2</sup>, С. С. САПАРБАЕВ<sup>3</sup>, А. Р. АСТРАХАНОВ<sup>4</sup>, Р. А. АРИНГАЗИНА<sup>5</sup>

<sup>1-5</sup>Некоммерческое акционерное общество «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», Актөбе, Республика Казахстан

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ СОСУДОВ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Резюме:** Мировой опыт показывает широкое распространение сердечно-сосудистых заболеваний и патологий экскреторной системы, которые в сочетаемой патологии являются одной из лидирующих причин смертности взрослого населения в мировом масштабе. К тому же, есть сведения о взаимосвязи названных патологий благодаря нарушению жесткости сосудов и потери эндотелиального кровообращения, что значительно влияет на поддержание гомеостаза организма. Целью нашего исследования стала оценка взаимосвязи между функциональным состоянием почек и состоянием экстракраниальных сосудов у практически здоровых лиц молодого возраста. В ходе эксперимента было проведено комплексное клиничко-инструментальное обследование 102 студентов мужского пола 1-5 курсов Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова. При этом было оценено функциональное состояние почек благодаря определению уровня мочевины, креатинина, и скорости клубочковой фильтрации. Оценка состояния кровотока в экстракраниальных сосудах (пиковая систолическая скорость кровотока, индекс резистентности, диаметр сосуда) проведена с помощью дуплексного ультразвукового исследования. В ходе исследования установлена корреляционная связь между уровнем креатинина и Vps внутренней сонной артерии ( $r=-0,25$ ,  $p\leq 0,05$ ); между скоростью клубочковой фильтрации и Vps внутренней сонной артерии ( $r=0,20$ ,  $p\leq 0,05$ ); а также достоверная связь была обнаружена между уровнем мочевины и диаметрами внутренней сонной ( $r=0,22$ ,  $p\leq 0,05$ ) и позвоночной артерии ( $r=0,20$ ,  $p\leq 0,05$ ). Полученные данные позволяют утверждать, что функциональное состояние почек это независимый предиктор развития патологический изменений сосудистой стенки, в первую очередь, артерий, и может быть использовано для скрининговой оценки факторов риска развития сердечнососудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, скорость клубочковой фильтрации, мочевины, креатинин, экстракраниальные сосуды, артерии, эластичность, взаимное влияние, эндотелиальное кровообращение.

А. Аманжолқызы<sup>1</sup>, А. Қалдыбаева<sup>2</sup>, С. С. Сапарбаев<sup>3</sup>,  
А. Р. Астраханов<sup>4</sup>, Р. А. Арингазина<sup>5</sup>

<sup>1-5</sup>Некоммерческое акционерное общество  
«Западно-Казахстанский медицинский университет  
им. Марата Оспанова», Актөбе, Қазақстан

**БҮЙРЕК ЖӘНЕ ЭКСТРАКРАНИАЛЬДЫ ТАМЫРЛАРДЫҢ  
ФУНКЦИЯЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ ЖҮРЕК-ТАМЫР  
АУРУЛАРЫНЫҢ БОЛЖАУ ФАКТОРЫ**

**Түйін:** Дүниежүзілік тәжірибе жүрек-қан тамырлары ауруларының және экскреторлық жүйе патологияларының кең таралғанын көрсетеді, жаһандық ауқымда олар біріктірілген патологияда ересек тұрғындардың өлімінің жетекші себептерінің бірі болып табылады. Сонымен қатар, ағзаның гомеостазының сақталуына айтарлықтай әсер ететін тамырлардың қаттылығының бұзылуына және эндотелийлік айналымның бұзылуына байланысты осы патологиялардың өзара байланысы туралы деректер бар. Зерттеу-

A. Amanzholkyzy<sup>1</sup>, A. Kaldybayeva<sup>2</sup>, S. S. Saparbayev<sup>3</sup>,  
A. R. Astrakhanov<sup>4</sup>, R. A. Aringazina<sup>5</sup>

<sup>1-5</sup>Non-Commercial joint-stock Society «West  
Kazakhstan Marat Ospanov Medical University»,  
Aktobe, Republic of Kazakhstan

**KIDNEY FUNCTIONAL STATE TOGETHER WITH  
EXTRACRANIAL VESSELS AS PREDICTORS  
OF THE CARDIOVASCULAR DISEASES**

**Resume:** World practice data show us the widespread occurrence of such pathologies as cardiovascular diseases as well as excretory system damage. These pathologies combined are one of the leading causes of death in the adult population on a global scale. Moreover, we have to take into account the relationship between these pathologies due to impaired vascular stiffness and loss of endothelial circulation. These effects significantly affect the maintenance of body homeostasis. The aim of our study was to assess the relation-

дің мақсаты сау болып көрінетін жастардағы бүйректің функционалды күйі мен экстракраниальды тамырлардың күйі арасындағы байланысты бағалау. Эксперимент барысында Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің 1-5 курстарының 102 ер студентіне клиникалық-аспаптық тексеру жүргізілді. Бүйректің функционалды күйі мочевины, креатинин деңгейін және шумақтық сүзілу жылдамдығын анықтау арқылы бағаланды. Экстракраниальды тамырлардағы қан ағымының жай-күйін бағалау дуплексті ультрадыбысты қолдану (систолалық қан ағымының ең жоғары жылдамдығы, қарсылық индексі, тамыр диаметрі) арқылы жүргізілді. Зерттеу барысында креатинин деңгейі мен ішкі ұйқы артериясының Vps арасында ( $r=-0,25$ ,  $p\leq 0,05$ ); гломерулярлық фильтрация жылдамдығы мен ішкі ұйқы артериясының Vps арасында ( $r=0,20$ ,  $p\leq 0,05$ ) корреляция анықталды; және мочевины деңгейі мен ішкі ұйқы безінің ( $r=0,22$ ,  $p\leq 0,05$ ) және омыртқалы артерияның ( $r=0,20$ ,  $p\leq 0,05$ ) диаметрлері арасында сенімді байланыс анықталды. Алынған мәліметтер негізінде бүйректің функционалды күйін артериялардың патологиялық өзгерісінің дамуының тәуелсіз болжамы ретінде қарастыра отырып, оны жүрек-қан тамырлары ауруларының даму қаупінің факторларында, скринингтік бағалау үшін пайдалануға мүмкіндік береді деуге болады.

**Түйінді сөздер:** созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі, шумақтық фильтрация жылдамдығы, мочевины, креатинин, экстракраниальды тамырлар, артериялар, серпімділік, өзара әсер ету, эндотелий қан айналымы.

## Введение

Как выделительная, так и сердечно-сосудистая системы (ССС) являются важной частью микроциркуляторной системы (МЦС) человека, обеспечивающей громадный эндотелиальный обмен растворимыми веществами и газами, а, следовательно, гомеостаз, влияя на развитие воспалительных реакций, коагуляцию, васкуло- и ангиогенез. Нарушение в МЦС подготавливает почву для развития фиброза и органной недостаточности [1].

Выделительная и СССР находятся в тесной взаимосвязи. Так, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) часто являются предикторами развития нарушения функции выделительной системы. К примеру, артериальная гипертензия, особенно в сочетании с сахарным диабетом, часто становится причиной развития и прогрессирования нефропатологий [2], а сочетание наличие ССЗ и хронической почечной недостаточности (ХПН) можно рассматривать как маркер неблагоприятного прогноза для каждого из заболеваний [1, 2]. В частности, смертность от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов на гемодиализе в 10-30 раз выше, чем у пациентов без нефропатологии [3]. В свою очередь, почечная недостаточность всегда сопровождается нарушением или потерей микроциркуляторного кровообращения. И чем более постоянной является потеря эндотелиального гомеостаза, тем более явными оказываются поражения органов-мишеней (и почек, и СССР) [1]. Отметим, что нарушения функ-

ship between the functional state of both kidneys and extracranial vessels in apparently healthy young people. A comprehensive clinical and instrumental examination of 102 male students of 1-5 courses of the West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov was carried out in the experiment. At the same time, the functional state of the kidneys was assessed by determining the level of urea, creatinine, and glomerular filtration rate. Assessment of the state of blood flow in the extracranial vessels (peak systolic blood flow velocity, resistance index, vessel diameter) was carried out using duplex ultrasound. In the study, we observed a correlation between the level of creatinine and Vps of the internal carotid artery ( $r=-0.25$ ,  $p\leq 0.05$ ); between glomerular filtration rate and Vps of the internal carotid artery ( $r=0.20$ ,  $p\leq 0.05$ ); and a significant relationship was found between the level of urea and both the diameters of the internal carotid ( $r=0.22$ ,  $p\leq 0.05$ ) and vertebral artery ( $r=0.20$ ,  $p\leq 0.05$ ). The obtained data allow us to declare about the functional state of the kidneys is an independent predictor of the development of pathological changes in the vascular wall, primarily in the arteries. It can be used for screening and assessment of risk factors for the development of cardiovascular diseases.

**Keywords:** chronic renal failure, glomerular filtration rate, urea, creatinine, extracranial vessels, arteries, elasticity, mutual influence, endothelial circulation.

ции почек даже в субклинических формах становятся независимыми причинами развития и прогрессирования ССО часто с неблагоприятным прогнозом [4]. Цель исследования: оценка взаимосвязи функционального состояния почек и экстракраниальных сосудов у практически здоровых лиц молодого возраста. Материалы и методы

Нами проведено клиническое проспективное исследование, в ходе которого осуществлено комплексное обследование 102 студентов мужского пола 1-5 курсов ЗКМУ им. Марата Оспанова. Все процедуры в работе проведены согласно принципам Хельсинской декларации, у каждого из участников получено информированное согласие (10/16-702/6) на проведение персонализированного исследования.

Критериями исключения стали: отказ от участия, а также наличие хронических заболеваний.

Для определения функционального состояния почек были оценены: уровень мочевины, креатинина и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (в мл/мин) с использованием формулы Кокрофта-Голта (1).

$$СКФ = \frac{(140 - \text{Возраст}) \times \text{Масса}}{72 \times Cr} \times K^*, \quad (1)$$

где возраст указывают в количестве полных лет; вес – масса тела пациента в кг;

Сг – концентрация креатинина в плазме крови (мкмоль/л);

\*К – коэффициент: 1 – для мужчин.

Исследование состояния экстракраниальных сосудов было проведено с помощью дуплексного ультразвукового исследования (УЗИ) с помощью сканера ESAOTE (Генуя, Италия). При этом учитывали пиковую систолическую скорость кровотока, индекс резистентности и диаметр исследуемого сосуда.

Обработка результатов с расчетом среднего значения (M), ошибка репрезентативности ( $\pm m$ ), а также удельного веса отдельных параметров осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 10. Был использован корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Спирмену ( $p \leq 0,05$ ): для определения взаимосвязи между функциональным состоянием экстракраниальных сосудов и данными УЗИ.

### Результаты и их обсуждение

Нами были обследованы студенты без хронических заболеваний (практически здоровые мужчины молодого возраста). У всех обследованных уровень креатинина находился в пределах физиологической нормы и составил  $M=70,8 \pm 6,9$  мкмоль/л. При этом, снижение СКФ наблюдалось у 1% обследованных (1 пациент). Вместе с тем, у 5% (5 человек) наблюдалось повышение уровня мочевины в крови:  $M=8,3 \pm 0,7$  ммоль/л [7.7-8.9 ммоль/л]. СКФ ( $M=117.15 \pm 1.13$  мл/мин), концентрация сывороточного креатинина ( $M=104 \pm 0,4$  мкмоль/л) и мочевины ( $M=6.12 \pm 0.9$  ммоль/л) позволили сделать заключение об отсутствии у обследованных признаков нарушения функции почек.

Следует отметить, что нарушение микроциркуляции сопряжено с изменениями в системе гомеостаза, сосудистое старение и формирование артериальной жесткости являются характерными особенностями ХПН [5]. К тому же, жесткость артерии определяется ответом сосуда на изменение ударного объема. Когда жесткость артерий увеличивается, стенка сосудов противостоит растяжению, перегружая сердце. Жесткость артериальной стенки связана со снижением СКФ и прогрессированием хронической болезни почек. В то же время повышение жесткости сосудов влияет на потерю функций МЦС и провоцирует развитие ССО

[6]. В свою очередь, ХПН влияет на крупные артерии, вызывая их ремоделиацию, вследствие чего сосуды все более теряют свою эластичность. Это вызывает рост давления. Повышенное пульсирующее давление в почечных клубочках становится фактором риска повреждения почек [7], а стабилизирование (коррекция) клубочковой фильтрации дает возможность снизить риск возникновения и ССО, и осложнений со стороны почек [8, 9].

Несмотря на то, что в наше исследование включались только практически здоровые молодые люди, нами были выявлены некоторые достоверные связи между отдельными показателями функционального состояния почек и экстракраниальных сосудов (диаметр и жесткость).

Так, сопоставление уровня креатинина и пиковой (линейной) систолической скорости кровотока позволило выявить обратную корреляционную связь ( $r=-0,25$ ,  $p \leq 0,05$ ) (рисунок 1А).

Оценка СКФ позволила выявить некоторые взаимосвязи данного параметра с диаметром общей сонной артерии ( $r=0,21$ ,  $p \leq 0,05$ ) и пиковой (линейной) систолической скоростью кровотока во внутренней сонной ( $r=0,27$ ,  $p \leq 0,05$ ) и позвоночной артериях ( $r=0,20$ ,  $p \leq 0,05$ ) (рисунок 1Б). Также была выявлена достоверная связь между уровнем мочевины и диаметрами внутренней сонной ( $r=0,22$ ,  $p \leq 0,05$ ) и позвоночной артерии ( $r=0,20$ ,  $p \leq 0,05$ ) (рисунок 1В).

Manjunath et al. указывают на важную роль снижения СКФ как независимого фактора на неблагоприятное течение ССЗ. Авторами в результате 5-летнего исследования установлено, что снижение СКФ на каждые 10 мл/мин  $1,73 \text{ м}^2$  ассоциировано с коэффициентами риска прогрессирования (1,05), возникновения (1,07), рецидива (1,04) и смертности (1,06) от ССЗ [10].

Отметим, что в нашем исследовании достоверной корреляционной связи между показателем СКФ и некоторыми «классическими» факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний таких как уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов не было обнаружено.

В заключение должны отметить, что существуют факторы, которые благоприятно влияют на состояние со-

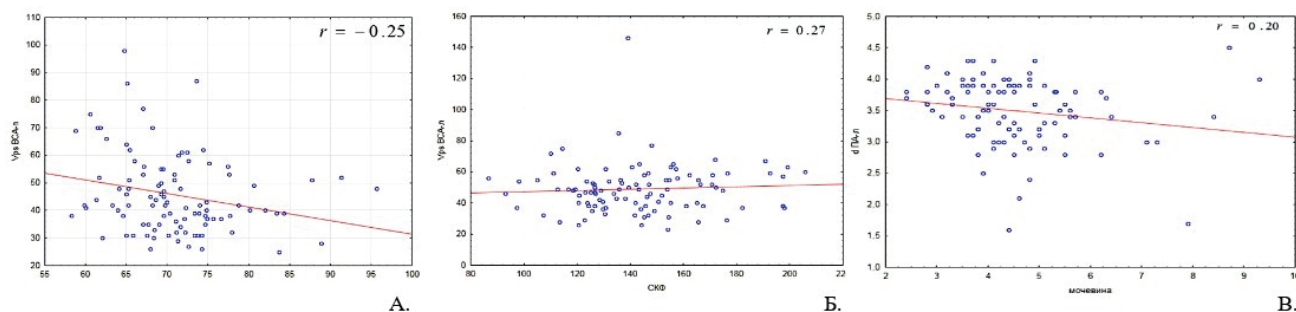


Рисунок 1 - Анализ наличия корреляционной связи: А. уровень креатинина и жесткость (Vps) внутренней сонной артерии; Б. уровень скорости клубочковой фильтрации и Vps внутренней сонной артерии; В. концентрация мочевины и диаметр позвоночной артерии.

судов, почек и сердца. Согласно данным Schrauben et al. отказ от курения и наличие любой физической активности (от умеренной до высокой) значительно снижает риск развития патологий ССС и экскреторной системы. В то же время ежедневное потребление алкоголя значительно повышает риск развития серьезных коронарных событий, независимо от СКФ [5].

### Заключение

Выявлена связь между функциональным состоянием почек и сосудов брахиоцефального ствола. В частно-

сти, установлена корреляционная связь уровня креатинина и Vps внутренней сонной артерии; СКФ и Vps внутренней сонной артерии, а также концентрации мочевины и диаметра позвоночной артерии. Результаты экспериментального наблюдения показывают, что функциональное состояние почек является независимым предиктором развития изменений сосудистой стенки, и может быть использовано для скрининговой оценки факторов риска ССЗ.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Querfeld U., Mak R. H., Pries A. R. Microvascular disease in chronic kidney disease: the base of the iceberg in cardiovascular comorbidity // *Clinical science*. 2020. V. 134, No 12. P. 1333-1356. <https://doi.org/10.1042/CS20200279>
- 2 Медведенко И. В., Сафронова А. А., Григоричева Е. А. Ремоделирование сосудистой стенки в интеграции с основными факторами сердечно-сосудистого риска у студентов медицинского ВУЗа // *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2019. – Т. 18, № 2. С. 58-63.
- 3 Jentzer J. C., Bihorac A., Brusca S. B., et al. Contemporary management of severe acute kidney injury and refractory cardiorenal syndrome // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76, No. 9. – P. 1084-1101. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.070>
- 4 Веснина Ж. В., Арсеньева Ю. А. Кардиоренальный синдром: современные взгляды на проблему взаимосвязи заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы // *Клиническая медицина*. – 2012. – Vol. 90, No. 7. – P. 8-14.
- 5 Schrauben S. J., Hsu J. Y., Amaral S., et al. Effect of kidney function on relationships between lifestyle behaviors and mortality or cardiovascular outcomes: a pooled cohort analysis // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2021. – Vol. 32, No. 3. – P. 663-675. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040394>
- 6 London G. M. Arterial stiffness in chronic kidney disease and end-stage renal disease // *Blood purification*. – 2018. – Vol. 45, No. 1-3. P. 154-158. <https://doi.org/10.1159/000485146>
- 7 Briet M., Collin C., Karras A., et al. Arterial remodeling associates with CKD progression // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2011. – Vol. 22, No. 5. – P. 967-974. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010080863>
- 8 Agarwal R., Sinha A. D., Cramer A. E., et al. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 385. – P. 2507–2519. doi: 10.1056/NEJMoa2110730
- 9 Камышников Л. А., Ефремова О. А., Пивовар П. С. Особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных с хронической болезнью почек. Современное состояние проблемы // *Научные ведомости. Серия. Медицина. Фармация*. – 2017. – Т. 5, № 254(37). – 13-21.
- 10 Manjunath G., Tighiouart H., Ibrahim H., et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 41, No. 1. – P. 47-55. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02663-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02663-3)

### REFERENCES

- 1 Querfeld U., Mak R. H., Pries A. R. Microvascular disease in chronic kidney disease: the base of the iceberg in cardiovascular comorbidity. *Clinical science*. 2020;134(12):1333-1356. <https://doi.org/10.1042/CS20200279>
- 2 Medvedenko I. V., Safronova A. A., Grigorieva E. A. Remodeling of the vascular wall in integration with the main factors of cardiovascular risk in medical students. *Regional'noye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional blood circulation and microcirculation*. 2019;18(2):58-63.
- 3 Jentzer J. C., Bihorac A., Brusca S. B., et al. Contemporary management of severe acute kidney injury and refractory cardiorenal syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(9):1084-1101. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.070>
- 4 Vesnina Zh. V., Arsen'eva Yu. A. Cardiorenal syndrome: modern views on the problem of the relationship between diseases of the kidneys and the cardiovascular system. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2012;90(7):8-14.
- 5 Schrauben S. J., Hsu J. Y., Amaral S., et al. Effect of kidney function on relationships between lifestyle behaviors and mortality or cardiovascular outcomes: a pooled cohort analysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;32(3):663-675. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040394>
- 6 London G. M. Arterial stiffness in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Blood purification*. 2018;45(1-3):154-158. <https://doi.org/10.1159/000485146>
- 7 Briet M., Collin C., Karras A., et al. Arterial remodeling associates with CKD progressio. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(5):967-974. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010080863>
- 8 Agarwal R., Sinha A. D., Cramer A. E., et al. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2021;385:2507–2519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110730>
- 9 Kamyshnikova L. A., Efremova O. A., Pivovarov R. S. Features of cardiorenal relationships in patients with chronic kidney disease. The current state of the problem. *Nauchnyye ведомosti. Seriya. Meditsina. Farmatsiya = Scientific journals. Series. The medicine. Pharmacy*. 2017;5(254(37)):13-21.
- 10 Manjunath G., Tighiouart H., Ibrahim H., et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(1):47-55. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02663-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02663-3)

## Сведения об авторах

**Аманжолқызы Айнур** – доктор философии, доцент кафедры нормальной физиологии, a.ainur.82@mail.ru, orcid.org/0000-0002-1980-9032

**Калдыбаева Айман** - кандидат медицинских наук, доцент, руководитель кафедры нормальной физиологии, aiman.kaldybayeva.1962@mail.ru, orcid.org/0000-0002-0854-8703

**Сапарбаев Самат Сағатович** - кандидат медицинских наук, доцент, Проректор по стратегическому развитию, samat-saparbayev@mail.ru, orcid.org/0000-0002-9570-4240

**Астраханов Акежан Рүстемович** – ассистент кафедры инфекционных болезней, astrakhanov.akezhan@mail.ru, orcid.org/0000-0001-5363-3168

**Арингазина Райса Абдижаппаровна** - кандидат медицинских наук, доцент, профессор кафедры Внутренние болезни №1, aringazaraisa@gmail.com, orcid.org/0000-0003-1186-7796

Все авторы внесли эквивалентный вклад в проведение и описание представленного исследования. Все авторы прочли и одобрили представленный вариант рукописи.

## Авторлар туралы мәліметтер:

**Аманжолқызы Айнур** - философия докторы, қалыпты физиология кафедрасының доценті, a.ainur.82@mail.ru, orcid.org/0000-0002-1980-9032

**Қалдыбаева Айман** - медицина ғылымдарының кандидаты, доцент, қалыпты физиология кафедрасының басшысы, aiman.kaldybayeva.1962@mail.ru, orcid.org/0000-0002-0854-8703 Сапарбаев Самат Сағатұлы - медицина ғылымдарының кандидаты, доцент, стратегиялық даму жөніндегі Проректор, samat-saparbayev@mail.ru, orcid.org/0000-0002-9570-4240

**Астрахан Акежан Рүстемұлы** - жұқпалы аурулар кафедрасының ассистенті, astrakhanov.akezhan@mail.ru, orcid.org/0000-0001-5363-3168

**Арингазина Райса Әбдіжаппарқызы** - медицина ғылымдарының кандидаты, доцент, №1 ішкі аурулар кафедрасының профессоры, aringazaraisa@gmail.com, orcid.org/0000-0003-1186-7796

Барлық авторлар ұсынылған зерттеуді жүргізуге және сипаттауға баламалы үлес қосты. Барлық авторлар қолжазбаның ұсынылған нұсқасын оқып, мақұлдады.

## Information about authors:

**Ainur Amanzholkyzy** - PhD, Associate Professor, Normal Physiology Department, a.ainur.82@mail.ru, orcid.org/0000-0002-1980-9032

**Kaldybayeva Aiman** - PhD in Medicine, Associate Professor, Chief of the Normal Physiology Department, aiman.kaldybayeva.1962@mail.ru, orcid.org/0000-0002-0854-8703

**Samat Saparbayev** - PhD in Medicine, Associate Professor, Vice-Rector for Strategic Development, samat-saparbayev@mail.ru, orcid.org/0000-0002-9570-4240

**Akezhan Astrakhanov**, Assistant of the Department of Infectious Diseases, astrakhanov.akezhan@mail.ru, orcid.org/0000-0001-5363-3168

**Raisa Aringazina** - PhD in Medicine, Associate Professor, Professor Department of Internal diseases No 1, aringazaraisa@gmail.com, orcid.org/0000-0003-1186-7796

All of the authors made the equivalent contribution in the presented research conducting and describing. All of the authors have read and approved the manuscript presented variant.

**Финансирование** осуществлялось в рамках студенческого научного проекта НАО ЗКМУ им. М. Оспанова «Оценка состояния артериальной сосудистой системы у студентов ЗКМУ имени Марата Оспанова» (Государственная регистрация № 0119 РКИ 0236).

**Конфликт интересов:** Мы заявляем об отсутствии любого возможного конфликта интересов в представленном исследовании.

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

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

**Қаржыландыру** БҚМУ КЕАҚ студенттік ғылыми жобасы аясында жүзеге асырылды. М. Оспанова" Марат Оспанов атындағы БҚМУ студенттеріндегі артериялық қантамыр жүйесінің жай-күйін бағалау " (мемлекеттік тіркеу № 0119 ҚР 0236).

**Мүдделер қақтығысы:** біз ұсынылған зерттеуде ықтимал мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейміз.

**Авторлардың қосқан үлесі.** Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең қатысты.

Бұл материал бұрын жарияланбаған, басқа басылымдарда жариялау үшін және басқа баспалардың қарауында емес.

**Funding** was provided within the framework of the student research project of NAO ZKMU named after M. Ospanov "Assessment of the state of the arterial vascular system in students of ZKMU named after Marat Ospanov" (State Registration No. 0119 RCT 0236).

**Conflict of interest:** We declare the absence of any possible conflict of interest in the presented study.

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

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



Получена: 26/06/2023/ Принята: 20/10/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 616.12-005.4(045)

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.75.94.007

Ж.Б. МЕЕРМАНОВА, А.Б. АМИРГАЛИНА, А.Б. АТЫСБЕКОВА, А.Б. САЛИХОВА, Н.И. МУСАЙ

Казахский национальный медицинский университет имени С. Ж. Асфендиярова,

Алматы, Казахстан

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНА ЗРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНЫМ СИНДРОМОМ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

**Резюме:** На сегодняшний день катаракта и глаукома являются одними из распространенных патологий органа зрения, которые приводят к снижению зрения и необратимой слепоте у детей и взрослых. Псевдоэксфолиативный синдром часто сопутствует возрастной катаракте и первичной глаукоме. Псевдоэксфолиативный синдром (ПЭС) – распространенная патология экстрацеллюлярного матрикса, сопровождающаяся избыточной продукцией и накоплением патологического внеклеточного материала в различных интра- и экстраокулярных тканях. Патологические изменения, развивающиеся у пациентов с ПЭС, осложняют течение глаукомы и способствуют прогрессированию катаракты, а также возрастает риск интра- и послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** псевдоэксфолиативный синдром, катаракта, глаукома, диагностика, ранние признаки.

Ж.Б. Меерманова, А.Б. Амиргалина, А.Б. Атысбекова,  
А.Б. Салихова, Н.И. Мұсай

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

**ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВТИ СИНДРОМЫ БАР  
НАУҚАСТАРДЫҢ КӨРУ МҮШЕСІНІҢ КЛИНИКАЛЫҚ  
ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ: ӘДБИ ШОЛУ**

**Түйін:** Бүгінгі күні катаракта және глаукома көру органының ең көп таралған патологияларының бірі болып табылады, сонымен балалар мен ересектерде көру қабілетінің төмендеуіне және қайтымсыз соқырлыққа әкеледі. Псевдоэксфолиативті синдром көбінесе жасқа байланысты катаракта және біріншілік глаукомамен бірге жүреді. Псевдоэксфолиативті синдром (ПЭС) - әртүрлі интра- және көзден тыс тіндерде патологиялық жасушадан тыс материалдың шамадан тыс өндірілуімен және жинақталуымен жүретін жасушадан тыс матрицаның кең таралған патологиясы. ПЭС жиі жасқа байланысты катаракта және біріншілік глаукомамен бірге жүреді. ПЭС бар науқастарда дамиды патологиялық өзгерістер глаукома ағымын қиындатады және катарактаның өршуіне ықпал етеді. Операция ішілік және операциядан кейінгі асқынулардың қаупі де артады.

**Түйінді сөздер:** псевдоэксфолиативті синдром, катаракта, глаукома, диагностика, ерте белгілері.

Zh.B. Meermanova, A.B. Amirgalina,  
A.B. Atysbekova, A.B. Salikhova, N.I. Musai

Asfendiyarov Kazakh National Medical University,  
Almaty, Kazakhstan

**CLINICAL FEATURES OF THE VISION  
ORGAN AT PATIENTS WITH  
PSEUDOEXFOLIATION SYNDROME: A LITERATURE REVIEW**

**Resumé:** Today, cataract and glaucoma are one of the common pathologies of the organ of vision, which lead to reduced vision and irreversible blindness in children and adults. Pseudoexfoliative syndrome often accompanies age-related cataracts and primary glaucoma. Pseudoexfoliative syndrome (PES) is a common pathology of the extracellular matrix, accompanied by excessive production and accumulation of pathological extracellular material in various intra- and extraocular tissues. PES often accompanies age-related cataracts and primary glaucoma. Pathological changes that develop in patients with PES complicate the course of glaucoma and contribute to the progression of cataracts. The risk of intra- and postoperative complications also increases.

**Keywords:** pseudoexfoliative syndrome, cataract, glaucoma, diagnosis, early signs.

**Введение.** Псевдоэкзофоллиативный синдром (ПЭС) - системное дистрофическое заболевание, ассоциированное с возрастом, для которого характерно преимущественное поражение структур переднего сегмента глаза, который впервые был описан Джоном Г. Линдбергом в 1917 году [1]. Ключевые проявления ПЭС выражаются образованием и депонированием аномального экстрацеллюлярного микрофибриллярного материала на поверхности различных структур глаза, а также во внутренних органах (печень, почки, сердце, оболочки мозга и пр.) и коже – всё это расценивают как системное нарушение метаболизма соединительной ткани [25].

Псевдоэкзофоллиативный синдром создает неблагоприятный фон для развития целого ряда глазных заболеваний и часто сопровождается возрастной катарактой и первичной глаукомой, а также увеличивает риск как интра-, так и послеоперационных осложнений [3, 18].

Псевдоэкзофоллиативная глаукома (ПЭГ) — разновидность первичной открытоугольной глаукомы, которая развивается на фоне ПЭС и составляет 64–78% от всей первичной открытоугольной глаукомы. Риск развития глаукомы при ПЭС возрастает втрое каждые 5-10 лет [3]. Предполагается, что глаукома, связанная с трабекулярной блокадой, развивается в результате комбинации «засорения» межтрабекулярных пространств псевдоэкзофоллиативным материалом. Причиной повышения внутриглазного давления (ВГД) также может стать трабекулярная эндотелиальная дисфункция [27].

Псевдоэкзофоллиативные отложения в углу передней камеры являются одним из проявлений деструкции трабекулярной ткани и ведут к сужению межтрабекулярных щелей. При электронно-микроскопическом исследовании псевдоэкзофоллиации имеют вид нежных фибрилл, имеющих гранулярную структуру. Гистохимическое исследование отложений выявило, что они являются нейтральными мукополисахаридами [4, 28]. Единого мнения в отношении влияния псевдоэкзофоллиативных отложений на развитие глаукомы нет. Согласно данным академика А.П. Нестерова, у лиц с ПЭС глаукома возникает в 20 раз чаще, чем в общей популяции того же возраста. Связь ПЭС с глаукомой впервые была обнаружена Vogt в 1926 году [5, 29]. Этиология ПЭС не изучена до конца, но при этом благодаря ассоциированию с лейкоцитарным антигеном человека достоверно известен один из компонентов заболевания, а именно-генетический компонент - хромосома 15q24.1, ген LOXL1: фермент, такой как Лизилоксидаза 1 (LOXL1), является частью группы моноаминоксидаз, секретируемых фибробластами и гладкомышечными клетками. Эти ферменты участвуют в сшивании волокон коллагена и эластина во внеклеточном матриксе. Несколько однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в этом гене связаны с ПЭС, и различные аллели высокого риска были идентифициро-

ваны в разных популяциях [1].

Ген Кластерин - хромосома 8p21 (CLU) представляет собой многофункциональный гликопротеин, который ингибирует индуцированную стрессом агрегацию неправильно свернутых белков. Было показано, что подавление кластерина происходит во всех тканях переднего сегмента глаза, пораженного ПЭС, предполагая, что его дефицит может быть причиной хронического накопления аномального внеклеточного микрофибриллярного материала при этом заболевании [2].

Достоверно известна корреляция ПЭС с возрастом. Согласно статистике 20% населения старше 60 лет может быть затронуто этим заболеванием. Связь заболевания с полом человека не подтверждена. Географическая корреляция ПЭС: Северная Европа (15-66%) и Восточное Средиземноморье (40%) наиболее подвержены болезни, в то время как Восточная Азия (1-16%) и Инuitы почти не встречаются с данным заболеванием [30].

В среднем ПЭС выявляют у 20% пациентов перед операцией по удалению катаракты в возрасте 60-69 лет, у 40% пациентов в возрасте 70-79 лет и у 45% пациентов старше 80 лет, примерно с одинаковой частотой у мужчин и женщин [4].

Патогенетические аспекты ПЭС принято делить на 3 основные группы: локальные проявления старческого амилоидоза, генерализованное поражение базальных мембран и проявления системного эластоза. Доминирующей сегодня является теория возникновения ПЭС как поражения эластических миофибрилл. На клеточном уровне материал ПЭС возникает из-за аномального производства эластичных волокон. Сборка нормальных эластичных волокон является сложным клеточным процессом, и изменение любого шага псевдоэкзофоллиационным процессом может привести к изменению состава, организации, осадению и накоплению материала ПЭС. Таким образом, ПЭС поражает ткани, состоящие из эластичных волокон, включая стенки кровеносных сосудов и трабекулярную сеть. Действительно, уже давно считается, что накопление псевдоэкзофоллиаций в трабекулярной сети способствует повышению ВГД. Но помимо формирования материала ПЭС, транскрипционный и сравнительный анализ показывают, что эти и другие эластичные ткани являются патологическими, что позволяет нам лучше понять процесс заболевания на клеточном уровне [5]. Недавнее основополагающее исследование показало, что генетические полиморфизмы в лизилоксидазе 1 (LOXL1) играют важную роль в патогенезе ПЭС. LOXL1 кодирует фермент, который катализирует сшивание полимеров эластина. Аномальная экспрессия тканей лизилоксидазой 1 способствует патологическому производству эластичных волокон, оседанию компонентов эластичного микрофибрилла и внеклеточного матрикса на внутриглазных поверхностях. Эти процессы особенно способствуют возникновению глаукомы, потому что они влияют на производство внутри-

глазной жидкости и нарушение её оттока, что в свою очередь приводит к повышению внутриглазного давления и повреждению диска зрительного нерва. Предполагается, что другие мутации и полиморфизмы, которые влияют на состав и образование упругих волокон, также способствуют развитию ПЭС [6].

В 1997 году Ерошевой Е.Б., Маловым В.М. была предложена классификация псевдоэксфолиативного синдрома:

1 степень ПЭС - легкая атрофия радужки, неравномерная зрачковая кайма, нежные псевдоэксфолиативные наслоения по передней капсуле, зрачку и эндотелию. Максимальный медикаментозный мидриаз до 5 мм.

2 степень ПЭС - умеренная атрофия радужки, резкая атрофия пигментной каймы с выраженной дисперсией пигмента на поверхности радужки и тканях угла передней камеры. Выраженные псевдоэксфолиативные отложения. Максимальный медикаментозный мидриаз до 3,5-4 мм.

3 степень ПЭС - резкая атрофия стромы, пигментная кайма в виде целлофановой пленки, зрачок не расширяется, сублюксация хрусталика [50].

С появлением ультразвуковой биомикроскопии глаза возможности диагностики ПЭС расширились. Егоровой Э.В., Узунян Д.Г., Толчинской А.И. были проведены исследования, на основе которых в 2004 году предложена классификация с выделением 4-х стадий развития и проявлений ПЭС [18, 20, 25]:

I стадия - начальные проявления ПЭС: точечные включения слабой акустической плотности, располагающиеся на задней поверхности радужки, иридоцилиарной борозде, цилиарных отростках. Клинически эксфолиации не обнаруживаются.

II стадия - появление начальных изменений связочного аппарата хрусталика, проявляющихся разницей в длине волокон цинновой связки в различных сегментах, их истончением, растяжением, а местами – утолщением, склеиванием волокон; отмечается умеренная атрофия радужки. Включения в виде зерен и конгломератов располагаются более густо практически на всех структурах переднего сегмента глаза и имеют большую акустическую плотность. Клинически у больных этой группы эксфолиации не выявляются в 40% случаев.

III стадия - по данным УБМ эксфолиативные включения встречаются в виде конгломератов, которые, сливаясь между собой, образуют пласт на задней поверхности радужки. Волокна цинновой связки истончены, растянуты, участками лизированы. Разрыв волокон проявляется характерным признаком – появлением сферофакии в местах полного лизиса волокон цинновой связки, которая характеризуется визуализацией закругленного экватора хрусталика. Также характерна выраженная атрофия радужки и нарушения ее диафрагмальной функции.

IV стадия - по данным УБМ визуализируются обширные включения в виде конгломератов в передней камере, на задней поверхности радужки, цилиарных от-

ростках, цилиарной борозде, капсуле хрусталика, волокнах цинновой связки, пограничной мембране стекловидного тела [18, 20, 25].

Для заболевания характерно длительное бессимптомное течение. Вначале поражается один глаз (зачастую левый), вовлечение второго глазного яблока, как правило, наблюдается спустя 5-10 лет после развития первых симптомов. Жалобы обычно возникают уже после массивного отложения амилоида. Пациенты отмечают появление «помутнений» перед глазами. При взгляде на источник света появляются специфические «радужные круги». Снижение остроты зрения обусловлено поражением хрусталика, повышением ВГД и атрофией сфинктера радужки. Нарушается аккомодационная способность, в дальнейшем расстройства аккомодации сопровождаются затуманиванием зрения, нарушением рефракции. [32]

Заболевание очень медленно прогрессирует. Пациенты часто игнорируют клинические проявления. Помимо жалоб со стороны глаз при отложении белка во внутренних органах возникают симптомы их поражения. При депонировании амилоида в печени отмечается чувство тяжести в правом подреберье, реже – желтушность кожных покровов. Боль в пояснице по типу почечной колики, нарушения мочеиспускания являются типичными признаками скопления белковых масс в паренхиме почек. При распространении патологического процесса в толщу миокарда наблюдается ощущение сдавливания за грудиной, покалывание в области сердца. Доказано, что ПЭС широко распространена среди больных сенильной деменцией, когнитивными расстройствами, хронической ишемией головного мозга, болезнью Альцгеймера [33].

По сравнению с первичной открытоугольной глаукомой, у пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой более высокий уровень среднего внутриглазного давления (ВГД), суточные колебания ВГД имеют большую амплитуду.

Характерной находкой при исследовании щелевой лампой является визуализация белого, шелушащегося, похожего на перхоть материала - псевдоэксфолиаций вдоль края зрачка и передней капсулы хрусталика. Тщательное, систематическое обследование может выявить дополнительные признаки. На эндотелии роговицы может наблюдаться отложение материала ПЭС, которое может быть ошибочно истолковано как кератиновые осадки. Также присутствуют мелкие расщепленные отложения пигмента, которые могут образовывать вертикальную линию, известную как веретено Крукенберга, аналогичную тому, что можно наблюдать при синдроме рассеивания пигмента [34]. Водянистая влага может демонстрировать частицы псевдоэксфолиаций. Радужная оболочка может демонстрировать слабый мидриаз, вторичный по отношению к атрофии расширяющей мышцы и потере эластичности из-за накопления материала ПЭС в строме радужной оболочки. Из-за трения о хрусталик может наблюдаться

потеря зрачковой складки, а вдоль края зрачка могут быть видны дефекты просвечивания. Это контрастирует с более выраженным просвечиванием средней периферии радужной оболочки, наблюдаемым при синдроме дисперсии пигмента. Существует повышенная частота развития ядерной склеротической и субкапсулярной катаракты в глазах с ПЭС по сравнению с глазами без ПЭС, хотя патофизиология еще до конца не изучена [35].

При гониоскопии отложения ПЭС можно визуализировать над угловыми структурами. Наблюдается очаговая гиперпигментация над трабекулярной сетью и линией Швальбе. Эта гиперпигментация может сливаться, образуя полосу гиперпигментации на линии Швальбе, известную как линия Сампаолези. В односторонних случаях, когда материал ПЭС не виден на парном глазу, пигментация трабекулярной сети может быть ранним признаком развития ПЭС. До 20% глаза с ПЭС могут иметь окклюзионные углы, предрасполагающие к острой закрытоугольной глаукоме [12]. Ультразвуковая биомикроскопия позволяет на качественном более высоком диагностическом уровне с микронной точностью не только визуализировать структуры переднего сегмента глаза в пространственном функциональном взаимодействии друг с другом, но и дать им четкие цифровые выражения, но подобных целенаправленных исследований ПЭС методом УБМ не предпринималось. В единичных работах отмечены изменения протяженности волокон цинновой связки при ПЭС, которые авторы трактуют как ранние проявления несостоятельности связочного аппарата хрусталика [36].

В эпоху факоэмульсификации ПЭС по-прежнему представляет собой актуальную проблему для хирурга. Одновременное наличие плохого расширения зрачка и слабости ресничных связок ответственно за повышенный риск интраоперационных осложнений, которые могут возникать во время операции чаще, чем в катарактальных глазах без ПЭС [13]. В глазах с псевдоэксфолиацией связки хрусталика могут отделяться от цилиарного тела и хрусталика под действием механических сил или ферментативного лизиса цинновых связок. Клинически это может привести к иридофакодонезу и спонтанному подвывиху или вывиху хрусталика [14]. Эти структурные изменения усложняют хирургию катаракты с ПЭС и увеличивают частоту интраоперационных осложнений [42].

При узком зрачке, когда экстракапсулярная экстракция катаракты была рутинной, требовались дополнительные манипуляции для экстракции ядра через зрачок в случае плохого мидриаза. Однако факоэмульсификацию можно проводить в центральном пространстве, поэтому в большинстве случаев удается избежать растяжения узкого зрачка. Однако, механического расширения самых маленьких зрачков (например, < 4 мм в диаметре) трудно избежать, несмотря на возможность того, что это приведет к микроразрывам, усиле-

нию послеоперационного воспаления и, иногда, к необратимому расширению зрачка [15].

Функция цинновых связок носит механический характер: их относительно эластичные волокна способны растягиваться в четыре раза по сравнению с их первоначальной длиной перед разрывом, но эта эластичность заметно снижается с возрастом. Биохимический поясок состоит из микрофибрилл, состоящего из фибриллина и ограниченного набора гликопротеинов (80% из которых составляют фибриллин-1) [45-50]. Было проведено исследование на способность к растяжению связок хрусталика в 40 кадаверных человеческих глазах. Обнаружено, что цинновы связки могут медленно растягиваться до 3,82 мм у молодых людей, прежде чем разорваться. Это значение максимального растяжения цинновых связок имело тенденцию к снижению с возрастом на 0,5 мм каждые 5 лет в нормальных глазах, в то время как глаза с ПЭС имели еще более рыхлые цинновы связки [16].

Было проанализировано более 14 клинических статей, где выявлен риск дислокации ИОЛ у пациентов с псевдоэксфолиативным синдромом во время или после факоэмульсификации катаракты, что подтверждает результаты крупных исследований Gross et al., 2004; Lorente et al., 2010; Dabrowska- Клода и др., 2015, где пациенты с псевдоэксфолиацией очень склонны к вывиху ИОЛ [17].

Было высказано предположение, что первичная эксфолиативная глаукома (ПЭГ) может быть связана с перегрузкой трабекулярной сети [20, 38-40]. Более того, распространенность ПЭС в когортах пациентов с глаукомой значительно выше, чем в сопоставимых по возрасту популяциях без глаукомы. Пациенты с ПЭГ по сравнению с пациентами с ПОУГ имеет худший прогноз из-за более высоких колебаний уровня ВГД и более тяжелого поражения зрительного нерва [23]. Кроме того, у пациентов с ПЭГ отмечается более высокий процент неудач медикаментозного лечения (простагландины, бета-блокаторы, адреномиметики и ингибиторы карбоангидразы) по сравнению с пациентами с ПОУГ [24].

**Заключение.** Таким образом, при оценке пациентов с ПЭС и/или ПЭГ необходимо учитывать несколько факторов, чтобы определить наиболее подходящую стратегию ведения: необходимо тщательное обследование и оценка всех клинических аспектов, чтобы выбрать наиболее подходящий терапевтический и хирургический подход для хирургии глаукомы и катаракты. Данный синдром, насколько мы знаем, влияет на развитие и исход заболевания. Диагностировать псевдоэксфолиативный синдром на раннем этапе бывает сложно, порой встречаются противоречивые утверждения первичного возникновения синдрома. Остаются открытыми вопросы профилактики послеоперационных осложнений, менее травматичных хирургических подходов при различных стадиях ПЭС. Пациенты должны быть проинформированы о более высоком риске возможных осложнений.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Бекмирова Б.Б., Фролов М.А. Псевдоэкзофолиативный синдром // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. № 1. С. 54—61
- 2 Патология глаза при псевдоэкзофолиативном синдроме: монография / Х.П. Тахчиди [и др.]. - М.: Офтальмология, 2010. — 156 с.
- 3 Агафонова В.В., Франковска-Герлак М.С., Керимова Р.С. Классификация глазных проявлений псевдоэкзофолиативного синдрома (обзор литературы) // *Oftalmologiya*. — 2011. — № 5. — С. 100-103.
- 4 Anastasopoulos E, Founti P, Topouzis F. Update on pseudoexfoliation syndrome pathogenesis and associations with intraocular pressure, glaucoma and systemic diseases. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(2):82-89. <https://doi.org/10.1097/ICU.000000000000132>
- 5 Юрьева Т.Н. Закономерности и механизмы формирования билатерального псевдоэкзофолиативного синдрома // Офтальмология. — 2011. — № 2. — С. 74-80.
- 6 Jonasson F. From epidemiology to lysyl oxidase like one (LOXL1) polymorphisms discovery: phenotyping and genotyping exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma in Iceland. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(5):478-487. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01635.x>
- 7 Hollo G., Gal A., Kothy P. LOXL1 Gene Sequence Variants and Vascular Disease in Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma // *J. Glaucoma*. — 2011. — Vol. 20, N 3. — P. 143–147. 3. Mitchell P., Wang J., Smith W.
- 8 Керимова Р.С. Симптоматический комплекс ранних глазных проявлений псевдоэкзофолиативного синдрома (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд мед. наук. — М., 2011. — 24 с.
- 9 Тахчиди Х.П., Агафонова В.В., Франковска-Герлак М.С. Клинико-морфологические признаки начальных глазных проявлений псевдоэкзофолиативного синдрома // Офтальмохирургия. — 2011. — № 1. — С. 54-59.
- 10 Баранов В.И. Псевдоэкзофолиативный синдром в Центральной России: клинико-эпидемиологическое исследование / В.И. Баранов, А.Ю. Брежнев // Российский офтальмологический журнал. — 2012. — № 1. — С. 22–24.
- 11 Брежнев А.Ю., Иванов В.П., Баранов В.И. и др. Роль генов антиоксидантной защиты в развитии псевдоэкзофолиативной глаукомы // Национальный журнал глаукома. 2015. Т. 14. № 2. С. 38–44
- 12 Мескини М., Каменских Т.Г., Веселова Е.В., Колбенов И.О., Долинина О.Н., Печенкин В.В.
- 13 Псевдоэкзофолиативный синдром, псевдоэкзофолиативная глаукома, современный подход к мониторингу. Национальный журнал глаукома. 2019; 18(4):35-43.
- 14 Брежнев А.Ю., Курышева Н.И., Трубилин В.Н., Баранов В.И. Проблемы ранней клинической диагностики псевдоэкзофолиативного синдрома. Офтальмология 2012; (1): 49–52.
- 15 Кроль Д.С. Псевдоэкзофолиативный синдром и его роль в патогенезе глаукомы // Вестн. офтальмол. — 1968. — № 1. — С. 9-15. 3.
- 16 Брежнев А.Ю., Баранов В.И., Петров С.Ю. Псевдоэкзофолиативный синдром как фактор риска развития синдрома «сухого глаза» // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016. Т. 16. № 1. С. 30–34.
- 17 Каменских Т.Г., Веселова Е.В., Мескини М., Колбенов И.О., Ляхович В.В. Анализ диска зрительного нерва у больных с псевдоэкзофолиативным синдромом и псевдоэкзофолиативной глаукомой. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (2): 388–394.
- 18 Elhawry E, Kamthan G, Dong CQ, Danias J. Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. *Hum Genomics*. 2012 Oct 10;6(1):22. [PMC free article] [PubMed].
- 19 Zenkel M, Kruse FE, Jünemann AG, Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Clusterin deficiency in eyes with pseudoexfoliation syndrome may be implicated in the aggregation and deposition of pseudoexfoliative material. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 [PubMed]
- 20 Полалпина А.А., Комаровских Е.Н., Сахнов С.Н., Заболотный А.Г. ВОЗРАСТНАЯ КАТАРАКТА И ПСЕВДОЭКЗОФОЛИАТИВНЫЙ СИНДРОМ У ЖИТЕЛЕЙ ЮГА РОССИИ. Российский офтальмологический журнал. 2018;11(3):19-24.
- 21 Kanthan GL, Mitchell P, Burlutsky G, et al. Pseudoexfoliation syndrome and the long-term incidence of cataract surgery: the Blue Mountains eye study. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(1):83-88.e1.
- 22 Агафонова В.В., Баранов Э.Ф., Франковска-Герлак М.С. и др. Патогенез открытоугольной глаукомы при псевдоэкзофолиативном синдроме // Офтальмология. — 2010. — № 3. — С. 106-114
- 23 Луиджи Фонтана, Марко Коссин, Альфонсо Иовиено, Антонио Морамарко и Лука Чимино Хирургия катаракты у пациентов с псевдоэкзофолиативным синдромом: современные данные 2017г; 1377-1383 929–935.[PubMed] [ Академия Google ]
- 24 Потемкин В. В., Варганова Т.С., Касымов Ф.О., Агеева Е.В. Изменения роговицы при псевдоэкзофолиативном синдроме // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. - 2018. - Т.19, 1. - С. 224-236
- 25 Потёмкин В.В., Агеева Е.В. Нестабильность связочного аппарата хрусталика у пациентов с псевдоэкзофолиативным синдромом: анализ 1000 последовательных фактоэмульсификаций // Офтальмологические ведомости. — 2018. — Т. 11. — № 1. — С. 41–46.
- 26 Vidas S, Popović-Suić S, Novak Lauš K. Analysis of ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma diagnosis. *Acta Clinica Croatica*. 2017; 56(3):382–390.
- 27 Когортное исследование факторов риска экзофолиации и обзор литературы Ахмад М. Мансур , 1, 2 Анастасиос Г.П. Констас , 3 Хана А. Мансур , 1 Абдул Р. Чарбаджи , 4, 5 и Халил М. Эль-Джавхари, 6 2021 январь-март; 28(1): 36–50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8270020/>
- 28 Михина И.В. Демографические особенности псевдоэкзофолиативного синдрома в Тамбовской области // Практическая медицина. — 2016. — № 6 (98). — С. 1–12.
- 29 Агафонова В.В., Франковска-Герляк М.З., Чубарь В.С., Брижак П.Е. Влияние фактоэмульсификации катаракты на уровень внутриглазного давления в раннем послеоперационном периоде у пациентов с начальной стадией открытоугольной глаукомы на фоне псевдоэкзофолиативного синдрома // Практич. мед. 2013. (1–3). 23–27.
- 30 Musch DC, Shimizu T, Niziol LM. Clinical characteristics of newly diagnosed primary, pigmentary and pseudoexfoliative openangle glaucoma in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *The British journal of ophthalmology*. 2012; 969:1180– 1184. 8. Rao V, D
- 31 Hollo G., Ropo A. Intraocular pressure decrease with preservative-free fixed and unfixed combination of tafluprost and timolol in pseudoexfoliative glaucoma // *Curr. Med. Res Opin*. 2015. Vol. 31 (1). P. 13–16.
- 32 Малов В.М., Ерошевская Е.Б., Малов И.В., Горбунов А.Е., Банцыкина Ю.В. «Фрагментация ядра хрусталика при фактоэмульсификации у больных псевдоэкзофолиативным синдромом» // Вестник Оренбургского государственного университета №12. - 2015. - С.130-132
- 33 Малов В.М., Ерошевская Е.Б., Малов И.В., Осипова Т.А. «Распространенность псевдоэкзофолиативного синдрома, классификация и результаты хирургического лечения больных при подвывихе хрусталика» // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2013.–Том 15, №3(6).–С.1853-1856.
- 34 Кулешова О.Н., Лазарева А.К., Айдагулова С.В., Диковская М.А., Ермакова О.В., Дулидова В.В., Глок М.А. Структурные особенности соединительной ткани склеры у повторно оперированных пациентов с первичной открытоугольной псевдоэкзофолиативной глаукомой. Бюллетень СО РАМН. 2014;34(3):56-60.
- 35 Borazan M., Karalezli A., Kucukerdonmez C., Akman A., Akova Y.A. Aqueous humor and plasma levels of vascular endothelial growth factor and nitric oxide in patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *J. Glaucoma*, 2010, Vol. 19, no. 3, pp. 207-211.
- 36 Borrás T. Growth factors, oxidative damage, and inflammation in exfoliation syndrome. *J. Glaucoma*, 2018, Vol. 27, Suppl. 1, pp. S54-S60.
- 37 Elhawry E., Kamthan G., Dong C.Q., Danias J. Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. *Hum. Genomics*, 2012, Vol. 6, no. 1, 22. doi: 10.1186/1479-7364-6-22
- 38 Browne J.G., Ho S.L., Kane R., Oliver N., Clark A.F., O'Brien C.J., Crean J.K. Connective tissue growth factor is increased in pseudoexfoliation glaucoma.

- Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2011, Vol. 52, no. 6, pp. 3660-3666.
- 39 Hayat B., Padhy B., Mohanty P.P., Alone D.P. Altered unfolded protein response and proteasome impairment in pseudoexfoliation pathogenesis. *Exp. Eye Res.*, 2019, Vol. 181, pp. 197-207.
- 40 Zenkel M., Lewczuk P., Jünnemann A., Kruse F.E., Naumann G.O., Schlötzer-Schrehardt U. Proinflammatory cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix process in pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Am. J. Pathol.*, 2010, Vol. 176, no. 6, pp. 2868-2879.37.
- 41 Zheng X., Shiraiishi A., Okuma S., Mizoue S., Goto T., Kawasaki S., Uno T., Miyoshi T., Ruggeri A., Ohashi Y. In vivo confocal microscopic evidence of keratopathy in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2011, Vol. 52, no. 3, pp. 1755-1761
- 42 Takai Y., Tanito M., Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary openangle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2012, Vol. 53, no. 1, pp. 241-247.
- 43 Electron microscopic investigation of the lens capsule and conjunctival tissues in individuals with clinically unilateral pseudoexfoliation syndrome / P. Parekh [et al.] // *Ophthalmology.* – 2008. – Vol. 115, № 4. – P.614-619.
- 44 Rao A. Diurnal curve after phacoemulsification in patients with pseudoexfoliation syndrome and cataract // *Semin. Ophthalmol.* 2012. 27. (2). 1–5. 14.
- 45 Sarda V., Rohart C., Fajnkuchen F. et al. Pseudoexfoliation syndrome and phacoemulsification: comparative study with a control population // *J. Fr. Ophthalmol.* 2010. 33. (5). 319–326.
- 46 Sufi A.R., Singh T., Mufti A.A., Rather M.H. Outcome of phacoemulsification in patients with and without pseudoexfoliation syndrome in Kashmir // *BMC Ophthalmol.* 2012. 6. 12–13.
- 47 Ritch R. Ocular Findings in Exfoliation Syndrome // *J Glaucoma.* - 2018. - Vol. 27, 7. Suppl. 1. - P. S67-S71. doi:10.1097/JG.0000000000000986
- 48 Doganay S., Tasar A., Cankaya C. et al. Evaluation of Pentacam-Scheimpflug imaging of anterior segment parameters in patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma. // *Clin Exp Optom.* - 2012. - Vol. 95. - 2. - P. 218-222. doi:10.1111/j.1444-0938.2011.00691.x
- 49 Ramezani F., Nazarian M., Rezaei L. Intraocular pressure changes after phacoemulsification in pseudoexfoliation versus healthy eyes. // *BMC Ophthalmol.* - 2021. - Vol. 21. - 1. - P. 198. doi:10.1186/s12886-021-01970-y
- 50 Moghimi S., Johari M., Mahmoudi A. et al. Predictors of intraocular pressure change after phacoemulsification in patients with pseudoexfoliation syndrome. // *British Journal of Ophthalmology.* - 2017. - Vol. 101. - 3. - P. 283-289. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308601.
- 51 Elgin U., Şen E., Şimşek T. et al. Early Postoperative Effects of Cataract Surgery on Anterior Segment Parameters in Primary Open-Angle Glaucoma and Pseudoexfoliation Glaucoma.// *Turk J Ophthalmol.* - 2016. - Vol. 56. - 3. - P. 95-98. doi:10.4274/tjo.92604
- 52 Ostern AE, Drolsum L. Corneal endothelial cells 6-7 years following cataract surgery in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(5):408-411. doi: https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2010.02012.x.
- 53 Andrikopoulos GK, Alexopoulos DK, Gartaganis SP. Pseudoexfoliation and cardiovascular diseases. *World J. Cardiol.* 2014;6 (8):847-854. https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i8.847 2. Schlötzer-Schrehardt U. Pseudoexfoliat
- 54 Asved P. Mass screening for fibrilloglycocalyx epitheliocapsularis, so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation of anterior lens capsule. *Acta ophthalmol.* 1971;49:334.
- 55 Malekhamadi M, Kazemi S, Sharifipour F, Ostadian F, Mahdian Rad A, Mirdehghan MS. Effect of capsular tension ring implantation on predicted refractive error after cataract surgery in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Int J Ophthalmol.* 2020;13(4):587-590. https://doi.org/10.18240/ijo.2020.04.09 6.
- 56 Ishikawa N, Hayashi Y, Miyamoto T, Saika S. Errors in the prediction of postoperative refraction following intraocular lens implantation in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(4):649-650.
- 57 Fallah Tafti MR, Abdollah Beiki H, Mohammadi SF, Latifi G, Ashrafi E, Fallah Tafti Z. Anterior chamber depth change following cataract surgery in pseudoexfoliation syndrome: a preliminary study. *J Ophthalmic Vis Res.* 2017;12(2):165-169.
- 58 Sayed MS, Lee RK. Recent advances in the surgical management of glaucoma in exfoliation syndrome. *J Glaucoma* 2018;27(Suppl 1):S95 101.
- 59 Sangal N, Chen TC. Cataract surgery in pseudoexfoliation syndrome. *Semin Ophthalmol* 2014;29:403 8.
- 60 Chen PP, Lin SC, JunkAK, Radhakrishnan S, Singh K, Chen TC. The effect of phacoemulsification on intraocular pressure in glaucoma patients: A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2015;122:1294 307.

#### REFERENCES

- 1 Bekmirova B.B., Frolov M.A. Psevdojeksfoliativnyj sindrom // *Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Serija: Medicina.* 2019. T. 23. No 1. S. 54—61
- 2 Patologija glaza pri psevdjeksfoliativnom sindrome: monografija / H.P. Tahchidi [i dr.]. - M.: Oftalmologija, 2010. – 156 s.
- 3 Agafonova V.V., Frankovska-Gerlak M.S., Kerimova R.S. Klassifikacija glaznyh projavlenij psevdjeksfoliativnogo sindroma (obzor literatury) // *Oftalmologija.* — 2011. — № 5. — S. 100-103.
- 4 Anastasopoulos E, Founti P, Topouzis F. Update on pseudoexfoliation syndrome pathogenesis and associations with intraocular pressure, glaucoma and systemic diseases. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(2):82-89. https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000132
- 5 Jur'eva T.N. Zakonomernosti i mehanizmy formirovanija bilateral'nogo psevdjeksfoliativnogo sindroma // *Oftalmologija.* — 2011. — № 2. — S. 74-80.
- 6 Jonasson F. From epidemiology to lysyl oxidase like one (LOXL1) polymorphisms discovery: phenotyping and genotyping exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma in Iceland. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(5):478-487. https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01635.x
- 7 Hollo G., Gal A., Kothy P. LOXL1 Gene Sequence Variants and Vascular Disease in Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma // *J. Glaucoma.* – 2011. – Vol. 20, N 3. – P. 143–147. 3. Mitchell P., Wang J., Smith W.
- 8 Kerimova R.S. Simptomokompleks rannih glaznyh projavlenij psevdjeksfoliativnogo sindroma (kliniko-jeksperimental'noe issledovanie): avtoref. dis. ... kand med. nauk. — M., 2011. — 24 s.
- 9 Tahchidi H.P., Agafonova V.V., Frankovska-Gerlak M.S. Kliniko-morfologicheskie priznaki nachal'nyh glaznyh projavlenij psevdjeksfoliativnogo sindroma // *Oftalmohirurgija.* — 2011. — № 1. — S. 54-59.
- 10 Baranov V.I. Psevdojeksfoliativnyj sindrom v Central'noj Rossii: kliniko-jepidemiologicheskoe issledovanie / V.I. Baranov, A.Ju. Brezhnev // *Rossijskij oftalmologicheskij zhurnal.* – 2012. – № 1. – S. 22–24.
- 11 Brezhnev A.Ju., Ivanov V.P., Baranov V.I. i dr. Rol' genov antioksidantnoj zashhity v razvitii psevdjeksfoliativnoj glaukomy // *Nacional'nyj zhurnal glaukoma.* 2015. T. 14. № 2. S. 38–44
- 12 Meskini M., Kamenskih T.G., Veselova E.V., Kolbenev I.O., Dolinina O.N., Pechenkin V.V. Psevdojeksfoliativnyj sindrom, psevdjeksfoliativnaja glaukoma, sovremennij podhod k monitoringu. *Nacional'nyj zhurnal glaukoma.* 2019; 18(4):35-43.
- 13 Brezhnev A.Ju., Kuryшева N.I., Trubilin V.N., Baranov V.I. Problemy rannej klinicheskoj diagnostiki psevdjeksfoliativnogo sindroma. *Oftalmologija* 2012; (1): 49–52.
- 14 Krol' D.S. Psevdojeksfoliativnyj sindrom i ego rol' v patogeneze glaukomy // *Vestn. oftalmol.* – 1968. – № 1. – S. 9-15. 3.
- 15 Brezhnev A.Ju., Baranov V.I., Petrov S.Ju. Psevdojeksfoliativnyj sindrom kak faktor riska razvitiya sindroma «suhogo glaza» // *RMZh. Klinicheskaja oftalmologija.* 2016. T. 16. № 1. S. 30–34
- 16 Kamenskih T.G., Veselova E.V., Meskini M, Kolbenev I.O., Ljahovich V.V. Analiz diska zritel'nogo nerva u bol'nyh s psevdjeksfoliativnym sindromom i psevdjeksfoliativnoj glaukomoj. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal* 2017; 13 (2): 388–394.
- 17 Elhaway E, Kamthan G, Dong CQ, Danias J. Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. *Hum Genomics.* 2012 Oct 10;6(1):22. [PMC free article] [PubMed].
- 18 Zenkel M, Kruse FE, Jünnemann AG, Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Clusterin deficiency in eyes with pseudoexfoliation syndrome may be implicated in the aggregation and deposition of pseudoexfoliative material. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 [PubMed]
- 19 Polapina A.A., Komarovskih E.N., Sahnov S.N., Zabolotnij A.G. VOZRASTNAJA KATARAKTA I PSEVDJOKSFOLIATIVNYJ SINDROM U ZhITELEJ JuGA ROSSII. *Rossijskij oftalmologicheskij zhurnal.* 2018;11(3):19-24.

- 20 Kanthan GL, Mitchell P, Burlutsky G, et al. Pseudoexfoliation syndrome and the long-term incidence of cataract surgery: the Blue Mountains eye study. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(1):83-88.e1.
- 21 Agafonova V.V., Barinov Je.F., Frankovska-Gerlak M.S. i dr. Patogenez otkrytougol'noj glaukomy pri psevdodjeksfoliativnom sindrome // *Oftal'mologija.* — 2010. — № 3. — S. 106-114
- 22 Luidzhi Fontana, Marko Kossin, Al'fonso Iovieno, Antonio Moramarko i Luka Chimino Hirurgija katarakty u pacientov s psevdodjeksfoliativnym sindromom: sovremennye dannye 2017g; 1377-1383 929–935.[ PubMed ] [ Akademija Google ]
- 23 Potemkin V. V., Varganova T.S., Kasymov F.O., Ageeva E.V. Izmeneniya rogovicy pri psevdodjeksfoliativnom sindrome // *Medline.ru. Rossijskij biomedicinskij zhurnal.* - 2018. - T.19, 1. - S. 224-236
- 24 Potemkin V.V., Rahmanov V.V., Ageeva E.V., i dr. Sostojanie vspomogatel'nogo apparata glaza pri psevdodjeksfoliativnom sindrome // *Oftal'mologicheskie vedomosti.* - 2016. - T. 9. - 3. - C. 15-21 doi: 28.17816/OV9315-21
- 25 Potjomkin V.V., Ageeva E.V. Nestabil'nost' svjazochного apparata hrustalika u pacientov s psevdodjeksfoliativnym sindromom: analiz 1000 posledovatel'nyh fakojemul'sifikacij // *Oftal'mologicheskie vedomosti.* – 2018. – T. 11. – № 1. – S. 41–46.
- 26 Vidas S, Popović-Suić S, Novak Lauš K. Analysis of ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma diagnosis. *Acta Clinica Croatica.* 2017; 56(3):382–390.
- 27 Kogortnoe issledovanie faktorov riska jeksfoliacii i obzor literatury Ahmad M. Mansur , 1, 2 Anastasios G.P. Konstas , 3 Hana A. Mansur , 1 Abdul R. Charbadzhi , 4, 5 i Halli M. Jel'-Dzhavhari, 6 2021 janvar'-mart; 28(1): 36–50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8270020/>
- 28 Mihina I.V. Demograficheskie osobennosti psevdodjeksfoliativnogo sindroma v Tambovskoj oblasti // *Prakticheskaja medicina.* – 2016. – № 6 (98). – S. 1–12.
- 29 Agafonova V.V., Frankovska-Gerljak M.Z., Chubar' V.S., Brizhak P.E. Vlijanie fakojemul'sifikacii katarakty na uroven' vnutriglaznogo davlenija v rannem posleoperacionnom periode u pacientov s nachal'noj stadije otkrytougol'noj glaukomy na fone psevdodjeksfoliativnogo sindroma // *Praktich. med.* 2013. (1–3). 23–27.
- 30 Musch DC, Shimizu T, Niziol LM. Clinical characteristics of newly diagnosed primary, pigmentary and pseudoexfoliative openangle glaucoma in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *The British journal of ophthalmology.* 2012; 96(9):1180–1184. 8. Rao V, D
- 31 Hollo G., Ropo A. Intraocular pressure decrease with preservative-free fixed and unfixed combination of tafluprost and timolol in pseudoexfoliative glaucoma // *Curr. Med. Res Opin.* 2015. Vol. 31 (1). R. 13–16.
- 32 Malov V.M., Eroshevskaja E.B., Malov , I.V., Gorbunov A.E., Bancykina Ju.V. «Fragmentacija jadra hrustalika pri fakojemul'sifikacii u bol'nyh psevdodjeksfoliativnym sindromom» // *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta №12.* - 2015. - S.130-132
- 33 Malov V.M., Eroshevskaja E.B., Malov I.V., Osipova T.A. «Rasprostranennost' psevdodjeksfoliativnogo sindroma, klassifikacija i rezul'taty hirurgicheskogo lechenija bol'nyh pri podvyvhe hrustalika» // *Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk.* 2013.-Tom 15, №3(6).-S.1853-1856.
- 34 Kuleshova O.N., Lazareva A.K., Ajdagulova S.V., Dikovskaja M.A., Ermakova O.V., Dulidova V.V., Glok M.A. Strukturnye osobennosti soedinitel'noj tkani sklery u povtorno operirovannyh pacientov s pervichnoj otkrytougol'noj psevdodjeksfoliativnoj glaukomoj. *Bjulleten' SO RAMN.* 2014;34(3):56-60.
- 35 Borazan M., Karalezli A., Kucukerdonmez C., Akman A., Akova Y.A. Aqueous humor and plasma levels of vascular endothelial growth factor and nitric oxide in patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *J. Glaucoma,* 2010, Vol. 19, no. 3, pp. 207-211.
- 36 Borrás T. Growth factors, oxidative damage, and inflammation in exfoliation syndrome. *J. Glaucoma,* 2018, Vol. 27, Suppl. 1, pp. S54-S60.
- 37 Elhawry E., Kamthan G., Dong C.Q., Danias J. Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. *Hum. Genomics,* 2012, Vol. 6, no. 1, 22. doi: 10.1186/1479-7364-6-22
- 38 Browne J.G., Ho S.L., Kane R., Oliver N., Clark A.F., O'Brien C.J., Crean J.K. Connective tissue growth factor is increased in pseudoexfoliation glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.,* 2011, Vol. 52, no. 6, pp. 3660-3666.
- 39 Hayat B., Padhy B., Mohanty P.P., Alone D.P. Altered unfolded protein response and proteasome impairment in pseudoexfoliation pathogenesis. *Exp. Eye Res.,* 2019, Vol. 181, pp. 197-207.
- 40 Zenkel M., Lewczuk P., Jünemann A., Kruse F.E., Naumann G.O., Schlötzer-Schrehardt U. Proinflammatory cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix process in pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Am. J. Pathol.,* 2010, Vol. 176, no. 6, pp. 2868-2879.37.
- 41 Zheng X., Shiraiishi A., Okuma S., Mizoue S., Goto T., Kawasaki S., Uno T., Miyoshi T., Ruggeri A., Ohashi Y. In vivo confocal microscopic evidence of keratopathy in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.,* 2011, Vol. 52, no. 3, pp. 1755-1761
- 42 Takai Y., Tanito M., Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary openangle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.,* 2012, Vol. 53, no. 1, pp. 241-247.
- 43 Electron microscopic investigation of the lens capsule and conjunctival tissues in individuals with clinically unilateral pseudoexfoliation syndrome / P. Parekh [et al.] // *Ophthalmology.* – 2008. – Vol. 115, № 4. – P.614-619.
- 44 Rao A. Diurnal curve after phacoemulsification in patients with pseudoexfoliation syndrome and cataract // *Semin. Ophthalmol.* 2012. 27. (2). 1–5. 14.
- 45 Sarda V., Rohart C., Fajnkuchen F. et al. Pseudoexfoliation syndrome and phacoemulsification: comparative study with a control population // *J. Fr. Ophtalmol.* 2010. 33. (5). 319–326.
- 46 Sufi A.R., Singh T., Mufti A.A., Rather M.H. Outcome of phacoemulsification in patients with and without pseudoexfoliation syndrome in Kashmir // *BMC Ophthalmol.* 2012. 6. 12–13.
- 47 Ritch R. Ocular Findings in Exfoliation Syndrome // *J Glaucoma.* - 2018. - Vol. 27, 7. Suppl. 1. - P. S67-S71. doi:10.1097/IJG.0000000000000986
- 48 Doganay S., Tasar A., Cankaya C. et al. Evaluation of Pentacam-Scheimpflug imaging of anterior segment parameters in patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma. // *Clin Exp Optom.* - 2012. - Vol. 95. - 2. - P. 218-222. doi:10.1111/j.1444-0938.2011.00691.x
- 49 Ramezani F., Nazarian M., Rezaei L. Intraocular pressure changes after phacoemulsification in pseudoexfoliation versus healthy eyes. // *BMC Ophthalmol.* - 2021. - Vol. 21. - 1. - P. 198. doi:10.1186/s12886-021-01970-y
- 50 Moghimi S., Johari M., Mahmoudi A. et al. Predictors of intraocular pressure change after phacoemulsification in patients with pseudoexfoliation syndrome. // *British Journal of Ophthalmology.* - 2017. - Vol. 101. - 3. - P. 283-289. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308601.
- 51 Elgin U., Şen E., Şimşek T. et al. Early Postoperative Effects of Cataract Surgery on Anterior Segment Parameters in Primary Open-Angle Glaucoma and Pseudoexfoliation Glaucoma. // *Turk J Ophthalmol.* - 2016. - Vol. 56. - 3. - P. 95-98. doi:10.4274/tjo.92604
- 52 Ostern AE, Drolsum L. Corneal endothelial cells 6-7 years following cataract surgery in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(5):408-411. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2010.02012.x>.
- 53 Andrikopoulos GK, Alexopoulos DK, Gartaganis SP. Pseudoexfoliation and cardiovascular diseases. *World J. Cardiol.* 2014;6 (8):847-854. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i8.847>
- 54 Asved R. Mass screening for fibrilopathia epitheliocapsularis, so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation of anterior lens capsule. *Acta ophthalmol.* 1971;49:334.
- 55 Malekhamdi M, Kazemi S, Sharifipour F, Ostadian F, Mahdian Rad A, Mirdehghan MS. Effect of capsular tension ring implantation on predicted refractive error after cataract surgery in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Int J Ophthalmol.* 2020;13(4):587-590. <https://doi.org/10.18240/ijo.2020.04.09.6>.
- 56 Ishikawa N, Hayashi Y, Miyamoto T, Saika S. Errors in the prediction of postoperative refraction following intraocular lens implantation in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(4):649-650.
- 57 Fallah Tafti MR, Abdollah Beiki H, Mohammadi SF, Latifi G, Ashrafi E, Fallah Tafti Z. Anterior chamber depth change following cataract surgery in pseudoexfoliation syndrome; a preliminary study. *J Ophthalmic Vis Res.* 2017;12(2):165-169.
58. Sayed MS, Lee RK. Recent advances in the surgical management of glaucoma in exfoliation syndrome. *J Glaucoma* 2018;27(Suppl 1):S95-101.
- 59 Sangal N, Chen TC. Cataract surgery in pseudoexfoliation syndrome. *Semin Ophthalmol* 2014;29:403-8.
- 60 Chen PP, Lin SC, Junk AK, Radhakrishnan S, Singh K, Chen TC. The effect of phacoemulsification on intraocular pressure in glaucoma patients: A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2015;122:1294-307.

## Сведения об авторах

**Меерманова Жанар Базарбековна** – д.м.н, профессор кафедры офтальмологии, НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова» г.Алматы, Казахстан, meermanova.zhanara@mail.ru, +7 (707) 700-06-95  
**Амиргалина Амина Бейбетовна** - резидент 1 курса по специальности R027- «офтальмология» НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова» г.Алматы, Казахстан, aminaamirgalina@gmail.com, +7 (708) 488-38-43  
**Атысбекова Арайлым Бақытқызы** - резидент 1 курса по специальности R027- «офтальмология» НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова» г.Алматы, Казахстан, atysbekovarailym@gmail.com, +7 (747) 837-47-01  
**Салихова Анель Батырбековна** - резидент 1 курса по специальности R027- «офтальмология» НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова» г.Алматы, Казахстан, s\_anel\_97@mail.ru, +7 (747) 202-10-90  
**Мүсай Нұрмұхамбет Исатайұлы** - резидент 1 курса по специальности R027- «Офтальмология взрослая, детская» НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова» г.Алматы, Казахстан mussay.t@mail.ru, +7 (700) 555-30-44

## Авторлар туралы мәліметтер:

**Меерманова Жанар Базарбековна** – офтальмология кафедрасының д.м.н, профессоры, «С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан.  
**Амиргалина Амина Бейбетовна** - R027- «Ересектер, балалар офтальмологиясы» мамандығы бойынша 1 курс резиденті, «С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан, aminaamirgalina@gmail.com, +7 (708) 488-38-43  
**Атысбекова Арайлым Бақытқызы** - R027- «Ересектер, балалар офтальмологиясы» мамандығы бойынша 1 курс резиденті, «С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан, atysbekovarailym@gmail.com, +7 (747) 837-47-01  
**Салихова Анель Батырбековна** - R027- «Ересектер, балалар офтальмологиясы» мамандығы бойынша 1 курс резиденті, «С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан, s\_anel\_97@mail.ru, +7 (747) 202-10-90  
**Мүсай Нұрмұхамбет Исатайұлы** - R027- «Ересектер, балалар офтальмологиясы» мамандығы бойынша 1 курс резиденті, «С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан, mussay.t@mail.ru, +7 (700) 555-30-44

## Author Information:

**Meermanova Zhanara Bazarbekovna** - MD, Professor, Department of Ophthalmology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, meermanova.zhanara@mail.ru, +7 (707) 700-06-95  
**Amirgalina Amina Beibetovna** - resident 1st course in specialty R027- «Ophthalmology for adults and children», Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, aminaamirgalina@gmail.com, +7 (708) 488-38-43  
**Atysbekova Araylim Bakytqyzy** - resident 1st course in specialty R027- «Ophthalmology for adults and children», Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, atysbekovarailym@gmail.com, +7 (747) 837-47-01  
**Saikhova Anel Baturbekovna** - resident 1st course in specialty R027- «Ophthalmology for adults and children», Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, s\_anel\_97@mail.ru, +7 (747) 202-10-90  
**Musay Nurmukhambet Isatayuly** - resident 1st course in specialty R027- «Ophthalmology for adults and children», Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, mussay.t@mail.ru, +7 (700) 555-30-44

**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.



Получена: 19/05/2023/ Принята: 25/09/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 616.36-004.2/ 616-018/

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.11.69.008

Т.А. АХАЕВА<sup>1</sup>, Г.Д. ЖУСУПОВА<sup>2</sup>, Г.М. ГУРЦКАЯ<sup>3</sup>, Ж.Н. САКУОВ<sup>3</sup>,  
Ж. МУСАЖАНОВА<sup>1,4</sup>, А.Н. АРАЛБАЕВА<sup>1</sup>, А.М. СЕЙТАЛИЕВ<sup>А1</sup>

<sup>1</sup>КазНУ имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>«Медицинский Университет Астана», Астана, Казахстан

<sup>3</sup>Корпоративный фонд «University medical center», Астана, Казахстан

<sup>4</sup>Нагасаки Университет, Нагасаки, Япония

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

**Резюме:** Статья посвящена исследованию влияния мезенхимальных стволовых клеток полученных из жировой ткани на парехиму печени животных с моделью цирроза, вызванным в ходе хронической интоксикации четыреххлористым углеродом. Заболевания печени наиболее широко распространенные расстройства, имеющие тяжелые последствия для организма в терминальной стадии. Лечение таких болезней данного органа, как цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома подразумевает его трансплантацию. Однако современными исследованиями показано, что использование стволовых клеток разного генеза, в том числе и из адипозной ткани может оказывать положительное действие на процессы регенерации гепатоцитов. Целесообразность применения аллогенных и аутологичных клеток спорно. В нашем исследовании было проведено сравнение морфологических и гистологических изменений в паренхиме печени при циррозе и при его лечении аутологичными и аллогенными стволовыми клетками. Как показали эксперименты, применение адипозных мезенхимальных стромальных клеток обладает положительным эффектом и способствует восстановлению органа, что показано при помощи гистологических исследований. На препаратах обнаружены признаки снижения интенсивности воспалительного процесса, изменение характера дистрофии гепатоцитов, сокращение числа некротических очагов в паренхиме, некоторое восстановление ткани подверженной фиброзу, активации регенеративных процессов. Однако в результате работы также выявлено, что аутологичные стволовые клетки имеют более интенсивное воздействие на поврежденную ткань органа по сравнению с препаратом из аллогенных стволовых клеток.

**Ключевые слова:** цирроз печени, жировая ткань, мезенхимальные стволовые клетки, гистологические исследования

Т.А. Ахаева<sup>1</sup>, Г.Д. Жусупова<sup>2</sup>, Г.М. Гурцкая<sup>3</sup>, Ж.Н. Сакуов<sup>3</sup>,  
Ж. Мусажанова<sup>1,4</sup>, А.Н. Аралбаева<sup>1</sup>, А.М. Сейталиева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> әл Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup> «Астана Медициналық Университеті», Астана, Қазақстан

<sup>3</sup> «University medical center» корпоративті қоры, Астана, Қазақстан

<sup>4</sup> Нагасаки Университет, Нагасаки, Жапония

### МЕЗЕНХИМАЛЫҚ БАҒАНАЛЫ ЖАСУШАЛАРДЫ БАУЫР ЦИРРОЗЫН ЕМДЕУДЕ ПАЙДАЛАНУ МҮМКІНДІГІН ЗЕРТТЕУ

**Түйін:** Мақалада май тканьдерінен алынған мезенхимальлық бағаналы жасушаларының созылмалы тетрахлоридті көміртек

Akhayeva T.A.<sup>1</sup>, Zhussupova G.D.<sup>3</sup>, Gurckaya G.M.<sup>2</sup>,  
Sakuov ZH.N.<sup>2</sup>, Mussazhanova Zh.<sup>1,4</sup>,  
Aralbaeva A.N.<sup>1</sup>, Seitalieva A.M.<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> al Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup> Corporate fund «University medical center», Astana, Kazakhstan

<sup>3</sup> «Astana Medicinal University», Kazakhstan

<sup>4</sup> Nagasaki University, Nagasaki, Japan

### STUDY OF THE LIVER CIRRHOSIS TREATMENT POSSIBILITY USING MESENCHYMAL STEM CELLS

**Resume:** In this paper, the liver parenchyma of animals with a model of cirrhosis brought on by chronic carbon tetrachloride intoxication is studied in relation to mesenchymal stem cells derived from

интоксикацияға ұшырату арқылы цирроз моделі туындатылған тәжірибелік жануарлардың бауыр парехимасына әсерін зерттеуге арналған. Бауыр аурулары терминалды сатысында аға үшін ауыр зардаптарымен ерекшеленетін, ең көп таралған аурулардың бір тобы. Цирроз, гепатоцеллюлярлық карцинома сияқты бауыр ауруларын емдеудің жолы оны трансплантациялау. Дегенмен, заманауи зерттеулер әртүрлі көздерден, соның ішінде адипозды тканьдерден бөлініп алынған бағаналы жасушаларды пайдалану гепатоциттердің регенерация процестеріне оң әсер етуі мүмкін екенін көрсетті. Аллогендік және аутологиялық жасушаларды қолданудың орындылығы туралы пікір-таластар әлі күнге дейін жалғасуда. Біздің зерттеуімізде циррозды бауыр паренхимасындағы морфологиялық және гистологиялық өзгерістері және оны аутологиялық және аллогендік бағаналы жасушаларды енгізу арқылы емдеу барысындағы күйіне баға берілді. Жасалған тәжірибелер нәтижесінде адипозды мезенхималды бағаналы жасушаларды пайдалану оң әсер көрсететіндігі және органның қалпына келуіне жаңдай жасайтындығы анықталды. Ем қабылдаған жануарлардан алынған препараттардан қабыну процестерінің азаюы, гепатоциттер дистрофиясының сипатының өзгеретіндігі, некроз ошақтары санының кемуі, фиброзға ұшыраған тканьдердің қалпына келу белгілері мен регенеративті процестердің белсендендірілу нышандарын байқауға болады. Сондай-ақ атқарылған жұмыс барысында аллогенді клеткаларға қарағанда аутологиялық бағанал клеткалардың әсері жоғары болатындығы дәлелденді.

**Түйінді сөздер:** бауыр циррозы, май ткані, мезенхималық бағаналы клеткалар, гистологиялық зерттеулер

adipose tissue. The most common conditions that have detrimental effects on the body's final stages are liver diseases. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis are two disorders of this organ that require its transplantation for treatment. Modern studies have however demonstrated that the use of stem cells from various origins, including those from adipose tissue, can positively impact the regeneration of hepatocytes. It is debatable whether employing autologous and allogeneic cells is more practical. The liver parenchyma's morphological and histological alterations in cirrhosis and its treatment with autologous and allogeneic stem cells were compared. Experiments have shown that the use of adipose mesenchymal stromal cells has a positive effect and contributes to the restoration of the organ, as shown by histological studies. The preparations showed signs of a decrease in the intensity of the inflammatory process, a change in the nature of hepatocyte dystrophy, a reduction in the number of necrotic foci in the parenchyma, some restoration of tissue susceptible to fibrosis, and activation of regenerative processes. However, as a result of the work, it was also revealed that autologous stem cells have a more intense effect on damaged organ tissue compared to a drug made from allogeneic stem cells.

**Key words:** liver cirrhosis, adipose tissue, mesenchymal stem cells, histological studies

**Вступление.** Во всем мире каждый год приблизительно 2 миллиона человек умирает из-за заболеваний печени, что составляет 3,5% от общей смертности. Болезни печени - одна из главных проблем здоровья имеющую различную этиологию. Острая печеночная недостаточность, цирроз печени, рак печени наиболее распространенные заболевания этого органа. Хронический алкоголизм, вирусная инфекция, аутоиммунные расстройства являются причиной интенсификации процесса апоптоза гепатоцитов, повреждения эндотелиального барьера, воспалительного процесса, активации звездчатых клеток ведущих к развитию фиброза печени, который плавно перетекает в развитие цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы. До сегодняшнего дня нет эффективных способов лечения заболеваний печени в терминальной стадии, исключая трансплантацию органа. Однако, по ряду известных причин трансплантация печени как метод лечения весьма ограничен. Поэтому актуальным является поиск новых подходов в лечение болезней печени [1-2].

За последний десяток лет клеточная терапия мезенхимальными стволовыми клетками рассматривается как альтернативный метод в лечении конечных стадий заболеваний печени. Мезенхимальные стволовые клетки впервые были получены из костного мозга, тогда как на

данный момент известны и другие их источники, такие как жировая ткань, пуповина, пуповинная кровь, плацента, амниотическая жидкость, амниотическая оболочка, пульпа зуба, синовиальная оболочка, периферическая кровь, печень, легкие, скелетные мышцы, и многие другие [3]. Мезенхимальные стволовые клетки наиболее распространенные объекты, используемые в регенеративной медицине. Большинство работ посвящено оценке эффекта терапии мезенхимальными стволовыми клетками при разных патологических процессах, включая нейродегенеративные расстройства, ишемию сердца, сахарный диабет и заболевания опорно-двигательного аппарата. [4].

На сегодняшний день мезенхимальные стволовые клетки, применяемые в лечении патологий печени получают из костного мозга, пуповины, иногда жировой ткани [3]. Исследования на животных моделях показали, что инфузия стволовых клеток из костного мозга может облегчать течение фиброза и восстанавливать фульминантную печеночную недостаточность. Клинически доказано, что введение пациентам аутологических стволовых клеток из костного мозга значительно повышало функциональную активность органа у пациентов с циррозом печени. Последние исследования показали, что использование аутологических стволовых клеток из костного мозга

эффективно при фиброзе и алкогольном циррозе, тогда как аллогенные мезенхимальные стволовые клетки проявляли высокую эффективность при циррозе, вызванном аутоиммунными расстройствами [5].

Несмотря на высокую эффективность стволовых клеток костного мозга, процедура их получения достаточно болезненна для пациента, а также количество клеток ограничено. Извлечение костного мозга имеет достаточно высокий риск занесения инфекции в организм донора. Мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани, также обладают высоким потенциалом, однако метод их получения и культивирования проще, чем при извлечении из костного мозга. В дополнение методы выделения адипозных мезенхиальных стволовых клеток не противоречат общепринятым этическим нормам [6].

Мезенхиальные стволовые клетки из жировой ткани обладают потенциалом дифференциации и самообновления, они могут трансформироваться в такие клетки как хондроциты, миоциты, остеобласты, нейроны. Стволовые клетки, выделенные из адипозной ткани широко используются в тканевой инженерии [7].

Мезенхимальные стромальные клетки жировой ткани относительно легко превращаются в гепатоцитоподобные клетки при обработке специфичными цитокинами и внедрении во внутреннюю среду поврежденного органа в условиях *in vitro*. При экспериментальной трансплантации гепатоцитоподобных клеток в печень мышей отмечалось снижение признаков дисфункции печени и повышалась интенсивность регенеративных процессов, происходило восстановление биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние органа практически до референтных значений [6]. Несмотря на то, что мезенхимальные стромальные клетки проявляли значительный эффект при лечении заболеваний печени, исследователи до сих пор в поиске способов повышения эффективности применения мезенхимальных стволовых клеток [8]. Терапия, основанная на использовании мезенхиальных стромальных клеток представляется доступной для лечения широкого ряда патологий на сегодняшний день. Широко применяются как аутологичные, так и аллогенные стволовые клетки, которые имеют свои преимущества и недостатки. Однако вопрос о том, какой тип стромальных клеток наиболее эффективным остается спорным [9].

Целью нашего исследования явилось оценка метода применения аутологичных и аллогенных адипозных мезенхимальных клеток для лечения нарушений печени. Материалы и методы

Эксперименты проводили в условиях *in vivo* на 60 крысах-самцах линии Wistar, массой тела 230-340 грамм. Животные имели ветеринарный сертификат и прошли карантин в виварии «Медицинского Университета Астана». Животных содержали в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Межгосударственный стандарт руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными

грызунами и кроликами». Все эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/EEC)), а также в соответствии с «Правилами работы с животными», утвержденными на заседании Комитета по Этике «Медицинского Университета Астана».

Для получения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток производился забор подкожной жировой ткани. Наркоз проводили с использованием внутримышечной инъекции смеси препаратов кетамина в расчете 10 мг/кг веса и седацила (ксилазина гидрохлорид) 10 мг/кг веса [10].

Жировую ткань извлекали из обеих паховых областей животных. Линия длиной 7-7,5 см была разграничена в паховой складке животного, с верхним расширением по передней пазушной линии, размером два сантиметра и три сантиметра дистальнее срединной линии. Выполнена асептика и антисептика области и наложение стерильных простыней. Разрез произведен лезвием скальпеля 15 и отделением лоскута ножницами. Резекцию жировой ткани фрагмента паховой области производили ножницами без необходимости гемостаза [11]. Полученную, таким образом, ткань непосредственно опускали в заранее подготовленную стерильную пробирку объемом 50 мл со средой содержащей 40 мл фосфатно-солевого буфера (PBS) (Biowest, Франция) [12] и незамедлительно отправляли в «Лабораторию стволовых клеток» НЦБ для выделения препарата стволовых клеток. В серии опытов животных делили на 4 группы: 1-контроль, у животных 2, 3, 4 групп индуцировали цирроз печени интраперитонеальным введением 50% масляного раствора тетрахлорметана из расчета 1 мл / кг веса животного каждые 3 суток в течение 120 дней. Животным групп 3 и 4 на 121 день эксперимента вводили однократно внутривенно и внутривентриально суспензию мезенхиальных стволовых клеток в объеме около 1 млн клеток ресуспендированных в 0,5 мл физиологического раствора. Животным 3 группы вводили аутологичные, тогда как животным 4 группы вводили аллогенные стволовые клетки. Животных 1 и 2 групп выводили из эксперимента на 121 сутки, 3 и 4 групп на 15 сутки после введения стволовых клеток. В ходе эксперимента проводилось систематическое наблюдение изменения веса животных.

Забой животных осуществляли под эфирным наркозом, вскрывали брюшную и грудную полости. Из брюшной полости извлекали печень и помещали в фиксатор 4% водный нейтральный (забуференный) раствор формальдегида по Лилли для дальнейшего гистологического исследования. Гистологические препараты готовили по классической технике, с последующей окраской гематоксилин-эозином [13]. Полученные препараты исследовали с помощью электронного микроскопа «Олимпус» с цифровой видеокамерой.

Для сравнительной оценки степени выраженности некротических, воспалительных, фибропластических и

репаративных процессов было произведено морфометрическое исследование объемных долей ткани печени животных.

Для определения объемной доли указанных компонентов ткани печени, предварительно, производили точечный счет перечисленных структур с помощью 100-точечной окулярной сетки Авдандилова Г.Г. [14]

Объемную долю рассчитывали по формуле:  $P_i = P1:P2 \times 100 (\%)$

P1 – число точек, попавших на отдельную тканевую структуру или отдельную клетку;

P2 – общее число точек тестовой системы.

Статистический анализ данных. Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием программы GraphPadPrism 5.0, рассчитывая среднюю арифметическую параметра, среднее квадратическое отклонение, ошибку средней арифметической. Для определения статистической значимости различий парных измерений применяли парный t-критерий Стьюдента, зарегистрированные изменения показателей считали достоверными при  $p \leq 0.05$ .

Результаты и обсуждение

Для выполнения поставленной цели были проведены исследования потенциала мезенхиальных стромальных клеток из жировой ткани и их влияния на процесс регенерации паренхимы печени на модели экспериментального цирроза. Результаты морфологического и гистологического исследования представлены на рисунках 1-4. При вскрытии, при визуальном осмотре печень крыс с моделью цирроза выглядела зернистой, плотной, отечной, бледного цвета и спаянная с диафрагмой (рисунок 1).

Результаты проведенного исследования показали, что при длительной интоксикации тетрахлоридом углерода у животных наблюдалось развитие диффузных цирротических изменений печени. При микрокопировании в печени подопытных крыс очевидна картина разрастания фиброзных сефт в толще печеночных долек с формированием множества ложных долек различных размеров. (Рисунок 2).

На фоне цирротических изменений в ткани печени

определялись очаговые признаки жировой дистрофии; явления очаговой гиперплазии терминальных желчных протоков, капилляризации синусоидов, выражена воспалительная лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация перипортальных трактов и фиброзных сефт с примесью лейкоцитов. (Рисунок 3)

Воспалительная лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация с примесью лейкоцитов по ходу фиброзных сефт - увеличение  $\times 100$ . Окраска гематоксилином и эозином.

При вскрытии животных получавших лечение аутологичными и аллогенными стволовыми клетками наблюдалось изменение внешнего вида органа, у крыс 3 группы печень при визуальном осмотре выглядела гладкой, плотно-эластичной, темно-красного цвета (рисунок 4-А), печень животных в группе 4, получавших аллогенные стволовые клетки отличалась от образцов 3 группы некоторой отечностью и незначительным увеличением размеров (рисунок 4-Б)

Результаты микроскопических исследований представлены на рисунках 5-8. В паренхиме печени крыс, которым вводили аутологичные стволовые клетки на фоне цирроза отмечалось некоторое снижение активности фибропластических процессов. Вместо жировой дистрофии гепатоцитов наблюдалось развитие диффузной вакуольной дистрофии, что свидетельствует о положительной динамике восстановления обменных процессов. На срезах обнаружено единичное присутствие мелких очагов некроза гепатоцитов, значительно сократились признаки формирования ложных долек. (Рисунок 5). На препаратах выявляется укорочение и истончение некоторых септальных перегородок в печеночных дольках (Рисунок 6), отмечалось снижение признаков гиперплазии терминальных желчных протоков, капилляризации синусоидов и воспалительной клеточной реакции. На срезах обнаружено увеличение числа двуядерных гепатоцитов, что свидетельствует о повышении регенераторной активности печеночных клеток (Рисунок 7).

При микроскопическом исследовании печени крыс 4-й опытной группы, которые подвергались клеточной те-

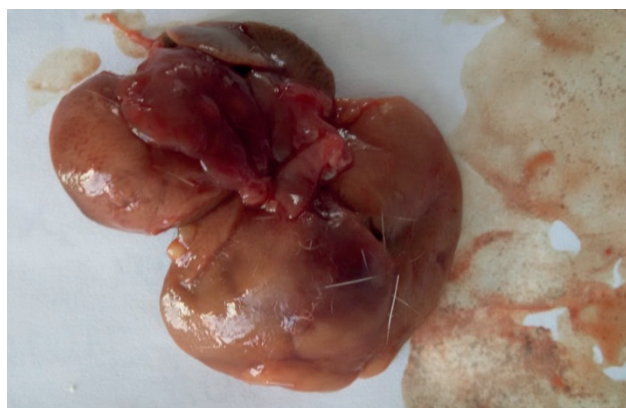


Рисунок 1 - Морфологические изменения в печени животных подверженных длительной интоксикации четыреххлористым углеродом

рапии с использованием аллогенных мезенхимальных клеток, также отмечалось снижение активности фибропластических процессов. Значительно уменьшались признаки формирования ложных долек. Септальные перегородки в печеночных дольках были тоньше по сравнению с образцами печени животных с моделью цирроза. Признаки гиперплазии терминальных желчных протоков кое-где сохранялись (Рисунок 8), одно-

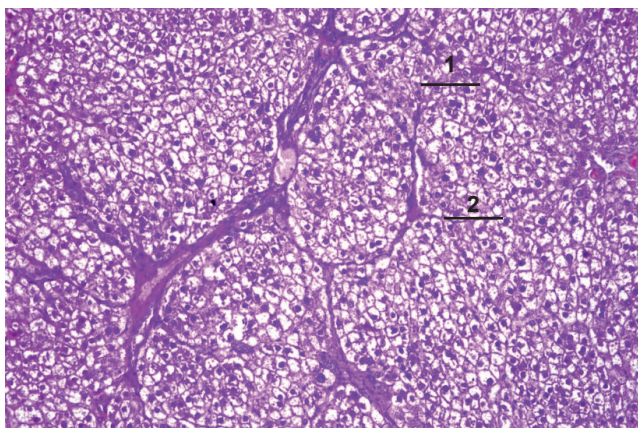


Рисунок 2 - Цирротические изменения: широкие фиброзные септы (1) в толще печеночных долек, формирование ложных долек (2) различных размеров. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x100.

ко воспалительная клеточная инфильтрация была менее выраженной. Диффузная вакуольная дистрофия сопровождалась очаговым цитолизом гепатоцитов. Отмечалось и некоторое повышение регенераторной активности печеночных клеток, что выражалось в увеличении числа двуядерных гепатоцитов.

Для получения целостной картины был произведен морфометрический анализ объемных долей следующих компонентов ткани печени подопытных животных: некротизированных гепатоцитов, воспалительных инфильтратов; фиброза, терминальных желчных протоков и двуядерных гепатоцитов. Результаты анализа представлены в таблице 1.

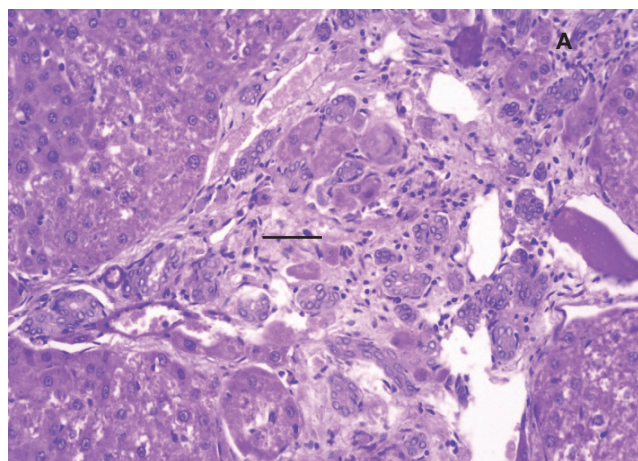


Рисунок 4 - Морфологические изменения в печени животных с моделью цирроза после лечения аутологичными (А), аллогенными (Б) стволовыми клетками.

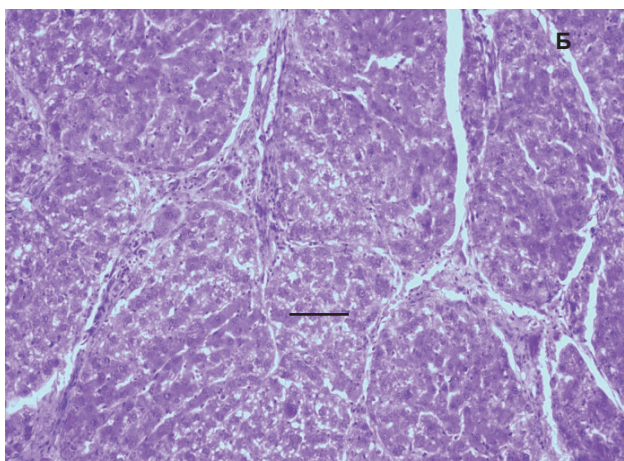
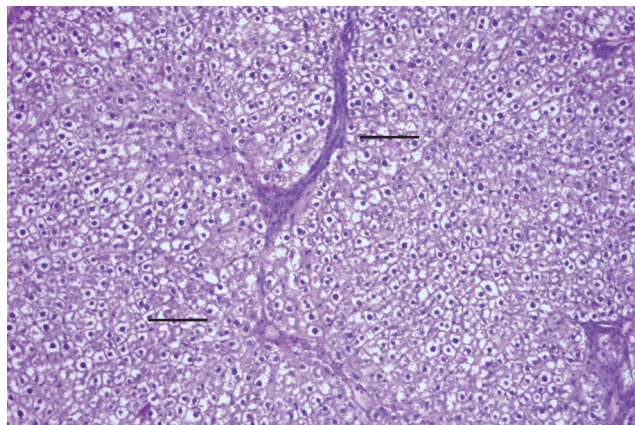
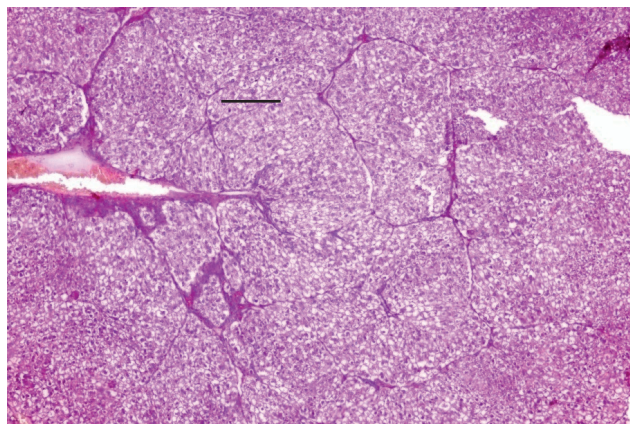


Рисунок 3 - Цирротические изменения печени: А- очаговая гиперплазия терминальных желчных протоков - увеличение x200; Б

пию наблюдалось достоверное уменьшение степени воспалительной инфильтрации практически на 80% и 55% в 3-й и 4-й группах соответственно. Отмечено понижение интенсивности фибротических процессов в группах 3 и 4 на 53% и 28%, уменьшение гиперплазии желчных протоков практически в 3 раза в 3-й группе и в 1,8 раз в 4-й группе соответственно. При подсчете точек с присутствием признаков регенерации можно отметить, что в паренхиме печени животных получавших терапию отмечается интенсивное восстановление ткани, что подтверждается большим количеством двуядерных гепатоцитов. При сравнении эффективности лечения аутологичными и аллогенными мезенхимальными стволовыми клетками выявлено, что при введении гетерологичных стромальных клеток процесс восстановления проходит медленнее практически в 1,5-2 раза. Лечение аутологичными мезенхимальными стволовыми клетками приводит к более выраженному снижению некротических, воспалительных, фибропластических процессов и к существенному увеличе-



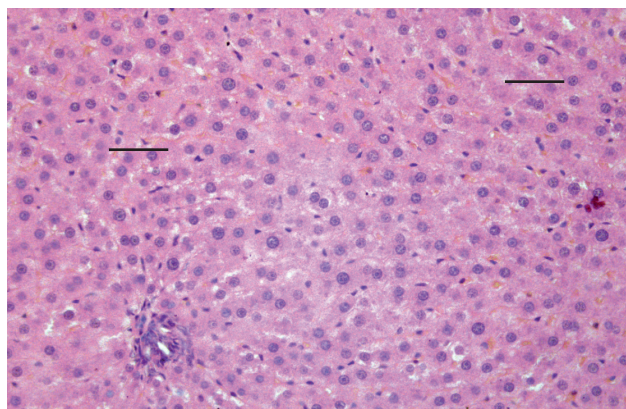
*Рисунок 5* - Препарат печени животного после введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток на фоне цирроза. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 160$ . Участок печени, где широкие фиброзные септы врастают в печеночные дольки без формирования ложных долек.



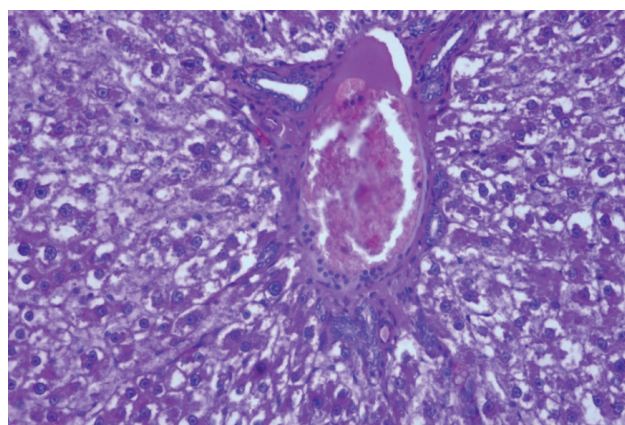
*Рисунок 6* - Препарат печени животного после введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток на фоне цирроза. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 100$ . Участок печени, где фиброзные септы истончены и местами формируют единичные ложные дольки.

нию регенераторной активности гепатоцитов, в сравнении с клеточной терапией аллогенными стволовыми клетками. В то же время такой признак структурной перестройки печени при циррозе печени, как гиперплазия терминальных желчных протоков остается более высокой при терапии цирроза печени аллогенными мезенхимальными стволовыми клетками, чем при терапии аутологичными мезенхимальными стволовыми клетками.

**Выводы.** В ходе эксперимента при моделировании цирроза печени у животных введением тетрахлорметана наблюдалось изменение структуры паренхимы органа, что неизменно влечет изменение его функциональных способностей. Использование мезенхимальных стволовых клеток позволяет активировать процессы регенерации печени, о чем свидетельству-



*Рисунок 7* - Препарат печени животного после введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток на фоне цирроза. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$ . Наличие двуядерных гепатоцитов в отдельных печеночных дольках.



*Рисунок 8* - Препарат печени животного после введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на фоне цирроза. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$ . Умеренно выраженные признаки гиперплазии терминальных желчных протоков (1) с умеренной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрацией перипортальной зоны (2). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$ .

ют данные гистологических исследований. Как показали результаты проведенных опытов, одновременное однократное внутривенное и внутривенное введение суспензии аутологичных и гетерологичных мезенхимальных стволовых клеток животным с циррозом печени сопровождается однотипными гистологическими изменениями в органе. Отмечается изменение характера обменных нарушений: дистрофия гепатоцитов становится белковой вакуольной, в сравнении с жировой дистрофией при интоксикации тетрахлоридом углерода. Снижается активность фибропластических, некротических и гиперпластических процессов; повышается регенераторная активность гепатоцитов.

Однако, при сравнении образцов ткани полученной у животных после введения аутологичных и аллогенных мезенхимальных стволовых клеток, можно сделать заключение о большей эффективности клеточной терапии аутологичными стромальными клетками. Финансирование исследования. Исследования выполнены в рамках научно-технической программы «Новые медицинские технологии для улучшения результатов лечения хронических заболеваний и последствий травм с тяжелой утратой функции и тяжелыми осложнениями» на основе программно-целевого финансирования из республиканского бюджета (регистрационный №

Таблица 1 - Морфометрические показатели структурных изменений печени экспериментальных животных (объемные доли в %)

Группы животных	Некроз гепатоцитов	Воспалительный инфильтрат	Гиперплазия желчных протоков	Фиброз	Двухядерные гепатоциты
показатели					
Интактные животные (контроль)	0,6±0,02	0,2±0,008	0	0,013±0,01	0,017±0,02
Животные с моделью цирроза	18,9±0,9# # #	5,86±0,25# # #	14,4±1,17# # #	25,16±2,48# # #	4,06±0,57# # #
Животные, получавшие терапию аутологичными мезенхимальными стволовыми клетками на фоне цирроза печени	3,09±0,14***	1,86±0,24**	4,88±0,56***	11,94±1,99***	16,28±3,62***
Животные, получавшие терапию аллогенными мезенхимальными стволовыми клетками на фоне цирроза печени	7,12±1,14**	3,22±0,56**	8,07±1,65***	18,04±4,02*	9,11±1,75**
<i>Примечание</i> - # p < 0,05; # # - p < 0,01; # # # - p < 0,001 по сравнению с данными животных с циррозом печени и интактных животных. * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001 по сравнению с данными животных с циррозом печени без клеточной терапии.					

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gao Y. Advance of Mesenchymal Stem Cells in Chronic End-Stage Liver Disease Control / Gao Y., Yin X., Ren X.// Stem Cells International. - 2022.- vol. 2022.- https://doi.org/10.1155/2022/1526217
- Zhang S. The clinical application of mesenchymal stem cells in liver disease: the current situation and potential future / Zhang S, Yang Y, Fan L, Zhang F, Li L. // Ann. Transl. Med. – 2020. - № 8.- Vol.8.- P:565.- https://doi: 10.21037/atm.2020.03.218.
- Yang X. Mesenchymal stem cell therapy for liver disease: full of chances and challenges /Yang X., Meng Y., Han Z. et al. // Cell Biosci. 2020.- №10. – Vol.123.- https://doi.org/10.1186/s13578-020-00480-6
- Hmadcha A. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells for Cancer Therapy / Hmadcha A., Martin-Montalvo A., Gauthier B.R., Soria B., Capilla-Gonzalez V.// Front. Bioeng. Biotechnol.- 2020.- № 8. – Vol.43.- https:// doi: 10.3389/fbioe.2020.00043.
- Shi M. Mesenchymal stem cell therapy in decompensated liver cirrhosis: a long-term follow-up analysis of the randomized controlled clinical trial / Shi M, Li Y.Y., Xu R.N., Meng F.P., Yu S.J., Fu J.L., Hu J.H., Li J.X., Wang L.F., Jin L., Wang F.S. // Hepatol Int. – 2021.- № 6. - P:1431-1441.- https:// doi: 10.1007/s12072-021-10199-2.
- Hu C. Current understanding of adipose-derived mesenchymal stem cell-based therapies in liver diseases / Hu C., Zhao L., Li L. // Stem Cell Res Ther. – 2019. - № 10.- Vol. 199.- https://doi.org/10.1186/s13287-019-1310
- Miana V.V. Adipose tissue stem cells in regenerative medicine / Miana V.V., González E.A.P. //Ecanermedicalscience. – 2018. - № 8.- P. 812-822. - doi: 10.3332/ecancer.2018.822.
- Minteer D. Adipose-derived mesenchymal stem cells: biology and potential applications / Minteer D, Marra K.G, Rubin J.P. // Adv Biochem Eng Biotechnol. -2013. –№ 129. – P. 59-71.- doi: 10.1007/10\_2012\_146. PMID: 22825719.)
- Yang Y. The Application of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Liver Diseases: Mechanism, Efficacy, and Safety Issues / Yang Y, Zhao Y, Zhang L, Zhang F, Li L.// Front Med (Lausanne). – 2021. - № 8. – P.655268. - doi: 10.3389/fmed.2021.655268.
- Li C. Allogeneic vs. autologous mesenchymal stem/stromal cells in their medication practice / Li C., Zhao H., Cheng L. et al. // Cell Biosci. -2021.- № 11. – Vol. 187.- https://doi.org/10.1186/s13578-021-00698-y.
- Дворецкая Ю. А Современные аспекты наркоза экспериментальных животных/ Дворецкая Ю. А., Пономарева О. А., Литвина Е. В., Панферова И. Г., Писарева Е. Е. // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2021.- № 2. – С. 17-23
- De Freitas A. L. P. Experimental model of obtaining tissue adipose, mesenchymal stem cells isolation and distribution in surgery flaps in rats. / de Freitas A. L. P., e Silva M. de O., Matsumoto P. M. K., Han S. W., Ferreira L. M. // Acta Cirúrgica Brasileira.-2014. - № 29. – P. 29–33.- https://doi.org/10.1590/S0102-86502014001400006
- Rezaei F. How to maintain and transport equine adipose tissue for isolating mesenchymal stem cells? / Rezaei F., Khasaf S., Ghasemi S. et al. // BMC Vet Res . – 2022. - № 18. Vol. 284. - https://doi.org/10.1186/s12917-022-03379-1

14 Мавликеев М.О. Краткий курс гистологической техники. Учебно-методическое пособие / Мавликеев М.О., Архипова С.С., Чернова О.Н., Титова А.А., Певнев Г.О., Шафигуллина А.К., Киясов А.П. – Казань: Казан. ун-т. - 2020. – 107 с.  
 15 Автандилов Г.Г. Окулярная измерительная сетка для цито- гисто- и стереометрических исследований / Г.Г. Автандилов // Архив пат. - 1972. – 34. - №6. - С.76-77

REFERENCES

1 Gao Y. Advance of Mesenchymal Stem Cells in Chronic End-Stage Liver Disease Control / Gao Y., Yin X., Ren X.// Stem Cells International. - 2022.- vol. 2022.- https://doi.org/10.1155/2022/1526217  
 2 Zhang S. The clinical application of mesenchymal stem cells in liver disease: the current situation and potential future / Zhang S, Yang Y, Fan L, Zhang F, Li L. // Ann. Transl. Med. – 2020. - № 8.- Vol.8.- P:565.- https://doi: 10.21037/atm.2020.03.218.  
 3 Yang X. Mesenchymal stem cell therapy for liver disease: full of chances and challenges /Yang X., Meng Y., Han Z. et al. // Cell Biosci. 2020.- №10. – Vol.123.- https://doi.org/10.1186/s13578-020-00480-6  
 4 Hmadcha A. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells for Cancer Therapy / Hmadcha A., Martin-Montalvo A., Gauthier B.R., Soria B., Capilla-Gonzalez V.// Front. Bioeng. Biotechnol.- 2020.- № 8. – Vol.43. - https:// doi: 10.3389/fbioe.2020.00043.  
 5 Shi M. Mesenchymal stem cell therapy in decompensated liver cirrhosis: a long-term follow-up analysis of the randomized controlled clinical trial / Shi M, Li Y.Y., Xu R.N., Meng F.P., Yu S.J., Fu J.L., Hu J.H., Li J.X., Wang L.F., Jin L., Wang F.S. // Hepatol Int. – 2021.- № 6. - P:1431-1441.- https:// doi: 10.1007/s12072-021-10199-2.  
 6 Hu C. Current understanding of adipose-derived mesenchymal stem cell-based therapies in liver diseases / Hu C., Zhao L., Li L. // Stem Cell Res Ther. – 2019. - № 10.- Vol. 199.- https://doi.org/10.1186/s13287-019-1310  
 7 Miana V.V. Adipose tissue stem cells in regenerative medicine / Miana V.V., González E.A.P. //Eccancermedalscience. – 2018. - № 8.- P. 812-822. - doi: 10.3332/ecancer.2018.822.  
 8 Minter D. Adipose-derived mesenchymal stem cells: biology and potential applications / Minter D, Marra K.G, Rubin J.P. // Adv Biochem Eng Biotechnol. -2013. –№ 129. – P. 59-71.- doi: 10.1007/10\_2012\_146. PMID: 22825719.)  
 9 Yang Y. The Application of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Liver Diseases: Mechanism, Efficacy, and Safety Issues / Yang Y, Zhao Y, Zhang L, Zhang F, Li L.// Front Med (Lausanne). – 2021. - № 8. – P.655268. - doi: 10.3389/fmed.2021.655268.  
 10 Li C. Allogeneic vs. autologous mesenchymal stem/stromal cells in their medication practice / Li C., Zhao H., Cheng L. et al. // Cell Biosci. -2021. - № 11. – Vol. 187.- https://doi.org/10.1186/s13578-021-00698-y.  
 11 Dvoreckaja Ju. A Sovremennye aspekty narkoza jeksperimental'nyh zhivotnyh/ Dvoreckaja Ju. A., Ponomareva O. A. , Litvina E. V., Panferova I. G., Pisareva E. E. // Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2021.- № 2. – С. 17-23  
 12 De Freitas A. L. P. Experimental model of obtaining tissue adipose, mesenchymal stem cells isolation and distribution in surgery flaps in rats. / de Freitas A. L. P., e Silva M. de O., Matsumoto P. M. K., Han S. W., Ferreira L. M. // Acta Cirúrgica Brasileira.-2014. - № 29. – P. 29–33.- https://doi.org/10.1590/S0102-86502014001400006  
 13 Rezaei F. How to maintain and transport equine adipose tissue for isolating mesenchymal stem cells? / Rezaei F., Khasaf S., Ghasemi S. et al. // BMC Vet Res. – 2022. - № 18. Vol. 284. - https://doi.org/10.1186/s12917-022-03379-1  
 14 Mavlikeev M.O. Kratkij kurs gistologicheskoy tehniki. Uchebno-metodicheskoe posobie / Mavlikeev M.O., Arhipova S.S., Chernova O.N., Titova A.A., Pevnev G.O., Shafigullina A.K., Kijasov A.P. – Kazan': Kazan. un-t. - 2020. – 107 s.  
 15 Avtandilov G.G. Okuljarnaja izmeritel'naja setka dlja cito- gisto- i stereometricheskikh issledovanij / G.G. Avtandilov // Arhiv pat. - 1972. – 34. - №6.- S.76-77

Сведения об авторах

**Ахаева Тамила Абдикаликовна**, PhD, и.о. доцента кафедры фундаментальной медицины КазНМУ им.аль-Фараби, Алматы, Казахстан. тел +77773060445 Orcid ID: 0000-0003-1929-4494; T.akhayeva@gmail.com  
**Жусупова Гульнара Даригеровна**, к.м.н., и.о. доцента кафедры фармакологии «Медицинский Университет Астана», Астана, Казахстан Orcid ID: 0000 0002 7326 4002; e mail Ggulnarayandex.ru  
**Гурцкая Гульнара Марсовна**, Корпоративный фонд «University medical center», Астана, Казахстан Orcid ID: 0000-0002-4974-48077 Ggulnarayandex.ru  
**Сакуов Женис**, магистр мед.наук, Заведующий программой неонатальной хирургии, УМС национальный научный центр материнства и детства, Астана, Казахстан. Orcid ID: 0000 0002 9885 3778; e mail sakuovzh@gmail.com  
**Мусажанова Жанна Бахытгереевна**, PhD и.о. доцента кафедры фундаментальной медицины КазНМУ им.аль-Фараби, Алматы, Казахстан. Нагасаки Университет, Нагасаки, Япония, Orcid ID: 0000-0002-7315-7725; e mail mussazhanova.zh@gmail.com  
**Аралбаева Арайлым Нугмановна**, доцент кафедры фундаментальной медицины КазНМУ им.аль-Фараби, Алматы, Казахстан Orcid ID: 0000-0003-4610-4342; e mail aralbayevaa@gmail.com  
**Сейталиева Аида Мурзекеновна**, к.м.н., и.о. доцента кафедры фундаментальной медицины КазНМУ им.аль-Фараби, Алматы, Казахстан, Orcid ID: 0000-0003-0177-5599; e mail seitaliyeva@gmail.com

Авторлар туралы мәліметтер

**Ахаева Тамила Абдикаликовна**, PhD, доцент қ.а. іргелі медицина кафедрасы, әл Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы, Қазақстан. Алматы, Қазақстан. тел +77773060445 Orcid ID: 0000-0003-1929-4494; T.akhayeva@gmail.com  
**Жусупова Гульнара Даригеровна**, к.м.н., доцент қ.а. фармакология кафедрасы «Астана Медициналық Университеті», Астана, Қазақстан, Orcid ID: 0000 0002 7326 4002; e mail Zhusupova.gulnarayandex.ru  
**Гурцкая Гульнара Марсовна**, дәрілермен қамтамасыз ету департаментінің бас менеджері. «University medical center», » корпоративті қоры, Астана, Қазақстан. Orcid ID: 0000-0002-4974-4807. Ggulnarayandex.ru  
**Сакуов Женис**, магистр мед.наук, Жаңа туған нәрестелер хирургиясы бағдарламасының жетекшісі, «University medical center» корпоративті қоры, Астана, Қазақстан. Orcid ID: 0000 0002 9885 3778; e mail sakuovzh@gmail.com  
**Мусажанова Жанна Бахытгереевна**, доцент қ.а. іргелі медицина кафедрасы, әл Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы, Қазақстан. Нагасаки Университеті, Нагасаки, Жапония,. Orcid ID: 0000-0002-7315-7725; e mail mussazhanova.zh@gmail.com.  
**Аралбаева Арайлым Нугмановна**, доцент, іргелі медицина кафедрасы, әл Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы, Қазақстан Orcid ID: 0000-0003-4610-4342; e mail aralbayevaa@gmail.com  
**Сейталиева Аида Мурзекеновна**, к.м.н., доцент қ.а. іргелі медицина кафедрасы, әл Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы, Қазақстан. Orcid ID: 0000-0003-0177-5599; e mail seitaliyeva@gmail.com

Information about authors

**Akhayeva T.A.**, PhD, Ass.prof. Department of Fundamental Medicine, Higher School of Medicine, Faculty of Medicine and Healthcare, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan. +77773060445 Orcid ID: 0000-0003-1929-4494; T.akhayeva@gmail.com  
**Zhusupova G.D.**, PhD Ass.prof. Pharmacology department, «Astana Medicinal University», Kazakhstan Orcid ID: 0000 0002 7326 4002; e mail Zhusupova.gulnarayandex.ru  
**Gurckaya G.M.**, PhD Chief manager of the drug supply department Corporate fund "University Medical Center". Ggulnarayandex.ru  
**Sakuov ZH.N**, Head of Neonatal Surgery Program, Corporate fund «University medical center», Astana, Kazakhstan Orcid ID: 0000 0002 9885 3778; e mail sakuovzh@gmail.com



**Mussazhanova Zh.**, PhD Department of Fundamental Medicine, Higher School of Medicine, Faculty of Medicine and Healthcare, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, Nagasaki University, Nagasaki, Japan ID: 0000-0002-7315-7725; e mail mussazhanova.zh@gmail.com.

**Aralbaeva A.N.**, Department of Fundamental Medicine, Higher School of Medicine, Faculty of Medicine and Healthcare, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan. ID: 0000-0003-4610-4342; e mail aralbayeva@gmail.com.

**Seitalieva A.M.**, PhD Department of Fundamental Medicine, Higher School of Medicine, Faculty of Medicine and Healthcare, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan. Orcid ID: 0000-0003-0177-5599; e mail seitaliyeva@gmail.com

**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.

Алынды: 24/02/2023/ Қабылданды: 20/10/2023 / Онлайн жарияланды: 30/10/2023  
ӨОЖ 616-007-053.1  
[DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.67.96.009](https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2023.67.96.009)

А.К. АЯЗБЕКОВ, Р.Г. НУРХАСИМОВА, А.Е. ОШИБАЕВА, Г.Н. ТАСКЫНОВА, М.Н. ТАУБЕКОВА  
Х.А.Ясауи атындағы ХҚТУ Медицина факультеті Түркістан қаласы, Қазақстан

## ТУА БІТКЕН ДАМУ АҚАУЛАРДЫҢ АЛДЫН АЛУ ЖӘНЕ ДИАГНОСТИКАСЫНЫҢ ПРОБЛЕМАЛЫҚ МӘСЕЛЕЛЕРІ

**Түйін:** Мақалада авторлар қазіргі уақытта әлемнің көптеген елдерінде туа біткен даму ақауларлар қоғамдық денсаулық сақтау саласының өзекті мәселесі болып қала беретін және бала өлімі мен мүгедектік қаупіне маңызды фактор болып табылатын даму ақауларын зерттейді. Түркістан облысы №3 Облыстық перинаталды орталықта жүкті және босанушы әйелдердің босану тарихын, алмасу картасын, нәрестелер даму тарихын және жеке картасын қолдана отырып, 2020-2022 жылдар аралығында ретроспективті салыстырмалы талдау жүргізілді, зерттеу объектілері тірі туылған тума ақаулары бар 269 нәресте болды. 2020-2022 жылдар аралығында жалпы дүниеге келген тірі туылған нәрестелер саны 31724 (100%), оның ішінде туа біткен даму ақаумен туылған нәрестелер үлесі 269 (0.84%) нәресте екені анықталды. Соңғы үш жылда орталықта туа біткен даму ақауымен туылған нәрестелер жиілігі 1.8 есеге немесе 47.1%-ға артқандығын зерттеу барысында айқындалды. Осы жылдар ағымында жүйелер бойынша, яғни, жүрек тамыр жүйесі 1.05%-ға, тыныс алу жүйесі 0.78%-ға, ас қорыту жүйесі 0.94%-ға, зәр шығару жүйесі 0.78%-ға, орталық жүйке жүйесі 1.42%-ға, тірек қимыл аппараты ақауы 1.19%-ға, сезім мүшелер ақауы 1.05%-ға, сонымен қатар хромосомдық ақау 0.78%-ға артқандығы, ал керісінше ерін және таңдай жарығы 0.49%-ға кемігендігі белгілі болды. Туа біткен даму ақаулардың жоғары деңгейі олардың алдын алу шараларын әзірлеу мен жүзеге асыруды қажет етеді.

**Түйінді сөздер:** Туа біткен даму ақау, аномалия, жүйелер бойынша ақаулар

А.К. Аязбеков, Р.Г. Нурхасимова, А.Е. Ошибаева,  
Г.Н. Таскынова, М.Н. Таубекова  
МКТУ имени Х.А.Ясауи г. Туркестан, Казахстан

A. Ayazbekov, R. Nurkhasimova, A. Oshibayeva,  
G. Taskinova, M. Taubekova  
Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish  
University, Turkestan, Kazakhstan

### ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

**Резюме:** В статье авторы рассматривают врожденные пороки развития, которые в настоящее время остаются актуальной проблемой общественного здравоохранения во многих странах мира и являются важным фактором риска детской смертности и инвалидности. В областном перинатальном центре №3 Туркестанской области проведен ретроспективный сравнительный анализ за 2020-2022 годы с использованием истории рождения, обменной карты, истории развития ребенка и личной карты беременных и рожениц, объектами исследования стали 269 живорожденных детей с врожденными дефектами. В 2020-2022 годах общее число живорождений составило 31 724 (100%), в том числе 269 (0,84%) детей, рожденных с врожденными пороками развития. В ходе исследования установлено, что частота рождения детей с врожденными пороками развития в очаге за последние три года увеличилась в 1,8 раза или на 47,1%. В те-

### PROBLEMATIC ISSUES OF PREVENTION AND DIAGNOSIS OF CONGENITAL MALFORMATIONS

**Resume.** In the article, the authors consider congenital malformations, which currently remain an urgent public health problem in many countries of the world and are an important risk factor for child mortality and disability. In the regional perinatal center No. 3 of the Turkestan region, a retrospective comparative analysis was carried out for 2020-2022 using the birth history, exchange card, child development history and personal card of pregnant women and women in labor, the objects of the study were 269 live-born children with birth defects. In 2020-2022, the total number of live births was 31,724 (100%), including 269 (0.84%) children born with congenital malformations. The study found that the frequency of birth of children with congenital malformations in the outbreak over the past three years has increased by 1.8 times or 47.1%. During these years by system, i.e. cardiovascular system by 1.05%, respiratory system by 0.78%,

чение этих лет по системам, то есть сердечно-сосудистой системы на 1,05%, дыхательной системы на 0,78%, пищеварительной системы на 0,94%, мочевыделительной системы на 0,78%, центральной нервной системы на 1,42%, опорно-двигательного аппарата. системы. Было известно, что аппаратный дефект увеличился на 1,19%, дефект органов чувств на 1,05%, хромосомный дефект увеличился на 0,78% и, наоборот, расщелины губы и неба уменьшились на 0,49%. Высокий уровень врожденных пороков развития требует разработки и проведения мероприятий по их предупреждению.

**Ключевые слова:** врожденный порок развития, аномалия, системные дефекты.

Туа біткен даму ақауы - бұл туған кезде болатын анатомиялық немесе құрылымдық аномалия. Жұқпалы аурулардан дүниежүзілік бала өлімі төмендегеннен кейін, тума ақаулардың бала өліміне салыстырмалы үлесі артып келеді [1]. Әлемнің көптеген елдерінде туа біткен даму ақауларлар қоғамдық денсаулық сақтау саласының өзекті мәселесі болып қала береді және бала өлімі мен мүгедектік қаупіне маңызды фактор болып табылады [2]. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметі бойынша, әлемде нәресте өлімінің 17%-дан 42%-ға дейін тума ақаулармен байланысты [3]. Туа біткен даму ақаулар ұрықтың құрсақ ішілік дамуы кезеңінде генетикалық немесе қоршаған орта факторларының әсерінен немесе әлеуметтік-экономикалық, экологиялық, құнарсыз қоректену және әйел жасына байланысты ерте немесе кеш жүктілік әсерінен пайда болуы мүмкін. Әдебиеттерде 20-34 жас аралығындағы әйелдерге қарағанда ананың егде жастағы тобындағы әйелдердің туа біткен ауытқулары бар балалары көп болуы мүмкіндігі жоғары екендігі көрсетілген [4]. Сонымен қатар, ең жиі кездесетін тума ақаулар әсіресе көп факторлы тұқым қуалаушылықпен көрінеді және генетикалық және қоршаған орта факторлары болып табылады.

Тератология — эмбриондардың дамуындағы ауытқуларды және туама ақаулардың немесе тума ақаулардың себептерін зерттейтін ғылым. Тератоген – тума ақауларды тудыратын немесе олардың жиілігін арттыратын кез келген агент. Адамның тератогендерін тану дамудың қауіпті кезеңдерінде әсер етуді болдырмауға және туа біткен ақаулардың жекелеген түрлерінің алдын алуға мүмкіндік береді.

Туа біткен даму ақаулар жалғыз немесе қосарланған болуы мүмкін және олар аса маңызды немесе аз клиникалық мәнге ие. Жаңа туылған нәрестелердің шамамен 14% -ында жалғыз шағын ақаулар байқалатындығы дәлелденген [5].

Италияндық ғалым Р.Бертоллинидің зерттеуінде «барлық жүктіліктің шамамен 40% жүктіліктің алғашқы екі аптасында түсік тастаумен аяқталатыны анықталды, тағы 10% жүктілік жүктіліктің 70-ші күніне дейін өздігінен түсік түсірумен аяқталады. Әлемнің дамыған ел-

digestive system by 0.94%, urinary system by 0.78%, central nervous system by 1.42 %, musculoskeletal system. systems. It was known that a hardware defect increased by 1.19%, a sensory defect by 1.05%, a chromosomal defect increased by 0.78% and, conversely, cleft lip and palate decreased by 0.49%. A high level of congenital malformations requires the development and implementation of measures to prevent them.

**Keywords:** congenital malformation, anomaly, systemic defects.

дерінде 20%-дан 30%-ға дейін балалар перинаталдық және нәрестелік шақта туа біткен даму ақауларынан шетінейді. Кейбір тератогендік факторлардың әрекеті мен пайда болуының арасындағы себептік байланысты анықтап ақауларды талдау үшін, ұрықтың құрсақ ішілік даму кезеңдерін білудің маңызы зор» екендігі жазылған [6].

ДДҰ деректері бойынша Қазақстанда туа біткен даму ақаулар жиілігі 4-6%, оның ішінде туа біткен аномалиялар—2,5% құрайды [7]. Жыл сайын Қазақстан Республикасының Ұлттық генетикалық (регистр) тіркеу орталығының мәліметіне сәйкес, елде 2500-3500 тума және тұқымқуалаушылық аурулармен нәрестелер туылады, ол 1000 нәрестенің 20,0 дан 24,3 құрайды, оның ішінде экологиялық қолайсыз аймақтарда перинаталды өлім құрылымындағы тума ақаулардың үлес салмағы бірінші орында [8]. Осылайша нәрестелердегі тума ақау проблемасы жаһандық ауқымда да, дамыған және дамушы елдерде де сонымен қатар, Қазақстан үшін де өте маңызды болып қала береді.

**Зерттеу мақсаты:** Түркістан облысы №3 Облыстық перинаталды орталықтағы жаңа туған тірі нәрестелер арасында жүйелер бойынша тума ақаулар жиілігін анықтап, анықталған контингентке жасалатын көмекті оңтайландыру.

**Материалдар мен зерттеу әдістері:** Түркістан облысы №3 Облыстық перинаталды орталықта жүкті және босанушы әйелдердің босану тарихын, алмасу картасын, нәрестелер даму тарихын және жеке картасын қолдана отырып, 2020-2022 жылдар аралығында жалпы тірі туылған 31724 нәрестелерге даму ақаулары мен даму аномалияларының жүйелер бойынша жиілігіне және анықталуына ретроспективті салыстырмалы талдау жүргізілді. Жүргізілген жұмыстардың негізгі зерттеу объектілері тірі туылған тума ақаулары бар 269 нәресте болды.

**Зерттеу нәтижелері:** Туа біткен даму ақаулар жиілігін жүйелер бойынша анықтау нәтижесінде №3 Облыстық перинаталды орталықта 2020 жылы абсолютті есеппен 63 (0.64%) нәресте, 2021 жылы 87 (0.76%) нәресте және 2022 жылы 119 (1.13%) нәресте тума ақаумен туылған нәрестелер тіркелді. Соңғы үш жылда, яғни, 2020-

2022 жылдар аралығында жалпы дүниеге келген тірі туылған нәрестелер саны 31724 (100%), оның ішінде тума ақаумен туылған нәрестелер үлесі 269 (0.84%) нәресте екені анықталды (Кесте 1).

Жалпы соңғы үш жылда орталықта туа біткен даму ақауымен туылған нәрестелер жиілігі 1.8 есеге немесе 47.1%-ға артқандығын зерттеу барысында айқындалды.

2020 жылы кездескен 63 тума ақаудың 34 (53.9%) жағдайында даму ақауы антенаталды анықталмаған; 2021 жылы тума ақауы бар 87 нәрестенің тек 45 (51.7%) антенаталды анықталып, аналары медико-генетикалық кеңесте болған, қалған 42 (48,2%) нәрестедегі ақау түрлері босанғаннан кейін ғана айқын болып отыр; 2022 жылы тума ақауы бар 119 нәрестенің тек 43 (36.1%) антенаталды анықталып, аналары медико-генетикалық кеңесте болған, қалған 76 (63.8%) нәрестедегі ақау түрлері туылғаннан кейін ғана айқын болып отыр (Кесте 2).

Оның ішінде осы жылдар ағымында жүйелер бойынша, яғни, жүрек тамыр жүйесі 17.4%-ға, тыныс алу жүйесі 6.25%-ға, ас қорыту жүйесі 10.7%-ға, зәр шығару жүйесі 5.6%-ға, орталық жүйке жүйесі 6.25%-ға, сезім мүшелер ақауы 5.7%-ға артқандығы, тірек қимыл

аппараты ақауында өсім жоқ, ал керісінше ерін және таңдай жарығы 2.06%-ға азайғаны белгілі болды (Кесте 3; Сурет 2,3).

Үш жылдық көрсеткішті қарастырсақ басым жиілікпен жүрек тамыр жүйесі ақаулары, тыныс алу жүйесі ақаулары, зәр шығару жүйесі ақаулары, ас қорыту жүйесі ақаулары, орталық жүйке жүйе ақаулары, тірек қимыл аппараты ақаулары, сезім мүшелер ақаулары және хромосомдық ақаулар екендігі анықталды.

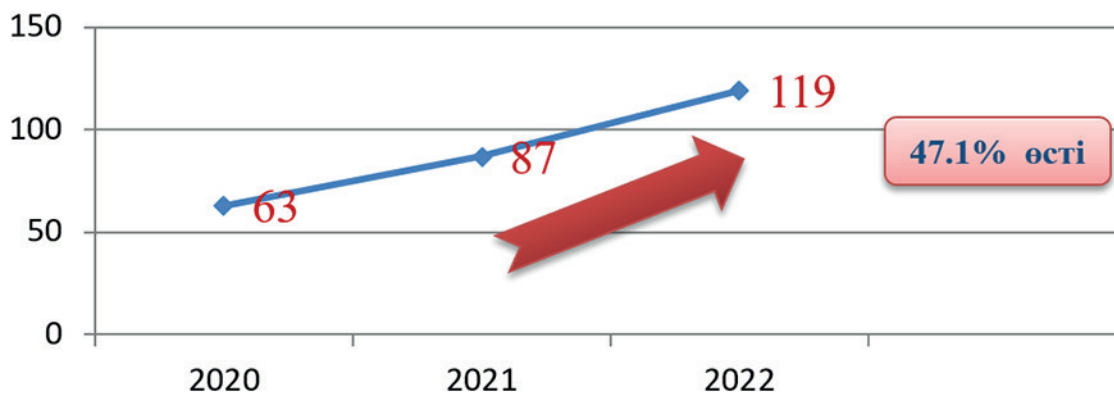
Нәтижесінде, №3 Облыстық перинаталды орталықта туылған тума ақауы бар нәрестелердің 176 (65,4%) үйіне шығарылды, 74 (27,5%) басқа мекемеге ауыстырылды және 19 (07%) ақауға байланысты шетінеген (Кесте 4; Сурет 4).

**Талқылау:** Ұсынылған мақалада Түркістан облысы №3 Облыстық перинаталды орталықтағы жаңа туған тірі нәрестелер арасында жүйелер бойынша тума ақаулар жиілігін анықтаудағы үш жылдық жұмыс тәжірибесінің нәтижесі көрсетілген. Талдау нәтижесінде анықталғандай, туа біткен даму ақаулар көрсеткішінің жоғрылауына антенаталды УДЗ скринингтерде ақаудың дер кезінде анықталмауы себептердің бірі болып отыр.

Алынған деректерге қарап, соңғы үш жылда орталық-

Кесте 1 - Жалпы туа біткен даму ақаулармен туылған нәрестелер

Жылдар	Жалпы тірі туылған нәрестелер саны	Тума ақаумен туылған нәрестелер саны
2020 жыл	9793	63-0,64%
2021 жыл	11413	87-0,76%
2022 жыл	10518	119-1,13%
Жалпы:	31724	269-0,84%



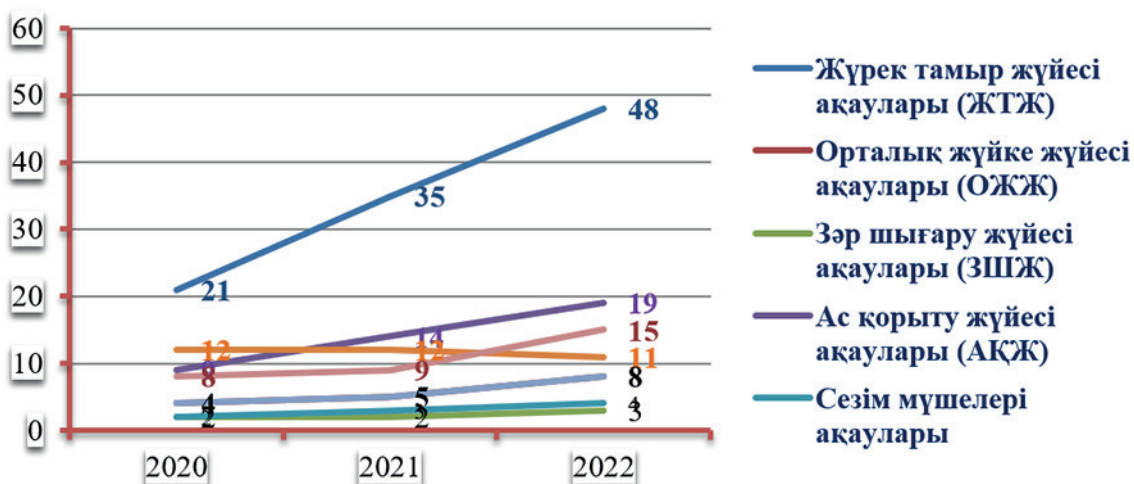
Сурет 1 - Туа біткен даму ақауларымен туылған нәрестелер санының динамикасы

Кесте 2 - Туа біткен даму ақаулары бар нәрестелерді анықталуы

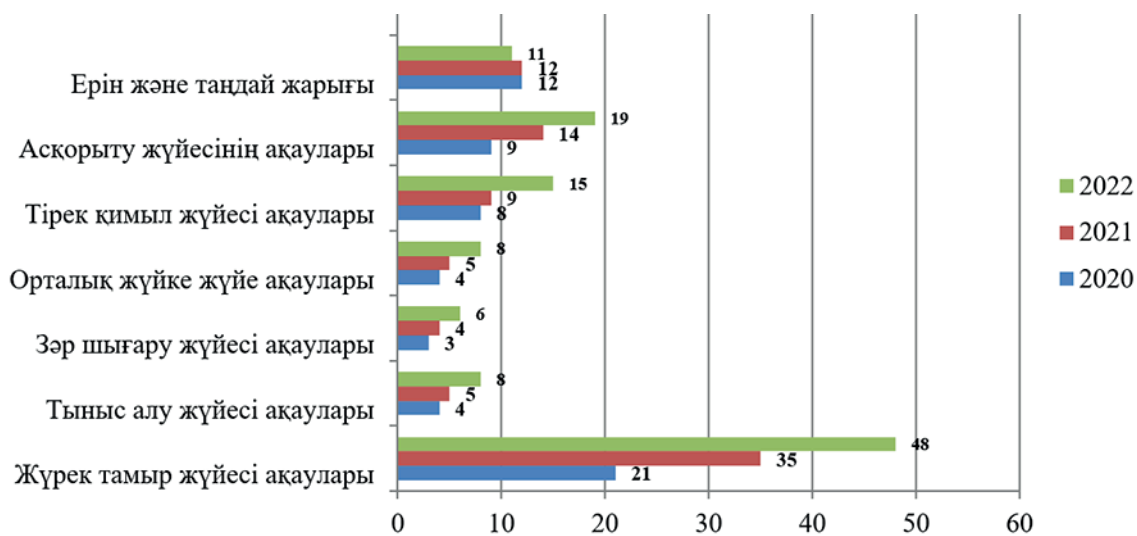
Жылдар	Жалпы тума ақау саны	УДЗ-де ақаудың анықталғаны	УДЗ-де ақаудың анықталмағаны
2020 жыл	63-0,64%	29-46%	34-53,9%
2021 жыл	87-0,76%	45-51,7%	42-48,2%
2022 жыл	119-1,13%	43-41,1%	76-63,8%
Жалпы	269-100%	117-43,4%	152-56,5%

Кесте 3 - Туа біткен даму ақауларды жүйелер бойынша салыстырмалы түрде талдау

№	Туа біткен даму ақауы.	2020ж.	2021ж.	2022ж.
1.	Жүрек тамыр жүйесінің ақаулары	21-33.3%	35-40,2%	48- 40.3%
2.	Орталық жүйке жүйесінің ақаулары	4-6.3%	5- 5,74%	8- 6.72%
3.	Зәр шығару жүйесінің ақаулары	3-4.76%	4-4,59%	6– 5,04%
4.	Ас қорыту жүйесінің ақаулары	9-14.2%	14- 16,09%	19-15.9%
5.	Сезім мүшелері ақауы	2-3.17%	3- 3,44%	4-3.3%
6.	Ерін және таңдай жырығы	12-19%	12- 13,7%	11-9.2%
7.	Тыныс алу жүйесінің ақаулары	4-6.3%	5-5,74%	8-6.7%
8.	Тірек-қимыл жүйесінің ақаулары	8-12.6%	9-10,3%	15-12.6%



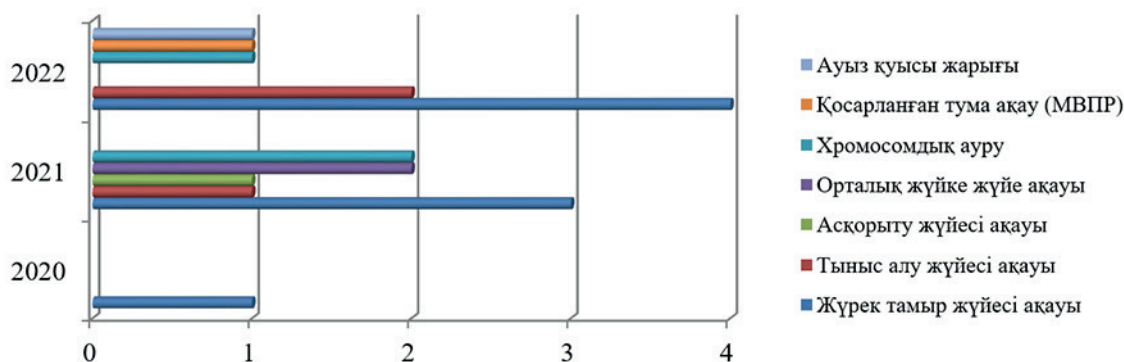
Сурет 2 - Туа біткен даму ақауларды жүйелер бойынша салыстырмалы түрде талдау



Сурет 3 - Туа біткен даму ақаулардың жүйелер бойынша сандық көрсеткіші

Кесте 4 - Туа біткен даму ақаулары бар нәрестелердің нәтижесі

Жылдар	Жағдайына байланысты басқа ауруханаларға тасымалданғаны	Үйіне шыққаны	Шетінегені
2020 жыл	16-25,3%	46-73%	1—1,58%
2021 жыл	23-26,4%	55-63,2%	9-10,3%
2022 жыл	35-29%	75-63%	9-7,5%
Жалпы	74-27,5%	176-65,4%	19-7%



Сурет 4 - Туа біткен даму ақаулармен шетінеген нәрестелер жиілігі

та туа біткен даму ақауымен туылған нәрестелер жиілігі 1.8 есеге немесе 47.1%- ға артқандығын зерттеу барысында айқындалып және басым көпшілігі жүрек тамыр жүйесінің ақаулары, тірек-қимыл аппаратының дамуындағы ауытқулар, асқазан-ішек жолдары дамуындағы ақаулар екендігін айтуға мүмкіндік береді. Басқа даму ақаулары жатырдағы ұрықта сирек анықталып, тек босанғаннан кейін ғана айқындалуда. Жүрек тамыр жүйесінің ақауларының және асқазан-ішек жолдары ақауларын пренаталды диагностикада дер кезінде анықтау, туылғаннан кейін бірден түзетуші хирургиялық оталарды жүзеге асыру үшін аса маңызды. Бұл өз кезегінде балалардың аман қалуына және нәрестенің кейінгі дамуы қанағаттанарлық жағдайда болуына мүмкіндік берді.

Қырғыз Республикасының ғылыми басылымдарында «Жүрек тамыр жүйесі ақаулары барлық туа біткен ақаулардың құрылымында жетекші орындардың бірін алады, сонымен қатар, көптеген тума ақаулардың құрамдас бөлігі болып табылады, бұл перинаталды және нәресте өлімінің, мүгедектік көрсеткіштерінің жоғарылауына әкеледі. Өз кезегінде, нәрестелерге хирургиялық түзету және мүгедек балаларға әлеуметтік көмек көрсету үшін айтарлықтай экономикалық шығындарды талап ететін, маңызды медициналық-әлеуметтік мәселе туындайды» делінген [9].

Туа біткен даму ақаулары бар балалардағы болжам көбінесе осы патологиялық процесстің ауырлығына,

ілеспе аурулары мен асқынуларға, даму аномалияларын ерте хирургиялық түзету мүмкіндігіне және жаңа туған нәрестенің бейімделу мүмкіндіктеріне байланысты [10]. Спецификалық кішігірім ақаулар негізгі ақаулардың пайда болу мүмкіндігін көрсетеді. Мысалы, жалғыз кіндік артериясын табу туа біткен жүрек ақауы проблемасының мүмкіндігін көрсетуі керек. Кішігірім ақаулардың саны неғұрлым көп болса, негізгі ақаулардың ықтималдығы соғұрлым жоғары болады. Неғұрлым ауыр және негізгі ақаулар болса, өздігінен түсік түсіру немесе өмір сүру ұзақтығының қысқару ықтималдығы соғұрлым жоғары болады. Тума ақаулар жаңа туған нәрестелер мен балалардың өлімі мен сырқаттануында маңызды рөл атқарады. Бұл проблемалардың себептері мен қауіп факторларын анықтау және олардың ерте кезеңде алдын алу маңызды [11]. Қорытынды: Алған нәтижелерге жасалған талдау көрсеткендей, облыста туа біткен даму ақаудың 1.8 есеге күрт өскені анықталды, оның ішінде 56.5% антенаталды анықталмаған. Ерекше көңіл бөлетін және салдары ауыр даму ақауларының жүрек тамыр жүйесі бойынша туа біткен даму ақауы 2.28 есе өскендігі анықталды, және бұл жәйт денсаулық сақтауды ұйымдастырушыларының алдында тұрған күрделі және шешуін күттіртпейтін сұрақтар қатарына жататыны сөзсіз. Зерттеу нәтижесінде анықталған жағдайлар Түркістан облысында даму ақауларын алдын алу, диагностикалау сұрақтарында жүйелі шешімді талап етеді.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Glinianaia SV, Morris JK, Best KE, Santoro M, Coi A, Amaroli A, Rankin J. Long-term survival of children born with congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *PLoS Med.* 2020 Sep 28;17(9):e1003356. doi: 10.1371/journal.pmed.1003356. PMID: 32986711; PMCID: PMC7521740.
- 2 Абылгазиева А.Ж., Мадиева М.Р., Рымбаева Т.Х., Гржибовский А.М. Инцидентность врожденных аномалий в Республике Казахстан и Восточно-Казахстанской области в 2007-2012 годах: последствия деятельности Семипалатинского ядерного полигона // Экология человека. 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/intsidentnost-vrozhdennyh-anomalii-v-respublike-kazahstan-i-vostochno-kazahstanskoy-oblasti-v-2007-2012-godah-posledstviya-deyatelnosti>
- 3 Boyle B, Addor MC, Arriola L, Barisic I, Bianchi F, Csáky-Szunyogh M, de Walle HEK, Dias CM, Draper E, Gatt M, Garne E, Haeusler M, Källén K, Latos-Bielenska A, McDonnell B, Mullaney C, Nelen V, Neville AJ, O'Mahony M, Queisser-Wahrendorf A, Randrianaivo H, Rankin J, Rissmann A, Ritvanen A, Rounding C, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, Wellesley D, Wreyford B, Zymak-Zakutnia N, Dolk H. Estimating Global Burden of Disease due to congenital anomaly: an analysis of European data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 Jan;103(1):F22-F28. doi: 10.1136/archdischild-2016-311845. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28667189; PMCID: PMC5750368.
- 4 Ahn D, Kim J, Kang J, Kim YH, Kim K. Congenital anomalies and maternal age: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022 May;101(5):484-498. doi: 10.1111/aogs.14339. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35288928; PMCID: PMC9564554.
- 5 Wendy Chung, M.D. Ph.D. Teratogens and Their Effects. – 2015. – 238 p.
- 6 Bertollini R, Pagano M, Mastroiacovo P. What is a human teratogen: clinical and epidemiological criteria. *Ann Ist Super Sanita.* 1993;29(1):97-104. PMID: 8129277.
- 7 Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень № 370. Пороки развития. 01. 2014.
- 8 Ormantaev K. S., Habizhanov B. H., Mashkeev A. K. Analysis of the current state and development trends of the international and national pediatric science. *Pediatrja [Pediatrics].* 2011, 3, pp.70-81. [in Russian]
- 9 Zaripov, D., Ashimov, Zh., & Shakhnabieva, S. (2019). Relevance of Congenital Heart
- 10 Defects in the Kyrgyz Republic. *Bulletin of Science and Practice,* 6(1), 91-96. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/09> (in Russian).
- 11 Перцева Г.М., Борщева А.А., Алексеева Н.А. Сравнительный анализ врожденных пороков развития плода, выявленных в периоды 2010 – 2012 и 2017 – 2019 гг. (по материалам родильного отделения Ростова-на-Дону). *Медицинский вестник Юга России.* 2021;12(2):48-53. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-2-48-53>
- 12 Shrestha S, Shrestha A. Prevalence of Congenital Malformations among Babies Delivered at a Tertiary Care Hospital. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2020 May 30;58(225):310-313. doi: 10.31729/jnma.4985. PMID: 32538924; PMCID: PMC7654475.

REFERENCES

- 1 Glinianaia SV, Morris JK, Best KE, Santoro M, Coi A, Amaroli A, Rankin J. Long-term survival of children born with congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *PLoS Med.* 2020 Sep 28;17(9):e1003356. doi: 10.1371/journal.pmed.1003356. PMID: 32986711; PMCID: PMC7521740.
- 2 Abylgazinova A.Zh., Madiyeva M.R., Rymbaeva T.H., Grzhibovskij A.M. Incidentnost' vrozhdennyh anomalij v Respublike Kazahstan i Vostochno-Kazahstanskoy oblasti v 2007-2012 godah: posledstviya dejatel'nosti Semipalatinskogo jadernogo poligona // Jekologija cheloveka. 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/intsidentnost-vrozhdennyh-anomalii-v-respublike-kazahstan-i-vostochno-kazahstanskoy-oblasti-v-2007-2012-godah-posledstviya-deyatelnosti>
- 3 Boyle B, Addor MC, Arriola L, Barisic I, Bianchi F, Csáky-Szunyogh M, de Walle HEK, Dias CM, Draper E, Gatt M, Garne E, Haeusler M, Källén K, Latos-Bielenska A, McDonnell B, Mullaney C, Nelen V, Neville AJ, O'Mahony M, Queisser-Wahrendorf A, Randrianaivo H, Rankin J, Rissmann A, Ritvanen A, Rounding C, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, Wellesley D, Wreyford B, Zymak-Zakutnia N, Dolk H. Estimating Global Burden of Disease due to congenital anomaly: an analysis of European data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 Jan;103(1):F22-F28. doi: 10.1136/archdischild-2016-311845. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28667189; PMCID: PMC5750368.
- 4 Ahn D, Kim J, Kang J, Kim YH, Kim K. Congenital anomalies and maternal age: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022 May;101(5):484-498. doi: 10.1111/aogs.14339. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35288928; PMCID: PMC9564554.
- 5 Wendy Chung, M.D. Ph.D. Teratogens and Their Effects. – 2015. – 238 p.
- 6 Bertollini R, Pagano M, Mastroiacovo P. What is a human teratogen: clinical and epidemiological criteria. *Ann Ist Super Sanita.* 1993;29(1):97-104. PMID: 8129277.
- 7 Vsemirnaja organizacija zdravoohranjenija. Informacionnyj bjulleten' № 370. Poroki razvitija. 01. 2014.
- 8 Ormantaev K. S., Habizhanov B. H., Mashkeev A. K. Analysis of the current state and development trends of the international and national pediatric science. *Pediatrja [Pediatrics].* 2011, 3, pp.70-81. [in Russian]
- 9 Zaripov, D., Ashimov, Zh., & Shakhnabieva, S. (2019). Relevance of Congenital Heart
- 10 Defects in the Kyrgyz Republic. *Bulletin of Science and Practice,* 6(1), 91-96. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/09> (in Russian).
- 11 Perceva G.M., Borshheva A.A., Alekseeva N.A. Sravnitel'nyj analiz vrozhdennyh porokov razvitija ploda, vyjavlennyh v periody 2010 – 2012 i 2017 – 2019 gg. (po materialam roditel'nogo otdelenija Rostova-na-Donu). *Medicinskij vestnik Juga Rossii.* 2021;12(2):48-53. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-2-48-53>
- 12 Shrestha S, Shrestha A. Prevalence of Congenital Malformations among Babies Delivered at a Tertiary Care Hospital. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2020 May 30;58(225):310-313. doi: 10.31729/jnma.4985. PMID: 32538924; PMCID: PMC7654475.

*Авторлар жайлы мәлімет:*

**Аязбеков Ардак Керимханович**, PhD, акушерия және гинекология кафедрасының аға оқытушысы, Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан қаласы 87022552404, ardak1981@mail.ru

**Нурхасимова Раушан Габбасовна**, медицина ғылымдарының кандидаты, Акушерия және гинекология кафедрасының меңгерушісі, Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан қаласы raushan.nurkhasimova@ayu.edu.kz

**Ошибаева Айнаш Есимбековна**, медицина ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор, Ғылым және стратегиялық даму вице-ректору, Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан қаласы, ainash.oshibayeva@ayu.edu.kz

**Таскынова Гулжаухар Нағызбековна**, Адам патологиясы кафедрасының аға оқытушысы, докторант, Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан қаласы gulzhaukhar.taskynova@ayu.edu.kz

**Таубекова Макпал Нурмахановна** - Адам патологиясы кафедрасының аға оқытушысы, докторант, Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан қаласы makpal.taubekova@ayu.edu.kz

*Сведения об авторах:*

**Аязбеков Ардак Керимханович**, PhD, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии, Международный Казахско-Турецкий университет имени Ахмеда Ясави, г.Туркестан 87022552404, ardak1981@mail.ru

**Нурхасимова Раушан Габбасовна**, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Международный Казахско-Турецкий университет имени Ахмеда Ясави, г. Туркестан, raushan.nurkhasimova@ayu.edu.kz

**Ошибаева Айнаш Есимбековна**, кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, Проректор по науке и стратегическому развитию, Международный Казахско-Турецкий университет имени Ахмеда Ясави, г. Туркестан, ainash.oshibayeva@ayu.edu.kz

**Таскынова Гулжаухар Нағызбековна**, старший преподаватель кафедры патологии человека, докторант, Международный Казахско-Турецкий университет имени Ахмеда Ясави, г. Туркестан, gulzhaukhar.taskynova@ayu.edu.kz

**Таубекова Макпал Нурмахановна** - старший преподаватель кафедры патологии человека, докторант, Международный Казахско-Турецкий университет имени Ахмеда Ясави, г. Туркестан, makpal.taubekova@ayu.edu.kz

*Information about authors:*

**Ayazbekov Ardak**, PhD, senior lecturer of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan 87022552404, ardak1981@mail.ru

**Nurkhasimova Raushan**, Candidate of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, raushan.nurkhasimova@ayu.edu.kz

**Oshibayeva Ainash**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of prevention medicine, Vice Rector for Strategic Development and Science, Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, ainash.oshibayeva@ayu.edu.kz

**Taskynova Gulzhaukhar**, senior lecturer of the Department of Human pathology, Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, gulzhaukhar.taskynova@ayu.edu.kz

**Taubekova Makpal**, senior lecturer of the Department of Human pathology, Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, makpal.taubekova@ayu.edu.kz

**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.



Алынды: 16/05/2023/ Қабылданды: 21/09/2023 / Онлайн жарияланды: 30/10/2023

УДК 618.12-089.86

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.45.60.010

А.К. АЯЗБЕКОВ<sup>1</sup>, Г.Б. ЖҮНИСБЕКОВА<sup>2</sup>, Р.Г. НУРХАСИМОВА<sup>1</sup>, А.М. КУРМАНОВА<sup>3</sup>, А.Б. АЯЗБЕКОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Х.А.Ясауи атындағы ХҚТУ медицина факультеті, Түркістан қаласы, Қазақстан

<sup>2</sup>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент қ., Қазақстан

<sup>3</sup>Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ Медицина мектебі, Алматы, Қазақстан

## БОСАНУ ЖАСЫНДАҒЫ ӘЙЕЛДЕРДЕ ТҮТІКШЕЛІК ГЕНЕЗДЕГІ БЕДЕУЛІКТІ ЕМДЕУДЕГІ ЛАПАРОСКОПИЯЛЫҚ ӘДІСТІҢ ТИІМДІЛІГІ

**Түйін.** Қазіргі таңда бедеулік әлемдегі ең маңызды проблемалардың бірі, әйелдердегі бедеуліктің жетекші түрі — түтікшелі-перитонеальді өткізгіштіктің бұзылуы салдарынан дамиды. Фаллопиялық түтіктердің өткізгіштігін қалпына келтіруде лапароскопиялық әдістің тиімділігін бағалау мақсатында №3 Облыстық перинаталдық орталықта жатыр түтіктерінің өткізгіштігі болмауына байланысты лапароскопиялық әдіспен 2019-2021 жылдар аралығында ота жасалған 95 пациенттің деректеріне ретроспективті түрде зерттеу жүргізілді. Зерттеу барысында біз, барлық пациенттерді біріншілік және екіншілік бедеулікке байланысты 2 топқа бөліп қарастып, талдау жасалдық, тиімділік бағаланды. Лапароскопиялық әдіс жатыр түтікшелерінің өткізгіштігінің болмауы бедеулікті емдеудің перспективті әдісі болып саналады, отадан кейінгі реабилитациялық шаралардың мүлдем жүргізілмеуі, емнің нәтижелілігін айтарлықтай төмендетіп отыр.

**Түйінді сөздер:** лапароскопия, бедеулік, жатыр түтіктерінің өткізгіштігінің бұзылысы.

А.К. Аязбеков<sup>1</sup>, Г.Б. Жүнісбекова<sup>2</sup>, Р.Г. Нурхасимова<sup>1</sup>,  
А.М. Курманова<sup>3</sup>, А.Б. Аязбекова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясауи г. Туркестан, Казахстан

<sup>2</sup>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия». г.Шымкент, Казахстан

<sup>3</sup>Медицинский факультет КазНУ им. Аль-Фараби, Алматы, Казахстан

Ayazbekov A.K.<sup>1</sup>, Zhunisbekova G.B.<sup>2</sup>, Nurkhasimova R.G.<sup>1</sup>, Kurmanova A.M.<sup>3</sup>, Ayazbekova A.B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University Turkestan city, kazakhstan

<sup>2</sup>JSC "South Kazakhstan Medical Academy" Shymkent city, kazakhstan

<sup>3</sup>Faculty of Medicine Al-Farabi Kazakh National medical university Almaty, Kazakhstan

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ТРУБНОГО БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА

**Резюме.** В настоящее время бесплодие является одной из важнейших проблем в мире, ведущий вид бесплодия у женщин развивается вследствие нарушения проходимости маточных. С целью оценки эффективности лапароскопического метода восстановления проходимости маточных труб было проведено ретроспективное исследование по данным 95 пациенток, перенесших лапароскопическую операцию по поводу непроходимости маточных труб в Областном перинатальном центре № 3 г. Туркестан. Основной жалобой всех 95 пациенток было бесплодие. В ходе исследования мы разделили всех пациенток на 2 группы в зависимости от первичного и вторичного бесплодия, оценивалась эффективность проведенного вмешательства. Лапароскопический метод считается перспективным методом лечения бесплодия в связанное с непроходимостью маточных труб, отсутствие послеоперационных реабилитационных мероприя-

### THE EFFECTIVENESS OF LAPAROSCOPIC TREATMENT OF TUBAL INFERTILITY IN WOMEN OF CHILDBEARING AGE

**Resume.** Currently, infertility is one of the most important problems in the world, the leading type of infertility in women develops due to impaired uterine patency. In order to evaluate the effectiveness of the laparoscopic method of restoring the patency of the fallopian tubes, a retrospective study was conducted based on the data of 95 patients who underwent laparoscopic surgery for obstruction of the fallopian tubes in the Regional Perinatal Center No. 3 in Turkestan. The main complaint of all 95 patients was infertility. During the study, we divided all patients into 2 groups depending on primary and secondary infertility. The laparoscopic method is considered a promising method for treating infertility associated with obstruction of the fallopian tubes, the lack of postoperative rehabilitation measures significantly reduces the effectiveness of treatment.

**Key words:** laparoscopy, infertility, impaired patency of the fallopian tubes.

тий значительно снижает эффективность лечения.

**Ключевые слова:** лапароскопия, бесплодие, нарушение проходимости маточных труб.

Өзектілігі: Қазіргі таңда бедеулік әлемдегі ең маңызды проблемалардың бірі. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметтеріне сүйенсек, бедеулікпен бүгінде әлем бойынша 186 млн адам зардап шегуде. Жыныстық өмірді ерте бастау, жыныстық жолмен жұғатын инфекциялар, жасанды түсіктер, босанғанан кейінгі кезеңнің асқынулары жатыр түтікшелеріне инфекциялық аурулар қоздырғыштарының түсіп, сальпингит және кіші жамбас қуысында жабысқақтық процесстердің дамуына алып келеді. Түтікшелердегі қабыну процесі онда көп мөлшерде қабыну метаболиттерінің бөлінуі, токсиндердің, инфекция қоздырғыштарының кіші жамбас қуысына түсірмеу мақсатында, қорғаныс механизмі ретінде жатыр түтікшелерінің окклюзиясы дамиды [1, 16, 17]. Әйелдердегі бедеуліктің жетекші түрі — түтікшелі-перитонеальді өткізгіштіктің бұзылуы салдарынан дамиды, оның кездесу жиілігі 40-тан 74% - ға дейін [2, 18]. Біріншілік бедеулікте фаллопиялық түтіктердің зақымдану жиілігі 29,5–70% аралығында, ал екіншілік бедеулікте – 42-83% аралығын құрайды [2, 3]. Түтіктік бедеулік фаллопиялық түтіктердің функционалды белсенділігінің бұзылуымен немесе олардың органикалық зақымдануымен байланысты. Жатыр түтіктерінің проксимальды бітелуі кезінде интерстициальды және истмикалық бөлімдердің бітелуі байқалады. Бұл марфологиялық өзгерістер истмиялық сальпингит, созылмалы сальпингит, түтікшелі эндометриоз салдарынан дамиды. Фаллопиялық түтіктердің функционалды кедергісі деп интерстициальды бөліктің спазмы немесе тарылуы немесе аморфты шырышты тығындармен бітелуін айтады [4, 5].

Дүниежүзілік репродуктивті медицинаның ғалымдары Zheng X, El-Kharoubi AF және Tang J. әріптестерімен, түтікшелік генездегі бедеулік коррекциясы төңірегінде түрлі әдістердің тиімділігін бағалап, әр әдістің оңтайлы және осал тұстарын бедеулікке шалдыққан босану жасындағы әйелдердің жеке басы, анамнестикалық ерекшеліктеріне, патологиялық өзгерістердің түтікшелердің зақымданған бөлігіне қарай негізгі емдеу тәсілі ретінде түтікшелер катетеризациясы, лапароскопиялық, эхосонография, лапароскопия және гистероскопияның әдістерінің комбинацияларын ұсынып отыр [12-14].

Түтік-перитонеальді бедеулікті емдеудің негізгі әдісі хирургиялық әдіс болып табылады. Жатыр түтікшелерінің өткізгіштігін қалпына келтірудің консервативті әдістерін қолдану негізінен жыныстық жолмен берілетін инфекцияларды анықтау және жамбас мүшелерінің қабыну процесін тудырған қоздырғыштарды жоюға бағытталған [6, 7]. Оптика, ксенон жарық көздері, эндоскопиялық әдістер сияқты заманауи құрал жабдықтардың

пайда болуымен, жамбас мүшелерін хирургиялық емдеуде және әйелдердегі түтікшелі-перитонеальді бедеулікті емдеу барысында лапароскопиялық әдіс негізгі әдістердің бірі ретінде кеңінен қолданылуда [8, 19]. Ambildhuke K. 2022ж. жүргізген зерттеулері қорытындысы бойынша, лапароскопиялық емдеу әдістерінің тиімділігі бедеулік анамнезі қысқа және жас пациенттерде тиімділік жоғары екендігін алға тартып, ұрпақты болу сұрағын материалдық, мансаптық тұрғыдан кеш репродуктивті жасқа шегерген пациенттерде, тиімділік пайызы төмендейтіндігін мәлімдеген [15].

Зерттеудің мақсаты: фаллопиялық түтіктердің өткізгіштігін қалпына келтіруде лапароскопиялық әдістің тиімділігін бағалау.

Зерттеу материалы мен әдістері: Түркістан қаласындағы №3 Облыстық перинаталдық орталықта жатыр түтіктерінің өткізгіштігі болмауына байланысты лапароскопиялық әдіспен 2019-2021 жылдар аралығында ота жасалған 95 пациенттің деректеріне ретроспективті түрде зерттеу жүргізілді. Лапароскопиялық әдіспен түтікшелер өткізгіштігіне ота жасалған босану жасындағы әйелдердегі фактор, жатыр түтікшелерінің бітелуі алынды және анамнезінде осы сияқты өткізгіштікті қалпына келтіретін оталар жасалмаған. Лапароскопия оталар «Karl Storz» құрал жабдықтар комплексін қолдана отырып жасалған. Жүргізілген оталардың тиімділігін отадан кейінгі 6 ай және 6 айдан кейін болған жүктілік саны, жатырдан тыс жүктілік, жүктіліктің мүлдем болмауына, жүкті болғандар арасындағы босанулар жиілігін анықтау анкеталар арқылы бағаланды. Зерттеу нәтижелері және оларды талдау. Репродуктология саласында бедеулікпен күресудің дәрігер акушер-гинекологтардың арсеналы ішіндегі заманауи және төмен инвазивті әдістерінің бірі ретінде лапароскопиялық әдістерімен түтікшелердің өткізгіштігін қалпына келтіру ерекше орын алады. Біздің зерттеуде 2019 жылдың қаңтар айынан бастап 2021 жылдың соңына дейін Түркістан қаласындағы №3 облыстық перинаталдық орталықта түтікшелік генездегі бедеулікке байланысты лапароскопиялық әдіске жүгінген 95 жағдай жинақталып, деректері ретроспективті түрде талданды. Оңтүстік аумағының тұрғындарының репродуктивті жоспарлары дәстүрлі түрде ерте репродуктивті жастан бастап, жанұя құрғаннан бастап жүктілік күтіледі, зерттелуші топтың орташа жасы  $26,3 \pm 4,5$  жасты құрады. Табиғи фертильділік сұрақтарында әдебиет мәліметтеріне сүйенсек, зерттелген популяцияларда репродуктивті жастағы әйелдерде 25-30 жастан бастап фертильділік төмендей бастап, 40-41 жаста соңғы босанулары кездеседі. Жалпы зерттеу тобындағы топтағы барлық 95 науқастардың негізгі шағымы бедеулік бол-

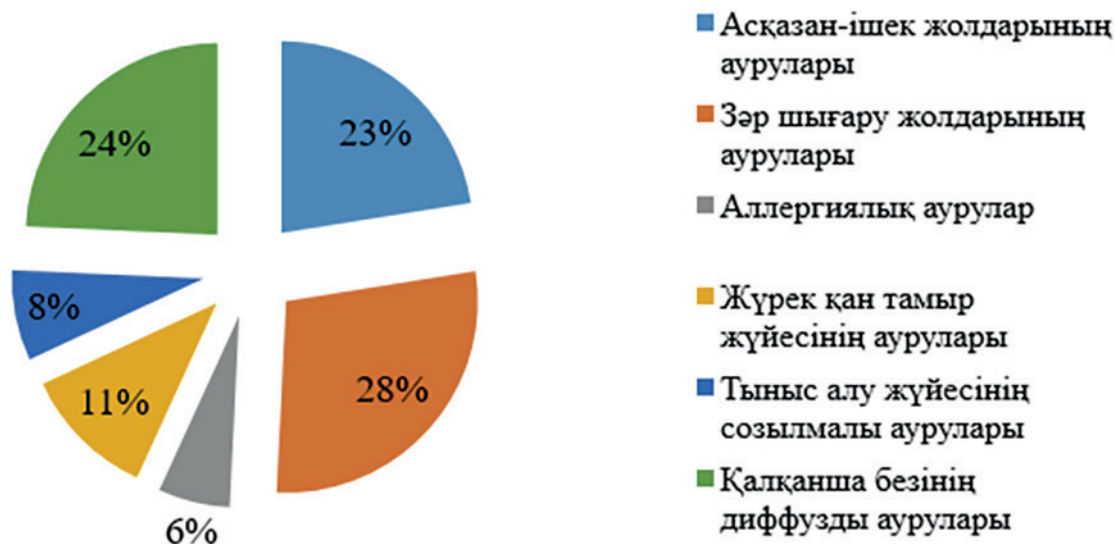
ды. Зерттеу барысында біз, барлық пациенттерді біріншілік және екіншілік бедеулікке байланысты 2 топқа бөліп қарастырдық. Соның ішінде, біріншілік бедеулік - 27,37% (26 әйел), екіншілік бедеулік - 72,63% (69 әйел) құрады, яғни екіншілік бедеулік біріншілік бедеулікпен салыстырғанда 2,6 есе жоғары кездесті, аталған жағдай әдебиеттің мәліметтерімен және басқа зерттеулер қорытындыларымен расталды [9]. Жатыр түтікшелерінің өткізгіштігінің бұзылуының дамуына ықпал ететін факторлардың ішінде, организмдегі метаболикалық процестерді, иммунологиялық реактивтілікті өзгертетін әртүрлі экстрагенитальды аурулардың да кездесу жиілігі жоғары. Әйелдерді тексеру кезінде 18,6% әйелдерде асқазан-ішек жолдарының әртүрлі бұзылыстары, 23,4% -ында зәр шығару жүйесінің патологиялары, 5% әйелдерде әртүрлі аллергиялық аурулар, 9,3% әйелдерде жүрек-қан тамыр жүйесінің аурулары, 6,3% әйелде тыныс алу жүйесінің созылмалы аурулары анықталды. Сондай-ақ, әйелдердің арасында 20,1% жиілікте қалқанша безінің диффузды ұлғаюы байқалды. Себебі, Түркістан облысы йод тапшылықты аймақ болғандықтан, халықтың едәуір бөлігінде эндемиялық жемсаудан зардап шегеді. Біздің мәліметтеріміз бойынша, гинекологиялық сырқаттанушылық құрылымындағы екі топтағы пациенттерде кіші жамбас қуысы мүшелерінің созылмалы қабыну аурулары (созылмалы сальпингит, оофорит, цистит, цервицит, эндометрит ж.т.б.) жиілігі жоғары: тиісінше 1-ші топтағы - пациенттердің 19 (73%) және екіншілік бедеулікке шалдыққандардың арасында 33 (85%), аталған жағдай түтікшелік өткізгіштіктің нашарлауына кіші жамбас қуысы мүшелерінің созылмалы қабыну аурулары әсерін айқындайды. Жылдар бойынша талдаған кезде, 2019 жылы бедеулікке байланысты аталған ота жолымен емделуге 36 әйел жүгінген, оның

16,7%-ы біріншілік бедеулікке, 83,3% екіншілік бедеулікке шағымданған. Ал, 2020 жылы бедеулік бойынша отаға жүгінгендердің жалпы саны 26 әйелді құраса, оның 30,8% біріншілік, 69,2% екіншілік бедеулік, 2021 жылы 33 әйелдің 36,4% -ы біріншілік бедеулік бойынша және сәйкесінше 63,6% әйел екіншілік бедеулікке шағымданған.

Тексеру барысында жатыр түтікшелерінің проксимальды бөлігінің өткізгіштігінің төмендеуі фаллопиялық патологиясы бар әйелдердің 14% -ында кездесті. Дистальды обструкция немесе ампулярлы бөлімнің бітелуі барлық жағдайларының 74% құрады. Жатырдың қосымшалары аймағындағы адгезияға байланысты дамыған, перитонеальді бедеулік 12% жиілікте кездесті. Лапароскопиялық ота жолымен түтікшелердің өткізгіштігін қайта қалпына келтіру төмендегідей нәтиже көрсетті, 2019 жылы лапароскопиялық хирургияға жүгінген 36 әйелдің 8-і жүкті болып, 22,2% оң нәтиже берді. Олардың 50%-ы 6 айға дейін, қалғандары 6 айдан кейін жүкті болды. 2020 жылы лапароскопиялық операция жасалған 26 әйелдің арасында, 1 әйел 6 айға дейін, 5 әйел 1 жыл ішінде жүкті болып, жалпы 23% оң нәтиже берді. 2021 жылы операция жасаған 33 әйелдің 8-і жүкті болды, оның 25%-ы жатырдан тыс жүктілік, ал 75% босану болды.

Кестеде көрсетілгендей жалпы топ бойынша тиімділік жүктіліктің болуын алсақ орта есеппен 23,2% құрады, емдеу нәтижелілігі әр 4-5 әйелде байқалды, қалған 76,8% әйелде жүктілік тіркелмеді, жүктілік болған топтың ішінде босану жиілігі 63,7%, жүктілік болған, бірақ жатырдан тыс орналасқан жағдайлар 36,3%. Жүктілігі тіркелген 22 әйелдің 9(41%) 6 айға дейін, 13 (59%) 6 айдан кейін жүктілік дамыды. Жалпы топ 95 әйелдің ішінде тиімділік ретінде босанумен аяқталған жатыр-

### Экстрагенитальді патологиялар



Сурет 1 - Экстрагенитальді аурулардың кездесу жиілігі



Сурет 2 - Жатыр түтікшесінің әр түрлі аймағындағы бітелулердің кездесу жиілігі

Кесте 1 - Лапароскопиялық араласулардың нәтижелері

Жылы	жалпы	Жүктілік болмады	Жүкті болғандар	Босану	Жатырдан тыс жүктілік	6 айға дейін	6 айдан кейін
2019	36	28-77,7%	8-22,2%	7-87,5%	1-12,5%	4	4
2020	26	20-77%	6-23%	5-83,3%	1-16,6%	1	5
2021	33	25-75,7%	8-24,3%	2-25%	6-75%	4	4
Барлығы	95	73-76,8%	22-23,1%	14-63,6%	8-84%	9	13

лық жүктілікті алатын болсақ 14,7% ғана құрады. Анкетаның сауалнаманың келесі сұрақтары стационарлық хирургиялық емдеу әдісінен кейінгі реабилитациялық және жеткізілген өткізгіштікті сақтап қалу іс-шаралар көлемін анықтау болды. Сұралушылардан анықталғандай стационарлық хирургиялық емдеу кезеңінен шыққан кейін 56% жағдайда пациенттер лапароскопиялық емнің өзі жеткілікті деп есептеп, ары қарай амбулаторлық этапта емдеу сауықтыру шараларына жүгінбеген. 44% сұралушылар стационарлық кезеңнен кейін амбулаториялық жағдайда акушер-гинеколог қабылдауында болған, алайда дәрігерлер тек іштің алдыңғы қабырғасындағы жараның жазылып бітуіне ғана көңіл бөлген, қосымша ем, физиотерапия немесе қосымша тексеру әдістері тағайындалмағандығы анықталды. Сауалнама жауаптары емдеу сауықтырудың бұл этапы емхана жағдайында қанағаттанарлықсыз деңгейде ұйымдастырылғандығы анықталды, лапароскопиялық әдіске жүгінген әйелдерге анкета жүр-

гізу барысында сұралғандардың арасында 100% реабилитациялық шаралардың жүргізілмегені анықталды. Қорытынды. Лапароскопиялық әдіс жатыр түтікшелерінің өткізгіштігінің болмауы жағдайында репродуктивті жастағы әйелдердің бедеулігін емдеудің перспективті әдісі болып саналады, алайда отадан кейінгі кезеңде пациенттерге отадан кейінгі реабилитациялық шаралардың мүлдем жүргізілмеуі, емнің нәтижелілігін айтарлықтай төмендетіп отыр. Әйелдердің репродуктивті функциясын қайта қалпына келтіру мақсатында, отадан кейінгі кезеңде емдеу-сауықтыру жұмыстарын жүргізу, емнің тиімділігін арттырып, әйелдердің репродуктивті функциясын қайта қалпына келтіруге едәуір оң нәтиже көрсететінін ескеріп, лапароскопиялық отадан кейінгі кезеңде реабилитациялық іс-шаралар комплексі емханалық деңгейде жалғастырылып, аталған пациенттер қатаң бақылануын және жүкітілік алды дайындық мониторингін қолға алуды ұсынамыз.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 WHO, World bank. World report on Disability. - Geneve: 2011. - 86 p.
- 2 Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Медведева Н.Н. Современные тенденции репродуктивного здоровья и репродуктивного поведения женского населения в России. - СПб.: 2017. - 127 с.
- 3 Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. Гинекология. Национальное руководство / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
- 4 Cabar F. R. Predictive factors of trophoblastic invasion into the ampullary region of the tubae wale in ectopic pregnancy / F. R. Cabar, P. P. Pereira, R. Shultz, M. Zugaib. Human Reproduction, 2016, v. 11, no. 8, pp. 1426–1429.
- 5 Всемирная организация здравоохранения «Бесплодие» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infertility> проверено 29.05.22
- 6 Marana, R.; Catalano, GF.; Muzii, L. & Mancuso, S. (1999) The prognostic role of salpingoscopy in laparoscopic tubal surgery. Human Reproduction, vol. 14, 2991-2995
- 7 Gorry A. Laparoscopic management of abdominal ectopic pregnancy using Floseal Hemostatic Matrix / Int. J. Gynecol Obstet., 2012. V. 17. № 1. P. 83-84. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г.// Гинекология7 Москва 2012г.
- 8 Кира Е.Ф. Эволюция репродуктивной хирургии в гинекологии // Акушерст. и гинекол. — 2017. — №5. — С. 59–62.
- 9 Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin. 2018 Dec; 62:2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012. Epub 2018 Mar 16. PMID:29555319
- 10 Marlow JA, Picus D, Gould J, Connolly S, Mani NB. Outcomes after successful fallopian tube recanalization: A single institution experience: Observational Retrospective study. Clin Imaging. 2021 Aug; 76:70-73. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.12.010. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33578132.
- 11 De Silva PM, Chu JJ, Gallos ID, Vidyasagar AT, Robinson L, Coomarasamy A. Fallopian tube catheterization in the treatment of proximal tubal obstruction: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2017 Apr 1;32(4):836-852. doi: 10.1093/humrep/dex022. PMID: 28184438.
- 12 Zheng X, Yu X, Cai H, Han H, Guan J, Watrelot A. Conception and pregnancy outcome after laparoscopic treatment of subtle distal fallopian tube abnormalities in infertile women: a prospective cohort study. Reprod Biomed Online. 2022 Dec;45(6):1230-1236. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.07.017. Epub 2022 Jul 31. PMID: 36274014.
- 13 Tang J, Wang Z, Lu D, Xie Y, Zhang D. Value of Early Laparoscopic Exploration for Primary Infertile Patients with Patent Fallopian Tubes Complicated with Pelvic Effusion. Med Sci Monit. 2022 Dec 15;28:e938637. doi: 10.12659/MSM.938637. PMID: 36518029; PMCID: PMC9764669.
- 14 El-Kharoubi AF. Tubal Pathologies and Fertility Outcomes: A Review. Cureus. 2023 May 11;15(5):e38881. doi: 10.7759/cureus.38881. PMID: 37197301; PMCID: PMC10184952.
- 15 Ambildhuke K, Pajai S, Chimegave A, Mundhada R, Kabra P. A Review of Tubal Factors Affecting Fertility and its Management. Cureus. 2022 Nov 1;14(11):e30990. doi: 10.7759/cureus.30990. PMID: 36475176; PMCID: PMC9717713.
- 16 Mody P, Salazar G, Kohi MP. Recanalization of Proximal Fallopian Tube Obstruction in the Treatment of Infertility. Semin Intervent Radiol. 2023 Aug 10;40(4):379-383. doi: 10.1055/s-0043-1771042. PMID: 37575349; PMCID: PMC10415059.
- 17 Kaltsas A, Zikopoulos A, Moustakli E, Zachariou A, Tsirka G, Tsiampali C, Palapela N, Sofikitis N, Dimitriadis F. The Silent Threat to Women's Fertility: Uncovering the Devastating Effects of Oxidative Stress. Antioxidants (Basel). 2023 Jul 26;12(8):1490. doi: 10.3390/antiox12081490. PMID: 37627485; PMCID: PMC10451552.
- 18 Hu C, Chen Y, Hou H, Chen X, Kong X, Yin L, Zhu L. [Analysis of reoperation for infertility women with tubal pregnancy after conservative surgery]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2014 Mar 25;94(11):848-51. Chinese. PMID: 24854754.
- 19 Салехов С.А., Гайдуков С.Н., Коновалова М.В., Титко-ва Е.В. Оценка проходимости маточных труб после реконструктивных операций при трубно-перитонеальном бесплодия // Успехи современной науки. 2017. Т.5. №1. С.150-152.

REFERENCES

- 1 WHO, World bank. World report on Disability. - Geneve: 2011. - 86 s.
- 2 Gladkaja V.S., Gricinskaja V.L., Medvedeva N.N. Sovremennye tendencii reproduktivnogo zdorov'ja i reproduktivnogo povedenija zhenskogo naselenija v Rossii. - SPb.: 2017. - 127 s.
- 3 Kulakov V.I., Savel'eva G.M., Manuhin I.B. Ginekologija. Nacional'noe rukovodstvo / M.: GJeOTAR-Media, 2009.
- 4 Cabar F. R. Predictive factors of trophoblastic invasion into the ampullary region of the tubae wale in ectopic pregnancy / F. R. Cabar, P. P. Pereira, R. Shultz, M. Zugaib. Human Reproduction, 2016, v. 11, no. 8, pp. 1426–1429.
- 5 Vsemirnaja organizacija zdavoohranenija «Besplodie» [Jelektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infertility> provereno 29.05.22
- 6 Marana, R.; Catalano, GF.; Muzii, L. & Mancuso, S. (1999) The prognostic role of salpingoscopy in laparoscopic tubal surgery. Human Reproduction, vol. 14, 2991-2995
- 7 Gorry A. Laparoscopic management of abdominal ectopic pregnancy using Floseal Hemostatic Matrix / Int. J. Gynecol Obstet., 2012. V. 17. № 1. P. 83-84. Savel'eva G.M., Breusenko V.G.// Ginekologija7 Moskva 2012g.
- 8 Kira E.F. Jevoljucija reproduktivnoj hirurgii v ginekologii // Akusherst. i ginekol. — 2017. — №5. — S. 59–62.
- 9 Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin. 2018 Dec; 62:2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012. Epub 2018 Mar 16. PMID:29555319
- 10 Marlow JA, Picus D, Gould J, Connolly S, Mani NB. Outcomes after successful fallopian tube recanalization: A single institution experience: Observational Retrospective study. Clin Imaging. 2021 Aug; 76:70-73. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.12.010. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33578132.
- 11 De Silva PM, Chu JJ, Gallos ID, Vidyasagar AT, Robinson L, Coomarasamy A. Fallopian tube catheterization in the treatment of proximal tubal obstruction: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2017 Apr 1;32(4):836-852. doi: 10.1093/humrep/dex022. PMID: 28184438.
- 12 Zheng X, Yu X, Cai H, Han H, Guan J, Watrelot A. Conception and pregnancy outcome after laparoscopic treatment of subtle distal fallopian tube abnormalities in infertile women: a prospective cohort study. Reprod Biomed Online. 2022 Dec;45(6):1230-1236. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.07.017. Epub 2022 Jul 31. PMID: 36274014.
- 13 Tang J, Wang Z, Lu D, Xie Y, Zhang D. Value of Early Laparoscopic Exploration for Primary Infertile Patients with Patent Fallopian Tubes Complicated with Pelvic Effusion. Med Sci Monit. 2022 Dec 15;28:e938637. doi: 10.12659/MSM.938637. PMID: 36518029; PMCID: PMC9764669.
- 14 El-Kharoubi AF. Tubal Pathologies and Fertility Outcomes: A Review. Cureus. 2023 May 11;15(5):e38881. doi: 10.7759/cureus.38881. PMID: 37197301; PMCID: PMC10184952.
- 15 Ambildhuke K, Pajai S, Chimegave A, Mundhada R, Kabra P. A Review of Tubal Factors Affecting Fertility and its Management. Cureus. 2022 Nov 1;14(11):e30990. doi: 10.7759/cureus.30990. PMID: 36475176; PMCID: PMC9717713.
- 16 Mody P, Salazar G, Kohi MP. Recanalization of Proximal Fallopian Tube Obstruction in the Treatment of Infertility. Semin Intervent Radiol. 2023 Aug 10;40(4):379-383. doi: 10.1055/s-0043-1771042. PMID: 37575349; PMCID: PMC10415059.
- 17 Kaltsas A, Zikopoulos A, Moustakli E, Zachariou A, Tsirka G, Tsiampali C, Palapela N, Sofikitis N, Dimitriadis F. The Silent Threat to Women's Fertility: Uncovering the Devastating Effects of Oxidative Stress. Antioxidants (Basel). 2023 Jul 26;12(8):1490. doi: 10.3390/antiox12081490. PMID: 37627485; PMCID: PMC10451552.
- 18 Hu C, Chen Y, Hou H, Chen X, Kong X, Yin L, Zhu L. [Analysis of reoperation for infertility women with tubal pregnancy after conservative surgery]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2014 Mar 25;94(11):848-51. Chinese. PMID: 24854754.
- 19 Salehov S.A., Gajdukov S.N., Konovalova M.V., Titko-va E.V. Ocenka prohodimosti matocnyh trub posle ritkrovnnyh opercij pri trubno-peritoneal'nom besplodija // Uspehi sovremennoj nauki. 2017. T.5. №1. S.150-152. omor

## Сведения об авторах

**Аязбеков Ардак Керимханович**, PhD, старший преподаватель кафедры «Акушерства и гинекологии», Международный Казахско-Турецкий университет имени Ахмеда Ясави, г. Туркестан 87022552404, [ardak1981@mail.ru](mailto:ardak1981@mail.ru)  
**Нурхасимова Раушан Габбасовна**, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой «Акушерства и гинекологии», Международный Казахско-Турецкий университет имени Ахмеда Ясави, г. Туркестан, [raushan.nurkhasimova@ayu.edu.kz](mailto:raushan.nurkhasimova@ayu.edu.kz)  
**Курманова Алмагуль Медеубаевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор «Кафедра клинических специальностей» Казахского Национального Университета имени Аль-Фараби, г. Алматы РК, [alm\\_kurmanova@mail.ru](mailto:alm_kurmanova@mail.ru),  
**Аязбекова Алима Батыровна**, ассистент «Кафедра специальных дисциплин», Международный Казахско-Турецкий университет имени Ахмеда Ясави, г. Туркестан, [alima.ayazbekova@ayu.edu.kz](mailto:alima.ayazbekova@ayu.edu.kz)  
**Жунисбекова Гүлсая Бекполаткина**, резидент кафедры «Акушерства и гинекологии», АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, [gulsaya.junisbekova@mail.ru](mailto:gulsaya.junisbekova@mail.ru)

## Авторлар жайлы мәлімет

**Аязбеков Ардак Керимханович**, PhD, «Акушерия және гинекология» кафедрасының аға оқытушысы, Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан қаласы 87022552404, [ardak1981@mail.ru](mailto:ardak1981@mail.ru)  
**Нурхасимова Раушан Габбасовна**, медицина ғылымдарының кандидаты, «Акушерия және гинекология» кафедрасының меңгерушісі, Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан қаласы [raushan.nurkhasimova@ayu.edu.kz](mailto:raushan.nurkhasimova@ayu.edu.kz)  
**Курманова Алмагуль Медеубаевна**, медицина ғылымдарының докторы, профессор, Аль-Фараби атындағы ҚазҰУ «Клиникалық пәндер кафедрасы» профессоры, Алматы қаласы, [alm\\_kurmanova@mail.ru](mailto:alm_kurmanova@mail.ru),  
**Аязбекова Алима Батыровна**, «Арнайы пәндер кафедрасы» ассистенті, Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан қаласы [alima.ayazbekova@ayu.edu.kz](mailto:alima.ayazbekova@ayu.edu.kz)  
**Жүнісбекова Гүлсая Бекполатқызы**, «Акушерия және гинекология» кафедрасының резиденті, «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент қаласы, [gulsaya.junisbekova@mail.ru](mailto:gulsaya.junisbekova@mail.ru)

## Information about authors

**Ayazbekov Ardak**, PhD, senior lecturer of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan 87022552404, [ardak1981@mail.ru](mailto:ardak1981@mail.ru)  
**Nurkhasimova Raushan**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, [raushan.nurkhasimova@ayu.edu.kz](mailto:raushan.nurkhasimova@ayu.edu.kz)  
**Kurmanova Almagul**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Specialties of Al-Farabi Kazakh National University, Almaty RK, [alm\\_kurmanova@mail.ru](mailto:alm_kurmanova@mail.ru),  
**Ayazbekova Alima**, Assistant of the Department of Special Disciplines, Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, [alima.ayazbekova@ayu.edu.kz](mailto:alima.ayazbekova@ayu.edu.kz)  
**Zhunibekova Gulsaya**, resident of the department "Obstetrics and gynecology", "South Kazakhstan Academy of Medicine" JSC, Shymkent, [gulsaya.junisbekova@mail.ru](mailto:gulsaya.junisbekova@mail.ru)

**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.

Получена: 08/09/2023/ Принята: 03/10/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 615.038

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.43.30.011

А.А. БАЯХМЕТОВА<sup>1</sup>, А.О. СЕЙДЕХАНОВА<sup>1</sup>, А.Н. ПРИМБАЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

## ЦИТОКИНЫ СЛЮНЫ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ КАРИЕСА

**Резюме:** Было проведено исследование содержания в слюне и корреляции с интенсивностью кариеса провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10. 33 пациента в возрасте от 18 до 30 лет были разделены на три группы - группа пациентов без кариеса, группа с компенсированным кариесом при значении индекса интенсивности кариеса КПУ менее 5,0 и группа с декомпенсированным кариесом при значении индекса КПУ более 5,0. Было установлено, что как при компенсированном, так и при декомпенсированном кариесе статистически достоверно понижается концентрация противовоспалительного цитокина IL-4. При компенсированном кариесе существенное уменьшение содержания провоспалительного цитокина IL-8 имело прямую достоверную корреляцию с концентрацией в слюне противовоспалительного цитокина IL-10. Индекс КПУ находился в обратной корреляционной связи с концентрацией в слюне IL-6. При декомпенсированном кариесе отмечалось существенное увеличение содержания в слюне провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$ , которое превышало аналогичный показатель в других группах в 3 и более раза. Концентрация в слюне провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 имела выраженную прямую корреляцию с концентрацией противовоспалительного цитокина IL-10.

**Ключевые слова:** Кариес дентина. Взрослые. Цитокины слюны.

А. А. Баяхметова<sup>1</sup>, А. О. Сейдеханова<sup>1</sup>, А. Н. Примбаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

### ҚАРҚЫНДЫЛЫҒЫ ӘРТҮРЛІ ТІСЖЕГІСІ БАР ЕРЕСЕК НАУҚАСТАРДАҒЫ СІЛЕКЕЙ ЦИТОКИНДЕРІ

**Түйін:** Сілекей құрамын және қабынуға қарсы il-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 цитокиндерінің және қабынуға қарсы il-4 және IL-10 цитокиндерінің тісжегі қарқындылығымен корреляциясын зерттеу жүргізілді. 18 бен 30 жас аралығындағы 33 науқас үш топқа бөлінді - тісжегісі жоқ науқастар тобы, КПЖ тісжегі қарқындылығы индексінің мәні 5,0-ден төмен компенсация сатысындағы тісжегісі бар топ және КПЖ индексінің мәні 5,0-ден асқан декомпенсация сатысындағы тісжегісі бар топ. Компенсация және декомпенсация сатысындағы тісжегі кезінде қабынуға қарсы il-4 цитокинінің концентрациясы статистикалық тұрғыдан сенімді түрде төмендейтіні анықталды. Компенсация сатысындағы тісжегі кезінде қабынуға қарсы цитокин il-8 құрамының айтарлықтай төмендеуі сілекейдегі қабынуға қарсы цитокин il-10 концентрациясымен тікелей сенімді корреляцияға ие болды. СПУ индексі сілекейдегі IL-6 концентрациясымен кері корреляциялық байланыста болды. Декомпенсация сатысындағы тісжегі кезінде сілекейдегі қабынуға қарсы il-1 $\beta$  цитокинінің айтарлықтай жоғарылауы байқалды, ол басқа топтардағы ұқсас көрсеткіштен 3 немесе одан да көп есе асып түсті. Сілекейдегі қабынуға қарсы IL-6 және IL-8 цитокиндерінің концентрациясы қабынуға қарсы il-10 цитокинінің концентрациясымен айқын тікелей корреляцияға ие болды.

**Түйінді сөздер:** Дентин тісжегісі. Ересектер. Сілекей цитокиндері.

A.A. Bayakhmetova<sup>1</sup>, A.O. Seydekhanova<sup>1</sup>, A.N. Primbaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan

### SALIVA CYTOKINES IN ADULT PATIENTS WITH DIFFERENT CARIES INTENSITY

**Resume:** The saliva content and correlation with the intensity of caries of proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 were studied. 33 patients aged 18 to 30 years were divided into three groups - a group of patients without caries, a group with compensated caries with a caries intensity index value of less than 5.0 and a group with decompensated caries with a caries index value of more than 5.0. It was found that both compensated and decompensated caries statistically significantly reduced the concentration of anti-inflammatory cytokine IL-4. With compensated caries, a significant decrease in the content of pro-inflammatory cytokine IL-8 had a direct reliable correlation with the concentration of anti-inflammatory cytokine IL-10 in saliva. The caries intensity index was in inverse correlation with the concentration of IL-6 in saliva. With decompensated caries, there was a significant increase in the content of the proinflammatory cytokine IL-1 $\beta$  in saliva, which exceeded the same indicator in other groups by 3 or more times. The concentration of pro-inflammatory cytokines IL-6 and IL-8 in saliva had a pronounced direct correlation with the concentration of anti-inflammatory cytokine IL-10.

**Keywords.** Dental caries. Adults. Cytokines of saliva.

**Введение.** Кариес является многофакторным инфекционным заболеванием, связанным с резидентной флорой бактериальной биопленки в полости рта. Полость рта по своим параметрам характеризуется чрезвычайно благоприятными условиями для жизнедеятельности резидентной бактериальной микрофлоры [1,2,3]. В патогенезе кариеса важная роль принадлежит иммунобиологическому состоянию организма больного с кариесом и особенностям взаимодействия иммунной системы организма и кариесогенной микрофлоры. Особое внимание заслуживают факторы местного иммунитета полости рта. Местная защита в полости рта представлена секреторным иммуноглобулином А (sIgA), антимикробными пептидами и множеством других клеточных и гуморальных факторов неспецифического и специфического иммунитета, обеспечивающих кариесрезистентность твердых тканей зуба и динамическое равновесие процессов де- и реминерализации в эмали [4,5,6,7,8,9,10]. Объектом исследования для оценки состояния местного иммунитета в полости рта обычно служат слюна, ротовая и десневая жидкость, которые достаточно просто получить для исследования. В слюне определен ряд индикаторов – биомаркеров патологических процессов для персонализированного мониторинга кариеса и других заболеваний полости рта [11,12,13]. В формировании и регуляции защитных функций организма принимают участие полипептидные молекулы - цитокины, которые относят к медиаторам или регуляторам клеточного и гуморального иммунитета в организме. Синтез большинства цитокинов индуцируется в ответ на микробную инвазию, антигенное раздражение или повреждение тканей. Характерна оперативность синтеза цитокинов в ответ на антигенное раздражение и их активность в чрезвычайно низких концентрациях аналогично гормонам. Высокая эффективность и надежность биологического действия цитокинов обеспечивается их полифункциональностью или плейотропностью, которая выражается в их многогранной активности и способности воздействовать на клетки различных типов [14,15,16]. Цитокины синтезируются в основном лимфоцитами, но и моноциты, макрофаги, гранулоциты и другие клетки также могут быть их источником. По механизму действия различают цитокины, обеспечивающие активацию (провоспалительные) и подавление (противовоспалительные) воспалительного ответа, а также регулирующие клеточный и гуморальный иммунитет. К провоспалительным цитокинам относят интерлейкины 1,2,6,8, ФНО- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ , к противовоспалительным цитокинам - интерлейкины 4,10, TGF $\beta$ . По мнению некоторых авторов цитокинам принадлежит определяющая роль в характере формирующегося адаптивного иммунного ответа [17,18]. Местные защитные иммунные реакции в полости рта, такие как хемотаксис фагоцитов, фагоцитоз и антителообразование, регулируются цитокинами. Исследова-

ния содержания цитокинов в смешанной нестимулированной слюне детей и подростков с кариесом обнаруживают статистически значимое увеличение уровня провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  в сравнении с аналогичными показателями здоровых людей [19,20,21]. Однако следует подчеркнуть, что исследования цитокинового профиля слюны касаются в основном детей с кариесом. Исследования дисбаланса местного цитокинового профиля в у взрослых больных с кариесом являются единичными. У взрослых больных с кариесом понижалась концентрация sIgA в ротовой жидкости и ИФН- $\gamma$ , что происходило на фоне существенного возрастания уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  [22].

Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе кариеса как у детей, так и у взрослых не является достаточно ясной. Известно, что они увеличивают проницаемость тканей полости рта, что вероятно приводит к усилению кариесвосприимчивости твердых тканей зуба к воздействию кариесогенных факторов. Анализ данных литературы позволяет предполагать возрастные особенности цитокинового спектра слюны и характера адаптивного местного иммунитета у взрослых пациентов с кариесом, что послужило поводом для проведения данного исследования.

**Материал и методы исследования.** Было проведено обследование 33 человек (16 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 18 до 20 лет (13) и 20-29 лет (20) с кариесом в пределах плащевого дентина. Критериями отбора пациентов было отсутствие соматической патологии и возраст до 30 лет. Были сформированы три группы в зависимости от показателя КПУ. Группы с кариесом были представлены 15 пациентами с компенсированным кариесом при показателе КПУ не более 5,0, группа с декомпенсированным кариесом состояла из 18 человек с показателем КПУ более 5,0. Группой сравнения служили 10 практически здоровых людей в возрасте до 30 лет и с отсутствием кариеса. Все пациенты дали информированное согласие на обследование и проведение лечения кариеса. У всех обследуемых пациентов натошак проводили забор смешанной нестимулированной слюны методом сплевывания в стерильную пробирку в течение 10 минут утром с 9 до 11 часов. Проводили центрифугирование слюны при 10000 об/мин, подготовленные образцы хранили при температуре – 20 $^{\circ}$ C. С учетом упомянутых выше данных литературы для исследования были выбраны провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и противовоспалительные цитокины IL-4 и IL-10. Для определения уровня цитокинов в образцах слюны применяли «сэндвич» вариант твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к цитокинам IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8 и IL-10 и с использованием набора реагентов и инструкциями фирмы Вектор Бест (Россия). Сэндвич-ELISA, заключается в следующем: один тип моноклональных антител к определенному цитокину



иммобилизируется на внутренней поверхности ячеек планшетов для исследования. В лунки планшета вносят исследуемый материал и соответствующие стандарты и контроли. После инкубации и промывки в лунки вносят вторые моноклональные антитела к другому эпитопу данного цитокина, конъюгированные с индикаторным ферментом (пероксидазой хрена). После инкубации и промывки в ячейки вносят субстрат-перекись водорода с хромогеном. В процессе ферментативной реакции изменяется интенсивность окраски лунок, которую измеряют на автоматическом фотометре для планшетов.

Статистическая обработка полученного цифрового материала была проведена в программе IBM SPSS Statistics версии 22 с использованием описательной статистики, критерия Манна-Уитни для сопоставления полученных результатов в группах и корреляционного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Полученные результаты.

Полученные результаты показаны в таблицах 1,2 и диаграммах 1,2.

В слюне больных с компенсированным кариесом содержание IL-4 и IL-8 уменьшалось, это понижение было достоверным согласно критерию Манна-Уитни ( $P < 0,02$ ,  $P < 0,05$  соответственно). Показатель КПУ в соответствии с коэффициентом ранговой корреляции Спирмена имел значимую обратную корреляцию с концентрацией в слюне провоспалительного цито-

кина IL-6 ( $r = -0,69$ ,  $P < 0,004$ ). Прямая корреляционная взаимосвязь обнаружена между показателями содержания в слюне IL-8 и IL-10 ( $r = 0,64$ ,  $P < 0,01$ ).

При декомпенсированном кариесе существенное уменьшение концентрации в слюне IL-4 также сохранялось ( $P < 0,003$ ), значительные изменения происходили с содержанием IL-1 $\beta$  в слюне, которое возросло в 2,9 и 3,3 раза относительно показателя группы сравнения и лиц с компенсированным кариесом ( $P < 0,03$ ,  $P < 0,001$ ). Концентрация в слюне провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 имела выраженную прямую корреляцию с концентрацией противовоспалительного цитокина IL-10 ( $r = 0,55$ ,  $P < 0,02$ ,  $r = 0,53$ ,  $P < 0,02$ ).

Для выяснения характера соотношения про- и противовоспалительных цитокинов было проведено исследование соотношений между содержанием провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и концентрацией противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10. По характеру соотношений можно судить об относительном дефиците или о гиперпродукции того или иного цитокина. Полученные результаты показаны в таблице 2 и на диаграмме 2.

Как показано в таблице 2. изменения соотношений содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в слюне больных с кариесом дентина отражали имеющее место значительное увеличение концентрации провоспалительного интерлейкина IL-1 $\beta$ , которое в группе больных с декомпенсированным

Таблица 1 - Содержание цитокинов в слюне больных с различной интенсивностью кариеса (пг/л).

Группа наблюдения	КПУ	IL-4	IL-6	IL-8	IL-10	IL-1 $\beta$
Сравнения (n=10)	0	5,1 $\pm$ 0,38	6,3 $\pm$ 0,20	33,6 $\pm$ 2,07	13,6 $\pm$ 2,67	63,0 $\pm$ 2,67
Компенсированный кариес (n=13)	3,3 $\pm$ 0,30	3,9 $\pm$ 0,78*	6,6 $\pm$ 0,94	25,2 $\pm$ 3,07*	9,4 $\pm$ 1,22	56,2 $\pm$ 14,94
Декомпенсированный кариес (n=20)	9,8 $\pm$ 0,85	3,6 $\pm$ 0,29*	7,7 $\pm$ 1,28	35,1 $\pm$ 3,74	12,1 $\pm$ 1,14	184,6 $\pm$ 30,54*,**

\*-статистически достоверное различие с группой сравнения;

\*\* - статистически достоверное различие в группах больных с кариесом

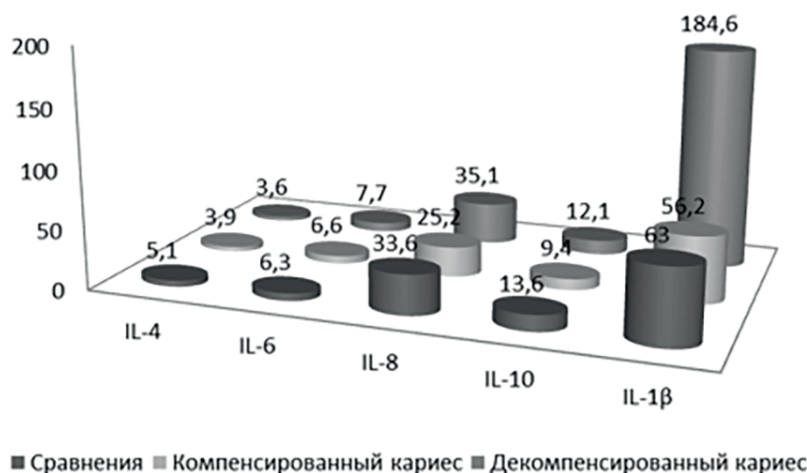


Диаграмма 1 - Содержание цитокинов в слюне больных с различной интенсивностью кариеса

кариесом превышало показатель группы сравнения и лиц с компенсированным кариесом. В группе больных с декомпенсированным кариесом соотношение IL-1 $\beta$ /IL-4 было в 3,9 раза выше, чем в группе сравнения и в 2,6 раза больше, чем в группе с компенсированным кариесом ( $P < 0,0001$ ,  $P < 0,001$ ). Аналогичные изменения касались и соотношения IL-1 $\beta$ /IL-10, которое было выше в 2,3 раза, чем в группе сравнения и в 1,8 раза, чем в группе с компенсированным кариесом ( $P < 0,05$ ,  $P < 0,005$ ).

Обсуждение полученных результатов. Известно, что в этиопатогенезе кариеса играет роль комплекс различных факторов, из которых в качестве первостепенных были выделены микробная биопленка, высокоуглеводистая диета мягкой и липкой консистенции, а также низкий уровень гигиенического содержания полости рта. Кариес относят к инфекционным заболеваниям, в патогенезе которых, как известно, немаловажное место принадлежит иммунной системе, состоянию неспецифического и специфического иммунитета в полости рта. Возникновение и развитие кариеса обоснованно связывают с дефектами местного иммунитета. Местный иммунитет полости рта, являясь составной и соподчиненной частью общего иммунитета, имеет некоторые особенности. Синтез защитных факторов происходит в полости рта, их содержание не коррелирует с показателями крови, что

свидетельствует в пользу автономности местного иммунитета. Система защиты полости рта представляет собой оптимальное сочетание разнообразных неспецифических и специфических защитных факторов, обеспечивающих эффективную защиту от кариесогенных факторов микробной биопленки. Слюна играет важную роль в поддержании равновесия и симбиотических отношений между организмом и микробиотой полости рта.

Структурные особенности эмали обеспечивают ей чрезвычайную прочность и механическую устойчивость, в эмали имеются микропоры между кристаллами в эмалевых призмах, межпризматические пространства, присутствует и движется эмалевая жидкость, что играет важную роль как в процессе деминерализации, так и реминерализации [23,24]. Проницаемость эмали зуба определяется возрастом, ее зрелостью, наличием в слюне тех или иных ферментов, вязкостью слюны и ее кислотностью. Имеет значение группа зубов, а также локализация участка эмали.

С возрастом происходят структурные и функциональные изменения твердых тканей зуба, иным становится также состояние местного иммунитета. Изменяется соотношение органических и неорганических компонентов эмали, происходит уменьшение органических соединений в эмали с увеличением кальция, фосфора, цинка и фтора. Проницаемость эмали для во-

Таблица 2 - Соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в слюне больных с различной интенсивностью кариеса

Группа наблюдения	IL-6/IL-4	IL-8/IL-4	IL-1 $\beta$ /IL-4	IL-6/IL-10	IL-8/IL-10	IL-1 $\beta$ /IL-10
Сравнения (n=10)	1,3 $\pm$ 0,16	7,1 $\pm$ 0,99	13,4 $\pm$ 1,84	0,9 $\pm$ 0,27	4,3 $\pm$ 1,31	7,8 $\pm$ 2,19
Компенсированный кариес (n=13)	2,4 $\pm$ 0,51	8,6 $\pm$ 1,39	20,2 $\pm$ 6,63	1,0 $\pm$ 0,28	3,2 $\pm$ 0,40	10,0 $\pm$ 5,33
Декомпенсированный кариес (n=20)	2,6 $\pm$ 0,61	10,9 $\pm$ 1,54	52,3 $\pm$ 7,85*,**	0,7 $\pm$ 0,10	3,3 $\pm$ 0,47	17,7 $\pm$ 3,30*,**

\*-статистически достоверное различие с группой сравнения;

\*\* - статистически достоверное различие в группах больных с кариесом

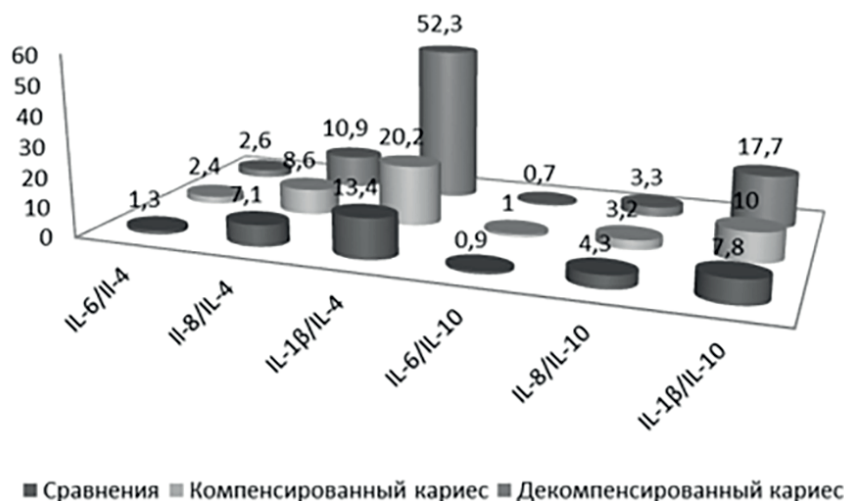


Диаграмма 2 - Соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в слюне больных с различной интенсивностью кариеса.

ды, ионов, ферментов и аминокислот уменьшается, отмечается накопление минеральных веществ с существенным уменьшением микропространств и микропор [23,24]. В возрастных группах после 35 лет низкая податливость эмали зубов к действию кислот (<40%) с высокой ее реминерализующей способностью (1-3 суток) встречается значительно реже, чем у молодых людей, что усугубляется по мере увеличения возраста. Более характерной особенностью возрастной эмали является ее замедленная реминерализация (4 сутки и более).

Цитокиновому дисбалансу в слюне придается определяющая роль в патогенезе кариеса [25,26]. Некоторые провоспалительные и противовоспалительные цитокины (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-10) связывают с патогенезом кариеса. Цитокин ИЛ-4 синтезируется тучными клетками, Т-хелперами второго типа, эозинофилами и базофилами. ИЛ-4 является противовоспалительным цитокином, стимулирует образование репаративных макрофагов второго типа, способствует дифференцировке наивных Т-лимфоцитов в Т-хелперы второго типа и их трансформации в плазматические клетки, что приводит к гуморальному пути иммунитета с синтезом специфических антител. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 вырабатывается макрофагами и регуляторными Т-клетками, угнетает функции моноцитов/макрофагов, секрецию провоспалительных цитокинов ИЛ-1,6,8,12, ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$  различными клетками. Недостаток противовоспалительного цитокина ИЛ-10 указывает на недостаточность неспецифического иммунитета, провоспалительного цитокина ИЛ-8 на угнетение фагоцитарной активности с нарушением хемотаксиса, но адекватную оценку цитокинового профиля можно провести с обязательным учетом соотношений про- и противовоспалительных цитокинов в сложной взаимосвязанной цитокиновой сети, в которой секреция одного цитокина приводит к появлению и активации других [12]. Цитокин ИЛ-6 - это про- и противовоспалительный цитокин, который синтезируется макрофагами, моноцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками. Может подавлять синтез активированными макрофагами и Т-лимфоцитами провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  и ИЛ1 $\beta$ . Установлена корреляционная взаи-

мосвязь между повышенным уровнем ИЛ-6 в слюне и интенсивностью кариеса. ИЛ-1 $\beta$  – многофункциональный цитокин с широким спектром действия, синтезируется макрофагами и моноцитами, играет ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета, один из первых включается в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов.

Полученные нами результаты обнаруживают, что при компенсированном и декомпенсированном кариесе у взрослых пациентов в связи с существенным понижением содержания ИЛ-4 в слюне вероятны нарушения формирования адаптивного местного иммунитета по гуморальному типу. Уменьшение концентрации в слюне пациентов с компенсированным кариесом ИЛ-8 приводит к дисбалансу неспецифического иммунитета, недостаточности фагоцитарной активности фагоцитирующих клеток. Обратная корреляционная связь содержания ИЛ-6 с показателем КПУ при компенсированном кариесе позволяет полагать его ингибирующее действие на синтез провоспалительного цитокина ИЛ1 $\beta$ . При декомпенсированном кариесе у взрослых пациентов система неспецифического иммунитета испытывает значительное напряжение с неадекватным усилением синтеза ИЛ-1 $\beta$ .

**Заключение.** Проведенное исследование цитокинового профиля слюны у взрослых пациентов с кариесом дентина и полученные результаты позволили прийти к следующим выводам.

У взрослых пациентов с кариесом дентина имеются возрастные особенности как показателей местного иммунитета, так и морфофункциональных свойств твердых тканей зуба. У взрослых пациентов с кариесом отмечается выраженное напряжение в системе неспецифического иммунитета, которое усугубляется с повышением интенсивности кариеса. Дисбаланс цитокинового профиля слюны у взрослых больных с кариесом свидетельствует о нарушениях формирования адаптивного местного иммунитета по гуморальному типу, что отмечается как у больных с компенсированным, так и декомпенсированным кариесом. Полученные нами результаты и выводы основываются на небольшом количестве наблюдений и требуют дальнейших исследований.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Massimo Costalonga , Mark C Herzberg. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. //Immunol Lett. 2014 Dec;162(2 Pt A):22-38. doi: 10.1016/j.imlet.2014.08.017. Epub 2014 Nov 8.
- 2 Seyed Ali Mosaddad, Elahe Tahmasebi, Alireza Yazdani, Mohammad Bagher Rezvani, Alexander Seifalian, Mohsen Yazdani, Hamid Tebyanian Oral microbial biofilms: an update.// European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.2019 Nov; 38 (11): 2005–2019.
- 3 Izabela Struzycka. The Oral Microbiome in Dental Caries.// Polish Journal of Microbiology. – 2014 - Vol. 63, No 2 – С. 127–135.
- 4 Pune N Paqué, Christopher Herz , Daniel B Wiedemeier, Konstantinos Mitsakakis , Thomas Attin, Kai Bao, Georgios N Belibasakis, John P Hays , Joël S Jenzer , Wendy E Kaman, Michal Karpíšek, Philipp Körner, Johannes R Peham, Patrick R Schmidlin, Thomas Thurnheer, Florian J Wegehaupt, Nagihan Bostanci. Salivary Biomarkers for Dental Caries Detection and Personalized Monitoring.// J Pers Med. 2021 Mar 23;11(3):235. doi: 10.3390/jpm11030235.
- 5 Anne Marie Lyng Pedersen, Daniel Belström The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. J Dent. 2019 Jan;80 Suppl 1:S3-S12. doi: 10.1016/j.jdent.2018.08.010.
- 6 Beverly A. Dale, Renchuan Tao, Janet R.Kimball, Richard J.Jurevic. Oral antimicrobial peptides and biological control of caries. //BMC Oral Health. – 2006. -6 (Suppl 1):S13.
- 7 Zeyu Wu , Yi Gong , Chen Wang , Jing Lin , Jin Zhao. Association between salivary s-IgA concentration and dental caries: A systematic review and meta-analysis. // Biosci Rep Biosci Rep. 2020 Dec 23; 40(12): BSR20203208.

- 8 Tatiana Kelly da Silva Fidalgo , Liana Bastos Freitas-Fernandes , Michelle Ammari , Claudia Trindade Mattos , Ivete Pomarico Ribeiro de Souza , Lucianne Cople Maia. The Relationship between Unspecific S-IgA and Dental Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Dent.* 2014, 42, 1372–1381 doi: 10.1016/j.jdent.2014.07.011.
- 9 Agnieszka Gornowicz, Grażyna Tokajuk, Anna Bielawska, Elżbieta Maciorkowska, Robert Jabłoński, Anna Wójcicka, Krzysztof Bielawski. The assessment of sIgA, histatin-5, and lactoperoxidase levels in saliva of adolescents with dental caries. *Med Sci Monit.* 2014; 20: 1095–1100.
- 10 Tamara Diesch , Cornelia Filippi , Nora Fritschi, Andreas Filippi, Nicole Ritz. Cytokines in saliva as biomarkers of oral and systemic oncological or infectious diseases: A systematic review. *Cytokine* . 2021 Jul;143:155506. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155506. Epub 2021 Apr 10.
- 11 Haafsa Arshad Sahibzada , Zohaib Khurshid , Rabia Sannam Khan , Mustafa Naseem , Khalid Mahmood Siddique, Maria Mali, Muhammad Sohail Zafar. Salivary IL-8, IL-6 and TNF- $\alpha$  as Potential Diagnostic Biomarkers for Oral Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2017 Apr 9;7(2):21. doi: 10.3390/diagnostics7020021.
- 12 L Kulhavá , A Eckhardt , S Pataridis, R Foltán , I Mikšík. Proteomic Analysis of Whole Saliva in Relation to Dental Caries Resistance. *Folia Biol (Praha)*. 2020;66 (2):72-80.
- 13 Pakdemirli, Ahu; Kocal, Gizem Calibasi; Kilinc, Gulser; Daskin, Ezgi; Kemaloglu, Hande; Basbinar, Ya. Salivary Pro-Inflammatory Cytokines and Salivary Bacterial Challenge Effect on Dental Caries: A Clinico-Molecular Cross-Sectional Study. *Journal of Basic and Clinical Health Sciences*. Jan 1, 2020.
- 14 Zheleznikova G.F. Cytokines as predictors of the course and outcome of infections / G.F. Zheleznikova // *Cytokines and inflammation*. - 2009. - V. 8, No. 1. - S. 10-17.
- 15 Isamulaeva A.Z., Spitsyna A.V., Magomedov Sh.Sh., Shatueva S.Z., Isamulaeva A.I. The significance of cytokine regulation in the pathogenesis of oral diseases // *Modern problems of science and education*. - 2014. - No. 6.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15411> (date of access: 04/10/2020).
- 16 Gilyazeva V.V. Modern aspects of prenosological diagnosis of dental caries // *Modern problems of science and education*. - 2012. - No. 5.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7090> (date of access: 04/10/2020).
- 17 Markelova E.V., Milekhina S.A., Shushanyan L.S. The role of local cytokine imbalance in the pathogenesis of caries in children // *Fundamental research*. - 2011. - No. 5. - P. 104-108. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=21268> (дата обращения: 10.04.2020).
- 18 Dilsah Cogulu, Huseyin Onay, Yasemin Ozdemir, Gulcin I Aslan, Ferda Ozkinay, Necil Kutukculer, Cemal Eronat . Associations of interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-1 receptor antagonist, and IL-10 with dental caries. *J Oral Sci.* 2015 Mar;57(1):31-6. doi: 10.2334/josnucd.57.31.
- 19 Saúl Ramírez-De Los Santos, Edgar Iván López-Pulido, Isabel Del Carmen Medrano-González, Julieta Sarai Becerra-Ruiz , Carmen Celina Alonso-Sanchez , Sonia Isela Vázquez-Jiménez , Celia Guerrero-Velázquez , Juan Manuel Guzmán-Flores . Alteration of cytokines in saliva of children with caries and obesity. *Odontology* . 2021 Jan;109(1):11-17. doi: 10.1007/s10266-020-00515-x. Epub 2020 Apr 13.
- 20 Agnieszka Gornowicz, Anna Bielawska, Krzysztof Bielawski, Stanisława Zyta Grabowska, Anna Wójcicka, Magdalena Zalewska, Elżbieta Maciorkowska. Pro-inflammatory cytokines in saliva of adolescents with dental caries disease. *Ann Agric Environ Med.* 2012;19(4):711-6.
- 21 A V Heigetyan, E A Bragin, S Yu Maksiukov, A V Labushkina, E L Alutina, G G Harseeva. The immunologic indicators in patients with caries of contact surfaces of lateral teeth. *Klin lab diagn* . 2015 aug;60(8):52-4. Pmid: 26596049.
- 22 M Ye Malyshev, V V Lobeyko, AK Iordanishvili. Immune parameters of saliva in persons of different age residing in St. Petersburg and Leningrad region. *Adv Gerontol.* 2015;28(2):294-8.
- 23 Lobeiko V.V., Iordanishvili A.K., Malyshev M.E. Age characteristics of immunological parameters of saliva in adults. // *Kuban Scientific Medical Bulletin* - 2015 - No. 1 - P. 74-79.
- 24 Kunin A.A., Evdokimova A.Yu. Age features of tooth enamel in normal and caries. *Journal: Dentistry.* 2015;94(3):9-11.
- 25 Gilyazeva V.V. Immunological aspects of dental caries. *Clinical dentistry*. - 2010. - No. 4. - S. 76-79.
- 26 Gilyazeva V.V. The role of cytokines in the development of dental caries. // *Bulletin of Biomedicine and Sociology*. -2018. - Volume 3 [3] - P.8-11.

#### REFERENCES

- 1 Massimo Costalonga , Mark C Herzberg. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol Lett.* 2014 Dec;162(2 Pt A):22-38. doi: 10.1016/j.imlet.2014.08.017. Epub 2014 Nov 8.
- 2 Seyed Ali Mosaddad, Elahe Tahmasebi, Alireza Yazdani, Mohammad Bagher Rezvani, Alexander Seifalian, Mohsen Yazdani, Hamid Tebyanian Oral microbial biofilms: an update. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2019 Nov; 38 (11): 2005–2019.
- 3 Izabela Strużycka. The Oral Microbiome in Dental Caries. *Polish Journal of Microbiology*. – 2014 - Vol. 63, No 2 – S. 127–135.
- 4 Pune N Paqué, Christopher Herz , Daniel B Wiedemeier, Konstantinos Mitsakakis , Thomas Attin, Kai Bao, Georgios N Belibasakis, John P Hays , Joël S Jenzer , Wendy E Kaman, Michal Karpíšek, Philipp Körner, Johannes R Peham, Patrick R Schmidlin, Thomas Thurnheer, Florian J Wegehaupt, Nagihan Bostanci. Salivary Biomarkers for Dental Caries Detection and Personalized Monitoring. *J Pers Med.* 2021 Mar 23;11(3):235. doi: 10.3390/jpm11030235.
- 5 Anne Marie Lynge Pedersen, Daniel Belstrøm The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent.* 2019 Jan;80 Suppl 1:S3-S12. doi: 10.1016/j.jdent.2018.08.010.
- 6 Beverly A. Dale, Renchuan Tao, Janet R. Kimball, Richard J. Jurevic. Oral antimicrobial peptides and biological control of caries. *BMC Oral Health*. – 2006. -6 (Suppl 1):S13.
- 7 Zeyu Wu , Yi Gong , Chen Wang , Jing Lin , Jin Zhao. Association between salivary s-IgA concentration and dental caries: A systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep Biosci Rep.* 2020 Dec 23; 40(12): BSR20203208.
- 8 Tatiana Kelly da Silva Fidalgo , Liana Bastos Freitas-Fernandes , Michelle Ammari , Claudia Trindade Mattos , Ivete Pomarico Ribeiro de Souza , Lucianne Cople Maia. The Relationship between Unspecific S-IgA and Dental Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Dent.* 2014, 42, 1372–1381 doi: 10.1016/j.jdent.2014.07.011.
- 9 Agnieszka Gornowicz, Grażyna Tokajuk, Anna Bielawska, Elżbieta Maciorkowska, Robert Jabłoński, Anna Wójcicka, Krzysztof Bielawski. The assessment of sIgA, histatin-5, and lactoperoxidase levels in saliva of adolescents with dental caries. *Med Sci Monit.* 2014; 20: 1095–1100.
- 10 Tamara Diesch , Cornelia Filippi , Nora Fritschi, Andreas Filippi, Nicole Ritz. Cytokines in saliva as biomarkers of oral and systemic oncological or infectious diseases: A systematic review. *Cytokine* . 2021 Jul;143:155506. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155506. Epub 2021 Apr 10.
- 11 Haafsa Arshad Sahibzada , Zohaib Khurshid , Rabia Sannam Khan , Mustafa Naseem , Khalid Mahmood Siddique, Maria Mali, Muhammad Sohail Zafar. Salivary IL-8, IL-6 and TNF- $\alpha$  as Potential Diagnostic Biomarkers for Oral Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2017 Apr 9;7(2):21. doi: 10.3390/diagnostics7020021.
- 12 L Kulhavá , A Eckhardt , S Pataridis, R Foltán , I Mikšík. Proteomic Analysis of Whole Saliva in Relation to Dental Caries Resistance. *Folia Biol (Praha)*. 2020;66 (2):72-80.
- 13 Pakdemirli, Ahu; Kocal, Gizem Calibasi; Kilinc, Gulser; Daskin, Ezgi; Kemaloglu, Hande; Basbinar, Ya. Salivary Pro-Inflammatory Cytokines and Salivary Bacterial Challenge Effect on Dental Caries: A Clinico-Molecular Cross-Sectional Study. *Journal of Basic and Clinical Health Sciences*. Jan 1, 2020.
- 14 Zheleznikova G.F. Cytokines as predictors of the course and outcome of infections / G.F. Zheleznikova // *Cytokines and inflammation*. - 2009. - V. 8, No. 1. - S. 10-17.
- 15 Isamulaeva A.Z., Spitsyna A.V., Magomedov Sh.Sh., Shatueva S.Z., Isamulaeva A.I. The significance of cytokine regulation in the pathogenesis of oral diseases // *Modern problems of science and education*. - 2014. - No. 6.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15411> (date of access: 04/10/2020).
- 16 Gilyazeva V.V. Modern aspects of prenosological diagnosis of dental caries // *Modern problems of science and education*. - 2012. - No. 5.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7090> (date of access: 04/10/2020).
- 17 Markelova E.V., Milekhina S.A., Shushanyan L.S. The role of local cytokine imbalance in the pathogenesis of caries in children // *Fundamental research*. - 2011. - No. 5. - P. 104-108. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=21268> (дата обращения: 10.04.2020).
- 18 Dilsah Cogulu, Huseyin Onay, Yasemin Ozdemir, Gulcin I Aslan, Ferda Ozkinay, Necil Kutukculer, Cemal Eronat . Associations of interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-1

receptor antagonist, and IL-10 with dental caries. // J Oral Sci. 2015 Mar;57(1):31-6. doi: 10.2334/josnusd.57.31.

19 Saúl Ramírez-De Los Santos, Edgar Iván López-Pulido, Isabel Del Carmen Medrano-González, Julieta Sarai Becerra-Ruiz, Carmen Celina Alonso-Sanchez, Sonia Isela Vázquez-Jiménez, Celia Guerrero-Velázquez, Juan Manuel Guzmán-Flores. Alteration of cytokines in saliva of children with caries and obesity. // Odontology. 2021 Jan;109(1):11-17. doi: 10.1007/s10266-020-00515-x. Epub 2020 Apr 13.

20 Agnieszka Gornowicz, Anna Bielawska, Krzysztof Bielawski, Stanisława Zyta Grabowska, Anna Wójcicka, Magdalena Zalewska, Elżbieta Maciorkowska. Pro-inflammatory cytokines in saliva of adolescents with dental caries disease. // Ann Agric Environ Med. 2012;19(4):711-6.

21 A V Heigetyan, E A Bragin, S Yu Maksiukov, A V Labushkina, E L Alutina, G G Harseeva. The immunologic indicators in patients with caries of contact surfaces of lateral teeth. // Klin lab diagn. 2015 aug;60(8):52-4. Pmid: 26596049.

22 M Ye Malyshev, V V Lobeyko, AK Iordanishvili. Immune parameters of saliva in persons of different age residing in St. Petersburg and Leningrad region. Adv Gerontol. 2015;28(2):294-8.

23 Lobeiko V.V., Iordanishvili A.K., Malyshev M.E. Age characteristics of immunological parameters of saliva in adults. // Kuban Scientific Medical Bulletin - 2015 - No. 1 - P. 74-79.

24 Kunin A.A., Evdokimova A.Yu. Age features of tooth enamel in normal and caries. Journal: Dentistry. 2015;94(3):9-11.

25 Gilyazeva V.V. Immunological aspects of dental caries. // Clinical dentistry. - 2010. - No. 4. - S. 76-79.

26 Gilyazeva V.V. The role of cytokines in the development of dental caries. // Bulletin of Biomedicine and Sociology. -2018. - Volume 3 [3] - P.8-11.

*Сведения об авторах*

**Баяхметова Алия Алдашевна** - д.м.н., профессор кафедры терапевтической стоматологии КазНМУ им С.Д.Асфендиярова; e-mail: Алия Баяхметова <c\_aalibaba@mail.ru>

<https://orcid.org/0000-0002-2423-1087> орсид номер Баяхметова А.А.

**Сейдеханова Айбике Оралбаевна** - магистр мед.наук., ассистент кафедры терапевтической стоматологии КазНМУ им С.Д.Асфендиярова; e-mail: Айбике Сейдеханова <s\_aibike@mail.ru>

**Примбаева Алтынай Нурхановна** - магистр мед.наук., ассистент кафедры терапевтической стоматологии КазНМУ им С.Д.Асфендиярова; e-mail: primbaeva1977@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-9765-6425> орсид номер Примбаева А.Н.

*Авторлар туралы мәліметтер:*

**Баяхметова Алия Алдашевна** - м. ф. д., С. Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ терапиялық стоматология кафедрасының профессоры; E-mail: Алия Баяхметова c\_aalibaba@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-2423-1087> Орсид нөмірі Баяхметова А. А.

**Сейдеханова Айбике Оралбайқызы** - медицина ғылымының магистрі., С. Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ терапиялық стоматология кафедрасының ассистенті; e-mail: Айбике Сейдеханова <s\_aibike@mail.ru>

**Примбаева Алтынай** - магистр мед.наук., С. Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ терапиялық стоматология кафедрасының ассистенті; e-mail: primbaeva1977@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9765-6425> орсид нөмірі Примбаева а.Н.

*Information about authors:*

**Bayakhmetova Aliya Aldashevna** - MD, Professor of the Department of Therapeutic Dentistry of Asfendiyarov KazNMU; e-mail: Aliya Bayakhmetova <c\_aalibaba@mail.ru >

<https://orcid.org/0000-0002-2423-1087> orsid number Bayakhmetova A.A.

**Seidekhanova Aibike Oralbaevna** - Master of Medical Sciences, assistant of the Department of Therapeutic Dentistry of Asfendiyarov KazNMU; e-mail: Aibike Seidekhanova <s\_aibike@mail.ru >

**Primbaeva Altynai** - Master of Medical Sciences, assistant of the Department of Therapeutic Dentistry of KazNMU named after S.D.Asfendiyarov; e-mail: primbaeva1977@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-9765-6425> orsid number Primbaeva A.N.

**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.

Получена: 03/05/2023/ Принята: 05/09/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 616.13.002.2-004.6:616-005.6

[10.53511/PHARMKAZ.2023.75.25.012](https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2023.75.25.012)

Е.Е. ВРУЧИНСКИЙ<sup>2</sup>, Е.М. ТУРГУНОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НАО Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

<sup>2</sup> PhD студент 2 года обучения по программе 8D10100 «Медицина»,  
НАО Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

## ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ КАК ПРЕДИКТОР ТРОМБОЗА АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Резюме:** Атеросклероз представляет собой хроническое воспалительное заболевание артериальной стенки, которое может вызывать острые атеротромботические явления (например острый тромбоз артерий нижних конечностей) в результате разрыва или эрозии бляшки. На сегодняшний день это самое распространенное заболевание артерий. Несмотря на распространенность атеросклероза артерий нижних конечностей и его влияние на неблагоприятные клинические исходы, заболевания периферических артерий недостаточно изучены и недостаточно признаны по сравнению с другими атеросклеротическими заболеваниями такими, как инфаркт миокарда и инсульт. Таким образом, ЗПА признается все более глобальной проблемой, которая все чаще приводит к таким осложнениям как острая ишемия нижних конечностей, критическая ишемия нижних конечностей и инвалидизации пациентов. В данном обзоре представлен обзор достижений в понимании этиологии, патогенеза, гистопатологии атеротромбоза, а также результаты современных исследований молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза тромбоза на клиническом и фундаментальном уровнях. Несмотря на высокотехнологичный подход к проблеме и методы оперативных вмешательств периоперационная летальность у этой группы больных достигает 20%, частота ампутаций – от 15% до 50%. 30-дневная смертность, даже в случае хирургического успеха и восстановления кровотока, остается высокой и составляет 10–15%.

Статья посвящена комплексному обзору проблемы атеросклероза и острой ишемии нижних конечностей, составленному с учетом классического понимания морфологических изменений, клинической картины, методов диагностики и современных методов лечения, дополненного современными тенденциями мировых исследований.

**Ключевые слова:** атеросклероз, тромбоз артерий нижних конечностей, патогенез, лечение тромбоза, методы прогнозирования.

Е.Е. Вручинский<sup>2</sup>, Е.М. Тургунов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> КеАҚ Қарағанды медицина университеті, Қазақстан

<sup>2</sup> 8D10100 «Медицина» бағдарламасы бойынша 2 жыл PhD докторанты,

КеАҚ Қарағанды медицина университеті, Қазақстан

**АЯҚ АРТЕРИЯЛАРЫНЫҢ ТРОМБОЗЫНЫҢ ПРЕДИКТОРЫ РЕТІНДЕ ОБЛИТЕРАЦИЯЛЫҚ АТЕРОСКЛЕРОЗ (ӘДЕБИ ШОЛУ)**

**Түйін:** Атеросклероз - бляшканың жарылуы немесе эрозиясы нәтижесінде жедел атеротромбоздық құбылыстарды (мысалы, аяқ-қол артерияларының жедел тромбозы) тудыруы мүмкін артерия қабырғасының созылмалы қабыну ауруы. Бүгінгі таңда бұл ең көп таралған артериялық ауру. Аяқ артерияларының атеросклерозының таралуына және оның жағымсыз клиникалық нәтижелерге әсеріне қарамастан, перифериялық артерия аурулары миокард инфарктісі және инсульт сияқты басқа атероскле-

Y.Y. Vrchinsky<sup>2</sup>, Y.M. Turgunov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

<sup>2</sup> PhD student, 8D10100 «Medicine», Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

**OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS AS A PREDICTOR OF LOWER LIMB ARTERY THROMBOSIS. (LITERATURE REVIEW).**

**Resume:** Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of the arterial wall that can cause acute atherothrombotic events (eg, acute thrombosis of the arteries of the lower extremities) as a result of plaque rupture or erosion. It is by far the most common arterial disease. Despite the prevalence of lower extremity arterial atherosclerosis and its impact on adverse clinical outcomes, peripheral arterial disease is not well understood and under-recognized compared to other atherosclerotic diseases such as myocardial infarction and stroke. Thus, PAD is recognized as an increasingly global problem,

роз ауруларымен салыстырғанда аз зерттелген және жеткілікті танылмаған. Осылайша, ПАД аяқ-қолдардың жедел ишемиясы, аяқтың критикалық ишемиясы және пациенттердің мүгедектігі сияқты асқынуларға әкелетін жаһандық мәселе ретінде танылуда. Бұл шолуда атеротромбоздың этиологиясын, патогенезін, гистопатологиясын түсінудегі жетістіктерге шолу жасалады, сондай-ақ клиникалық және іргелі деңгейде тромбоз патогенезінің негізінде жатқан молекулалық механизмдердің заманауи зерттеулерінің нәтижелері келтіріледі. Аталған мәселеге жоғары технологиялық әдістер мен хирургиялық араласу тәсілдеріне қарамастан, науқастардың осы тобындағы периперациялық өлім-жітім 20%-ға жетеді, ампутация жиілігі 15%-дан 50%-ға дейін артты. Тіпті хирургиялық сәттілік пен қан ағымын қалпына келтіру жағдайында да 30 күндік өлім-жітім жоғары болып қалуда және 10-15% құрайды. Мақала морфологиялық өзгерістерді, клиникалық көріністі, диагностикалық әдістерді және заманауи емдеу әдістерін дәстүрлі түсінуді ескере отырып, әлемдік зерттеулердің заманауи тенденцияларымен толықтырылған атеросклероз бен аяқтың жедел ишемиясы мәселелерін кешенді шолуға арналған.

**Түйінді сөздер:** атеросклероз, аяқ артерияларының тромбозы, патогенез, тромбозды емдеу, болжау әдістері.

**Введение.** Заболевание периферических артерий нижних конечностей (ЗПА) характеризуется стенозом или окклюзией на всем протяжении от аорто-подвздошного сегмента до pedalных артерий [1]. Заболевания периферических артерий нижних конечностей являются третьей по значимости причиной атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний после ишемической болезни сердца и инфаркта мозга [2]. Несмотря на распространенность атеросклероза артерий нижних конечностей и его влияние на неблагоприятные клинические исходы, ЗПА недостаточно изучены и недостаточно признаны по сравнению с другими атеросклеротическими заболеваниями такими, как инфаркт миокарда и инсульт [3].

Пациенты с симптомами ЗПА могут испытывать перемежающуюся хромоту, острую ишемию конечностей (ОИНК) и/или критическую ишемию конечностей (КИНК), что может привести к необходимости ампутации [1, 4, 5].

ЗПА также увеличивает риск развития некоторых сердечно-сосудистых (СС) осложнений, включая инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, которые еще больше способствуют значительной заболеваемости этого состояния [5].

Точно так же ЗПА не является общепризнанным инвалидирующим заболеванием. Однако совокупность таких осложнений как (острая ишемия нижних конечностей и ампутация нижних конечностей) указывает на то, что ЗПА является и тесно связаны со смертностью и инвалидизацией пациентов [6].

Одним из самых грозных осложнений ЗПА является острая ишемия нижних конечностей (ОИНК). Острой

which increasingly leads to complications such as acute limb ischemia, critical lower limb ischemia and patient disability. This review presents an overview of advances in understanding the etiology, pathogenesis, histopathology of atherothrombosis, as well as the results of modern research on the molecular mechanisms underlying the pathogenesis of thrombosis at the clinical and fundamental levels. Despite the high-tech approach to the problem and the methods of surgical interventions, perioperative mortality in this group of patients reaches 20%, the frequency of amputations is from 15% to 50%. The 30-day mortality, even in the case of surgical success and restoration of blood flow, remains high at 10-15%. The article is devoted to a comprehensive review of the problem of atherosclerosis and acute ischemia of the lower extremities, compiled taking into account the classical understanding of morphological changes, the clinical picture, diagnostic methods and modern methods of treatment, supplemented by modern trends in world research.

**Keywords:** atherosclerosis, thrombosis of arteries of the lower extremities, pathogenesis, treatment of thrombosis, methods of prognosis

ишемией нижней конечности (ОИНК) называется любое внезапное снижение перфузии конечности, что создает потенциальную угрозу ее жизнеспособности [7].

Основными причинами острой ишемии являются острые тромбозы на фоне атеросклеротического поражения (40%), эмболии (37%), тромбозы протезов и зон эндоваскулярных вмешательств (до 15%), а также тромбозы аневризм периферических артерий и травмы артерий [8]

Правильное и своевременное применение профилактических мероприятий при образовании тромбов в артериях, которое производится с учетом всех факторов риска развития как тромбозов, так и кровотечений, приводит к значительному снижению частоты данного патологического процесса. Это позволяет увеличить продолжительность жизни больных и улучшить ее качество [9]. Несмотря на высокотехнологичный подход к проблеме и методы оперативных вмешательств периперационная летальность у этой группы больных достигает 20% [10]

Выбор метода лечения у больных с острой ишемией конечностей затруднен. Строгих критериев, определяющих риск развития реперфузионного синдрома и последующих послеоперационных осложнений после реваскуляризации, не существует [11].

Literature search (Поиск литературы)

В этом литературном обзоре использовались базы данных MEDLINE/PubMed, чтобы идентифицировать все когортные исследования и случай-контроль. Весь систематический поиск в базах данных проводился до января 2023 г.

Используемыми терминами были «заболевание периферических артерий», или «перемежающаяся хромота» или «критическая ишемия конечностей» или «смертность» или «сердечно-сосудистые события» или «инфаркт миокарда» или «инсульт», или «потеря конечности», или «ампутация» и «тромбоз артерий нижних конечностей» и «прогнозирование тромбозов артерий нижних конечностей».

Также применил следующие фильтры: дата публикации с января 2013 г. и позже, исследования, проведенные на людях, и английский язык. Также выполняли ручной поиск.

Эпидемиология

По данным авторов Di Minno G, Spadarella G [12] ЗПА поражает около 8–10 миллионов американцев, и каждый год это вызывает 500 000 госпитализаций и 100 000 ангиограмм в США.

По данным Michael H. Criqui [6] систематический обзор 34 исследований (22 из стран с низким уровнем дохода и 12 из стран с средним уровнем дохода) продемонстрировали, что распространенность ЗПА ≈ 5% в возрасте от 40 до 44 лет и ≈ 12% в возрасте от 70 до 74 лет как у мужчин, так и у женщин с высоким доходом стран.

Распространенность ЗПА среди женщин в странах с низким и средним уровнем дохода был очень похож к этому в странах с высоким уровнем дохода, но соответствующие оценки для мужчин в странах с низким и средним уровнем дохода по сравнению со странами с высоким уровнем дохода составляли ≈ 2% и ≈ 8% соответственно. В период с 2000 по 2010 г. число лиц, живущих с ЗПА, увеличилось на 13,1% в странах с высоким уровнем дохода и 28,7% в странах с низким и страны со средним уровнем дохода [13].

Song P, Fang Z, Wang H указывают, что на планете 238 миллионов человек с ЗПА в 2015 году: 64 миллиона проживающих в странах с высоким уровнем дохода, и 172 миллиона человек, живущих в странах с низким и средним уровнем доходов [13].

Так же у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей увеличивается риск сердечно-сосудистых осложнений в бассейнах головного мозга и сердца. Значительное поражение коронарных артерий (по крайней мере, в одной коронарной артерии) документировано у 60-80% пациентов с ЗПА, а гемодинамически значимым стенозом сонных артерий (по данным дуплексного УЗИ) был обнаружен у 12-25% пациентов [14]. Соответственно, ежегодная общая частота крупных сосудистых событий (острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт и смерть от сосудов) составляет примерно 5-7% у пациентов с ЗПА. Риск ОИМ увеличивается на 20-60%, тогда как риск коронарной смерти увеличивается в 2-6 раз. ЗПА связана с увеличением риска инсульта на 40%, а тяжесть ЗПА положительно связана с частотой транзиторных ишемических атак (ТИА) и инсульта [15].

Таким образом, ЗПА признается все более глобаль-

ной проблемой, которая все чаще приводит к таким осложнениям как острая ишемия конечностей, критическая ишемия нижних конечностей и инвалидизации пациентов

Острая ишемия конечностей (ОИК) представляет собой одно из наиболее частых неотложных состояний в сосудистой хирургии. Некоторые исследования показали заболеваемость 22 случая на 100 000 пациентов в год [16]. Заболеваемость, по данным авторов Kuznetsov M.R., Yasnopolskaya N.V. [17], колеблется от 15 до 26 случаев на 100 000 населения в год.

По данным TASC II, распространенность ОИК в экономически развитых странах составляет примерно 140 случаев на 1 млн. населения ежегодно. На долю ОИК тромботического генеза приходится около 40% случаев [6, 7]. К увеличению числа ампутаций при ОИК предрасполагают «омоложение» атеросклеротического поражения сосудов, рост факторов риска возникновения подобной патологии и увеличение средней продолжительности жизни [8]. Ампутация не просто осложнение ОИК, но важный вариант лечения для спасения жизни пациента.

В России среднее ежегодное число больших ампутаций сосудистого генеза достигает 300 на 1 млн населения в год. Достаточно высоким остается и процент летальных исходов: в раннем послеоперационном периоде при трансметатарзальной ампутации стопы он достигает 5,6%, при ампутациях голени — 5–10%, бедра — 15–20%. Летальность в течение 30 дней после высокой ампутации колеблется от 25 до 39%; в течение 2 лет — от 25 до 56%; через 5 лет — от 50 до 84%. Таким образом, социальная значимость этих заболеваний объясняется большей частью тяжестью их течения с прогрессивным нарастанием ишемии, приводящей к ранней инвалидизации лиц работоспособного возраста. [9].

#### Этиология и патогенез

Основной причиной формирования тромбов в артериях является поражение стенок данных сосудов путем образования в них атеросклеротической бляшки - атеромы [9]

Таким образом, атеросклероз артерий нижних конечностей представляет собой основную причину сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. [18] Помимо гемодинамической перестройки, атеросклеротический процесс в сосудистой стенке ведет к ускорению пристеночного тромбообразования. Это сопровождается нарушением функционального состояния гемостаза, проявлением которого является редукция антикоагулянтных и фибринолитических свойств [9, 19] В своих работах Е.И. Чазов [19] подчеркивал значимое ослабление продукции гепарина периваскулярно расположенными тучными клетками. Вместе с этим наблюдается повышенная толерантность плазмы к гепарину. А.И. Грицюк [19] в своих работах отметил уменьшение скорости фибринолиза на фоне атеросклероза за счет снижения количества плазмина и увеличения



уровня антиплазминов. В процессе образования пристеночных тромбов важную роль играет и разность потенциалов между тромбоцитами и эндотелием сосудистой стенки [20]. Немаловажно отметить и воздействие на разность потенциалов свободного гепарина, увеличивающего количество ионов с отрицательным зарядом в артериальной стенке [21].

Процесс формирования тромба на фоне прогрессирующего атеросклероза получил название – атеротромбоз [9,22]. Он официально был провозглашен в начале 1998 г. в городе Фениксе (штат Аризона, США), где прошла первая конференция, посвященная данному вопросу. Создание концепции атеротромбоза четко обосновал один из ведущих патологов мира П. Морено (P. Moreno) [22]. Он обобщил имеющиеся в распоряжении медиков факты, сказав следующее: «атеросклероз — системное заболевание, которое поражает артериальные сосуды во всем организме. Фактически атеросклероз является доброкачественным заболеванием до тех пор, пока он не осложнится тромбозом». В своих трудах Vokaryov I.N., Porova L.V. [9] описывают основную концепцию атеротромбоза, которая в свою очередь призвана довести до сознания врачей следующие положения:

- 1) Атеросклеротическое поражение артерий в организме больного всегда бывает распространенным, но клиническое проявление атеросклероза определяется лишь тромботическим феноменом.
- 2) Патогенез клинических проявлений атеротромбоза сходен независимо от его локализации.
- 3) Наличие атеротромботического поражения артерий одного органа является доказанным предсказателем вероятности возникновения аналогичного поражения артерий иной локализации.
- 4) Главной опасностью для жизни человека является не сам атеросклероз, в подавляющем большинстве случаев протекающий с очень слабой клинической симптоматикой или же без всяких симптомов, а наслаивающийся на него тромбоз артерий, приводящий к острой ишемии жизненно важных органов, которая часто заканчивается летально.

#### **Основные направления лечения тромбоза артерий нижних конечностей**

Лечение ОИНК по-прежнему остается сложной задачей для сосудистых хирургов, учитывая клиническую тяжесть пациентов, госпитализированных с этим заболеванием, и обширные доступные терапевтические методы [23]. Сообщается, что частота больших ампутаций колеблется от 15% до 50% [24].

Выбранная тактика у больных с острой ишемией конечности определяет исход заболевания. Реваскуляризация может быть эндоваскулярной или хирургической, и было показано, что она приводит к значительному и устойчивому улучшению облегчения симптомов, функционального состояния и качества жизни пациентов [25].

В работах Gadeev A.K., Bredikhin R.A. [26]. и Shamoyan

G.M., Strelkova A.A. [27] сравнивается эффективность применения селективного тромболитика и стандартных открытых хирургических операций при острой ишемии нижних конечностей, отмечены преимущества селективного тромболитика при ишемии не более 26 степени по сравнению с открытыми операциями в виде снижения количества ампутаций в ближайшем послеоперационном периоде и летальности в отдаленный период.

В ряде научных рекомендаций и статей указывается, что после проведения стандартной тромбэктомии необходимо выполнить ангиографическое исследование артериального русла конечности с проведением открытых и/или эндоваскулярных реконструктивных операций по показаниям [28].

Рекомендуется как можно шире использовать корригирующие операции совместно с тромболитической терапией, при этом делаются акценты на гибридные технологии как наиболее безопасные и результативные [29].

Несмотря на эти улучшения, данные свидетельствуют о том, что пациенты с симптоматической ЗПА подвергаются особенно высокому риску серьезных атеротромботических сосудистых событий после процедур реваскуляризации, включая ОПЛ, ампутацию, ИМ, ишемический инсульт (ИИ) и смерть, связанную с сердечно-сосудистыми заболеваниями [30].

Тем не менее, пациенты остаются в группе риска дальнейших серьезных атеротромботических сосудистых событий после процедуры [31,32].

Несмотря на высокотехнологичный подход к проблеме и методы оперативных вмешательств периоперационная летальность у этой группы больных достигает 20%, частота ампутаций – от 15% до 50%. 30-дневная смертность, даже в случае хирургического успеха и восстановления кровотока, остается высокой и составляет 10–15% [8,26].

По данным Arbanasi, E.M.; Muresan [33] вмешательства включали хирургическую тромбэктомию (48%), экстренное шунтирование (18%) и эндоваскулярную реваскуляризацию (34%). Большинство пациентов имели классификацию Резерфорда IIa (54%) или IIb (39%). Этиология ОИНК включала эмболию (27%), тромбоз in situ (28%), тромбированные шунты (32%) и тромбированные стенты (13%). Общая 5-летняя смертность составила 54% (стратификация по лечению, 65% при тромбэктомии, 63% при шунтировании и 36% при эндоваскулярном лечении,  $P < 0,001$ ); 5-летняя ампутация составила 28% (стратификация по лечению, 18% для тромбэктомии, 27% для шунтирования и 17% для эндоваскулярного вмешательства,  $P = 0,042$ ). Обнадеживают исследования отношения нейтрофилов к лимфоцитам и отношения тромбоцитов к лимфоцитам дооперационных биомаркеров воспаления. Повышенные предоперационные значения этих факторов могут быть индикаторами неблагоприятного исхода и необходимости первичной ампутации [33].

Выбор метода лечения у больных с острой ишемией конечностей затруднен. Строгих критериев, определяющих риск развития реперфузионного синдрома после реваскуляризации, не существует [34].

Поиск новых патогенетических механизмов тромбоза артерий нижних конечностей и диагностика .

Клинический спектр ЗПА широко варьирует: может протекать бессимптомно.

Большинство бессимптомных пациентов по данным с ЗПА выявляются с помощью скрининга лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). В рекомендациях TASC-II ЛПИ также указывается как простой и надежный способ оценки тяжести ЗПА. [35,36]. Диагностическая эффективность ЛПИ для выявления ЗПА при >50%. [6]

По данным авторов Felicity B. Smith, J. Michael Connor [37] генетическая изменчивость фибриногена плазмы и локуса рецептора тромбоцитов GP IIIa была независимо связана с повышенным риском ишемической болезни сердца, в связи с чем было проведено исследование о взаимосвязи с заболеванием периферических артерий и ишемической болезни сердца, связанный с полиморфизмом генов фибриногена T/G +1689 и тромбоцитарного гликопротеина P1A, а также с влиянием курения сигарет и фибриногена. По результатам исследования: логистический регрессионный анализ не выявил значимой связи между генотипом фибриногена ишемической болезни сердца и заболеванием периферических артерий.

По данным авторов Vazquez F, Rodger M [38] было проведено исследование на выявление связи протромбина G20210A и заболевания периферических артерий нижних конечностей . Протромбин G20210A был обнаружен у 70 из 1524 пациентов с ЗПА нижних конечностей и у 44 из 1553 пациентов из контрольной группы (случайные эффекты ОШ 1,68, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,8–3,2). У пациентов с критической ишемией конечностей (КИК) распространенность протромбина G20210A составляла 23 из 302 по сравнению с 31 из 1253 в контрольной группе (ОШ 3,2, 95% ДИ 1,6–6,1). Несмотря на отсутствие значимой связи между ЗПА нижних конечностей и протромбином G20210A, мета-анализ предполагает, что распространенность протромбина G20210A значительно выше у пациентов с окклюзионным атеросклеротическим заболеванием нижних конечностей.

В последнее время все больше данных подтверждает роль бактериального воспаления в неблагоприятных

исходах сердечно-сосудистых заболеваний. В исследованиях Damir Vakhitov, Sari Tuomisto [39] ДНК видов бактерий, обнаруженных в аспиратах тромбов коронарных артерий и разорвавшихся церебральных аневризмах, были в основном эндодонтического и пародонтального происхождения, где ДНК группы *Streptococcus mitis* была наиболее распространенной (80%). Предыдущие артериальные вмешательства были в значительной степени связаны с появлением ДНК группы *S mitis* ( $P = 0,049$ , точный критерий Фишера). Это первое исследование, в котором сообщается о наличии бактериальной ДНК, преимущественно из группы *Smitis* , в аспирате тромбов у хирургических больных с тромбозом артерий и глубоких вен нижних конечностей, что позволяет предположить их возможную роль в патогенезе тромботических событий.

По данным V.A. Zelinskiy, O.V. Isaulov, M.V. Melnikov [40] при проведении исследования влияния кальциноза брюшной аорты (КБА) на острую артериальную недостаточность , получили статистически значимые различия в преимущественной анатомической локализации артериального тромбоза между 2 исследуемыми группами. Преимущественной локализацией тромбоза у пациентов с КБА явился аортоподвздошный сегмент (56,5% vs. 38,5% – у пациентов без КБА,  $p < 0,05$ ) , а у пациентов без КБА чаще локализовался артериальный тромбоз в бедренно-подколенном сегменте (41,6% vs. 30,4%,  $p < 0,05$ ).

### Заключение

В заключение следует отметить, что ОИНК нижних конечностей остается нерешенной проблемой современной сосудистой хирургии. Несмотря на накопленный большой опыт лечения данной патологии, высоким остается показатель ампутации нижних конечностей, несмотря на проведенную реваскуляризации, а так же высокие показатели 5 летней смертности .

Требуют дальнейшего изучения некоторые вопросы патогенеза, диагностики, тактики лечения и прогнозирования тромботических событий на фоне атеросклероза .

Более того, сложности лечения этой категории больных заключаются в том, что зачастую они требуют выполнения в короткие сроки полноценных реконструктивно-пластических вмешательств на артериях нижних конечностей вследствие прогрессирующего течения ишемии и неэффективности консервативной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FG, Hamburg NM, Kinlay S, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2017; 135:e726–e779. doi: 10.1161/CIR.0000000000000471 Link Google Scholar
- 2 Fowkes, F Gerald R. Rudan, Diana Rudan, Igor Aboyans, Victor Denenberg, Julie O McDermott, Mary M. Norman, Paul E Sampson, Uchechukwe KAWilliams, Linda J Mensah, George A Criqui, Michael H. Comparison of  
3 global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in  
4 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Volume 382, ISSUE 9901,  
5 P1329-1340, oktober 19, 2013/Crossref DOI link: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0)
- 6 Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015; 116:1509–1526. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303849 Link Google Scholar
- 7 Hess CN, Norgren L, Ansel GM, Capell WH, Fletcher JP, Fowkes FGR, Gottsäter A, Hitos K, Jaff MR, Nordanstig J, Hiatt WR. A Structured Review of Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease With a Focus on Revascularization: A TASC (InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease) Initiative. *Circulation*. 2017 Jun 20;135(25):2534-2555. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024469. Erratum in: *Circulation*. 2017 Nov 7;136(19):e347. PMID: 28630267.
- 8 Desai, Urvi Kharat, AkshayHess, Connie N.Milentjevic, DejanLaliberté, François , PeterBenson, JohnLefebvre, PatrickHiatt, William R.Bonaca, Marc P. Incidence of Major Atherothrombotic Vascular Events among Patients with Peripheral Artery Disease after Revascularization. *Annals of Vascular Surgery*. Volume 17, pp.201-226, August 2021  
9 doi.org/10.1016/j.avsg.2021.02.025
- 10 Michael H. Criqui, MD Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions A Scientific Statement From the American Heart Association *Circulation*. 2021;144:e171–e191. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001005
- 11 Teodoro C, Bertanha M, Girard FPCM, Sobreira ML, Yoshida RA, Moura R, Jaldin RG, Yoshida WB. Results of treatment of acute occlusions of limb arteries at a university hospital - retrospective study. *J Vasc Bras*. 2020 Nov 16;19:e20200031. doi: 10.1590/1677-5449.200031. PMID: 34211514; PMCID: PMC8218016.
- 12 L.A. Bokeria, A.V. Pokrovsky and others. National guidelines for the study of patients with identification of arteries at risk of extremities, Moscow, 2013. P. 10-36
- 13 Bokaryov I.N., Popova L.V. Modern problems of arteries and veins thromboses. *Journal of Practical Medicine* 6 (82) September 2014 P.13-17
- 14 Gadееv A.K., Bredikhin R.A. Treatment of patients with acute lower limb ischemia: selective thrombolysis or open surgery? // *Angiology and vascular surgery*. 2015. V. 21. No. 4. S. 37-41.
- 15 Myrcha, P.; Kozak, M.; Myrcha, J.; Ząbek, M.; Rocha-Neves, J.; Glowinski, J.; Hendiger, W.; Woźniak, W.; Taranta, I. Clinical Characteristics and Predictors of Long-Term Prognosis of Acute Peripheral Arterial Ischemia Patients Treated Surgically. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2023, 20, 3877. <https://doi.org/10.3390/ijerph20053877>
- 16 Di Minno G, Spadarella G, Cafaro G, Petitto M, Lupoli R, Di Minno A, de Gaetano G, Tremoli E. Systematic reviews and meta-analyses for more profitable strategies in peripheral artery disease. *Ann Med*. 2014 Nov;46(7):475-89. doi: 10.3109/07853890.2014.932618. Epub 2014 Jul 21. PMID: 25045928; PMCID: PMC4245179.
- 17 Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu Y, Fowkes FGR, Fowkes FJL, Rudan I. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e721–e729. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30117-0 Crossref. PubMed.
- 18 Lambert MA, Belch JJ. Medical management of critical limb ischaemia: where do we stand today? *J Intern Med*. 2013;274:295–307. [Google Scholar]
- 19 Davies MG. Critical limb ischemia: epidemiology. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2012;8:10–14. [Google Scholar]
- 20 Howard D.P. Banerjee A. Fairhead J.F. Hands L. Silver L.E. Rothwell P.M. Oxford Vascular Study. Population-based study of incidence, risk factors, outcome, and prognosis of ischemic peripheral arterial events: implications for prevention. *Circulation*. 2015; 132: 1805-1815 Scopus (92). PubMed. Crossref. Google Scholar
- 21 Kuznetsov M.R., Yasnopolskaya N.V., Vinokurov I.A., Sysoev V.M. Mikhailichenko V.Yu., Samarin S.A. Possibilities of simultaneous surgical interventions in acute ischemia of the lower extremities. *Journal: Modern problems of science and education*. – 2020. – No. 6 DOI:10.17513/spno.30372
- 22 Stöger JL, Gijbels MJ, van der Velden S, Manca M, van der Loos CM, Biessen EA, Daemen MJ, Lutgens E, de Winther MP. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012 Dec;225(2):461-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.013. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23078881
- 23 Assotsiatsiya serdechno-sosudistykh khirurgov Rossii. Rossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov. Natsional'nye Rekomendatsii po Vedeniyu Vzroslykh Patsientov s Anevrizmami Bryushnoi Aorty i Arterii Nizhnikh Konechnostei. Moscow. 2011;140. (In Russ.).
- 24 Van D, Boesmans E, Defragné J. Acute limb ischemia. *Rev Med Liege*. 2018;73(5-6):304-311
- 25 Santistevan J. Acute Limb Ischemia. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(4):889-909. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.07.006>
- 26 Moreno P. Pathohosiology of atherothrombosis. In *atherothrombosis: The global approach for a Global Disease*. Highlights monograph from an international expect meeting on atherothrombosis. — 1998 January 26-27, Phenix. — P. 1-4
- 27 de Athayde Soares R, Matielo MF, Brochado Neto FC, Cury MVM, Duque de Almeida R, de Jesus Martins M, Pereira de Carvalho BV, Sacilotto R. Analysis of the results of endovascular and open surgical treatment of acute limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2019 Mar;69(3):843-849. doi: 10.1016/j.jvs.2018.07.056. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30679009.
- 28 Byrne R.M. Taha A.G. Avgerinos E. Marone L.K. Makaroun M.S. Chaer R.A. Contemporary outcomes of endovascular interventions for acute limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2014; 59: 988-995
- 29 Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Yanez ND, et al. Effectiveness of a medical vs. revascularization intervention for intermittent leg claudication based on patient-reported outcomes. *JAMA Surg*. 2016; 151e162024 Scopus (16). PubMed. Crossref. Google Scholar.
- 30 Gadееv A.K., Bredikhin R.A. Treatment of patients with acute lower limb ischemia: selective thrombolysis or open surgery? // *Angiology and vascular surgery*. 2015. V. 21. No. 4. S. 37-41.
- 31 Shamoyan G.M., Strelkova A.A. Treatment of patients with acute ischemia of the lower extremities: selective thrombolysis or open surgical interventions // *Topical issues of medicine in modern conditions: a collection of scientific papers based on the results of the III international scientific and practical conference*. 2017. S. 121-123.
- 32 Maksimov A.V., Gaisina E.A., Nuretdinov R.M. Regional thrombolysis in acute ischemia of the lower extremities // *Practical Medicine*. 2018. No. 7-2. pp. 55-58.
- 33 Kerimov Kh.R., Gerasin A.Yu., Kazakov Yu.I., Kazakov A.Yu. Improving the results of surgical treatment of patients with acute arterial occlusion of the lower extremities and long periods of limb ischemia // *Tverskoy Medical Journal*. 2018. No. 6. S. 69-70
- 34 Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA et al. Acute limb ischemia and outcomes with vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from the trial to assess the effects of vorapaxar in preventing heart attack and stroke in patients with atherosclerosis-thrombolysis in myocardial infarction 50 (TRA2°P-TIMI 50). *Circulation*. 2016; 133: 997-1005 Scopus (138). PubMed. Crossref. Google. Scholar
- 35 Jones WS, Baumgartner I, Hiatt WR et al. Ticagrelor compared with clopidogrel in patients with prior lower extremity revascularization for peripheral artery disease. *Circulation*. 2017; 135: 241-250 Scopus (91). PubMed. Crossref. Google Scholar
- 36 Howard D.P. Banerjee A. Fairhead J.F. Hands L. Silver L.E. Rothwell P.M. Oxford Vascular Study. Population-based study of incidence, risk factors, outcome, and prognosis of ischemic peripheral arterial events: implications for prevention. *Circulation*. 2015; 132: 1805-1815 Scopus (92). PubMed. Crossref. Google Scholar

- 37 Arbanasi, E.M.; Muresan, A.V.; Cosarca, C.M.; Kaller, R.; Bud, T.I.; Hosu, I.; Voidazan, S.T.; Arbanasi, E.M.; Russu, E. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Impact on Predicting Outcomes in Patients with Acute Limb Ischemia. *Life* 2022, 12, 822. [Google Scholar] [CrossRef]
- 38 Myrcha, P.; Kozak, M.; Myrcha, J.; Ząbek, M.; Rocha-Neves, J.; Glowinski, J.; Hendiger, W.; Woźniak, W.; Taranta, I. Clinical Characteristics and Predictors of Long-Term Prognosis of Acute Peripheral Arterial Ischemia Patients Treated Surgically. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2023, 20, 3877. <https://doi.org/10.3390/ijerph20053877>
- 39 Di Minno G, Spadarella G, Cafaro G, Petitto M, Lupoli R, Di Minno A, de Gaetano G, Tremoli E. Systematic reviews and meta-analyses for more profitable strategies in peripheral artery disease. *Ann Med*. 2014 Nov;46(7):475-89. doi: 10.3109/07853890.2014.932618. Epub 2014 Jul 21. PMID: 25045928; PMCID: PMC4245179.
- 40 Violi F, Davy G, Hiatt W., Lip G.Yu., Corazza G.R., Perticoni F. et al. The prevalence of peripheral artery disease by abnormal ankle-brachial index in atrial fibrillation: implications for risk and therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62:2255–6.
- 41 Felicity B. Smith, J.Michael Connor : Relationship of the platelet glycoprotein P1A and fibrinogen T/G+1689 polymorphisms with peripheral arterial disease and ischaemic heart disease; *Thrombosis research VOLUME* 112, ISSUE 4, P209-216, 2003 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2003.11.010>
- 42 Vazquez F, Rodger M, Carrier M, Le Gal G, Reny JL, Sofi F, Mueller T, Nagpal S, Jetty P, Gandara E. Prothrombin G20210A mutation and lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 Aug;50(2):232-40. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.04.033. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26092622.
- 43 Damir Vakhitov, Sari Tuomisto, Mika Martiskainen. Bacterial signatures in thrombus aspirates of patients with lower limb arterial and venous thrombosis, *Journal of Vascular Surgery*, Volume 67, Issue 6, 2018, Pages 1902-1907, ISSN07415214, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.05.090>.
- 44 V.A. Zelinskiy, O.V. Isaulov, M.V. Melnikov, Thrombosis of the arteries of the pelvis and lower extremities with calcification of the abdominal aorta: features of the clinical course and tactics of treatment. *Kuban Scientific Medical Bulletin* No. 4 (139) 2013

#### REFERENCES

- 1 Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FG, Hamburg NM, Kinlay S, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2017; 135:e726–e779. doi: 10.1161/CIR.0000000000000471 Link Google Scholar
- 2 Fowkes, F Gerald R. Rudan, Diana Rudan, Igor Aboyans, Victor Denenberg, Julie O McDermott, Mary M. Norman, Paul E Sampson, Uchekukwe KAWilliams, Linda J Mensah, George A Criqui, Michael H. Comparison of  
3 global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in  
4 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Volume* 382, *ISSUE* 9901,  
5 P1329-1340, oktober 19, 2013/Crossref DOI link: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0)
- 6 Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015; 116:1509–1526. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303849 Link Google Scholar
- 7 Hess CN, Norgren L, Ansel GM, Capell WH, Fletcher JP, Fowkes FGR, Gottsäter A, Hitos K, Jaff MR, Nordanstig J, Hiatt WR. A Structured Review of Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease With a Focus on Revascularization: A TASC (InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease) Initiative. *Circulation*. 2017 Jun 20;135(25):2534-2555. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024469. Erratum in: *Circulation*. 2017 Nov 7;136(19):e347. PMID: 28630267.
- 8 Desai, Urvi Kharat, AkshayHess, Connie N.Milentijevic, DejanLaliberté, François , PeterBenson, JohnLefebvre, PatrickHiatt, William R.Bonaca, Marc P. Incidence of Major Atherothrombotic Vascular Events among Patients with Peripheral Artery Disease after Revascularization. *Annals of Vascular Surgery*. Volume 17, pp.201-226, August 2021  
9 doi.org/10.1016/j.avsg.2021.02.025
- 10 Michael H. Criqui, MD Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions A Scientific Statement From the American Heart Association *Circulation*. 2021;144:e171–e191. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001005
- 11 Teodoro C, Bertanha M, Girard FPCM, Sobreira ML, Yoshida RA, Moura R, Jaldin RG, Yoshida WB. Results of treatment of acute occlusions of limb arteries at a university hospital - retrospective study. *J Vasc Bras*. 2020 Nov 16;19:e20200031. doi: 10.1590/1677-5449.200031. PMID: 34211514; PMCID: PMC8218016.
- 12 L.A. Bokeria, A.V. Pokrovsky and others. National guidelines for the study of patients with identification of arteries at risk of extremities, Moscow, 2013. P. 10-36
- 13 Bokaryov I.N., Popova L.V. Modern problems of arteries and veins thromboses. *Journal of Practical Medicine* 6 (82) September 2014 P.13-17
- 14 Gadeev A.K., Bredikhin R.A. Treatment of patients with acute lower limb ischemia: selective thrombolysis or open surgery? // *Angiology and vascular surgery*. 2015. V. 21. No. 4. S. 37-41.
- 15 Myrcha, P.; Kozak, M.; Myrcha, J.; Ząbek, M.; Rocha-Neves, J.; Glowinski, J.; Hendiger, W.; Woźniak, W.; Taranta, I. Clinical Characteristics and Predictors of Long-Term Prognosis of Acute Peripheral Arterial Ischemia Patients Treated Surgically. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2023, 20, 3877. <https://doi.org/10.3390/ijerph20053877>
- 16 Di Minno G, Spadarella G, Cafaro G, Petitto M, Lupoli R, Di Minno A, de Gaetano G, Tremoli E. Systematic reviews and meta-analyses for more profitable strategies in peripheral artery disease. *Ann Med*. 2014 Nov;46(7):475-89. doi: 10.3109/07853890.2014.932618. Epub 2014 Jul 21. PMID: 25045928; PMCID: PMC4245179.
- 17 Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu Y, Fowkes FGR, Fowkes FJI, Rudan I. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e721–e729. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30117-0 Crossref. PubMed.
- 18 Lambert MA, Belch JJ. Medical management of critical limb ischaemia: where do we stand today? *J Intern Med*. 2013;274:295–307. [Google Scholar]
- 19 Davies MG. Critical limb ischemia: epidemiology. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2012;8:10–14. [Google Scholar]
- 20 Howard D.P., Banerjee A., Fairhead J.F., Hands L., Silver L.E., Rothwell P.M. Oxford Vascular Study. Population-based study of incidence, risk factors, outcome, and prognosis of ischemic peripheral arterial events: implications for prevention. *Circulation*. 2015; 132: 1805-1815 Scopus (92). PubMed. Crossref. Google Scholar
- 21 Kuznetsov M.R., Yasnopolskaya N.V., Vinokurov I.A., Sysoev V.M. Mikhailichenko V.Yu., Samarin S.A. Possibilities of simultaneous surgical interventions in acute ischemia of the lower extremities. *Journal: Modern problems of science and education*. – 2020. – No. 6 DOI:10.17513/spno.30372
- 22 Stöger JL, Gijbels MJ, van der Velden S, Manca M, van der Loos CM, Biessen EA, Daemen MJ, Lutgens E, de Winther MP. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012 Dec;225(2):461-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.013. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23078881
- 23 Assotsiatsiya serdechno-sosudistykh khirurgov Rossii. Rossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov. *Natsional'nye Rekomendatsii po Vedeniyu Vzroslykh Patsientov s Anevrizmami Bryushnoi Aorty i Arterii Nizhnikh Konechnostei*. Moscow. 2011;140. (In Russ.).
- 24 Van D, Boesmans E, Defragnie J. Acute limb ischemia. *Rev Med Liege*. 2018;73(5-6):304-311
- 25 Santistevan J. Acute Limb Ischemia. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(4):889-909. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.07.006>
- 26 Moreno P. Pathohisology of atherothrombosis. In *atherothrombosis: The global approach for a Global Disease*. Highlights monograph from an international expect meeting on atherothrombosis. — 1998 January 26-27, Phenix. — P. 1-4
- 27 de Athayde Soares R, Matielo MF, Brochado Neto FC, Cury MVM, Duque de Almeida R, de Jesus Martins M, Pereira de Carvalho BV, Sacilotto R. Analysis of the results of endovascular and open surgical treatment of acute limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2019 Mar;69(3):843-849. doi: 10.1016/j.jvs.2018.07.056. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30679009.

- 28 Byrne R.M., Taha A.G., Avgerinos E., Marone L.K., Makaroun M.S., Chaer R.A. Contemporary outcomes of endovascular interventions for acute limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2014; 59: 988-995
- 29 Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Yanez ND, et al. Effectiveness of a medical vs. revascularization intervention for intermittent leg claudication based on patient-reported outcomes. *JAMA Surg.* 2016; 151e162024 Scopus (16), PubMed, Crossref, Google Scholar.
- 30 Gadeev A.K., Bredikhin R.A. Treatment of patients with acute lower limb ischemia: selective thrombolysis or open surgery? // *Angiology and vascular surgery.* 2015. V. 21. No. 4. S. 37-41.
- 31 Shamoyan G.M., Strelkova A.A. Treatment of patients with acute ischemia of the lower extremities: selective thrombolysis or open surgical interventions // *Topical issues of medicine in modern conditions: a collection of scientific papers based on the results of the III international scientific and practical conference.* 2017. S. 121-123.
- 32 Maksimov A.V., Gaisina E.A., Nuretdinov R.M. Regional thrombolysis in acute ischemia of the lower extremities // *Practical Medicine.* 2018. No. 7-2. pp. 55-58.
- 33 Kerimov Kh.R., Gerasin A.Yu., Kazakov Yu.I., Kazakov A.Yu. Improving the results of surgical treatment of patients with acute arterial occlusion of the lower extremities and long periods of limb ischemia // *Tverskoy Medical Journal.* 2018. No. 6. S. 69-70
- 34 Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA et al. Acute limb ischemia and outcomes with vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from the trial to assess the effects of vorapaxar in preventing heart attack and stroke in patients with atherosclerosis-thrombolysis in myocardial infarction 50 (TRA2°P-TIMI 50). *Circulation.* 2016; 133: 997-1005 Scopus (138), PubMed, Crossref, Google Scholar
- 35 Jones WS, Baumgartner I, Hiatt WR et al. Ticagrelor compared with clopidogrel in patients with prior lower extremity revascularization for peripheral artery disease. *Circulation.* 2017; 135: 241-250 Scopus (91), PubMed, Crossref, Google Scholar
- 36 Howard D.P., Banerjee A., Fairhead J.F., Hands L., Silver L.E., Rothwell P.M. Oxford Vascular Study. Population-based study of incidence, risk factors, outcome, and prognosis of ischemic peripheral arterial events: implications for prevention. *Circulation.* 2015; 132: 1805-1815 Scopus (92), PubMed, Crossref, Google Scholar
- 37 Arbanasi, E.M.; Muresan, A.V.; Cosarca, C.M.; Kaller, R.; Bud, T.I.; Hosu, I.; Voidazan, S.T.; Arbanasi, E.M.; Russu, E. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Impact on Predicting Outcomes in Patients with Acute Limb Ischemia. *Life* 2022, 12, 822. [Google Scholar] [CrossRef]
- 38 Myrcha, P.; Kozak, M.; Myrcha, J.; Ząbek, M.; Rocha-Neves, J.; Glowinski, J.; Hendiger, W.; Woźniak, W.; Taranta, I. Clinical Characteristics and Predictors of Long-Term Prognosis of Acute Peripheral Arterial Ischemia Patients Treated Surgically. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2023, 20, 3877. <https://doi.org/10.3390/ijerph20053877>
- 39 Di Minno G, Spadarella G, Cafaro G, Petitto M, Lupoli R, Di Minno A, de Gaetano G, Tremoli E. Systematic reviews and meta-analyses for more profitable strategies in peripheral artery disease. *Ann Med.* 2014 Nov;46(7):475-89. doi: 10.3109/07853890.2014.932618. Epub 2014 Jul 21. PMID: 25045928; PMCID: PMC4245179.
- 40 Violi F., Davy G., Hiatt W., Lip G.Yu., Corazza G.R., Perticoni F. et al. The prevalence of peripheral artery disease by abnormal ankle-brachial index in atrial fibrillation: implications for risk and therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62:2255-6.
- 41 Felicity B. Smith, J. Michael Connor : Relationship of the platelet glycoprotein PIA and fibrinogen T/G+1689 polymorphisms with peripheral arterial disease and ischaemic heart disease; *Thrombosis research VOLUME 112, ISSUE 4, P209-216, 2003 DOI:https://doi.org/10.1016/j.thromres.2003.11.010*
- 42 Vazquez F, Rodger M, Carrier M, Le Gal G, Reny JL, Sofi F, Mueller T, Nagpal S, Jetty P, Gandara E. Prothrombin G20210A mutation and lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015 Aug;50(2):232-40. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.04.033. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26092622.
- 43 Damir Vakhitov, Sari Tuomisto, Mika Martiskainen. Bacterial signatures in thrombus aspirates of patients with lower limb arterial and venous thrombosis, *Journal of Vascular Surgery, Volume 67, Issue 6, 2018, Pages 1902-1907, ISSN 07415214, https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.05.090.*
- 44 V.A. Zelinskiy, O.V. Isaulov, M.V. Melnikov, Thrombosis of the arteries of the pelvis and lower extremities with calcification of the abdominal aorta: features of the clinical course and tactics of treatment. *Kuban Scientific Medical Bulletin No. 4 (139) 2013*

*Сведения об авторах*

**Тургунов Ермек Мейрамович**, Доктор медицинских наук, Профессор, Проректор по научной и клинической работе, НАО Медицинский университет Караганды, Казахстан, +77016119655, [Turgunov@qmu.kz](mailto:Turgunov@qmu.kz)  
 Вручинский Евгений Евгеньевич\*, ORCID: 0000-0002-2065-0954, Магистр Медицины, студент 2 года обучения PhD 8D10100 «Медицина», НАО Медицинский университет Караганды, Казахстан, +77052512161, [vruchinskiy85@mail.ru](mailto:vruchinskiy85@mail.ru)

*Авторлар туралы мәліметтер*

**Тургунов Ермек Мейрамұлы**, медицина ғылымдарының докторы, профессор, НАО Қарағанды медицина университетінің ғылыми және клиникалық жұмыс жөніндегі проректоры, Қазақстан, +77016119655, [Turgunov@qmu.kz](mailto:Turgunov@qmu.kz)  
 Евгений Евгеньевич Вручинский\*, ORCID: 0000-0002-2065-0954, медицина магистрі, 8D10100 «Медицина» мамандығының 2 курс PhD докторанты, Қарағанды медицина университеті, Қазақстан, +77052512161, [vruchinskiy85@mail.ru](mailto:vruchinskiy85@mail.ru).

*Information about authors*

**Turgunov Ermek Meiramovich**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Scientific and Clinical Work, NAO Medical University of Karaganda, Kazakhstan, +77016119655, [Turgunov@qmu.kz](mailto:Turgunov@qmu.kz)  
**Evgeniy Evgenievich Vruchinsky\***, ORCID: 0000-0002-2065-0954, Master of Medicine, 2nd year PhD student 8D10100 "Medicine", Karaganda Medical University, Kazakhstan, +77052512161, [vruchinskiy85@mail.ru](mailto:vruchinskiy85@mail.ru)

**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.

Получена: 25/05/2023/ Принята: 18/10/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 61: 616-01/09-002- 616.61-002.1

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.33.55.013

Д.М. ДЕМЕУБАЕВА<sup>1</sup>, Г.Ж. КАПАНОВА<sup>2</sup>, А.М. ГРЖИБОВСКИЙ<sup>3</sup>, С.А. ДИКАНБАЕВА<sup>4</sup>,  
Г.Т. ТАШЕНОВА<sup>5</sup>, Н.Е. ЖАППАРГАЛЫ<sup>6</sup>, З.А. ДАТХАЕВА<sup>7</sup>

<sup>1-2</sup>Казахский Национальный университет им.Аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

<sup>3</sup>Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

<sup>4</sup>Казахстанско-Российский медицинский университет, г. Алматы, Казахстан

<sup>5-6-7</sup>Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова, Казахстан, г. Алматы

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД И НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

**Резюме:** Хроническая болезнь почек - это термин объединяющий всех пациентов с сохраняющимися 3 и более месяцев признаками повреждения почек с или без нарушения их функций.

Доказано, что нефропротективная терапия позволяет снизить риск развития терминальной стадии ХБП до 50%. Несмотря на то, что разработаны и утверждены Протоколы диагностики и лечения ХБП, до настоящего времени выявление ранних стадий ХБП страдает. Как правило дети поступают в отделения нефрологии в 4-5 стадии ХБП. В связи с этим, в настоящее время, особое значение в профилактике прогрессирования ХБП имеет ее ранняя диагностика.

Статистические данные указывают на относительно низкие показатели смертности от ХБП. Это вполне закономерно, если учесть темпы развития и совершенствования методов нефропротекции и заместительной почечной терапии. Основной причиной смертности пациентов с ХБП является поражение сердечно-сосудистой системы. Доказано, что развитие ренального синдрома является фактором прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. С другой стороны, исход ХБП находится в прямой зависимости от тяжести в степени прогрессирования кардиального синдрома. Этому способствует гиперхолестеринемия, гиперурикемия, нарушение фосфорно-кальциевого обмена и анемия, протеинурия и другие факторы, объединяющие понятие нарушение метаболического обмена. Основная цель этого оценочного обзора - идентификация и качественный синтез статей по нефропротективной терапии для предотвращения прогрессирования хронической болезни почек.

**Материалы и методы.** Исследование представляет собой оценочный обзор, доступных литературных данных. Поиск литературы проводился в базах PubMed, Scopus, Web of Science, Springer. Поиск запросы и комбинации терминов проводились в PubMed, Scopus, Web of Science и Springer. Дублирующие публикации были проверены и удалены. Первоначально было идентифицировано 315 статьи. После удаления дубликатов в результате поиска в электронных базах данных и просмотра ссылок на статьи, а также применение критериев включения / исключения и тщательное изучение рефератов привело к 15 статьям подходящих для качественного синтеза.

### Результаты и обсуждение

Были представлены препараты, обладающие нефропротективным, антипротеинурическим, гипотензивным эффектами, их влияние на предотвращение дальнейшего снижения скорости клубочковой фильтрации. Проблема отсутствия эффективной терапии с минимизацией побочных эффектов в детской нефрологии, требует изучения возможностей применения новых медикаментозных средств, нацеленных на нефропротекцию.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия или заболевания почек и нефропротекция, взрослые и дети и скорость клубочковой фильтрации, прогрессирование.

Д.М. Демеубаева<sup>1</sup>, Г.Ж. Қапанова<sup>2</sup>, А.М. Гржибовский<sup>3</sup>,  
С.А. Диқанбаева<sup>4</sup>, Н.Е. Жаппаргалы<sup>5</sup>

<sup>1-2</sup> Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті,  
Қазақстан, Алматы.

<sup>3</sup> М.К. Аммосова атындағы Солтүстік-Шығыс федералдық  
университеті, Ресей, Якутск

<sup>4</sup> Қазақстан-Ресей медицина университеті, Қазақстан, Алматы

<sup>5</sup> С.Д.Асфендиярова атындағы Қазақ ұлттық медицина  
университеті С.Д.Асфендиярова, Қазақстан, Алматы

## БҮЙРЕКТІҢ СОЗЫЛЫҚ АУРУЫНА НЕФРОПРОТЕКТИВТІ ТЕРАПИЯНЫҢ ҚАЗІРГІ КӨЗҚАРАСЫ ЖӘНЕ ЖАҢА ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ

**Түйін:** Созылмалы бүйрек ауруы – бүйрек функциясының бұзылуы бар немесе онсыз бүйрек зақымдануының 3 немесе одан да көп айлық белгілері бар барлық пациенттерді сипаттау үшін қолданылатын термин.

Нефропротекторлық терапия соңғы сатыдағы ҚҚСД даму қаупін 50%-ға дейін төмендететіні дәлелденген. ҚҚСД диагностикасы мен емдеу хаттамалары әзірленіп, бекітілгеніне қарамастан, ҚҚСЖ ерте кезеңдерін анықтау әлі де зардап шегуде. Әдетте, балалар нефрология бөлімшелеріне ҚҚСД 4-5 сатысында түседі. Осыған байланысты қазіргі уақытта оның ерте диагностикасы ҚҚСЖ асқынуының алдын алуда ерекше маңызға ие.

Статистика ҚБЖ-дан болатын өлім-жітімнің салыстырмалы түрде төмендігін көрсетеді. Бұл нефропротекторлық және бүйрек алмастыру терапиясының әдістерін дамыту және жетілдіру қарқынын ескере отырып, әбден табиғи. ҚҚСД бар науқастардың өлімінің негізгі себебі – жүрек-қан тамыр жүйесінің зақымдануы. Бүйрек синдромының дамуы жүрек-қан тамырлары ауруларының асқынуының факторы екендігі дәлелденді. Екінші жағынан, ҚҚСЖ нәтижесі жүрек синдромының өршу дәрежесінің ауырлығына тікелей байланысты. Бұған гиперхолестеринемия, гиперурикемия, фосфор-кальций алмасуының бұзылуы және анемия, протеинурия және метаболикалық метаболикалық бұзылыс тұжырымдамасын біріктіретін басқа да факторлар ықпал етеді.

Бұл бағалау шолуының негізгі мақсаты созылмалы бүйрек ауруларының асқынуын болдырмау үшін емдеудегі соңғы жаңалықтарды анықтау және пациенттерді басқару үшін қажет білім кемшіліктерін анықтау үшін бүйректі қорғау терапиясы туралы мақалаларды анықтау және сапалы синтездеу болып табылады. созылмалы бүйрек ауруымен.

### Материалдар мен тәсілдер

Зерттеу бағалаушы шолу болып табылады, әдебиеттер PubMed, Scopus, Web of Science, Springer дерекқорларында іздестірілді. Іздеу сұраулары мен терминдердің тіркесімі PubMed, Scopus, Web of Science және Springer-те жүргізілді. Қайталанатын хабарламалар тексерілді және жойылды. Бастапқыда 315 бап анықталды. Электрондық дерекқорларды іздеу және мақалалардың дәйексөздерін қарау, қосу/шығару критерийлерін қолдану және тезистерді зерделеу арқылы көшірмелерді алып тастағаннан кейін 15 мақала сапалы синтезге жарамды болды.

### Нәтижелер мен пікірталас

Өртүрлі топтардың нефропротекторлық әсері бар препараттар, сондай-ақ олардың антипротеинуриялық әсерінің нәтижелері, қан қысымын, креатининді төмендетеді, аурудың одан әрі да-

D.M. Demeubayeva<sup>1</sup>, G.Zh Kapanova<sup>2</sup>, A.M. Grijbovski<sup>3</sup>, S.A. Dikanbaeva<sup>4</sup>, N.E. Zhappargaly<sup>5</sup>

<sup>1-2</sup> Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty

<sup>3</sup> M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Russia, Yakutsk

<sup>4</sup> Kazakhstan-Russian Medical University, Kazakhstan, Almaty

<sup>5</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan, Almaty

## MODERN VIEW AND NEW PERSPECTIVES OF NEPHROPROTECTIVE THERAPY FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE

**Resumé:** Chronic kidney disease is a term used to describe all patients with 3 or more months of evidence of kidney damage, with or without impaired renal function.

It has been proven that nephroprotective therapy can reduce the risk of developing end-stage CKD by up to 50%. Despite the fact that Protocols for the diagnosis and treatment of CKD have been developed and approved, the detection of early stages of CKD still suffers. As a rule, children enter the departments of nephrology at stages 4-5 of CKD. In this regard, at present, its early diagnosis is of particular importance in preventing the progression of CKD.

Statistics point to relatively low mortality rates from CKD. This is quite natural, given the pace of development and improvement of methods of nephroprotection and renal replacement therapy. The main cause of death in patients with CKD is damage to the cardiovascular system. It has been proven that the development of renal syndrome is a factor in the progression of cardiovascular diseases. On the other hand, the outcome of CKD is directly dependent on the severity in the degree of progression of the cardiac syndrome. This is facilitated by hypercholesterolemia, hyperuricemia, impaired phosphorus-calcium metabolism and anemia, proteinuria and other factors that combine the concept of metabolic disorder.

The main purpose of this evaluation review is to identify and qualitatively synthesize articles on renal protective therapy in order to identify the latest developments in treatment to prevent the progression of chronic kidney disease and to identify knowledge gaps that need to be acquired for the management of patients with chronic kidney disease.

### Materials and methods

The study is an evaluative review, the literature was searched in the PubMed, Scopus, Web of Science, Springer databases. Search queries and term combinations were conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, and Springer. Duplicate posts have been checked and removed. Initially, 315 articles were identified. After removing duplicates by searching electronic databases and reviewing article citations, applying inclusion/exclusion criteria and scrutinizing abstracts, 15 articles were eligible for qualitative synthesis.

### Results and discussion

Drugs with a nephroprotective effect of various groups were presented, as well as the results of their antiproteinuric effect, lowering blood pressure, creatinine, preventing a further decrease in the glomerular filtration rate to further prevent the progression of the disease and prevent an unfavorable outcome in order to timely prescribe adequate nephroprotective therapy and stop the development of terminal renal disease. failure and death of the patient. The problem of

муын болдырмау және қолайсыз нәтижені болдырмау үшін шумақтық фильтрация жылдамдығының одан әрі төмендеуін болдырмайды. адекватты нефропротекторлық терапияны уақтылы тағайындау және терминалдық бүйрек жеткіліксіздігінің дамуын тоқтату үшін науқастың жеткіліксіздігі және өлімі. Ересектер мен балалар нефрологиясында жанама әсерлерді азайтумен тиімді терапияның болмауы мәселесі жаңа нефропротекторларды қолдану мүмкіндіктерін зерттеу қажеттілігін талап етеді.

**Түйінді сөздер:** созылмалы бүйрек ауруы және нефропротекторлық терапия немесе бүйрек ауруы және нефропротекция, ересектер мен балалар және шумақтық фильтрация жылдамдығы, прогрессиясы.

**Введение.** Во всем мире оценочное число людей, страдающих заболеваниями почек, превышает 850 миллионов человек, из которых 843,6 миллиона приходится на ХБП [1]. В настоящее время хроническая болезнь почек (ХБП) стала ведущей медико-социальной проблемой в системе здравоохранения в связи с очень высокой заболеваемостью и смертностью [2]. Распространенность ХБП среди населения как в Европе, так и в Азии и составляет более 10%, с тенденцией к прогрессированию [3].

Рост ХБП у взрослых в основном обусловлен увеличением распространенности заболеваний с метаболическими расстройствами такими как, гипергликемия, ожирение, гипер и дислипидемия, гиперурикемия [4]. Длительность течения более 10 лет сахарного диабета (СД), артериальной гипертензией (АГ) способствует развитию гломерулосклероза, как морфологической основы терминальной почечной недостаточности [5]. Доказано повреждающее действие на почки хронической протеинурии, потребления нестероидных противовоспалительных препаратов [6]. Среди причин развития ХБП у детей ведущее место занимают врожденные пороки развития органов мочевой системы, наследственные нефропатии [7].

Независимо от причины, хроническая болезнь почек характеризуется снижением способности органа к регенерации, повреждением микрососудов, окислительным стрессом и воспалением, что приводит к фиброзу и прогрессирующей, необратимой потере нефронов с развитием терминальной стадии почечной недостаточности и/или преждевременной смерти [8].

Терминальная стадия ХБП, требующая заместительной почечной терапии, - наиболее тяжелая, инвалидизирующая стадия поражения почек, которая существенно снижает качество жизни пациентов, их работоспособность и требует больших материальных затрат на лечение. Все это определяет социальную значимость ХБП [9].

Термин «хроническая болезнь почек» (ХБП), впервые появился в 1934 г. в патологоанатомических ис-

следованиях, посвященных уменьшению размеров клубочков [10]. До конца двадцатого века нефрологическое сообщество сосредоточивалось на единственном состоянии почечной патологии — терминальной почечной недостаточности [11]. Потеря функции почек, когда диализ был еще невозможен, обрекало пациентов на верную гибель. Большинство исследований в этот период было направлено на разработку методов заместительной почечной терапии и продлению жизни пациентов в терминальной стадии ХПН [12].

**Keywords:** chronic kidney disease and nephroprotective therapy or kidney disease and nephroprotection, adults and children and glomerular filtration rate, progression.

следованиях, посвященных уменьшению размеров клубочков [10].

До конца двадцатого века нефрологическое сообщество сосредоточивалось на единственном состоянии почечной патологии — терминальной почечной недостаточности [11]. Потеря функции почек, когда диализ был еще невозможен, обрекало пациентов на верную гибель. Большинство исследований в этот период было направлено на разработку методов заместительной почечной терапии и продлению жизни пациентов в терминальной стадии ХПН [12].

В 1960-2005 годах в практике врача нефролога применялся термин «почечная недостаточность» [13]. В начале 80-х годов В.М. Brenner с соавт. впервые предположили влияние внутривенных гемодинамических нарушений в прогрессировании поражения почек [14]. Доказано, что уменьшение количества функционирующих нефронов способствует развитию гиперфильтрации, как универсального механизма прогрессирования нефросклероза [15]. В основе развития феномена гиперфильтрации лежит увеличение сопротивляемости выносящей артериолы клубочка почек с последующим повышением скорости плазмы и среднего гидростатического давления в капиллярах клубочков [16]. Это явилось толчком для более углубленного изучения терапевтических мер, направленных на уменьшение гиперфильтрации и снижение внутри клубочковой гипертензии [17]. В экспериментах на животных было доказано, что исключение соли и ограничение белка значительно снижает скорость клубочковой фильтрации и среднее гидростатическое давление, составляющие гиперфильтрации [18].

Наряду с этим, ряд исследователей указывают на влияние внутривенных гемодинамических нарушений в развитии гломерулосклероза [19]. Это нисколько не отрицает феномен гиперфильтрации при отсутствии системной артериальной гипертензии у больных с ХБП [20]. Это факты объясняют важность профилактики и борьбы с внутривенной гипертензией, существующей даже при нормальном системном давлении [21].



Достижения в области изучения феномена гиперфильтрации послужило основанием для разработки препаратов нефропротективного действия [22]. С 80-х годов были предложены гипотензивные препараты, действие которых избирательно направлено на снижение резистентности стенки выносящей артериолы. Лидирующее место при этом заняли ингибиторы АТФФ и блокаторы рецепторов АТ (БРА) [21]. Их использование в качестве препаратов первой линии для лечения протеинурии и замедления прогрессирования заболевания почек привлекло внимание к начальным фазам заболевания почек и разработке методов лечения, направленных на замедление прогрессирования ХБП [23]. К тому же пришло понимание того, что ХБП является не столько исходом различных заболеваний, сколько предиктором развития значимых сердечно-сосудистых событий, существенно влияющих на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность[24]. Это отчасти связывают с широким внедрением доступных скрининговых методик, позволившим чаще выявлять снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)[25]. Распространенность ХБП постоянно растет, а тесная взаимосвязь исхода ХБП с тяжестью поражения сердечно-сосудистой системы подчеркивает необходимость изучения новых методов нефропротекции [26].

Цель исследования: обзор и анализ доступной литературы по нефропротективной терапии с оценкой эффективности нефропротективных методов лечения.

**Материалы и методы**

Это исследование представляет собой оценочный обзор, поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Springer. Поисковые запросы и комбинации терминов в PubMed, Scopus, Web of Science и Springer включали: «(хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия или заболевания почек и нефропротекция) и (взрослые и дети), (прогрессирование), (защита функции почек) и (скорость клубочковой фильтрации)». Дублирующие публикации были проверены и удалены.

Первоначально было идентифицировано 315 статьи (рисунок 1). После удаления дубликатов в результате поиска в электронных базах данных и просмотра ссылок на статьи осталось 80 (исключено 235) публикации. Применение критериев включения/ исключения и тщательное изучение рефератов привело к исключению 61 исследований. Из оставшихся 19 статей 4 были исключены по следующим причинам: 3 - нет полного текста, 2 - сомнительные методы определения СКФ. Остальные 15 исследований подходили для качественного синтеза.

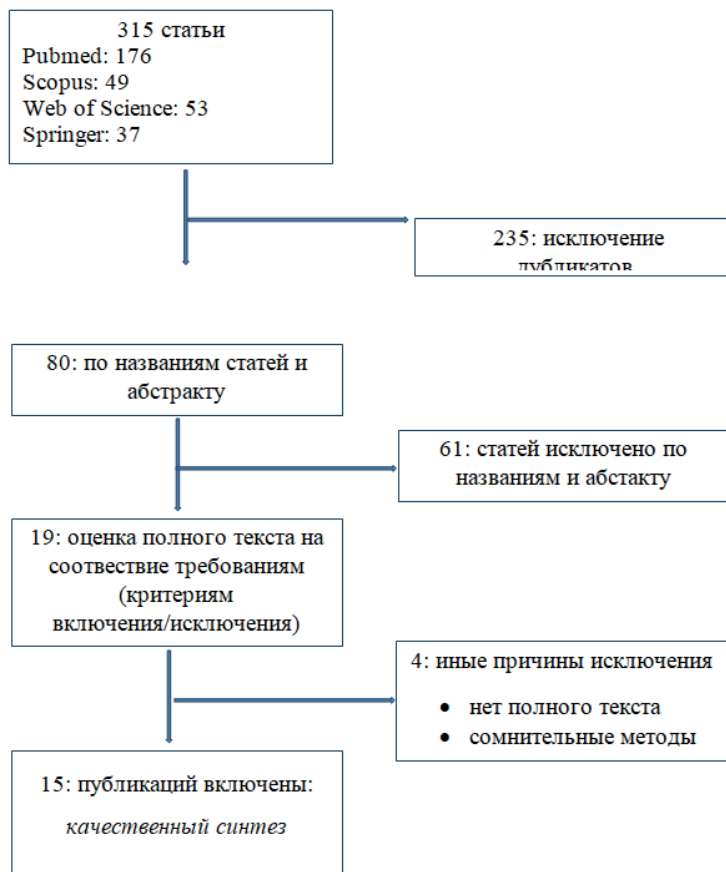


Рисунок 1 - схема процедуры отбора статей

Следующие критерии включения / исключения были использованы для последовательного, надежного и объективного определения всех возможных рецензируемых журнальных статей, за исключением тех, которые не соответствуют критериям для исследования.

**Критерии включения:**

- Полнотекстовые бесплатные материалы на английском языке;
- Больные с хронической болезнью почек на стадии I-V на фоне диабетической нефропатии, артериальной гипертензии, различных форм гломерулонефрита, тубулопатий, люпус-нефрита, тубулоинтерстициального нефрита, дети и взрослые;
- Исследования с высоким уровнем доказательности;
- Период публикации с 2017года по 2021год;
- Продолжительность исследования более трех лет;

**Критерий исключения:**

- Публикации на языке отличного от английского;
- Отсутствие полнотекстового материала;
- Формат исследования с низким уровнем доказательности;
- Исследования на животных;
- Недостаток данных по сбору / подготовке / анализу схем расчета СКФ;
- Обзорные статьи.

Была проведена оценка отдельных исследований на предмет систематических ошибок с использованием инструмента Cochrane Collaboration Risk of Bias. После оценки качества для качественного синтеза осталось 15 статей.

**Результаты и обсуждение**

Заболеваемость ХБП и ее абсолютный вклад в сердечно-сосудистые заболевания и смертность увеличиваются с возрастом; более 60% людей в возрасте ≥80 лет имеют ХБП, определяемую как расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или патологическая альбуминурия[27].

Согласно Инициативе по качеству исходов заболеваний почек, прогрессирование ХБП подразделяется на пять стадий (G1–G5) на основе расчетной СКФ (рСКФ, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Стадия 1 представляет ранние стадии хронического повреждения почек (рСКФ ≥ 90); 2 стадия, умеренное снижение (рСКФ 60–89); стадия 3, умеренное или сильное снижение (рСКФ 30–59); стадия 4 или предтерминальная стадия почечной недостаточности, резкое снижение (рСКФ 15–29); и стадия 5, почечная недостаточность (рСКФ < 15). Прогрессирование выше стадий 4–5 приводит к терминальной стадии почечной недостаточности, состоянию, несовместимому с жизнью, при котором необходимы диализ или трансплантация почки [28].

Сахарный диабет (СД) признан одним из наиболее распространенных хронических заболеваний почти во всех странах, вызывающим преждевременную смерть и инвалидность [29]. ДБП была определена как ведущая причина терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) в течение последних десятилетий

в Соединенных Штатах, Европе и Австралии и Новой Зеландии, в то время как недавние анализы показывают, что она также стала основной причиной ТХПН в некоторых странах Южной Азии и Южной Америки [30]. Терапевтические стратегии, снижающие экскрецию альбумина или белка с мочой, долгое время ассоциировались с ренопротекторными результатами, поскольку было показано, что они замедляют скорость снижения рСКФ [31].

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в том числе ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), являются краеугольным камнем лечения протеинурической ХБП, включая ДБП в течение многих лет [32]. В настоящее время основой терапии ХБП является блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и/или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА). Как ингибиторы АПФ, так и БРА способствуют замедлению прогрессирования ХБП при протеинурических заболеваниях почек[33]. В соответствии с Руководством по клинической практике по оценке и лечению хронической болезни почек (KDIGO) 2012 г., пациентам с диабетом и без диабета с умеренно или сильно повышенным уровнем альбуминурии следует назначать иАПФ или БРА [34]. В сочетании со строгим контролем гликемии и артериального давления (АД) оптимальная блокада РАС может снизить скорость снижения рСКФ при протеинурической ХБП с 10–12 до 2–3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в [35]. Крупные клинические испытания в области протеинурической диабетической ХБП показали, что этот класс антигипертензивной терапии может более эффективно задерживать начало и прогрессирование повреждения почек по сравнению с плацебо или другой терапией [36-37].

Было показано, что блокада РАС оказывает Рено протекторное действие у больных сахарным диабетом с микро альбуминурией или выраженной нефропатией, а также при не диабетической ХБП. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что блокада РАС в дозах, превышающих максимальную антигипертензивную дозу, может обеспечивать дополнительную нефропротекцию. В исследовании SMART 269 пациентов, у которых сохранялась протеинурия (>1 г/сут), семинедельный курс лечения кандесартаном в дозе 16 мг/сут, приводил к дополнительному снижению протеинурии на 33% [38].

Комбинированная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина

Установлено, что блокада РААС снижает смертность у пациентов с ХБП. Их ренопротекторный эффект продемонстрирован при диабетических и не диабетических протеинурических нефропатиях и, по-видимому, обусловлен главным образом снижением протеинурии, а также ингибированием продукции или активно-

сти ангиотензина II, за счет снижения внутри клубочкового давления и сосудорасширяющего действия на эфферентные артериолы клубочков [39].

Исследования комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и повышенным сердечно-сосудистым риском, доказывают более выраженное снижение протеинурии, чем при монотерапии. Однако, у пациентов, получавших комбинированную терапию, наблюдалась значительно более высокая частота острого повреждения почек (ОПП), гиперкалиемия и гипотензия [40].

Нефрозащитные свойства ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2)

Диабет является ведущей причиной ХБП, на которую приходится 30–50% случаев терминальной стадии почечной недостаточности (ТХПН) в западном мире [41]. Микроальбуминурия (категория альбуминурии А2) является одним из самых ранних выявляемых проявлений ХБП при СД с распространенностью 25% через 10 лет и годовой скоростью прогрессирования.

В предыдущие годы появилось несколько новых классов препаратов для лечения СД 2 типа, в том числе ингибиторы почечного натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT-2) и агонисты рецепторов глюкагон подобного пептида-1 (GLP-1)[43].

В последние несколько десятилетий некоторые терапевтические агенты были идентифицированы как полезные для замедления прогрессирования ХБП. Опубликованные данные клинических испытаний продемонстрировали, что ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой (РАС) системы, уменьшают потерю СКФ в долгосрочной перспективе.

Ингибиторы SGLT2 имеют дополнительные преимущества в замедлении прогрессирования ХБП [44]. Первоначально SGLT2 были разработаны для снижения уровня глюкозы в плазме у пациентов с диабетом 2 типа, но крупные рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали защиту как почек, так и сердечно-сосудистой системы, снижения АД как у пациентов с протеинурическим диабетом, так и у пациентов с ХБП без диабета, за счет их прямой способности снижать клубочковую гиперфильтрацию[45]. Гиперфильтрация и клубочковая гипертензия являются общими признаками ранней диабетической нефропатии и являются известными факторами, способствующими возникновению и прогрессированию всех протеинурических нефропатий [46].

Исследование CREDENCE было двойным слепым рандомизированным исследованием для оценки результатов лечения почек канаглифлозином (100 мг) у взрослых с сахарным диабетом 2 типа и ХБП. Относительный риск комбинации ХПН, удвоения уровня креатинина в сыворотке или почечной смерти был на 34% ниже в группе канаглифлозина по сравнению с плацебо. Протеинурия была снижена на 32%, а риск диализа или трансплантации почки снизился на 26% [47].

Исследование DAPA-СКД было остановлено досрочно

но из-за чрезвычайной эффективности, продемонстрировавшей, что у пациентов с протеинурической ХБП с диабетом или без него дапаглифлозин значительно снижал риск 50% снижения СКФ, ТХПН или смерти на 39% по сравнению с плацебо. Эффекты дапаглифлозина были одинаковыми у участников с диабетом 2 типа и у пациентов без диабета 2 типа [48].

В отличие от всех предыдущих исследований антидиабетических средств, серия недавних рандомизированных плацебо-контролируемых исследований результатов показала, что ингибиторы SGLT-2 и агонисты рецептора GLP-1 способны оптимизировать исход в случаях прогрессирующего развития почечной недостаточности[49].

Нефропротекция агонистами рецепторов глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1)

В исследовании LEADER сочетание вновь возникшей персистирующей макроальбуминурии, стойкого удвоения SCr, терминальной стадии почечной недостаточности или смерти вследствие почечной недостаточности было ниже в группе лираглутида (ОР 0,78, 95% ДИ 0,67–0,92)[50].

В исследовании SUSTAIN-6 оценивали предварительно определенный вторичный почечный комплекс микроальбуминурии, удвоение SCr, клиренс креатинина >45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Этот комбинированный исход был ниже у пациентов, принимавших семаглутид, чем у пациентов, получавших плацебо (3,8% против 6,1%; ОР 0,64, 95% ДИ 0,46–0,88) [26]. В целом, в настоящее время имеются значительные доказательства того, что лечение агонистами рецептора GLP-1 снижает альбуминурию, что позволяет говорить об их нефропротективном действии [51].

Антагонисты стероидных и нестероидных минералокортикоидных рецепторов

Спиринолактон и более селективный антагонист альдостерона эплеренон обладают выраженным антигипертензивным, кардиопротекторным и антипротеинурическим действием, даже в низких дозах и при комбинированной терапии ингибиторами АПФ и БРА. В отличие от ангиотензина II, альдостерон не участвует во внутри клубочковых изменениях, и механизм его действия может включать блокаду эффектов альдостерона при нарушении канальцево-гломерулярной обратной связи, повреждении эндотелия и фиброзе [52]. До настоящего времени не проводилось долгосрочных клинических исследований по изучению применения спиринолактона или эплеренона у пациентов с ХБП высокого риска, в основном из-за высокого риска гиперкалиемии [53].

Финеренон является более селективным антагонистом нестероидных минералокортикоидных рецепторов, который снижал альбуминурию в нескольких краткосрочных клинических исследованиях. Предварительные исследования показали, что более низкие дозы финеренона необходимы для достижения аналогичных сердечно-сосудистых и почечных эффектов по срав-

нению с антагонистами стероидных минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон и эплеренон) и вызывают меньшую гиперкалиемию. Его тканевое распределение хорошо сбалансировано между тканями сердца и почек, в отличие от спиронолактона и эплеренона (концентрация в 3 раза выше в тканях почек по сравнению с тканями сердца, соответственно) [54]. Это может объяснить различия в механизме и частоте нежелательных явлений, таких как гиперкалиемию. Недавно крупное рандомизированное клиническое исследование (FIDELIO), в которое были включены 5734 пациента с сахарным диабетом 2 типа и ХБП с альбуминурией от 300 до 5000 мг/г, показало, что у пациентов, принимавших финеренон, был снижен риск прогрессирования заболевания почек или смерти по сравнению с плацебо, медиана наблюдения 2,6 года [55]. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов Как уже известно из вышеизложенного, одним из основных механизмов предотвращения прогрессирования хронической болезни почек является контроль артериального давления, что и является основным эффектом блокаторов кальциевых каналов (БКК) [56]. Все больше клинических и экспериментальных данных подтверждают эту точку зрения и использование БКК у пациентов с ХБП с гипертензией. Особое внимание уделяется ренопротекторным эффектам БКК последнего поколения [57]. На Дальнем Востоке появилось множество новых антагонистов кальция, но они не разрешены в Европе и Соединенных Штатах Америки. Одним из них является эфонидипин. На фоне лечения эфонидипином экскреция белка с мочой была значительно меньше, уровень сывороточного альбумина повышался. Протеинурия имела тенденцию к снижению, при этом значительное снижение наблюдалось у пациентов с протеинурией (>1 г в сутки). Интересно, что эфонидипин уменьшал протеинурию у пациентов с протеинурией, у которых не наблюдалось снижения системного АД [58].

Потенциальные механизмы нефрозащитного действия антагониста эндотелина (ЭТ-1)

ЭТ-1, основная изоформа в почках человека, является важным регулятором функции почек в норме и при патологии, а ее аномальная активация способствует прогрессированию заболевания почек. Было обнаружено, что он повышен у пациентов с ХБП и хорошо коррелирует с функцией почек и альбуминурией [59]. Несколько исследований диабетической нефропатии, гипертонической болезни почек и фокально-сегментарного гломерулосклероза показали, что ингибирование ЭТ-1 позволяет уменьшить протеинурию и улучшить функцию почек, но вызывает перегрузку жидкостью и провоцирует застойную сердечную недостаточность [60].

Совсем недавно в исследовании SONAR приняли участие более 2600 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ХБП со СКФ от 25 до 75 мл/мин и альбуминурией от 300 до 5000 мг/г, получавших оптимальные до-

зы блокады РАС, которые были рандомизированы в группы, получавшие атрасентан в дозе 0,75 мг. перорально (другой ингибитор рецептора ЭТ-1, более селективный в отношении рецептора ЭТ-А) или плацебо после периода обогащения, в котором альбуминурия уменьшилась более чем на 30% без перегрузки жидкостью [61]. Спарсентан, двойной антагонист эндотелина-ангиотензина II, показал многообещающие результаты в снижении протеинурии у пациентов с ФСГС через 8 недель, но 16,4% пациентов, получавших спарсентан, страдали ортостатической гипотензией, а 12,3% - задержкой жидкости, хотя ни один из них не считался серьезным и ни один пациент не был исключен из исследования [62].

В настоящее время продолжается исследование DUPLEX, в котором будут оцениваться безопасность и долгосрочные нефропротекторные эффекты спарсентана у пациентов с ФСГС.

Антиоксиданты для предотвращения прогрессирования хронической болезни почек

Поскольку окислительный стресс участвует в патогенезе хронической болезни почек, антиоксиданты изучаются для профилактики прогрессирования ХБП. Пентоксифиллин и бардоксолол-метил продемонстрировали надежную и статистически значимую защиту [63]. Независимые от антиоксидантов эффекты, такие как снижение массы тела и разжижение крови, связанное с сердечной недостаточностью, могут полностью или частично объяснить защит, обеспечиваемую эффективными антиоксидантами [64]. Эта потенциальная плеiotропия вносит неопределенность в отношении роли окислительного стресса в прогрессировании ХБП и антиоксидантной терапии в ее профилактике, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, независимое выявление факторов, определяющих нефропротекторный эффект у пациентов с ХБП, необходимо для перспективной персонализированной антиоксидантной терапии [65]. В перспективе, в соответствии с формирующейся концепцией прецизионной медицины, индивидуальный уровень, тип и источник оксидативного стресса можно использовать в первую очередь для дальнейшего изучения взаимосвязи оксидативного стресса и прогрессирования ХБП, а затем для принятия решений в отношении профилактики или лечения этого заболевания персонализированной антиоксидантной терапией [66]. Будущие направления лечения: регенерация почек Имеются убедительные данные исследований на животных, которые предполагают, что интерстициальный фиброз может быть обращен вспять и, следовательно, может быть терапевтической мишенью для предотвращения прогрессирования ХБП [67]. С этой точки зрения, представляет интерес концепция регенерации почек и роль факторов роста, или мультипотентных клеток в процессах регенерации [68]. Регенеративная терапия на основе стволовых клеток является альтернативным методом лечения будущего. Были

проведены исследования с гемопоэтическими стволовыми клетками, мезенхимальными стволовыми клетками и эндотелиальными клетками-предшественниками. Пациенты с ХБП имеют сниженную способность к регенерации почек с измененной функцией эндотелиальных клеток-предшественников, и несколько исследований на животных моделях с ХБП предполагают положительный регенеративный эффект этих клеточных методов лечения ([69].

Метаанализ нескольких экспериментальных моделей показал, что терапия на основе стволовых клеток предотвращает прогрессирование ХБП за счет снижения протеинурии [70].

Мезенхимальные стволовые клетки используются у пациентов с трансплантацией почки для усиления иммуносупрессии и улучшения регенерации. С другой стороны, исследования, включающие регенеративную терапию на основе гемопоэтических стволовых клеток, проводятся в основном при волчаночном нефрите и не контролируются [71]. Однако, все эти исследования носят экспериментальный характер.

Исходя из вышеизложенного, ожидается, что ХБП остается одной из ведущих проблем инвалидизации и смертности. Однако текущий терапевтический арсенал беден. Целостный подход к прогрессированию ХБП должен включать воздействие на различные процессы, связанные с прогрессированием ХБП [72]. Экспериментальные данные свидетельствуют о ключевой роли фиброза в прогрессировании ХБП, а фиброз почек коррелирует с плохим прогнозом при ХБП у человека. Является ли фиброз конечной репаративной реакцией на хроническое повреждение и лучшим адаптивным решением с точки зрения эволюции, все еще обсуждается. Тем не менее, разработка терапии для предотвращения или даже устранения почечной недостаточности остается неуловимой, но очень привлека-

тельной целью [73]. На сегодняшний день терапевтические вмешательства на поздних стадиях заболевания, когда уже установлен тубулоинтерстициальный фиброз, оказались неудовлетворительными [74]. До тех пор, пока в будущем не появятся лекарства, способные обратить вспять почечный фиброз, исследовательские усилия должны быть сосредоточены на раскрытии ранних механизмов заболевания, чтобы выявить ранние биомаркеры, которые позволят проводить терапевтический мониторинг и планировать быстрое терапевтическое вмешательство для предотвращения прогрессирования заболевания [75].

#### Выводы

Прогрессирование ХБП до ТХПН несет в себе большое бремя сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Доказано, что в дополнение к блокаде РАС ингибиторы SGLT2 замедляют прогрессирование ХБП, а новые препараты, направленные на фиброз и воспаление, а также регенеративная терапия могут усилить эти эффекты в нашей цели по смягчению прогрессирования ХБП и, следовательно, сердечно-сосудистой и общей смертности.

К настоящему времени было разработано несколько клинических испытаний с целью отсрочить прогрессирование ХБП. Большинство этих клинических испытаний были направлены на ограничение гломерулярной гиперфилтрации, но существуют и другие факторы, такие как потеря паренхиматозных клеток, хроническое воспаление и фиброз, которые, как известно, способствуют прогрессированию ХБП и требуют внимания. Следовательно, только комплексный подход, нацеленный на все эти факторы, может привести к более полному ответу и лучшим почечным исходам, направленным не только на задержку прогрессирования почечной недостаточности, но и на реверсирование ХБП.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 K. C. Norris et al., "Rationale and design of a multicenter Chronic Kidney Disease (CKD) and at-risk for CKD electronic health records-based registry: CURE-CKD," *BMC Nephrol.*, vol. 20, no. 1, Nov. 2019, doi: 10.1186/S12882-019-1558-9.
- 2 S. K. Venuthurupalli, W. E. Hoy, H. G. Healy, A. Cameron, and R. G. Fassett, "CKD.QLD: establishment of a chronic kidney disease [CKD] registry in Queensland, Australia," *BMC Nephrol.*, vol. 18, no. 1, Jun. 2017, doi: 10.1186/S12882-017-0607-5
- 3 Bikbov B., Purcell C.A., Levey A.S., Smith M., Abdoli A., Abebe M., Adebayo O.M., Afarideh M., Agarwal S.K., Agudelo-Botero M., et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet.* 2020;395:709–733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
- 4 Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, Maddukuri G, Tsai CY, Floyd T, Al-Aly Z. Analysis of the global burden of disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int.* 2018;94(3):567–581. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.011
- 5 Rojas-Morales P, León-Contreras JC, Sánchez-Tapia M, Silva-Palacios A, Cano-Martínez A, González-Reyes S, Jiménez-Orsorio AS, Hernández-Pando R, Osorio-Alonso H, Sánchez-Lozada LG, Tovar AR, Pedraza-Chaverri J, Tapia E. A ketogenic diet attenuates acute and chronic ischemic kidney injury and reduces markers of oxidative stress and inflammation. *Life Sci.* 2022 Jan 15;289:120227. doi:10.1016/j.lfs.2021.120227. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34921866
- 6 Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* (2016) 11:e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
- 7 Ren Q, Cheng L, Guo F, Tao S, Zhang C, Ma L, Fu P. Fisetin Improves Hyperuricemia-Induced Chronic Kidney Disease via Regulating Gut Microbiota-Mediated Tryptophan Metabolism and Aryl Hydrocarbon Receptor Activation. *J Agric Food Chem.* 2021 Sep 22;69(37):10932-10942. doi: 10.1021/acs.jafc.1c03449. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34505780.
- 8 E. J. Will, "A short cultural history of the UK Renal Registry 1995–2020," *BMC Nephrol.*, vol. 21, no. 1, Aug. 2020, doi: 10.1186/S12882-020-01997-1.
- 9 Piperidou A, Loutradis C, Sarafidis P. SGLT-2 inhibitors and nephroprotection: current evidence and future perspectives. *J Hum Hypertens.* 2021 Jan;35(1):12-25. doi: 10.1038/s41371-020-00393-4. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32778748
- 10 Nowak N, Yamanouchi M, Satake E. The Nephroprotective Properties of Extracellular Vesicles in Experimental Models of Chronic Kidney Disease: a Systematic Review. *Stem Cell Rev Rep.* 2022 Mar;18(3):902-932. doi:10.1007/s12015-021-10189-9. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34110587; PMCID: PMC8942930.
- 11 Podzolkov VI, Bragina AE. Chronic kidney disease as a multidisciplinary problem of contemporary medicine. *Ter Arkh.* 2018 Jun 20;90(6):121-129. doi:10.26442/terarkh201806121-129. PMID: 30701915

- 12 Sarafidis P, Papadopoulos CE, Kamperidis V, Giannakoulas G, Doumas M. Cardiovascular Protection With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Chronic Kidney Disease: A Milestone Achieved. *Hypertension*. 2021 May 5;77(5):1442-1455. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17005. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33775130.
- 13 Smeijer JD, Koomen JJ, Kohan DE, McMurray JJV, Bakris GL, Correa-Rotter R, Hou FF, Kitzman DW, Makino H, Mayer G, Nowicki M, Perkovic V, Rossing P, Tobe S, Parving HH, de Zeeuw D, Heerspink HJL. Organic Anion Transporter Gene Variants Associated With Plasma Exposure and Long-Term Response to Atrasentan in Patients With Diabetic Kidney Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Nov;112(5):1098-1107. doi: 10.1002/cpt.2721. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35892316.
- 14 Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. 1: Alfano G, Perrone R, Fontana F, Ligabue G, Giovannella S, Ferrari A, Gregorini M, Cappelli G, Magistri R, Donati G. Rethinking Chronic Kidney Disease in the Aging Population. *Life (Basel)*. 2022 Oct 28;12(11):1724. doi:10.3390/life12111724. PMID: 36362879.
- 15 Bobkova IN, Moiseev SV, Lysenko LV, Kamyshova ES. [Lupus nephritis in the XXI century]. *Ter Arkh*. 2022 Aug 4;94(6):713-717. Russian. doi:10.26442/00403660.2022.06.201559. PMID: 36286846.
- 16 Delanaye P, De Seigneux S. Finérénone: une nouvelle avancée sur le chemin de la néphroprotection [Finerenone: a new step on the way to nephroprotection]. *Rev Med Suisse*. 2022 Aug 24;18(792):1534-1538. French. doi:10.53738/REVMED.2022.18.792.1534. PMID: 36004652
- 17 Capolongo G, Capasso G, Viggiano D. A Shared Nephroprotective Mechanism for Renin-Angiotensin-System Inhibitors, Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors, and Vasopressin Receptor Antagonists: Immunology Meets Hemodynamics. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 1;23(7):3915. doi: 10.3390/ijms23073915. PMID: 35409276; PMCID: PMC8999762
- 18 Yao L, Zhao R, He S, Feng Q, Qiao Y, Wang P, Li J. Effects of salvianolic acid A and salvianolic acid B in renal interstitial fibrosis via PDGF-C/PDGFR- $\alpha$  signaling pathway. *Phytomedicine*. 2022 Nov;106:154414. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154414. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36057144.
- 19 Miltonprabu S, Sumedha NC, Senthilraja P. Diallyl trisulfide, a garlic polysulfide protects against As-induced renal oxidative nephrotoxicity, apoptosis and inflammation in rats by activating the Nrf2/ARE signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. 2017 Sep;50:107-120. doi: 10.1016/j.intimp.2017.06.011. Epub 2017 Jun 23. Retraction in: *Int Immunopharmacol*. 2020 Aug;85:106621. PMID: 28648972.
- 20 Statistics committee Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan . Main Socio-Economic Indicators. 2019
- 21 Organization WH . Noncommunicable Diseases (NCD) country profiles 2018: Kazakhstan. Geneva: World Health Organization; 2018.
- 22 Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- 23 Piperidou A, Loutradis C, Sarafidis P. SGLT-2 inhibitors and nephroprotection: current evidence and future perspectives. *J Hum Hypertens*. 2021 Jan;35(1):12-25. doi: 10.1038/s41371-020-00393-4. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32778748
- 24 Carriazo S, Ortiz A. Stopping kidney protection in the elderly following acute kidney injury: think mortality. *Clin Kidney J*. 2022 Feb 2;15(6):1037-1040. doi: 10.1093/ckj/sfac024. PMID: 35664273; PMCID: PMC9155224.
- 25 Gautam G, Parveen B, Umar Khan M, Sharma I, Kumar Sharma A, Parveen R, Ahmad S. A systematic review on nephron protective AYUSH drugs as constituents of NEERI-KFT (A traditional Indian polyherbal formulation) for the management of chronic kidney disease. *Saudi J Biol Sci*. 2021 Nov;28(11):6441-6453. doi:10.1016/j.sjbs.2021.07.008. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34764761; PMCID: PMC8568826.
- 26 Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020 May;16(5):269-288. doi: 10.1038/s41581-019-0248-y. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060481
- 27 Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2017; 389(10075): 1238- 1252.
- 28 Packer M. Role of ketogenic starvation sensors in mediating the renal protective effects of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2020 Sep;34(9):107647. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107647. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32534886.
- 29 Casanova AG, López-Hernández FJ, Vicente-Vicente L, Morales AI. Are Antioxidants Useful in Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease? *Antioxidants (Basel)*. 2021 Oct 23;10(11):1669. doi: 10.3390/antiox10111669. PMID: 34829540; PMCID: PMC8614781.
- 30 Mihai S, Codrici E, Popescu ID, et al. Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome. *J Immunol Res*. 2018; 2018: 1- 16.
- 31 Fraser SDS, Roderick PJ. Kidney disease in the global burden of disease study 2017. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15(4): 193- 194.
- 32 Piperidou A, Loutradis C, Sarafidis P. SGLT-2 inhibitors and nephroprotection: current evidence and future perspectives. *J Hum Hypertens*. 2021 Jan;35(1):12-25. doi: 10.1038/s41371-020-00393-4. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32778748)
- 33 Fang CY, Lou DY, Zhou LQ, Wang JC, Yang B, He QJ, Wang JJ, Weng QJ. Natural products: potential treatments for cisplatin-induced nephrotoxicity. *Acta Pharmacol Sin*. 2021 Dec;42(12):1951-1969. doi: 10.1038/s41401-021-00620-9. Epub 2021 Mar 9. Erratum in: *Acta Pharmacol Sin*. 2022 Oct 19; PMID: 33750909; PMCID: PMC8633358.
- 34 Pontremoli R, Borghi C, Perrone Filardi P. Renal protection in chronic heart failure: focus on sacubitril/valsartan. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 Sep 21;7(5):445-452. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab030. PMID: 33822031; PMCID: PMC8453284.
- 35 Awuah Boadi E, Shin S, Bandyopadhyay BC. Tannic acid attenuates vascular calcification-induced proximal tubular cells damage through paracrine signaling. *Biomed Pharmacother*. 2021 Aug;140:111762. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111762. Epub 2021 Jun 12. PMID: 34126317; PMCID: PMC8753424.
- 36 R. Shah and M. A. Sparks, "Renin-angiotensin system inhibition in advanced chronic kidney disease: how low can the kidney function go?," *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, vol. 28, no. 2, pp. 171–177, Mar. 2019, doi: 10.1097/MNH.0000000000000484.
- 37 Zhang Y, Böckhaus J, Wang F, Wang S, Rubel D, Gross O, Ding J. Genotype- phenotype correlations and nephroprotective effects of RAAS inhibition in patients with autosomal recessive Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021 Sep;36(9):2719-2730. doi: 10.1007/s00467-021-05040-9. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33772369; PMCID: PMC8370956.
- 38 Tsukamoto S, Okami N, Yamada T, Azushima K, Yamaji T, Kinguchi S, Uneda K, Kanaoka T, Wakui H, Tamura K. Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022 Mar;41(3):911-919. doi: 10.1007/s10067-021-05956-5. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34642880.
- 39 C. S. Park et al., "Long-term use of renin-angiotensin-system inhibitors after acute myocardial infarction is not associated with survival benefits: Analysis of data from the Korean acute myocardial infarction registry-national institutes of health registry," *Front. Cardiovasc. Med.*, vol. 9, Aug. 2022, doi: 10.3389/FCVM.2022.994419.
- 40 K. H. Moore and J. S. Clemmer, "Questioning the renoprotective role of L-type calcium channel blockers in chronic kidney disease using physiological modeling," *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, vol. 321, no. 4, pp. F548–F557, Oct. 2021, doi: 10.1152/AJPRENAL.00233.2021.
- 41 Delanaye P, Wissing KM, Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: renal outcomes according to baseline albuminuria. *Clin Kidney J*. 2021 Jun 11;14(12):2463-2471. doi: 10.1093/ckj/sfab096. PMID: 34950459; PMCID: PMC8690058.
- 42 Bailey CJ, Day C, Bellary S. Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep*. 2022 Jan;22(1):39-52. doi: 10.1007/s11892-021-01442-z. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35113333; PMCID: PMC8888485.
- 43 Piperidou A, Loutradis C, Sarafidis P. SGLT-2 inhibitors and nephroprotection: current evidence and future perspectives. *J Hum Hypertens*. 2021 Jan;35(1):12-25. doi: 10.1038/s41371-020-00393-4. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32778748.
- 44 Joshi S, McMacken M, Kalantar-Zadeh K. Plant-Based Diets for Kidney Disease: A Guide for Clinicians. *Am J Kidney Dis*. 2021 Feb;77(2):287-296. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.10.003. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33075387.
- 45 Shabaka A, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Therapeutic Insights in Chronic Kidney Disease Progression. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 23;8:645187. doi: 10.3389/fmed.2021.645187. PMID: 33708784; PMCID: PMC7940523.
- 46 Martínez-Montoro JI, Morales E, Comejo-Pareja I, Tinahones FJ, Fernández- García JC. Obesity-related glomerulopathy: Current approaches and future

- perspectives. *Obes Rev.* 2022 Jul;23(7):e13450. doi: 10.1111/obr.13450. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35362662; PMCID: PMC9286698.
- 47 L. Fried et al., "High unmet treatment needs in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: real-world evidence from a US claims database," *Nephrol. Dial. Transplant.* Apr. 2022, doi: 10.1093/NDT/GFAC140.
- A. J. Hahr and M. E. Molitch, "Management of Diabetes Mellitus in Patients With CKD: Core Curriculum 2022," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 79, no. 5, pp. 728–736, May 2022, doi: 10.1053/J.AJKD.2021.05.023.
- 48 Bailey CJ, Day C, Bellary S. Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep.* 2022 Jan;22(1):39-52. doi: 10.1007/s11892-021-01442-z. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35113333; PMCID: PMC8888485.
- 49 S. Cohen, H. Sternlicht, and G. L. Bakris, "Mineralocorticoid Receptor Antagonists in the Treatment of Diabetic Kidney Disease: Their Application in the Era of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists," *Curr. Diab. Rep.*, vol. 22, no. 5, pp. 213–218, May 2022, doi: 10.1007/S11892-022-01461-4.
- 50 T. Yamada et al., "Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis," *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 20, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/S12933-020-01197-Z.
- 51 L. P. Gregg and S. D. Navaneethan, "Steroidal or non-steroidal MRAs: should we still enable RAASi use through K binders?," *Nephrol. Dial. Transplant.* Oct. 2022, doi: 10.1093/NDT/GFAC284.
- A. K. Singh and R. Singh, "Renin-angiotensin system blockers-SGLT2 inhibitors-mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease: A tale of the past two decades!," *World J. Diabetes.* vol. 13, no. 7, pp. 471–481, Jul. 2022, doi: 10.4239/WJD.V13.I7.471.
- 52 G. Filippatos et al., "Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial," *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 24, no. 6, pp. 996–1005, Jun. 2022, doi: 10.1002/EJHF.2469.
- 53 J. Barrera-Chimal, I. Lima-Posada, G. L. Bakris, and F. Jaisser, "Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease - mechanistic and therapeutic effects," *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 18, no. 1, pp. 56–70, Jan. 2022, doi: 10.1038/S41581-021-00490-8.
- 54 D. Türkmen et al., "Calcium-channel blockers: Clinical outcome associations with reported pharmacogenetics variants in 32 000 patients," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2022, doi: 10.1111/BCP.15541.
- 55 S. Y. Lin, C. L. Lin, C. C. Lin, W. H. Hsu, C. Y. Hsu, and C. H. Kao, "Chronic Kidney Disease Progression Risk in Patients With Diabetes Mellitus Using Dihydropyridine Calcium Channel Blockers: A Nationwide, Population-Based, Propensity Score Matching Cohort Study," *Front. Pharmacol.*, vol. 13, Mar. 2022, doi: 10.3389/FPHAR.2022.786203.
- 56 E. J. Morris, J. D. Brown, T. M. Manini, and S. M. Vouri, "Differences in Health-Related Quality of Life Among Adults with a Potential Dihydropyridine Calcium Channel Blocker-Loop Diuretic Prescribing Cascade," *Drugs Aging.* vol. 38, no. 7, pp. 625–632, Jul. 2021, doi: 10.1007/S40266-021-00868-0.
- A. Benigni, S. Buelli, and D. E. Kohan, "Endothelin-targeted new treatments for proteinuric and inflammatory glomerular diseases: focus on the added value to anti-renin-angiotensin system inhibition," *Pediatr. Nephrol.*, vol. 36, no. 4, pp. 763–775, Apr. 2021, doi: 10.1007/S00467-020-04518-2.
- B. Taylor, M. Kasztan, B. Tao, J. S. Pollock, and D. M. Pollock, "Combined hydroxyurea and ETA receptor blockade reduces renal injury in the humanized sickle cell mouse," *Acta Physiol. (Oxf.)*, vol. 225, no. 2, Feb. 2019, doi: 10.1111/APHA.13178.
- 57 R. Lariviere et al., "Endothelin type A receptor blockade reduces vascular calcification and inflammation in rats with chronic kidney disease," *J. Hypertens.* vol. 35, no. 2, pp. 376–384, 2017, doi: 10.1097/HJH.0000000000001161.
- 58 S. Çalişkan, M. Sungur, B. Eser, M. Kanbay, H. Kocan, and R. Topaktas, "Endothelin-1 Level in Patients with Simple Renal Cyst," *Folia Med. (Plovdiv)*, vol. 61, no. 4, pp. 545–550, Dec. 2019, doi: 10.3897/FOLMED.61.E47954.
- 59 J. H. Fang et al., "The risk of major bleeding event in patients with chronic kidney disease on pentoxifylline treatment," *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1038/S41598-021-92753-4.
- 60 D. J. Leehey et al., "Pentoxifylline in diabetic kidney disease (VA PTKRx): protocol for a pragmatic randomised controlled trial," *BMJ Open.* vol. 11, no. 8, Aug. 2021, doi: 10.1136/BMJOPEN-2021-053019.
- A. G. Casanova, F. J. López-Hernández, L. Vicente-Vicente, and A. I. Morales, "Are Antioxidants Useful in Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease?," *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, vol. 10, no. 11, Nov. 2021, doi: 10.3390/ANTIOX10111669.
- 61 D. J. Leehey, "Targeting Inflammation in Diabetic Kidney Disease: Is There a Role for Pentoxifylline?," *Kidney360*, vol. 1, no. 4, pp. 292–299, Apr. 2020, doi: 10.34067/KID.0001252019.
- 62 Quintela BCSF, Carioca AAF, de Oliveira JGR, Fraser SDS, da Silva Junior GB. Dietary patterns and chronic kidney disease outcomes: A systematic review. *Nephrology (Carlton)*. 2021 Jul;26(7):603-612. doi: 10.1111/nep.13883. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33864650.
- 63 W. W. Gao et al., "Locally transplanted human urine-induced nephron progenitor cells contribute to renal repair in mice kidney with diabetic nephropathy," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 629, pp. 128–134, Nov. 2022, doi: 10.1016/J.BBRC.2022.09.015.
- 64 Y. Lu, L. Wang, M. Zhang, and Z. Chen, "Mesenchymal Stem Cell-Derived Small Extracellular Vesicles: A Novel Approach for Kidney Disease Treatment," *Int. J. Nanomedicine*, vol. 17, pp. 3603–3618, 2022, doi: 10.2147/IJN.S372254.
- 65 H. M. F. El Miniawy et al., "The therapeutic potential of Camel Wharton jelly mesenchymal stem cells (CWJ-MSCs) in canine chronic kidney disease model," *Stem Cell Res. Ther.*, vol. 13, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/S13287-022-03076-8.
- 66 S. Shrestha et al., "Role of HRTPT in kidney proximal epithelial cell regeneration: Integrative differential expression and pathway analyses using microarray and scRNA-seq," *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 25, no. 22, pp. 10466–10479, Nov. 2021, doi: 10.1111/JCMM.16976.
- 67 M. Assanatham et al., "Economic evaluation of peritoneal dialysis and hemodialysis in Thai population with End-stage Kidney Disease," *BMC Health Serv. Res.*, vol. 22, no. 1, p. 1384, Nov. 2022, doi: 10.1186/S12913-022-08827-0.
- 68 P. I. Georgianos and R. Agarwal, "Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease (CKD): Prevalence, Treatment Particularities, and Research Agenda," *Curr. Hypertens. Rep.*, vol. 22, no. 10, Oct. 2020, doi: 10.1007/S11906-020-01081-X.
- 69 Z. Zhuang, M. Tong, R. Clarke, B. Wang, T. Huang, and L. Li, "Probability of chronic kidney disease and associated risk factors in Chinese adults: a cross-sectional study of 9 million Chinese adults in the Meinian Onehealth screening survey," *Clin. Kidney J.*, vol. 15, no. 12, Nov. 2022, doi: 10.1093/CKJ/SFAC176.
- 70 R. Shulman and J. B. Cohen, "Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: A Burden unto Itself," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 17, no. 10, pp. 1436–1438, Oct. 2022, doi: 10.2215/CJN.09720822.

## REFERENCES

- 1 K. C. Norris et al., "Rationale and design of a multicenter Chronic Kidney Disease (CKD) and at-risk for CKD electronic health records-based registry: CURE-CKD," *BMC Nephrol.* vol. 20, no. 1, Nov. 2019, doi: 10.1186/S12882-019-1558-9.
- 2 S. K. Venuthurupalli, W. E. Hoy, H. G. Healy, A. Cameron, and R. G. Fasset, "CKD.QLD: establishment of a chronic kidney disease [CKD] registry in Queensland, Australia," *BMC Nephrol.* vol. 18, no. 1, Jun. 2017, doi: 10.1186/S12882-017-0607-5.
- 3 Bikbov B., Purcell C.A., Levey A.S., Smith M., Abdoli A., Abebe M., Adebayo O.M., Afarideh M., Agarwal S.K., Agudelo-Botero M., et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet.* 2020;395:709–733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
- 4 Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, Maddukuri G, Tsai CY, Floyd T, Al-Aly Z. Analysis of the global burden of disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int.* 2018;94(3):567–581. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.011
- 5 Rojas-Morales P, León-Contreras JC, Sánchez-Tapia M, Silva-Palacios A, Cano-Martínez A, González-Reyes S, Jiménez-Orsorio AS, Hernández-Pando R, Osorio-Alonso H, Sánchez-Lozada LG, Tovar AR, Pedraza-Chaverri J, Tapia E. A ketogenic diet attenuates acute and chronic ischemic kidney injury and reduces markers of oxidative stress and inflammation. *Life Sci.* 2022 Jan 15;289:120227. doi:10.1016/j.lfs.2021.120227. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34921866
- 6 Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* (2016) 11:e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
- 7 Ren Q, Cheng L, Guo F, Tao S, Zhang C, Ma L, Fu P. Fisetin Improves Hyperuricemia-Induced Chronic Kidney Disease via Regulating Gut Microbiota-

- Mediated Tryptophan Metabolism and Aryl Hydrocarbon Receptor Activation. *J Agric Food Chem.* 2021 Sep 22;69(37):10932-10942. doi: 10.1021/acs.jafc.1c03449. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34505780.
- 8 E. J. Will, "A short cultural history of the UK Renal Registry 1995-2020," *BMC Nephrol.*, vol. 21, no. 1, Aug. 2020, doi: 10.1186/S12882-020-01997-1.
- 9 Piperidou A, Loutradis C, Sarafidis P. SGLT-2 inhibitors and nephroprotection: current evidence and future perspectives. *J Hum Hypertens.* 2021 Jan;35(1):12-25. doi: 10.1038/s41371-020-00393-4. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32778748
- 10 Nowak N, Yamanouchi M, Satake E. The Nephroprotective Properties of Extracellular Vesicles in Experimental Models of Chronic Kidney Disease: a Systematic Review. *Stem Cell Rev Rep.* 2022 Mar;18(3):902-932. doi:10.1007/s12015-021-10189-9. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34110587; PMCID: PMC8942930.
- 11 Podzolkov VI, Bragina AE. Chronic kidney disease as a multidisciplinary problem of contemporary medicine. *Ter Arkh.* 2018 Jun 20;90(6):121-129. doi:10.26442/terarkh2018906121-129. PMID: 30701915
- 12 Sarafidis P, Papadopoulos CE, Kamperidis V, Giannakoulas G, Doulas M. Cardiovascular Protection With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Chronic Kidney Disease: A Milestone Achieved. *Hypertension.* 2021 May 5;77(5):1442-1455. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17005. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33775130.
- 13 Smeijer JD, Koomen JV, Kohan DE, McMurray JJV, Bakris GL, Correa-Rotter R, Hou FF, Kitzman DW, Makino H, Mayer G, Nowicki M, Perkovic V, Rossing P, Tobe S, Parving HH, de Zeeuw D, Heerspink HJL. Organic Anion Transporter Gene Variants Associated With Plasma Exposure and Long-Term Response to Atrasentan in Patients With Diabetic Kidney Disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Nov;112(5):1098-1107. doi: 10.1002/cpt.2721. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35892316.
- 14 Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. 1: Alfano G, Perrone R, Fontana F, Ligabue G, Giovannella S, Ferrari A, Gregorini M, Cappelli G, Magistri R, Donati G. Rethinking Chronic Kidney Disease in the Aging Population. *Life (Basel).* 2022 Oct 28;12(11):1724. doi:10.3390/life12111724. PMID: 36362879.
- 15 Bobkova IN, Moiseev SV, Lysenko LV, Kamyshova ES. [Lupus nephritis in the XXI century]. *Ter Arkh.* 2022 Aug 4;94(6):713-717. Russian. doi:10.26442/00403660.2022.06.201559. PMID: 36286846.
- 16 Delanaye P, De Seigneux S. Finerenone: une nouvelle avancée sur le chemin de la néphroprotection [Finerenone: a new step on the way to nephroprotection]. *Rev Med Suisse.* 2022 Aug 24;18(792):1534-1538. French. doi:10.53738/REVME2022.18.792.1534. PMID: 36004652
- 17 Capolongo G, Capasso G, Viggiano D. A Shared Nephroprotective Mechanism for Renin-Angiotensin-System Inhibitors, Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors, and Vasopressin Receptor Antagonists: Immunology Meets Hemodynamics. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 1;23(7):3915. doi: 10.3390/ijms23073915. PMID: 35409276; PMCID: PMC8999762
- 18 Yao L, Zhao R, He S, Feng Q, Qiao Y, Wang P, Li J. Effects of salvianolic acid A and salvianolic acid B in renal interstitial fibrosis via PDGF-C/PDGFR- $\alpha$  signaling pathway. *Phytomedicine.* 2022 Nov;106:154414. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154414. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36057144.
- 19 Miltonprabu S, Sumedha NC, Senthilraja P. Diallyl trisulfide, a garlic polysulfide protects against As-induced renal oxidative nephrotoxicity, apoptosis and inflammation in rats by activating the Nrf2/ARE signaling pathway. *Int Immunopharmacol.* 2017 Sep;50:107-120. doi: 10.1016/j.intimp.2017.06.011. Epub 2017 Jun 23. Retraction in: *Int Immunopharmacol.* 2020 Aug;85:106621. PMID: 28648972.
- 20 Statistics committee Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan . Main Socio-Economic Indicators. 2019
- 21 Organization WH . Noncommunicable Diseases (NCD) country profiles 2018: Kazakhstan. Geneva: World Health Organization; 2018.
- 22 Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- 23 Piperidou A, Loutradis C, Sarafidis P. SGLT-2 inhibitors and nephroprotection: current evidence and future perspectives. *J Hum Hypertens.* 2021 Jan;35(1):12-25. doi: 10.1038/s41371-020-00393-4. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32778748
- 24 Carriazo S, Ortiz A. Stopping kidney protection in the elderly following acute kidney injury: think mortality. *Clin Kidney J.* 2022 Feb 2;15(6):1037-1040. doi: 10.1093/cj/sfac024. PMID: 35664273; PMCID: PMC9155224.
- 25 Gautam G, Parveen B, Umar Khan M, Sharma I, Kumar Sharma A, Parveen R, Ahmad S. A systematic review on nephron protective AYUSH drugs as constituents of NEERI-KFT (A traditional Indian polyherbal formulation) for the management of chronic kidney disease. *Saudi J Biol Sci.* 2021 Nov;28(11):6441-6453. doi:10.1016/j.sjbs.2021.07.008. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34764761; PMCID: PMC8568826.
- 26 Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020 May;16(5):269-288. doi: 10.1038/s41581-019-0248-y. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060481
- 27 Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2017; 389(10075): 1238- 1252.
- 28 Packer M. Role of ketogenic starvation sensors in mediating the renal protective effects of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2020 Sep;34(9):107647. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107647. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32534886.
- 29 Casanova AG, López-Hernández FJ, Vicente-Vicente L, Morales AI. Are Antioxidants Useful in Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease? *Antioxidants (Basel).* 2021 Oct 23;10(11):1669. doi: 10.3390/antiox10111669. PMID: 34829540; PMCID: PMC8614781.
- 30 Mihai S, Codrici E, Popescu ID, et al. Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome. *J Immunol Res.* 2018; 2018: 1- 16.
- 31 Fraser SDS, Roderick PJ. Kidney disease in the global burden of disease study 2017. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15(4): 193- 194.
- 32 Piperidou A, Loutradis C, Sarafidis P. SGLT-2 inhibitors and nephroprotection: current evidence and future perspectives. *J Hum Hypertens.* 2021 Jan;35(1):12-25. doi: 10.1038/s41371-020-00393-4. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32778748)
- 33 Fang CY, Lou DY, Zhou LQ, Wang JC, Yang B, He QJ, Wang JJ, Weng QJ. Natural products: potential treatments for cisplatin-induced nephrotoxicity. *Acta Pharmacol Sin.* 2021 Dec;42(12):1951-1969. doi: 10.1038/s41401-021-00620-9. Epub 2021 Mar 9. Erratum in: *Acta Pharmacol Sin.* 2022 Oct 19; PMID: 33750909; PMCID: PMC8633358.
- 34 Pontremoli R, Borghi C, Perrone Filardi P. Renal protection in chronic heart failure: focus on sacubitril/valsartan. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021 Sep 21;7(5):445-452. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab030. PMID: 33822031; PMCID: PMC8453284.
- 35 Awuah Boadi E, Shin S, Bandyopadhyay BC. Tannic acid attenuates vascular calcification-induced proximal tubular cells damage through paracrine signaling. *Biomed Pharmacother.* 2021 Aug;140:111762. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111762. Epub 2021 Jun 12. PMID: 34126317; PMCID: PMC8753424.
- 36 R. Shah and M. A. Sparks, "Renin-angiotensin system inhibition in advanced chronic kidney disease: how low can the kidney function go?," *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, vol. 28, no. 2, pp. 171–177, Mar. 2019, doi: 10.1097/MNH.0000000000000484.
- 37 Zhang Y, Böckhaus J, Wang F, Wang S, Rubel D, Gross O, Ding J. Genotype- phenotype correlations and nephroprotective effects of RAAS inhibition in patients with autosomal recessive Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021 Sep;36(9):2719-2730. doi: 10.1007/s00467-021-05040-9. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33772369; PMCID: PMC8370956.
- 38 Tsukamoto S, Okami N, Yamada T, Azushima K, Yamaji T, Kinguchi S, Uneda K, Kanaoka T, Wakui H, Tamura K. Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2022 Mar;41(3):911-919. doi: 10.1007/s10067-021-05956-5. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34642880.
- 39 C. S. Park et al., "Long-term use of renin-angiotensin-system inhibitors after acute myocardial infarction is not associated with survival benefits: Analysis of data from the Korean acute myocardial infarction registry-national institutes of health registry," *Front. Cardiovasc. Med.*, vol. 9, Aug. 2022, doi: 10.3389/FCVM.2022.994419.
- 40 K. H. Moore and J. S. Clemmer, "Questioning the renoprotective role of L-type calcium channel blockers in chronic kidney disease using physiological modeling," *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, vol. 321, no. 4, pp. F548–F557, Oct. 2021, doi: 10.1152/AJPRENAL.00233.2021.
- 41 Delanaye P, Wissing KM, Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: renal outcomes according to baseline albuminuria. *Clin Kidney J.* 2021



- Jun 11;14(12):2463-2471. doi: 10.1093/ckj/sfab096. PMID: 34950459; PMCID: PMC8690058.
- 42 Bailey CJ, Day C, Bellary S. Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep.* 2022 Jan;22(1):39-52. doi: 10.1007/s11892-021-01442-z. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35113333; PMCID: PMC8888485.
- 43 Piperidou A, Loutradis C, Sarafidis P. SGLT-2 inhibitors and nephroprotection: current evidence and future perspectives. *J Hum Hypertens.* 2021 Jan;35(1):12-25. doi: 10.1038/s41371-020-00393-4. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32778748.
- 44 Joshi S, McMacken M, Kalantar-Zadeh K. Plant-Based Diets for Kidney Disease: A Guide for Clinicians. *Am J Kidney Dis.* 2021 Feb;77(2):287-296. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.10.003. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33075387.
- 45 Shabaka A, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Therapeutic Insights in Chronic Kidney Disease Progression. *Front Med (Lausanne).* 2021 Feb 23;8:645187. doi: 10.3389/fmed.2021.645187. PMID: 33708784; PMCID: PMC7940523.
- 46 Martínez-Montoro JI, Morales E, Cornejo-Pareja I, Tinahones FJ, Fernández-García JC. Obesity-related glomerulopathy: Current approaches and future perspectives. *Obes Rev.* 2022 Jul;23(7):e13450. doi: 10.1111/obr.13450. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35362662; PMCID: PMC9286698.
- 47 L. Fried et al., "High unmet treatment needs in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: real-world evidence from a US claims database," *Nephrol. Dial. Transplant, Apr.* 2022, doi: 10.1093/NDT/GFAC140.
- A. J. Hahr and M. E. Molitch, "Management of Diabetes Mellitus in Patients With CKD: Core Curriculum 2022," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 79, no. 5, pp. 728–736, May 2022, doi: 10.1053/J.AJKD.2021.05.023.
- 48 Bailey CJ, Day C, Bellary S. Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep.* 2022 Jan;22(1):39-52. doi: 10.1007/s11892-021-01442-z. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35113333; PMCID: PMC8888485.
- 49 S. Cohen, H. Sternlicht, and G. L. Bakris, "Mineralocorticoid Receptor Antagonists in the Treatment of Diabetic Kidney Disease: Their Application in the Era of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists," *Curr. Diab. Rep.*, vol. 22, no. 5, pp. 213–218, May 2022, doi: 10.1007/S11892-022-01461-4.
- 50 T. Yamada et al., "Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis," *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 20, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/S12933-020-01197-Z.
- 51 L. P. Gregg and S. D. Navaneethan, "Steroidal or non-steroidal MRAs: should we still enable RAASi use through K binders?," *Nephrol. Dial. Transplant, Oct.* 2022, doi: 10.1093/NDT/GFAC284.
- A. K. Singh and R. Singh, "Renin-angiotensin system blockers-SGLT2 inhibitors-mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease: A tale of the past two decades!," *World J. Diabetes*, vol. 13, no. 7, pp. 471–481, Jul. 2022, doi: 10.4239/WJD.V13.I7.471.
- 52 G. Filippatos et al., "Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial," *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 24, no. 6, pp. 996–1005, Jun. 2022, doi: 10.1002/EJHF.2469.
- 53 J. Barrera-Chimal, I. Lima-Posada, G. L. Bakris, and F. Jaisser, "Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease - mechanistic and therapeutic effects," *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 18, no. 1, pp. 56–70, Jan. 2022, doi: 10.1038/S41581-021-00490-8.
- 54 D. Türkmen et al., "Calcium-channel blockers: Clinical outcome associations with reported pharmacogenetics variants in 32 000 patients," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2022, doi: 10.1111/BCP.15541.
- 55 S. Y. Lin, C. L. Lin, C. C. Lin, W. H. Hsu, C. Y. Hsu, and C. H. Kao, "Chronic Kidney Disease Progression Risk in Patients With Diabetes Mellitus Using Dihydropyridine Calcium Channel Blockers: A Nationwide, Population-Based, Propensity Score Matching Cohort Study," *Front. Pharmacol.*, vol. 13, Mar. 2022, doi: 10.3389/FPHAR.2022.786203.
- 56 E. J. Morris, J. D. Brown, T. M. Manini, and S. M. Vouri, "Differences in Health-Related Quality of Life Among Adults with a Potential Dihydropyridine Calcium Channel Blocker-Loop Diuretic Prescribing Cascade," *Drugs Aging*, vol. 38, no. 7, pp. 625–632, Jul. 2021, doi: 10.1007/S40266-021-00868-0.
- A. Benigni, S. Buelli, and D. E. Kohan, "Endothelin-targeted new treatments for proteinuric and inflammatory glomerular diseases: focus on the added value to anti-renin-angiotensin system inhibition," *Pediatr. Nephrol.*, vol. 36, no. 4, pp. 763–775, Apr. 2021, doi: 10.1007/S00467-020-04518-2.
- B. Taylor, M. Kasztan, B. Tao, J. S. Pollock, and D. M. Pollock, "Combined hydroxyurea and ETA receptor blockade reduces renal injury in the humanized sickle cell mouse," *Acta Physiol. (Oxf.)*, vol. 225, no. 2, Feb. 2019, doi: 10.1111/APHA.13178.
- 57 R. Lariviere et al., "Endothelin type A receptor blockade reduces vascular calcification and inflammation in rats with chronic kidney disease," *J. Hypertens.*, vol. 35, no. 2, pp. 376–384, 2017, doi: 10.1097/HJH.0000000000001161.
- 58 S. Çalişkan, M. Sungur, B. Eser, M. Kanbay, H. Kocan, and R. Topaktas, "Endothelin-1 Level in Patients with Simple Renal Cyst," *Folia Med. (Plovdiv)*, vol. 61, no. 4, pp. 545–550, Dec. 2019, doi: 10.3897/FOLMED.61.E47954.
- 59 J. H. Fang et al., "The risk of major bleeding event in patients with chronic kidney disease on pentoxifylline treatment," *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1038/S41598-021-92753-4.
- 60 D. J. Leehey et al., "Pentoxifylline in diabetic kidney disease (VA PTXRx): protocol for a pragmatic randomised controlled trial," *BMJ Open*, vol. 11, no. 8, Aug. 2021, doi: 10.1136/BMJOPEN-2021-053019.
- A. G. Casanova, F. J. López-Hernández, L. Vicente-Vicente, and A. I. Morales, "Are Antioxidants Useful in Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease?," *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, vol. 10, no. 11, Nov. 2021, doi: 10.3390/ANTIOX10111669.
- 61 D. J. Leehey, "Targeting Inflammation in Diabetic Kidney Disease: Is There a Role for Pentoxifylline?," *Kidney360*, vol. 1, no. 4, pp. 292–299, Apr. 2020, doi: 10.34067/KID.0001252019.
- 62 Quintela BCSF, Carioca AAF, de Oliveira JGR, Fraser SDS, da Silva Junior GB. Dietary patterns and chronic kidney disease outcomes: A systematic review. *Nephrology (Carlton)*. 2021 Jul;26(7):603-612. doi: 10.1111/nep.13883. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33864650.
- 63 W. W. Gao et al., "Locally transplanted human urine-induced nephron progenitor cells contribute to renal repair in mice kidney with diabetic nephropathy," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 629, pp. 128–134, Nov. 2022, doi: 10.1016/J.BBRC.2022.09.015.
- 64 Y. Lu, L. Wang, M. Zhang, and Z. Chen, "Mesenchymal Stem Cell-Derived Small Extracellular Vesicles: A Novel Approach for Kidney Disease Treatment," *Int. J. Nanomedicine*, vol. 17, pp. 3603–3618, 2022, doi: 10.2147/IJN.S372254.
- 65 H. M. F. El Miniawy et al., "The therapeutic potential of Camel Wharton jelly mesenchymal stem cells (CWJ-MSCs) in canine chronic kidney disease model," *Stem Cell Res. Ther.*, vol. 13, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/S13287-022-03076-8.
- 66 S. Shrestha et al., "Role of HRTPT in kidney proximal epithelial cell regeneration: Integrative differential expression and pathway analyses using microarray and scRNA-seq," *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 25, no. 22, pp. 10466–10479, Nov. 2021, doi: 10.1111/JCMM.16976.
- 67 M. Assanatham et al., "Economic evaluation of peritoneal dialysis and hemodialysis in Thai population with End-stage Kidney Disease," *BMC Health Serv. Res.*, vol. 22, no. 1, p. 1384, Nov. 2022, doi: 10.1186/S12913-022-08827-0.
- 68 P. I. Georgianos and R. Agarwal, "Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease (CKD): Prevalence, Treatment Particularities, and Research Agenda," *Curr. Hypertens. Rep.*, vol. 22, no. 10, Oct. 2020, doi: 10.1007/S11906-020-01081-X.
- 69 Z. Zhuang, M. Tong, R. Clarke, B. Wang, T. Huang, and L. Li, "Probability of chronic kidney disease and associated risk factors in Chinese adults: a cross-sectional study of 9 million Chinese adults in the Meinian Onehealth screening survey," *Clin. Kidney J.*, vol. 15, no. 12, Nov. 2022, doi: 10.1093/CKJ/SFAC176.
- 70 R. Shulman and J. B. Cohen, "Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: A Burden unto Itself," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 17, no. 10, pp. 1436–1438, Oct. 2022, doi: 10.2215/CJN.09720822.

*Сведения об авторах*

**Демеубаева Динара Мейрамовна** - 0000-0003-3541-6324, Phd докторант кафедры политики и организации здравоохранения, dinara.demeubayeva@gmail.com,

Казахский Национальный университет им.Аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы

**Капанова Гульнара Жамбаевна** - 0000-0002-6521-6836, д.м.н, профессор, заведующий кафедрой политики и организации здравоохранения факультета «Медицины и здравоохранения», g.kapanova777@gmail.com, Казахский Национальный университет им.Аль-Фараби и заместитель директора по клиническим испытаниям АО «Научного центра противинфекционных препаратов», Казахстан, г. Алматы

**Гржибовский Андрей Мечиславович** - доктор PhD, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения общей гигиены и биоэтики, Andrej.grjibovski@gmail.com, Северо-Восточный федеральный университет им.М.К. Аммосова, Якутск

**Диканбаева Сауле Алкеевна** - 0000-0001-9326-3915, д.м.н, профессор кафедры педиатрии с курсом детских инфекций, dikanbayeva.s@mail.ru, Казахстанско-Российский медицинский университет, Казахстан, г. Алматы

**Ташенова Гульнара Талиповна** – 0000-0003-3531-2541, д.м.н, заведующий кафедрой детских болезней с курсом неонатологии им.проф.Н.А. Барлыбаевой, talipovna68@gmail.com, Казахского национального университета имени С.Д. Асфендиярова, Казахстан, г. Алматы

**Датхаева Зауре Ахановна** – 0000-0001-5313-5695, к.м.н, заместитель главного врача ГКП на ПХВ «Городской родильный дом №1» УОЗ г.Алматы, доцент кафедры ОВП-2 Казахского национального университета имени С.Д. Асфендиярова, Казахстан, г. Алматы

**Жаппаргалы Нуркен Есенгельдиевич** – 0000-0002-7307-660X, врач общей практики, zhnurken@mail.ru, КГП на ПХВ Городской поликлиники №16, резидент Казахского национального университета имени С.Д. Асфендиярова, Казахстан, г. Алматы,

*Авторлар туралы мәліметтер*

**Демеубаева Динара Мейрамовна** - 0000-0003-3541-6324, Денсаулық сақтау саясаты және ұйымдастыру кафедрасының PhD докторанты, dinara.demeubayeva@gmail.com,

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы

**Капанова Гульнара Жамбаевна** - 0000-0002-6521-6836, медицина ғылымдарының докторы, профессор, Медицина және денсаулық факультетінің денсаулық сақтау саясаты және ұйымдастыру кафедрасының меңгерушісі, g.kapanova777@gmail.com, Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ және «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ директорының клиникалық зерттеулер жөніндегі орынбасары, Қазақстан, Алматы қ.

**Гржибовский Андрей Мечиславович** - PhD докторы, қоғамдық денсаулық сақтау, жалпы гигиена және биоэтика кафедрасының профессоры, Andrej.grjibovski@gmail.com, М.К. атындағы Солтүстік-Шығыс Федералды университеті. Аммосова, Якутск

**Диканбаева Сауле Әлкейқызы** – 0000-0001-9326-3915, медицина ғылымдарының докторы, балалар инфекциясы курсы бар педиатрия кафедрасының профессоры, dikanbayeva.s@mail.ru, Қазақстан-Ресей медицина университеті, Қазақстан, Алматы қ.

**Ташенова Гульнара Талиповна** – 0000-0003-3531-2541, медицина ғылымдарының докторы, проф. Н.А. атындағы неонатология курсы бар балалар аурулары кафедрасының меңгерушісі. Барлыбаева, talipovna68@gmail.com, С.Д. Асфендияров, Қазақстан, Алматы

**Датхаева Зауре Аханқызы** – 0000-0001-5313-5695, м.ғ.к., Алматы қаласы денсаулық сақтау мекемесінің «№1 қалалық перзентханасы» МКҚК бас дәрігерінің орынбасары, кафедра доценті. С.Д. атындағы Қазақ ұлттық университетінің жалпы тәжірибелік дәрігерлері-2. Асфендияров, Қазақстан, Алматы

**Жаппаргалы Нуркен Есенгелдіұлы** – 0000-0002-7307-660X, жалпы практика дәрігері, zhnurken@mail.ru, №16 қалалық емхананың РПВ жанындағы КГП, С.Д. Асфендияров, Қазақстан, Алматы қ.

*Information about authors*

**Demeubayeva Dinara Meiramovna** - 0000-0003-3541-6324, Phd doctoral student at the Department of Health Policy and Organization, dinara.demeubayeva@gmail.com, Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty

**Kapanova Gulnara Zhambaevna** - 0000-0002-6521-6836, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Health Policy and Organization of the Faculty of Medicine and Health, g.kapanova777@gmail.com, Al-Farabi Kazakh National University and Deputy Director for Clinical Trials of the Scientific Center of Anti-Infective Drugs JSC, Kazakhstan, Almaty

**Grzhibovskiy Andrey Mechislavovich** - PhD, Professor of the Department of Public Health, General Hygiene and Bioethics, Andrej.grjibovski@gmail.com, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosova, Yakutsk

**Dikanbayeva Saule Alkeevna** - 0000-0001-9326-3915, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatrics with a course of childhood infections, dikanbayeva.s@mail.ru, Kazakh-Russian Medical University, Kazakhstan, Almaty

**Tashenova Gulnara Talipovna** – 0000-0003-3531-2541, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Childhood Diseases with a Course of Neonatology named after Prof. N.A. Barlybaeva, talipovna68@gmail.com, Asfendiyarov Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty

**Datkhayeva Zaure Akhanovna** - 0000-0001-5313-5695, Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician of the State Public Enterprise at the State Medical Institution "City Maternity Hospital No. 1" of the Almaty Healthcare Institution, Associate Professor of the Department of General Practitioners-2 of the Asfendiyarov Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty

**Zhappargaly Nurken Yesengeldievich** – 0000-0002-7307-660X, general practitioner, zhnurken@mail.ru, KGP at the RPV of the City Polyclinic No. 16, resident of the Kazakh National University named after S.D. Asfendiyarov, Kazakhstan, Almaty

**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.

Получена: 12/05/2023/ Принята: 21/10/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023  
УДК 616.831-005.1

[10.53511/PHARMKAZ.2023.95.22.014](https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2023.95.22.014)

Ж.У. УРАШЕВА<sup>1</sup>, А.А. ХАМИДУЛЛА<sup>1</sup>, Г.Б. КАБДРАХМАНОВА<sup>1</sup>, А.П. ЕРМАГАМБЕТОВА<sup>1</sup>, А.Б. УТЕГЕНОВА<sup>1</sup>, А.Х. ШАРАФУДИНОВ<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Западнo-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан.

<sup>2</sup> Многопрофильная областная больница, г. Актобе, Казахстан.

## ПАТОНЕГЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

**Резюме.** Инсульты являются ведущей причиной инвалидизации и смертности во всем мире. Как известно, заболеваемость инсультом у мужчин встречается чаще, чем у женщин. Наиболее высокий показатель заболеваемости наблюдается в возрасте от 41 до 60 лет. В структуре мозговых инсультов на долю ишемического инсульта приходится 87%, геморрагический инсульт составляет 10% и в 3% случаев развиваются субарахноидальное кровоизлияние. В данном обзоре рассмотрены факторы риска развития ишемического инсульта, патогенетические механизмы биохимического каскада при ишемическом инсульте. Авторами рассматриваются значение дисфункции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нейровоспаления, окислительного стресса, ионного дисбаланса, аномальной активности иммунных клеток, лежащих в основе апоптоза нейронов при ИИ. Поражение головного мозга при ИИ сопровождается воспалительной реакцией, которая контролируется выделением активных форм кислорода, хемокинов и цитокинов. Среди провоспалительных цитокинов заслуживает внимание интерлейкин-1 (ИЛ-1), биологические эффекты которого сопровождаются активацией матриксных металлопротеиназ, что обуславливает снижение целостности ГЭБ и кровотока за счет воздействия на эндотелиальные клетки. В результате данных метаболических нарушений повышается уровень простагландинов и лейкотриенов, что способствует увеличению сосудистой проницаемости и сопровождается дисфункцией ГЭБ с развитием вазогенного отека головного мозга. ИИ с обширным поражением головного мозга может привести к развитию геморрагической трансформации инфарктного очага в головном мозге. В данной статье рассмотрены маркеры повреждения ГЭБ – белки плотных контактов, такие как окклюдин и клаудин-5, которые могут служить предиктором тяжести и исхода ИИ.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, гематоэнцефалический барьер, нейровоспаление, белки плотных контактов, окклюдин, клаудин-5.

Ж.У. Урашева<sup>1</sup>, А.А. Хамидулла<sup>1</sup>, Г.Б. Кабдрахманова<sup>1</sup>, А.П. Ермагамбетова<sup>1</sup>, А.Б. Утегенова<sup>1</sup>, А.Х. Шарафудинов<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе қ., Қазақстан.

<sup>2</sup> Көпсалалы облыстық ауруханасы, Ақтөбе қ., Қазақстан.

### ИШЕМИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТ КЕЗІНДЕ ҚАН-МИ ТОСҚАУЫЛЫНЫҢ ЗАҚЫМДАНУЫНЫҢ ПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

**Түйін.** Инсульт бүкіл әлемде мүгедектік пен өлімнің басты себебі болып табылады. Инсульт ер адамдарда әйелдерге қарағанда жиі кездеседі. Аурудың ең жоғары деңгейі 41 жастан 60 жасқа дейін байқалады. Ми инсультінің құрылымында ишемиялық инсульт 87%, геморрагиялық инсульт 10% құрайды және 3% жағдайда субарахноидальды қан кету дамиды. Бұл шолуда ишемиялық инсульттің (ИИ) даму қаупі факторлары, ИИ кезіндегі биохимиялық каскадтың патогенетикалық механизмдері қарасты-

Zh.U. Urasheva<sup>1</sup>, A.A. Khamidulla<sup>1</sup>, G.B. Kabdrakhmanova<sup>1</sup>, A.P. Yermagambetova<sup>1</sup>, A.B. Utegenova<sup>1</sup>, A.Kh. Sharafudinov<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan.

<sup>2</sup> Multidisciplinary regional hospital, Aktobe, Kazakhstan

### PATHONEGETIC ASPECTS OF BLOOD-BRAIN BARRIER DAMAGE IN ISCHEMIC STROKE

**Resume.** Strokes are the leading cause of disability and death worldwide. The incidence of stroke in men is known to be higher than in women. The highest incidence rate is observed between the ages of 41 and 60. Ischemic stroke accounts for 87% of cerebral strokes, hemorrhagic stroke for 10% and subarachnoid hemorrhage in 3% of cases. This paper reviews the risk factors for ischemic stroke and the pathogenetic mechanisms of the biochemical cascade in ischemic stroke. The authors consider the significance of the blood-brain

рылған. Авторлар қан-ми тосқауылының (ҚМТ) дисфункциясы, нейроинфламация, тотығу стрессі, иондық теңгерімсіздік, ишемиялық инсульттегі нейрондық апоптоздың негізінде жатқан иммундық жасушалардың қалыптан тыс белсенділігінің маңыздылығын қарастырады. ИИ-те мидың зақымдануы оттегінің, химокиндердің және цитокиндердің белсенді түрлерінің бөлінуімен бақыланатын қабыну реакциясымен бірге жүреді. Қабынуға қарсы цитокиндердің ішінде интерлейкин-1 назар аударуға тұрарлық, оның биологиялық әсері матрицалық металлопротеиназалардың белсендірілуімен бірге жүреді, бұл эндотелий жасушаларына әсер ету арқылы ҚМТ тұтастығы мен қан ағымының төмендеуіне әкеледі. Осы метаболикалық бұзылулардың нәтижесінде простагландиндер мен лейкотриендердің деңгейі жоғарылайды, бұл қан тамырларының өткізгіштігінің жоғарылауына ықпал етеді және мидың вазогендік ісінуінің дамуымен ҚМТ дисфункциясымен бірге жүреді. Мидың кең зақымдануымен жүретін ИИ кезінде мидағы инфаркт ошағының геморрагиялық трансформациясының дамуына әкелуі мүмкін. Бұл мақалада ИИ ауырлығы мен нәтижесінің болжаушы бола алатын окклюдин және клаудин-5 сияқты тығыз байланыс ҚМТ ақуыздарының зақымдану маркерлері қарастырылады.

Түйінді сөздер: ишемиялық инсульт, қан-ми тосқауылы, нейроинфламация, тығыз байланыс ақуыздары, окклюдин, клаудин-5.

Проблема мозговых инсультов остается одной из наиболее важных и актуальных вопросов клинической неврологии. В последние годы происходит увеличение числа лиц, перенесших инсульт, одновременно с этим снижается летальность при этом заболевании, что объясняется, прежде всего, совершенствованием оказания помощи при инсультах. Введение новых способов лечения, таких как тромболитическая терапия и эндоваскулярные методы, способствует повышению эффективности лечения инсульта и большей выживаемости. По данным статистики, заболеваемость инсультами в мире ежегодно составляет 15 миллионов человек в год, при этом 5 миллионов из них умирают и еще 5 миллионов остаются стойкими инвалидами. В структуре общей инвалидизации инсульт занимает 1-е место и составляет 3,2 случая на 10 тысяч населения [1].

По данным мировой статистики, заболеваемость инсультом у мужчин составляет 62,8 случаев на 100 тысяч человек, в то время как у женщин – 59 случаев на 100 тысяч, что свидетельствует о более частом развитии данной патологии у мужчин [2]. Опубликованные материалы американской кардиологической ассоциации свидетельствуют о том, что женщины в возрасте старше 75 лет страдают чаще инсультом, чем мужчины того же возраста [3].

В Казахстане в настоящее время инсульт является второй по частоте после сердечно-сосудистой патологии причиной смертности и занимает первое место в структуре инвалидизации [4]. Заболеваемость мозговым инсультом в различных регионах Казахстана со-

ставляет от 2,5 до 3,7 случаев на 1000 человек в год. Показатели смертности ежегодно приравниваются от 1,0 до 1,8 случаев на 1000 человек [5]. Согласно официальной статистике Министерства здравоохранения Республики Казахстан ежегодно в нашей стране регистрируется более 40 тысяч случаев инсульта, из которых только 5 тысяч погибает в первые 10 дней и еще 5 тысяч в течение 1-го месяца после выписки на дому. Анализ половозрастной структуры показал, что из всех заболевших 53% составляют мужчины и 47% женщины; наиболее высокий показатель заболеваемости наблюдается в возрастной группе от 41 до 60 лет, что составило 37%, далее от 61 до 70 лет – 31%, от 71 года и выше – 28% и от 16 до 40 лет – 4% [6,7]. Выделяют две клинико-патогенетические формы инсульта: 1) ишемический инсульт (инфаркт мозга) обусловлен острой фокальной церебральной ишемией, приводящей к развитию инфаркта головного мозга (зона ишемического некроза); 2) геморрагический инсульт (нетравматическое внутримозговое кровоизлияние) обусловлен разрывом интрацеребральных артерий в паренхиме головного мозга или разрывом артериальных аневризм с развитием субарахноидального кровоизлияния [1].

**Key words:** ischemic stroke, blood-brain barrier, neuroinflammation, dense contact proteins, occludin, claudin-5.

В структуре мозговых инсультов на долю ишемического инсульта (ИИ) приходится 87%, геморрагический инсульт (ГИ) составляет 10% и в 3% случаев развиваются субарахноидальное кровоизлияние [2]. Основные факторы риска инсульта подразделяются на контролируемые (артериальная гипертония, курение, употребление алкоголя, дислипидемия, нарушения сердечно-

сосудистой системы, сахарный диабет, ожирение, физическая неактивность, стресс) и неконтролируемые (возраст, пол, наследственность). ИИ является наиболее частой причиной смерти и инвалидизации. В Казахстане в настоящее время инсульт является второй по частоте после сердечно-сосудистой патологии причиной смертности и занимает первое место в структуре инвалидизации [4]. Заболеваемость мозговым инсультом в различных регионах Казахстана со-

го ритма, сахарный диабет, предшествующие транзиторные ишемические атаки (ТИА), применение оральных контрацептивов) и неконтролируемые (возраст, наследственная предрасположенность, пол) [8,9,10]. Согласно классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) различают следующие подтипы ИИ: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, инсульт другой установленной этиологии, инсульт неустановленной этиологии [11,12]. Атеротромботический вариант ИИ встречается в 45% случаев. Механизм развития данного варианта инсульта связан с тромбозом в месте локализации атеротромботической бляшки, либо фрагментацией бляшки или тромба с дальнейшей артерио-артериальной эмболией. У большинства пациентов предвестниками атеротромботического инсульта могут быть одиночные или повторные ТИА [13,14].

На долю кардиоэмболического инсульта приходится от 14 до 30% случаев в структуре всех инфарктов головного мозга [15,16]. Основными факторами риска кардиоэмболического инсульта являются: фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, патология клапанного аппарата сердца, что приводит к церебральной эмболии вследствие отрыва части тромба с клапанов и стенок левых отделов сердца. Данные причины в 20% случаев обуславливают развитие ТИА и в 12-31% случаев являются причинами ИИ [17].

Лакунарный тип ИИ характеризуется малыми инфарктными очагами в головном мозге, возникающими в результате окклюзии перфорирующих артерий малого калибра, располагающихся в глубинных отделах мозговой ткани: белом веществе полушарий, базальных ганглиях, зрительном бугре, внутренней капсуле, лучистом венце. При проведении нейровизуализации лакунарный инсульт определяется как малый очаг инфаркта мозга размерами до 15 мм в диаметре [18]. Исход лакунарного инсульта более благоприятен и характеризуется низкой летальностью, а также хорошим восстановлением [19]. В то же время установлено, что в 37% случаев у пациентов после перенесенного лакунарного инсульта развиваются когнитивные нарушения от умеренной степени выраженности до дементных расстройств, что связано с поражением стратегически важных зон головного мозга [20].

К редким причинам ИИ относят острые нарушения мозгового кровообращения, которые развиваются как осложнения основного заболевания – диссекции магистральных артерий, антифосфолипидный синдром, мигренозный статус [21,22,23,24]. Под термином криптогенный инсульт подразумевается ИИ, причину которого по результатам максимального обследования пациента установить не удаётся. Инсульт неуточнённой этиологии диагностируется от 10 до 40% случаев [25]. При всех подтипах ИИ отмечается снижение локального артериального кровотока в головном мозге. Это снижение неравномерно по всей области ишемии. По степени снижения кровотока можно выделить очаг ин-

фаркта (менее 20% базального кровотока) и зону ишемической полутени, где коллатеральное кровообращение поддерживается на уровне около 40% базального кровотока [26].

Церебральная сосудистая окклюзия сопровождается целым каскадом патологических реакций, включающих дисфункцию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нейровоспаление, окислительный стресс, ионный дисбаланс, аномальную активацию иммунных клеток, что может привести к гибели нейронов. При ишемической кислородно-глюкозной депривации в нейронах, расположенных в очаге мозгового инфаркта, происходит значительное снижение скорости окислительного фосфорилирования, снижение внутриклеточной концентрации АТФ (аденозин-5'-трифосфата) и, как следствие, снижение активности  $\text{Na}^+$ . Ионный гомеостаз клеток в очаге инфаркта утрачивается, при этом отток  $\text{K}^+$  из клеток и приток  $\text{Na}^+$  в цитозоль вызывают клеточную деполяризацию. Высокие цитозольные концентрации  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  приводят к развитию выраженного цитотоксического отека [27,28]. Деполяризованные нейроны в очаге инфаркта не способны восстановить свой потенциал покоя и погибают в течение нескольких минут в результате энергетического коллапса, потери ионного гомеостаза, цитотоксического отека, протеолиза, распада цитоскелета, липолиза и фрагментации клеточных мембран [29].

Процесс нейровоспаления зависит от локализации, периода и течения мозгового инсульта. Поражение головного мозга при ИИ приводит к апоптозу и некрозу клеток головного мозга, что вызывает воспалительную реакцию, контролируемую выделением активных форм кислорода, хемокинов и цитокинов. Этот процесс развивается в микроциркуляторном русле и включает несколько цитотипов, таких как врожденные иммунные клетки (микроглия) и адаптивные иммунные клетки (лимфоциты), вызывающие гибель нейронов [30]. Микроглия головного мозга относится к системе врожденного иммунитета и составляет от 5 до 20% всех глиальных клеток, которые активизируются при церебральной ишемии, что сопровождается морфологическими и фенотипическими изменениями [31]. Данный процесс активизации наблюдается через несколько минут после начала ишемического повреждения, увеличивая их количество в последующие дни. Микроглия принимает свой активированный фенотип после ИИ, обнажая некоторые разветвления и принимая амебный вид, принимая форму макрофагов после включения [32]. После включения микроглия может принимать два разных фенотипа: классический активированный (M1) и альтернативный (M2). Фенотип M1 обладает провоспалительной функцией и может высвобождать цитокины и вещества с окислительными свойствами, такие как оксид азота, фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ). Фенотип M2 оказывает благоприятное действие, способствуя восстановлению паренхимы головного моз-

га после ИИ и способствует высвобождению противовоспалительных агентов, таких как интерлейкин-4 (ИЛ-4) и интерлейкин-10 (ИЛ-10), а также выделяет множество факторов с нейротрофическими свойствами, способных предотвращать воспаление [33].

В дальнейшем, при развитии нейровоспаления в головном мозге, усиливается выброс множественных цитокинов как в поврежденную мозговую ткань, так и в периферическую кровь. Цитокины представляют собой важные медиаторы во время индуцированной инсультом иммуновоспалительной реакции, которые участвуют в прогрессировании церебрального инфаркта и влияют на тяжесть и исход заболевания [34,35,36,37]. Лимфоциты играют комплексную роль в патогенезе ИИ. Существует много подтипов лимфоцитов, а также несколько подтипов Т-клеток с вовлечением в патогенез ИИ [38,39]. Т-лимфоциты индуцируют развитие локального воспалительного статуса сосудистого сегмента, продуцируя медиаторы воспаления и ростовые факторы, такие как интерлейкины, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерфероны, трансформирующий ростовой фактор- $\beta$  [40].

Особое внимание среди провоспалительных цитокинов заслуживает интерлейкин-1 (ИЛ-1). ИЛ-1 представляет собой многофакторный цитокин с множественными биологическими эффектами во многих типах клеток, многие из которых связаны с риском и исходом инсульта. Последующие эффекты ИЛ-1 включают повышенную экспрессию цитокинов, хемокинов и факторов роста, активацию матриксных металлопротеиназ (ММП), активацию молекул адгезии, усиление лейкоцитарной инфильтрации, активацию тромбоцитов, изменение кровотока, повышение уровня ИЛ-1 в головном мозге после инсульта опосредует воспалительный процесс, включая активацию ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ММП-9 и хемокинов в астроцитах; ингибирование нейрогенеза; увеличение молекул адгезии и нейтрофильной инфильтрации; снижение целостности ГЭБ и кровотока за счет воздействия на эндотелиальные клетки [41]. После ИИ повышенная секреция ИЛ-1 $\beta$  активирует фосфолипазу А2 с целью разложения арахидоновой кислоты и разрушения фосфолипидов [42]. В результате данных метаболических нарушений повышается уровень простагландинов и лейкотриенов, что способствует увеличению сосудистой проницаемости и сопровождается дисфункцией ГЭБ с развитием вазогенного отека головного мозга [43].

ИИ с обширным поражением головного мозга (полусферные инсульты) может индуцировать избыточную сосудистую проницаемость с последующим разрывом микроваскулярного русла [44]. Как известно, ГЭБ состоит из эндотелиоцитов, базальной мембраны, перicyтов, астроцитов и внеклеточного матрикса. Важно отметить, что расстояние между клетками ГЭБ, или fenestrations, представлены в виде плотных соединений, белки которых охватывают три трансмембранных белка, таких как клаудины, окклюдины и молекулы

адгезии переходов (JAMs) [45]. При этом отмечается активация нейтрофилов и моноцитов, которые продуцируют активные формы кислорода и матриксные металлопротеиназы (ММП-9, ММП-2), способствующие нарушению ГЭБ и развитие геморрагической трансформации инфарктного очага в головном мозге [46]. Матриксные металлопротеиназы секретируются в виде зимогенов с последующим расщеплением и активацией. Данные *in vivo* и *in vitro* показывают, что уровни активных ММП-2 и ММП-9, которые чрезвычайно низки в нормальной ткани мозга, опосредуют деградацию окклюдина при таких патологических состояниях, как ишемический инсульт, внутримозговые кровоизлияния травматического и нетравматического генеза, нейроинфекции [47].

Данные экспериментальных исследований выявили, что разрушение эндотелиальных клеток ГЭБ с развитием вазогенного отека сопровождается развитием оксидантного стресса. Так, супероксидный радикал  $O_2^-$  считают первичной активной формой кислорода, участвующей в повышении сосудистой проницаемости, формировании отека при глобальной и очаговой ишемии головного мозга. Удаление  $O_2^-$  радикалов с использованием рекомбинантной супероксиддисмутазы или полиэтиленгликоль-супероксиддисмутазы (антиоксидантные ферменты) приводит к уменьшению индуцированного ишемией повреждения ГЭБ и вазогенного отека. У мышей с гиперэкспрессией супероксиддисмутазы-1 также отмечалось снижение активности ММП-9 активными формами кислорода, которые могли участвовать в раннем нарушении ГЭБ и прогрессирующем поражении полосатого тела, индуцированного митохондриальным эксайтотоксином-3 нитропропионовой кислоты [48].

По данным Henning E.C. с соавт., (год) в раннем периоде ИИ отмечается повышенная проницаемость в церебральном сосудистом русле с захватом окружающей области инфаркта вещества мозга. На изображениях, полученных в режиме с подавлением сигнала свободной воды (FLAIR) и усиленных гадолинием, через несколько часов после проведения системного тромболизиса отмечались признаки нарушения ГЭБ в виде повышенного МР-сигнала по бороздам в области инфаркта. Это явление авторы назвали маркером гиперинтенсивной острой реперфузии, который был обнаружен у одной трети исследованных пациентов с ИИ. У данных пациентов с этим признаком был повышен риск развития геморрагической трансформации, а также более неблагоприятные клинические исходы по сравнению с исходами у пациентов без этого признака [49].

По данным экспериментальных исследований, повышенная активация ММП-2/9 при острой ишемии головного мозга способствует нарушению ГЭБ за счет усиленной деградации окклюдина. Уровень фрагментов окклюдина в крови увеличивался пропорционально степени повреждения ГЭБ на ранней стадии цере-

бральной ишемии у крыс при окклюзии средней мозговой артерии. Также авторами данных исследований было проведено определение белков плотных соединений (окклюдин, клаудин-5) при геморрагическом инсульте и субарахноидальном кровоизлиянии в первые сутки заболевания, при которых концентрация белков была на низком уровне [47].

Защита белков плотных контактов является еще одним важным механизмом защиты ГЭБ при опосредованном ишемией отеке головного мозга. Как известно, гипертонический солевой раствор (10% NaCl) перемещает свободную жидкость из внутриклеточного пространства с помощью градиента осмотического давления. В последние годы детальному изучению подверглись его неосмотические функции: было доказано, что гипертонический солевой раствор может ослабить повреждение ГЭБ и уменьшить отек головного мозга, ингибируя подавление окклюдина и клаудина-5 эндотелиальным фактором роста сосудов [50]. В литературе имеются данные по изучению уровня показателей окклюдина и клаудина-5 при травматических поражениях головного мозга, при которых наблюдается как немедленная, так и отсроченная дисфункция ГЭБ. По данным Thal S.C. с соавт., нарушение белков плотных контактов и целостности базальных мембран приводит к увеличению параклеточной проницаемости на фоне окислительного стресса с повышенной продукцией провоспалительных медиаторов и усилением экспрессии молекул клеточной адгезии на поверхности сосудистого эндотелия, что способствует притоку воспалительных клеток в травмированную зону головного мозга. Эти патофизиологические процессы изменяют нормальные функциональные взаимодействия между глиальными клетками и цереброваскулярным эндотелием. Предполагается, что пост-

травматическая дисфункция ГЭБ влияет на длительность и степень восстановления нейронов [51].

Группа американских ученых (Эрикссон К. с соавт., 2020) на основе патоморфологических исследований головного мозга больных сепсисом выявили повышение концентрации окклюдина в крови и снижение его уровня в мозговой ткани [52].

По данным Shi S. с соавт., (2019) у пациентов с опухолями головного мозга сывороточный уровень окклюдина был значительно выше как до, так и после операции. Эти результаты свидетельствуют о том, что опухоли приводят к высвобождению деградированных фрагментов окклюдина с последующим его поступлением в кровяное русло. Исследования подтвердили, что перитуморальный отек головного мозга сопровождается вазогенным отеком, обусловленным повреждением ГЭБ [53].

Экспериментальные данные He Q. с соавт., (2020) при моделировании нейроинфекции – менингоэнцефалита у крыс, вызванным вирусом простого герпеса – 1, выявили повышение концентрации окклюдина в крови и снижение его концентрации в мозговой ткани [54]. Таким образом, окклюдин представляет собой трансмембранный белок плотных контактов, который регулирует целостность и проницаемость ГЭБ, который может быть потенциальным биомаркером ранней диагностики геморрагической трансформации при ишемическом инсульте. Приведенный анализ данных литературы свидетельствуют о более широком исследовании белков плотных контактов (окклюдин и клаудин-5) при острой ишемии головного мозга в эксперименте, тогда как клинических исследований по изучению уровня окклюдина и клаудина-5 при ишемическом инсульте крайне недостаточно и требуют дальнейших научных исследований.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шутеева Т.В. Клинико-эпидемиологические особенности инсульта у лиц молодого возраста // В кн.: Психология здоровья и болезни: клиникопсихологический подход: материалы VII Всероссийской конференции с международным участием. – Курск: КГМУ – 2017. – С. 374-379.
2. Мозаффарян Д., Бенджамин Э.Дж., Го А.С., Арнетт Д.К., Блаха М.Дж., Кушман М., Дас С.Р., Де Ферранти С., Делре Ж.-П., Фуллертон Х.Дж. и др. Статистика сердечных заболеваний и инсультов. // Тираж – 2016. - №133. – С.38–С40. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
3. Roger V. L., Go A. S., Lloyd-Jones D.M. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. – 2011. – 123(4). – e18–e209.
4. Утеулиев Е.С., Конысбаева К.К., Жангалиева Д.Р., Хабиева Т.Х. Эпидемиология и профилактика ишемического инсульта (обзорная статья) // Вестник КазНМУ – 2017. - №4. – С. 26-129.
5. Богданов А. Н., Зарайская Н. Г. Эпидемиология инвалидности в ХМАО - Югре и значение сердечно-сосудистых заболеваний // Наука в современном мире: Матер. VII Междунар. науч.-практ. конф.-ции. – М. – 2011. - С. 37-39.
1. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coultts SB, Schwamm LH, Davis SM и др. Ишемический инсульт // *Nat Rev Dis Primers* – 2019.– 5(1): 70.10.1038/s41572-019-0118-8.
6. Акшулаков С.К., Адильбеков Е.Б., Ахметжанова З.Б., Медуханова С.Г., Организация и состояние инсультной службы Республики Казахстан по итогам 2016г // Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана». - 2018. – №1. – С. 31-36.
7. Мабдрахманова Г.Б., Утепкалиева А.П., Саркулова Ж.Н., Дарин Д.Б. Современное состояние проблемы мозгового инсульта в Западном регионе Казахстана // Бюллетень Сибирской медицины. – 2018. – Том 17. - №1. – С. 239-241.
8. Цукурова Л.А., Бурса Ю.А. Факторы риска, первичная и вторичная профилактика острых нарушений мозгового кровообращения // Русский Медицинский журнал: приложение «Неврология». - 2012. - № 10. - С. 494-498.
9. Freitas G.R. de, Bogousslavsky J. Primary stroke prevention // *European journal of neurology*. – 2001. - №8. – С. 1-15.
10. Elkind M.S., Sacco R.L. Stroke risk Factors and stroke prevention // *Semin.Neurol*. – 1998. - №18. - С. 429-440.
11. Богуславский Дж., Ван Мелле Г., Регли Ф. Лозаннский регистр инсульта: анализ 1000 последовательных пациентов с первым инсультом // *Инсульт* – 1988. - №19. – С. 1083–1092. doi: 10.1161/01.STR.19.9.1083.
12. Passero S., Rossi G., Nardini M., Bonelli G., D'Eltonne M., Martini A., Battistini N., Albanese V., Bono G., Brambilla GL. Итальянское многоцентровое исследование обратимых церебральных ишемических атак. Часть 5. Факторы риска и церебральный атеросклероз // *Атеросклероз* – 1987. – №63.

- 211c. doi: 10.1016/0021-9150(87)90123-7.
13. Spacek M., Zemanek D., Hutyra M. Vulnerable atherosclerotic plaque – a review of current concepts and advanced imaging // *Biomedical Papers* – 2018. – №162(1). – e10-e17. doi:10.5507/bp.2018.004.
  14. Merkulova G.P. Transient ischemic attacks // *MNS in Russian*. – 2012 – №2(41) – С. 13-17.
  15. Ферро Дж. М. Кардиоэмболический инсульт: обновление // *Ланцет Нейрол.* – 2003. – №2. – С. 177–188. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00324-7.
  16. Khoo CW, Lip GYH. Клинические исходы у пациентов с острым инсультом и мерцательной аритмией // *Эксперт преподобный Cardiovasc.* – 2009 – №7 – С. 371–374. doi: 10.1586/erc.09.11.
  17. Wang D., Liu M., Hao Z., Tao W. Association between reduced kidney function and clinical outcomes after ischaemic stroke with atrial fibrillation // *European Journal of Neurology* – 2014. - №21(1). – e160–e166.
  18. Максимова М.Ю., Гулевская Т.С. Лакунарный инсульт // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* – 2 19. - №119(8). – С. 3-27.
  19. Голдобин В.В., Ключева Е.Г., Сироткина О.В. Клинические и гемореологические нарушения у пациентов с лакунарными инсультами // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2012. - №1(37). – С. 145-149.
  20. Egeto P., Fischer C., Ismail Z. Lacunar stroke, deep white matter disease and depression: a metaanalysis // *International Psychogeriatrics*. – 2014. - №26(7). – e1101-e1109.
  21. Ekker M. S., Boot E. M., Singhal A. B. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults // *Lancet Neurol.* - 2018. - №17. – e790-e801.
  22. Khamashta M. Antiphospholipid syndrome // *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. – 2016. - №30(1). – e133-e148.
  23. Гончарова А.А., Кравченко Е.Н., Кривчик Г.В., Вотрина И.Р., Чебакова В.Ю. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. – *Мид.*, 2018. – С. 52-56.
  24. Kurth T., Chabriat H., Bousser M.G. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications // *Lancet Neurol.* – 2012. – №11. – e92-e100.
  25. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2018. - №10(4). – С. 13-22.
  26. Чжао В., Беляев Л., Гинзберг М.Д. Преходящая окклюзия средней мозговой артерии внутрипросветным швом: II. Неврологический дефицит и основанная на пикселях корреляция гистопатологии с локальным кровотоком и использованием глюкозы // *J Cereb Blood Flow Metab* – 1997. - №7 – e1281-e1290. doi: 10.1097/00004647-199712000-00003.
  27. Юшманов В.Е., Харламов А., Яновский Б., ЛаВерде Г., Боада Ф.Е., Джонс С.К. Коррелированные дисбалансы натрия и калия в ишемическом ядре при экспериментальном инсульте: исследование MPT с <sup>23</sup>Na и гистохимической визуализации // *Brain Res.* – 2013. - №1527. – С. 199–208. doi: 10.1016/j.brainres.2013.06.012.
  28. Rungta RL, Choi HB, Tyson JR, Malik A, Dissing-Olesen L, Lin PJC и др. Клеточные механизмы отека нейронов, лежащие в основе цитотоксического отека // *Cell* – 2015. - №161. – С.610–621. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.029.
  29. Дирнагл У., Ядекола С., Московиц М.А. Патобиология ишемического инсульта: комплексный взгляд // *Trends Neurosci* – 1999. - №22. – С. 391–397. doi: 10.1016/s0166-2236(99)01401-0.
  30. Mayer A., Clifford JA, Aldulescu M., Frenkel JA, Holland MA, Hall ML, Glaser KB, Berry J. Липополисахарид *Cyanobacterial Microcystis aeruginosa* вызывает высвобождение супероксидного аниона, тромбксана В2, цитокинов, хемокинов и матриксной металлопротеиназы-9. от Rat Microglia // *Токсикол. науч.* – 2011. - №121.– С. 63–72. doi: 10.1093/toxsci/kfr045.
  31. Гурусвами Р., ЭльАли А. Сложные роли клеток микроглии в патобиологии ишемического инсульта: новые идеи и направления на будущее // *Международ. Дж. Мол. науч.* – 2017. - №18 – С. 496. doi: 10.3390/ijms18030496.
  32. Schilling M., Besselmann M., Müller M., Strecker JK, Ringelstein EB, Kiefer R. Преобладающая фагоцитарная активность резидентной микроглии по сравнению с гематогенными макрофагами после транзиторной очаговой ишемии головного мозга: исследование с использованием химерных мышей с зеленым флуоресцентным белком трансгенного костного мозга // *Эксп. Нейрол.* – 2005. - №196 – С. 290–297. doi: 10.1016/j.expneurol.2005.08.004.
  33. Hu X., Li P., Guo Y., Wang H., Leak R.K., Chen S., Gao Y., Chen J. Microglia/Macrophage Polarization Dynamics Reveal Novel Mechanism of Injury Expansion After Focal Cerebral Ischemia // *Stroke*. – 2012. - №43 – e3063–e3070. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.659656.
  34. Туттоломондо А., Ди Раймондо Д., Ди Шацца Р., Пинто А., Ликата Г. Воспалительные цитокины при остром ишемическом инсульте // *Курс. фарм. Дес.* – 2008. - №14 – С. 3574–3589. doi: 10.2174/138161208786848739.
  35. Араи К., Ли Ф., Миядзима А., Миятакэ С., Араи Н., Йокота Т. Цитокины: координаторы иммунных и воспалительных реакций // *Анна. Преподобный Биохим.* – 1990. - №59. – С. 783–836. doi: 10.1146/annurev.bi.59.070190.004031.
  36. Barone FC, Arvin V., White RF, Miller A., Webb CL, Willette RN, Lysko PG, Feuerstein GZ. Фактор некроза опухоли-альфа. Медиатор очагового ишемического поражения головного мозга // *Инсульт.* – 1997. – №28. – С. 1233–1244. doi: 10.1161/01.STR.28.6.1233.
  37. Йилмаз Г., Арумугам Т.В., Стоукс К.Ю., Грейнджер Д.Н. Роль Т-лимфоцитов и интерферона- $\gamma$  при ишемическом инсульте // *Тираж.* – 2006. - №113 – С. 2105–2112.
  38. Fernández-Nebro A., Rúa-Figueroa Í., López-Longo F.J., Galindo-Izquierdo M., et al. EAS-SER (Systemic Diseases Study Group of Spanish Society of Rheumatology). Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study in Spain from the RELESSER Registry // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. - 94(29). – e1183.
  39. Ballocca F., D'Ascenzo F., Moretti C., Omedè P., et al. Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis // *Eur J Prev Cardiol.* – 2015. - 22(11). – P. 1435–1441.
  40. Benveniste E.N. Cytokine actions in the central nervous system // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 1998. – 9. – P. 259–275.
  41. Аллан С.М., Тиррелл П.Дж., Ротвелл Н.Дж. Интерлейкин-1 и повреждение нейронов // *Nat Rev Immunol.* – 2005. – №5. – С. 629–40. doi: 10.1038/nri1664.
  42. Barnes J, Mondelli V, Pariante CM. Генетический вклад воспаления в депрессию // *Нейропсихофармакология.* – 2017. – 42 – С. 81–98. doi: 10.1038/npp.2016.169.
  43. Ян Ж, Ма К, Чжан С, Лю Ю, Лян Ф, Ху Ж и др. Ожоги ухудшают гематоэнцефалический барьер, а мезенхимальные стволовые клетки могут обратить вспять процесс у мышей // *Фронт Иммунол* – 2020. - №11:578879. doi: 10.3389/fimmu.2020.578879.
  44. Батищева Е. И., Кузнецов А. Н. Геморрагический инфаркт головного мозга // *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова.* – 2008. - №3(2) – С. 83–88.
  45. Тиц С., Энгельгардт В. Мозговые барьеры: перекрестные помехи между сложными плотными соединениями и адгезионными соединениями // *J Cell Biol* – 2015. - №209(4) – С. 493–506.
  46. Jickling GC, Liu D, Stamova B, Ander BP, Zhan X, Lu A и др. Геморрагическая трансформация после ишемического инсульта у животных и человека // *J Метаб кровотока череба.* – 2014 - №34 – С. 185–199.
  47. Пан Р, Ю К, Уззервак Т, Чжэн Х, Лю В, Лю КД. Уровень окклюдина в крови как потенциальный биомаркер раннего повреждения гематоэнцефалического барьера после ишемического инсульта // *Sci Rep.* – 2017. - 7:40331.
  48. Kim G.W., Gasche Y., Grzeschik S., Copin J.C., Maier C.M., Chan P.H. Neurodegeneration in striatum induced by the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid: Role of matrix metalloproteinase-9 in early blood-brain barrier disruption? // *J Neurosci.* – 2003. - №23 – С. 8733–8742.
  49. Henning E.C., Latour L.L., Warach S. Verification of enhancement of the CSF space, not parenchyma, in acute stroke patients with early blood-brain barrier disruption // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2008 – 28 – e882–e886.
  50. Huang L., Wong S., Snyder E.Y., et al. Human neural stem cells rapidly ameliorate symptomatic inflammation in early-stage ischemic-reperfusion cerebral injury // *Stem Cell Research & Therapy.* – 2014. - №5. – С. 129. DOI: 10.1186/srct519.
  51. Thal S.C., Neuhaus W. The blood-brain barrier as a target in traumatic brain injury treatment // *Archives of Medical Research.* – 2014. - №45(8). – e698–e710. DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.11.006.



52. Эрикссон К., Туоминен Х., Ваккала М., Лийсанантти Ю.Х., Карттунен Т., Сюръяля Х., Ала-Кокко ТИ. Экспрессия белка плотного соединения мозга при сепсисе в серии вскрытия // Крит Кэр. – 2020. - №24(1) – С. 385. doi: 10.1186/s13054-020-03101-3.
53. Shi S, Cheng J, Zhang C, Liang T, Zhang Y, Sun Y, Zhao Y, Li W, Wang B. Уровень окклюдина периферической крови как биомаркер периперационного отека головного мозга у пациентов с опухолями головного мозга // Дис маркеры. – 2020. – 8813535. doi: 10.1155/2020/8813535.
54. He Q, Liu H, Huang C, Wang R, Luo M, Lu W. Вирус простого герпеса 1-индуцированное повреждение гематоэнцефалического барьера включает апоптоз, связанный с GM130-опосредованным стрессом Гольджи // Фронт Мол Невроски. – 2020 – 13:2. doi: 10.3389/fnmol.2020.00002.

*Сведения об авторах*

**Жанылыс Урынбасаровна Урашева**, ассистент кафедры неврологии Западно-Казахстанского Медицинского Университета имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан, janylysyn@mail.ru, +7-707-886-37-77. <https://orcid.org/0000-0003-0041-9218>

**Алима Абаевна Хамидулла**, доктор PhD, доцент кафедры неврологии Западно-Казахстанского Медицинского Университета имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан, alimakhammadulla@mail.ru, +7-707-123-06-12. <https://orcid.org/0000-0002-5007-8151>

**Гульнар Баяновна Кабдрахманова**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Западно-Казахстанского Медицинского Университета имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан, arinov1993@mail.ru, +7-701-303-40-21. <https://orcid.org/0000-0001-6828-6437>

**Айгуль Пазылбековна Ермагамбетова**, кандидат медицинских наук, руководитель кафедры неврологии Западно-Казахстанского Медицинского Университета имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан, aiguler72@mail.ru, +7-747-219-33-23. <https://orcid.org/0000-0002-3230-0433>

**Утегенова Айгерим Беркиновна**, ассистент кафедры неврологии Западно-Казахстанского Медицинского Университета имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан, 87012226598@mail.ru, +7-701-222-65-98. <https://orcid.org/0000-0001-5830-9703>

**Шарафудинов Алтай Хайратович**, заведующий консультным отделением ГКП «Многопрофильной областной больницы» на ПХВ Актюбинской области, г. Актобе, Казахстан, sharafudinov63@bk.ru, +7-701-393-60-03.

*Авторлар туралы мәліметтер*

**Жаңылсын Орынбасарқызы Урашева**, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің неврология кафедрасының ассистенті, Ақтөбе қ., Қазақстан, janylysyn@mail.ru, +7-707-886-37-77. <https://orcid.org/0000-0003-0041-9218>

**Алима Абайқызы Хамидулла**, доктор PhD, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің неврология кафедрасының доценті, Ақтөбе қ., Қазақстан, alimakhammadulla@mail.ru, +7-707-123-06-12. <https://orcid.org/0000-0002-5007-8151>

**Гульнар Баянқызы Кабдрахманова**, медицина ғылымдарының докторы, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің неврология кафедрасының профессоры, Ақтөбе қ., Қазақстан, arinov1993@mail.ru, +7-701-303-40-21. <https://orcid.org/0000-0001-6828-6437>

**Айгуль Пазылбекқызы Ермагамбетова**, медицина ғылымдарының кандидаты, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің неврология кафедрасының жетекшісі, Ақтөбе қ., Қазақстан, aiguler72@mail.ru, +7-747-219-33-23. <https://orcid.org/0000-0002-3230-0433>

**Айгерим Беркінқызы Өтегенова**, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің неврология кафедрасының профессоры, Ақтөбе қ., Қазақстан, 87012226598@mail.ru, +7-701-222-65-98. <https://orcid.org/0000-0001-5830-9703>

**Шарафудинов Алтай Хайратович**, Көпсалалы облыстық аурухананың инсульт бөлімінің меңгерушісі, Ақтөбе қ., Қазақстан, sharafudinov63@bk.ru, +7-701-393-60-03.

*Information about authors*

**Zhanylysyn Urumbasarovna Urasheva**, assistant of the Department of Neurology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan, janylysyn@mail.ru, +7-707-886-37-77. <https://orcid.org/0000-0003-0041-9218>

**Alima Abayevna Khamidulla**, PhD, assistant professor of the Department of Neurology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan, alimakhammadulla@mail.ru, +7-707-123-06-12. <https://orcid.org/0000-0002-5007-8151>

**Gulnar Bayanovna Kabdrakhmanova**, Doctor of Medical Sciences, professor of the Department of Neurology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan, arinov1993@mail.ru, +7-701-303-40-21. <https://orcid.org/0000-0001-6828-6437>

**Aigul Pazyzbekovna Yermagambetova**, Candidate of Medical Sciences, head of the Department of Neurology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan, aiguler72@mail.ru, +7-747-219-33-23. <https://orcid.org/0000-0002-3230-0433>

**Aigerim Berkinovna Utegenova**, assistant of the Department of Neurology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan, 87012226598@mail.ru, +7-701-222-65-98. <https://orcid.org/0000-0001-5830-9703>

**Altay Khairatovich Sharafudinov**, Head of the Stroke Department of the Multidisciplinary Regional Hospital, Aktobe, Kazakhstan, sharafudinov63@bk.ru, +7-701-393-60-03.

**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.

Получена: 04/04/2023/ Принята: 14/10/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023  
УДК 616.36-002.2-08:575.22  
[10.53511/PHARMKAZ.2023.28.46.015](https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2023.28.46.015)

А.Н ИСКАКОВА<sup>1</sup>, Ә.Р АСТРАХАНОВ<sup>1</sup>, Г.Н НУРЛАНОВА<sup>1</sup>, А.Ж СИСЕНОВ<sup>1</sup>, Н. Ш АБДУГАЛИЕВА<sup>1</sup>, М.С КУРМАНГАЗИН<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г.Актобе, Казахстан

## СРАВНЕНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ПЕРВОГО И ТРЕТЬЕГО ГЕНОТИПОВ В ПРОЦЕССЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

**Резюме:** Во всем мире вирусом гепатита С инфицированы 71 миллион человек. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) связана с прогрессирующим заболеванием печени. Он является основной причиной гепатоцеллюлярной карциномы. У ХВГС есть 7 основных генотипов. Генотипы детерминируют ответ на лечение и являются предикторами прогресса заболевания.

Цель нашей работы – сравнительное изучение клинико-лабораторных показателей печени у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипами в процессе проведения противовирусной терапии. По результатам нашего исследования получены данные, что течение ХВГС с 3-м генотипом является отчетливо более агрессивным, чем у лиц с 1-м генотипом ХВГС. Предположительная длительность заболевания в группах была в пределах 2 лет (1 генотип - 2 [1-3], 3 генотип - 2 [1-3]), и статистически не отличалась ( $p=0,900$ ). При изучении клинических проявлений ХВГС 1 генотипа, выявлен ведущий синдром (астеновегетативный), который проявлялся общей слабостью, снижением работоспособности и нарушением сна. В процессе противовирусной терапии (ПВТ) независимо от генотипа вируса были выявлены статистически значимые изменения в обеих группах. Эффективность 12-недельного режима терапии комбинацией софосбувира в сочетании с даклатасвиром у ранее не получавших лечения пациентов с ХВГС 1 и 3 генотипов показали хорошую эффективность.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит С, генотип, противовирусная терапия, софосбувир, даклатасвир

А.Н Искакова<sup>1</sup>, Ә.Р Астраханов<sup>1</sup>, Г.Н Нурланова<sup>1</sup>,  
А.Ж Сисенов<sup>1</sup>, Н. Ш Абдугалиева<sup>1</sup>, М.С Курмангазин<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина  
университеті, Ақтөбе қ, Қазақстан

A.N Iskakova<sup>1</sup>, A.R Astrakhanov<sup>1</sup>, G.N Nurlanova<sup>1</sup>,  
A.Zh Seisenov<sup>1</sup>, N.Sh Abdugalieva<sup>1</sup>, M.S Kurmangazin<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Marat Ospanov West Kazakhstan Medical  
University, Aktobe, Kazakhstan

**БІРІНШІ ЖӘНЕ ҮШІНШІ ГЕНОТИПТІ СОЗЫЛМАЛЫ С ВИРУСТЫ ГЕПАТИТІ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ЗЕРТХАНАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫН САЛЫСТЫРУ**

**COMPARISON OF CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C GENOTYPE 1 AND 3**

**Түйін:** Әлемде С гепатиті вирусымен 71 миллион адам инфицирленген. Созылмалы С вирусты гепатиті (ССВГ) бауырдың прогрессивті ауруымен байланысты. Бұл гепатоцеллюлярлық карциноманың негізгі себебі болып табылады. Генотиптер жүргізілген емнің жауабын анықтап, аурудың дамуын болжайды. Біздің жұмысымыздың мақсаты: 1-ші және 3-ші генотиптері бар ССВГ бар науқастарда бауырдың клиникалық-зертханалық көрсеткіштерін вирусқа 0арсы терапия барысында салыстырмалы зерттеу. Біздің зерттеу нәтижелері бойынша 3-ші генотипі бар ССВГ ағымы 1-ші ССВГ генотипі бар адамдарға қарағанда анағұрлым агрессивті екендігі туралы деректер алынды. Топтардағы аурудың болжамды ұзақтығы 2 жылды құрады (1 генотип - 2 [1-3], 3 генотип - 2 [1-3]) және статистикалық тұрғыдан ерекшеленбеді ( $p=0,900$ ). ССВГ 1 генотипінің клиникалық көріністерін зерттеу кезінде жалпы әлсіздік, өнімділіктің төмендеуі және ұйқының бұзылуы ретінде көрінетін жетекші синдром (астено-

**Resume:** Worldwide, 71 million people are infected with the hepatitis C virus. Chronic viral hepatitis C (CVHC) is associated with progressive liver disease. It is the main cause of hepatocellular carcinoma. CVHC has 7 main genotypes. Genotypes determine response to treatment and are predictors of disease progression.

The purpose of our work is a comparative study of clinical and laboratory parameters of the liver in patients with chronic hepatitis C with the 1st and 3rd genotypes. According to the results of our study, data were obtained that the course of CVHC with the 3-rd genotype is clearly more aggressive than in persons with the 1-st CVHC genotype. The estimated duration of the disease in the groups was within 2 years (genotype 1 - 2 [1-3], genotype 3 - 2 [1-3]), and did not differ statistically ( $p=0.900$ ). When studying the clinical manifestations of CVHC genotype 1, a leading syndrome (asthenovegetative) was identified, which was manifested by general weakness, decreased performance and sleep disturbance. During antiviral

вегетативті) анықталды. Вирусқа қарсы терапия процесінде вирустың генотипіне қарамастан, екі топта да статистикалық маңызды өзгерістер анықталды. Бұрын ССВГ емделмеген 1 және 3 генотиптері бар емделушілерде даклатасвирмен біріктірілген софосбувир комбинациясы терапиясының 12 апталық режимінің тиімділігі жақсы нәтиже көрсетті.

**Түйінді сөздер:** вирусты гепатит С, генотип, вирусқа қарсы терапия, софосбувир, даклатасвир

**Актуальность.** По оценкам Всемирной организации здравоохранения, 71 миллион человек во всем мире инфицированы вирусом гепатита С. Хроническая инфекция гепатита С связана с прогрессирующим заболеванием печени, является основной причиной гепатоцеллюлярной карциномы и вызывает множество внепеченочных проявлений [1]. Как известно, существует 7 основных генотипов вируса гепатита С (ВГС) [2]. Распределение генотипов ВГС варьируется в зависимости от географии, и каждый генотип имеет разную чувствительность к лечению интерфероном. Недавно разработанные противовирусные препараты прямого действия, которые нацелены на вирусные протеазы или полимеразы, обеспечивают значительно лучшие противовирусные эффекты, чем предыдущие терапевтические средства [3]. Генотипы не только детерминируют ответ на лечение, но и являются предикторами прогресса заболевания [2].

Генетическое разнообразие ВГС имеет важное значение для персистенции вируса, патогенеза, иммунных реакций, передачи и разработки успешных вакцин и противовирусных стратегий.

Таким образом, приведенные данные показывают клиническую значимость генетических свойств ВГС и подчеркивают актуальность их изучения среди пациентов с ХВГС.

**Цель исследования.** Сравнительное изучение клинико-лабораторных показателей печени у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипами в процессе проведения противовирусной терапии.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 79 больных, страдающих с ХВГС, которым ранее не проводилась противовирусная терапия. Средний возраст пациентов составил  $46,8 \pm 11,8$  лет, срок инфицирования  $2,65 \pm 1,8$ . Диагноз устанавливался с учетом клинико-эпидемиологических и лабораторных данных, верифицирован обнаружением серологических маркеров HCV иммуноферментным методом и обнаружением РНК HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Генотипирование проводили методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени. Согласно генотипу вируса были сформированы 2 группы: 1 группа – пациенты с 1 геноти-

пом ВГС – 52, 2 группа – пациенты с 3 генотипом вируса – 27 пациентов. Всем пациентам с первого дня исследования назначена комбинированная терапия в течении 12 недель с применением противовирусного средства софосбувир 400мг + даклатасвир 60мг (SOF+DCV) в соответствии с протоколом диагностики и лечения МЗ РК.

**Keywords:** viral hepatitis C, genotype, antiviral therapy,

пом ВГС – 52, 2 группа – пациенты с 3 генотипом вируса – 27 пациентов. Всем пациентам с первого дня исследования назначена комбинированная терапия в течении 12 недель с применением противовирусного средства софосбувир 400мг + даклатасвир 60мг (SOF+DCV) в соответствии с протоколом диагностики и лечения МЗ РК.

Пациенты с фиброзом 4 степени по данным фибросканирования, инфекционными заболеваниями (ВИЧ/СПИД, туберкулез), нарушениями психического статуса, доброкачественными и злокачественными новообразованиями, алкогольной и/или наркотической зависимостью, беременные и пациенты в периоде лактации, пациенты младше 18 лет и старше 65 лет составляли группу исключения.

Наблюдение за пациентами проводили в условиях Актюбинского областного гепатологического центра с выполнением полного объема параклинических и клинических исследований (клинический анализ крови, биохимический анализ крови) и молекулярно-генетического метода (ПЦР) исследования.

Оценка данных параметров у пациентов ХВГС проводилась в момент включения в исследования (0), на 4 неделе проведения терапии (период быстрого вирусологического ответа), 12 неделе проведения терапии (фаза раннего вирусологического ответа), 24 неделе терапии (фаза позднего вирусологического ответа). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.7 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Программа зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности, номер регистрации 2020615715, дата регистрации 29.05.2020.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Для сравнения трех и более связанных групп по нормально распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая (Pillai's Trace). Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма.

При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма.

Сравнение бинарных показателей, характеризующих более двух связанных совокупностей, выполнялось с помощью Q-критерия Кохрена. Апостериорный анализ проводился с помощью теста МакНемара с поправкой Холма.

#### Результаты исследования.

Половая принадлежность по группа сложилась следующим образом: мужчины в 1 группе – 20, во 2 – 15, женщины в 1 группе – 32, во 2 группе – 12.

Предположительная длительность заболевания в группах была в пределах 2 лет (1 генотип - 2 [1-3], 3 генотип - 2 [1-3]), и статистически не отличалась ( $p=0,900$ ).

Клиническая симптоматика у наблюдаемых больных соответствовала течению заболевания, большинство больных активно предъявляли жалобы со стороны астенического, диспептического, абдоминально-болевого, артралгического, мезенхимально-воспалительного, цитолитического и холестатического синдромов. При изучении клинических проявлений ХВГС 1 генотипа, выявлен ведущий синдром (астеновегетативный), который проявлялся общей снижением работоспособности и нарушением сна. В процессе ПВТ независимо от генотипа вируса были выявлены статистически значимые изменения в обеих группах (таблица №1).

Диспептические проявления характеризовались тяжестью в правом подреберье, тошнотой, рвотой, запорами, диареей и метеоризмом. Выявлено отсутствие

статистически значимой разницы между группами в частоте встречаемости этих симптомов. При проведении ПВТ достоверно уменьшались жалобы диспептического характера такие как тяжесть в правом подреберье. Однако, наблюдалось и достоверное увеличение доли жалоб на такие симптомы как тошнота, рвота, диарея, что по-видимому связано с побочными эффектами проводимой ПВТ. Следует отметить, что на 24 неделе данные симптомы имели тенденцию к нормализации (таблица 1).

Болевой абдоминальный синдром, в основном, был выражен тяжестью или болью в правом подреберье. Характер и интенсивность болей были разнообразны. Наличие болевого абдоминального синдрома косвенно свидетельствовало об имеющихся нарушениях моторно-эвакуаторной функции билиарного тракта у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. В динамике доля пациентов с жалобами на боли в правом подреберье уменьшалась, однако статистической достоверности не было обнаружено (таблица №1).

Состояние больного хроническим вирусным гепатитом С может отягощаться при проявлении внепеченочных нарушений, одним из которых является суставная патология, роль вирусов в развитии которой может реализовываться прямой инвазией в синовию, отложением иммунных комплексов, либо опосредованно, вследствие иммунной дисрегуляции с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. Следует отметить, что влияние ПВТ на артралгический синдром имела статистическую достоверность в группе пациентов с ХВГС 3 генотипа.

Лабораторные показатели при хроническом гепатите С характеризовались значительной вариабельностью. Так, уровень лимфоцитов, играющих один из ключевых ролей в патогенезе хронических вирусных гепатитов, имел динамику к снижению в обеих группах (таблица №2).

Гипербилирубинемия с превалированием прямой фракции пигмента, повышение щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтраспептидазы (ГГТП) являлись основными симптомом холестаза. Выраженность холестаза не зависела от генотипа вируса, так как не было получено достоверной разницы стартовых показателей данных параметров. Динамика уровня общего билирубина в процессе проведения комбинированной противовирусной терапии показала статистически значимую динамику в обеих группах. Следует отметить, что на 24 неделе наблюдения содержание общего билирубина в группах не различались. Анализ щелочной фосфатазы показал, что в обеих группах были выявлены статистически значимые изменения. Уровень ГГТП также, статистически значимо уменьшался в процессе проведения ПВТ в обеих группах (таблица №2).

Очевидным положительным результатом проведенной терапии оказалась динамика лабораторных показателей, характеризующих синдром цитолиза являет-

ся уровень трансаминаз. Проведенный анализ показал, что в группе генотипа 1 отмечались статистически значимые изменения в динамике АлАТ, не наблюдавшаяся в группе 3 генотипа. Показатель АсАТ также, показал статистически значимую динамику к улучшению в 1 группе, тогда как в 2 группе динамика была статистически незначимой (таблица 2).

Таким образом, эффективность 12-недельного режима терапии комбинацией софосбувира в сочетании с даклатасвиром у ранее не получавших лечения пациентов с ХВГС 1 и 3 генотипов показали хорошую эффективность. Несмотря на более агрессивное течение ХВГС 3 генотипа все пациенты получали комбинацию софосбувира и даклатасвира в течении 12 недель так как показаний к удлинению курса не было. Проведение курса комбинированной противовирусной терапии показало относительную удовлетворительную переносимость у пациентов, однако, наблюдались случаи жалоб такие как тошнота, рвота, диарея, что по-видимому связано с побочными эффек-

тами проводимой ПВТ. Серьезных побочных явлений, которые могли быть основанием для отмены противовирусной терапии не было зарегистрировано. Все пациенты закончили курс лечения.

Появление безинтерфероновых пероральных схем является одним из наиболее выдающихся достижений медицины в последние годы. Это обусловлено не только высокой эффективностью (достигающей 100%) в более короткие сроки вне зависимости от стадии заболевания, генотипа вируса и широким профилем безопасности, не соизмеримым с предшествующими интерферонсодержащими режимами.

Как было определено выше, особый интерес представляет эффективность противовирусной терапии у пациентов с ХВГС генотип 3 как наиболее сложной и показательной с точки зрения эффективности противовирусных препаратов группы [4]. Следует отметить, что, на 24 неделе наблюдения, по результатам исследования, всеми пациентами (100%) был достигнут устойчивый вирусологический ответ. Однако, обра-

Таблица 1 - Динамика клинических проявлений ХВГС при проведении комбинированной ПВТ

Симптом	Гено тип	До ПВТ		4 неделя ПВТ		12 неделя ПВТ		24 неделя		p
		N	%	N	%	N	%	n	%	
Слабость	1	0	0,0	29	54,7	23	43,4	15	28,3	0,001
	3	0	0,0	11	40,7	5	18,5	4	14,8	0,001
	P	-		0,237		0,046		0,267		
Снижение работоспособности	1	45	84,9	49	92,5	35	66,0	17	32,1	< 0,001
	3	24	88,9	26	96,3	21	77,8	9	33,3	< 0,001
	P	0,742		0,658		0,314		1,000		
Нарушение сна	1	32	60,4	38	71,7	31	58,5	20	37,7	0,024
	3	18	66,7	24	88,9	15	55,6	9	33,3	0,002
	P	0,583		0,097		0,802		0,808		
Тяжесть в правом подреберье	1	43	81,1	28	52,8	17	32,1	36	67,9	< 0,001
	3	21	77,8	14	51,9	12	44,4	17	63,0	0,027
	P	0,772		0,934		0,329		0,803		
Боли в эпигастрии	1	23	43,4	24	45,3	16	30,2	21	39,6	0,061
	3	13	48,1	13	48,1	11	40,7	11	40,7	0,446
	P	0,686		0,808		0,454		0,923		
Тошнота	1	34	64,2	41	77,4	43	81,1	16	30,2	< 0,001
	3	17	63,0	23	85,2	23	85,2	4	14,8	< 0,001
	p	1,000		0,558		0,763		0,176		
Рвота	1	14	26,4	14	26,4	18	34,0	9	17,0	0,040
	3	5	18,5	6	22,2	8	29,6	7	25,9	0,644
	p	0,581		0,789		0,803		0,384		
Запоры	1	30	56,6	16	30,2	14	26,4	24	45,3	0,002
	3	18	66,7	6	22,2	3	11,1	9	33,3	< 0,001
	p	0,282		1,000		0,317		0,424		
Диарея	1	23	43,4	37	69,8	38	71,7	13	24,5	< 0,001
	3	9	33,3	21	77,8	23	85,2	8	29,6	0,001
	p	0,385		0,598		0,267		0,789		
Вздутие живота	1	30	56,6	21	39,6	25	47,2	29	54,7	0,291
	3	16	59,3	12	44,4	13	48,1	16	59,3	0,649
	p	0,820		0,679		0,934		0,699		
Боли в суставах	1	13	24,5	10	18,9	14	26,4	17	32,1	0,220
	3	5	18,5	5	18,5	11	40,7	10	37,0	0,049
	p	0,778		1,000		0,211		0,803		

Таблица 2 - Динамика лабораторных показателей пациентов с ХВГС при проведении комбинированной ПВТ

Симптом		До ПВТ	4 неделя ПВТ	12 неделя ПВТ	24 неделя	P
		M±SD,95% ДИ/ Me [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ]	M±SD,95% ДИ/ Me [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ]	M±SD,95% ДИ/ Me [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ]	M±SD,95% ДИ/ Me [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ]	
Лимфоциты	1	26 [23-34]	36 [29-42]	30 [26-34]	26 [24-29]	< 0,001
	3	28 [23-33]	38 [32-49]	29 [26-32]	27 [25-33]	0,026
	p	0,931	0,256	0,676	0,157	
Общий билирубин	1	18 [11-21]	14 [8-16]	11 [9-13]	13 [9-17]	< 0,001
	3	16 [10-17]	9 [5-13]	11 [8-14]	12 [8-16]	< 0,001
	p	0,203	0,033	0,947	0,323	
Прямой билирубин	1	8 [5-9]	4 [2-5]	7 [5-8]	4 [3-6]	< 0,001
	3	8 [4-11]	4 [2-5]	6 [5-8]	6 [4-7]	0,006
	p	0,787	0,389	0,665	0,140	
Щелочная фосфатаза	1	68 [48 – 99]	70 [55 – 102]	65 [49 – 90]	64 [52 – 88]	< 0,001
	3	68 [49 – 136]	61 [45 – 128]	56 [49 – 93]	62 [52 – 94]	< 0,001
	p	0,760	0,831	0,992	0,669	
ГГТП	1	51 ± 20 [46 – 57]	57 ± 16 [52 – 62]	62 ± 15 [58 – 66]	50 ± 15 [46 – 54]	< 0,001
	3	45 ± 23 [36 – 54]	51 ± 18 [44 – 58]	57 ± 14 [52 – 63]	46 ± 11 [42 – 51]	< 0,001
	p	0,260	0,341	0,178	0,038	
АлАТ	1	24 [10 – 39]	15 [8 – 22]	14 [9 – 18]	10 [8 – 13]	< 0,001
	3	14 [7 – 29]	16 [8 – 19]	12 [6 – 18]	10 [7 – 17]	0,951
	p	0,136	0,827	0,467	0,688	
АсАТ	1	22 [10 – 36]	14 [8 – 20]	14 [9 – 22]	12 [10 – 17]	< 0,001
	3	18 [8 – 24]	12 [8 – 18]	11 [8 – 16]	11 [10 – 14]	0,427
	p	0,178	0,418	0,056	0,194	

щает на себя внимание то, что при проведении ПВТ, у пациентов с ХВГС 1 генотипом, уровень цитолиза, мезенхимального воспаления имел тенденцию к снижению, тогда как у пациентов с ХВГС 3 генотипом статистической достоверности не наблюдалось. По данным литературы 3 генотип, имеет более агрессивное течение, и в ряде случаев при использовании препаратов прямого противовирусного действия у пациентов рекомендовано добавление в схему рибавирина или увеличение длительности терапии [5, 6]. Мнение

о повышенной агрессивности течения ХВГС с 3-м генотипом в сравнении с другими генотипами поддерживают авторы современных обзоров [7, 8]. Заключение. Полученные данные позволяют считать, что течение ХВГС с 3-м генотипом является отчетливо более агрессивным, чем у лиц с 1-м генотипом ХВГС. Полученные результаты соответствуют данным клинических исследований и реальной клинической практике, опубликованным зарубежными авторскими коллективами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Bazzi AM, Alfouzan WA, Alsuliman SA, Aldrazi FA, Haque S. Overview of hepatitis C infection, molecular biology, and new treatment. *J Infect Public Health*. 2020 May;13(5):773-783. doi: 10.1016/j.jiph.2019.11.015. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31870632.  
 2 Черепнин М.А., Цуканов В.В., Савченко А.А., Васютин А.В., Каспаров Э.В., Тонких Ю.Л., Борисов А.Г. Сопоставление клинико-лабораторной характеристики и частоты фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С первого и третьего генотипов. *Медицинский совет*. 2022;16(7):98–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-98-103>.  
 3 Tsukiyama-Kohara K, Kohara M. Hepatitis C Virus: Viral Quasispecies and Genotypes. *Int J Mol Sci*. 2017 Dec 22;19(1):23. doi: 10.3390/ijms19010023. PMID: 29271914; PMCID: PMC5795974.  
 4 Гусев Д.А., Жданов К.В., Козлов К.В., Виноградова Т.Н., Копоть М.Ю., Сукачев В.С., Жабров С.С., Кижло С.Н., Романова С.Ю., Мусатов В.Б., Тюренкова Н.В., Власова Ю.А., Коллащикова Е.Ю., Федоров П.Н., Минин П.В., Корнеева Т.С. Эффективность и безопасность пангенотипной противовирусной терапии хронического гепатита С в реальной клинической практике: данные наблюдений в трех клинических центрах Санкт-Петербурга. *Журнал инфектологии*. 2022;14(5):60-68. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-60-68>  
 5 EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020 Nov;73(5):1170-1218.  
 6 HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C (AASLD & IDSA), [Internet], cited 2022 Nov 26. Available from: <https://www.hcvguidelines.org/>  
 7 Chan A., Patel K., Naggie S. Genotype 3 Infection: The Last Stand of Hepatitis C Virus. *Drugs*. 2017;77(2):131–144. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0685-x>  
 8 Shahnazarian V., Ramai D., Reddy M., Mohanty S. Hepatitis C virus genotype 3: clinical features, current and emerging viral inhibitors, future challenges. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(5):541–551. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0281>.

REFERENCES:

1. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Bazzi AM, Alfouzan WA, Alsuliman SA, Aldrazi FA, Haque S. Overview of hepatitis C infection, molecular biology, and new treatment. *J Infect Public Health*. 2020 May;13(5):773-783. doi: 10.1016/j.jiph.2019.11.015. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31870632.  
 2. Cherepnin M.A., Cukanov V.V., Savchenko A.A., Vasjutin A.V., Kasparov Je.V., Tonkih Ju.L., Borisov A.G. Sopotavlenie kliniko-laboratornoj harakteristiki i

- chastoty fibroza pecheni u bol'nyh hronicheskim virusnym gepatitom S pervogo i tret'ego genotipov. Medicinskij sovet. 2022;16(7):98–103.
3. Tsukiyama-Kohara K, Kohara M. Hepatitis C Virus: Viral Quasispecies and Genotypes. Int J Mol Sci. 2017 Dec 22;19(1):23. doi: 10.3390/ijms19010023. PMID: 29271914; PMCID: PMC5795974.
  4. Gusev D.A., Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Vinogradova T.N., Kopot' M.Ju., Sukachev V.S., Zhabrov S.S., Kizhlo S.N., Romanova S.Ju., Musatov V.B., Tjurenkova N.V., Vlasova Ju.A., Kolpashnikova E.Ju., Fedorov P.N., Minin P.V., Korneeva T.S. Jeffektivnost' i bezopasnost' pangenotipnoj protivovirusnoj terapii hronicheskogo gepatita S v real'noj klinicheskoy praktike: dannye nabljudenij v treh klinicheskikh centrakh Sankt-Peterburga. Zhurnal infekologii. 2022;14(5):60-68.
  5. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol. 2020 Nov;73(5):1170-1218.
  6. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C (AASLD & IDSA), [Internet], cited 2022 Nov 26. Available from: <https://www.hcvguidelines.org/>
  7. Chan A., Patel K., Naggie S. Genotype 3 Infection: The Last Stand of Hepatitis C Virus. Drugs. 2017;77(2):131–144. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0685-x>
  8. Shahnazarian V., Ramai D., Reddy M., Mohanty S. Hepatitis C virus genotype 3: clinical features, current and emerging viral inhibitors, future challenges. Ann Gastroenterol. 2018;31(5):541–551. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0281>.

*Сведения об авторах*

**Искакова Айгерим Набиевна**, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», [phd1013@mail.ru](mailto:phd1013@mail.ru) <https://ORCID.org/0000-0002-8022-5212>  
**Астраханов Әкежан Рүстемұлы**, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», [astrakhanov.akezhan@mail.ru](mailto:astrakhanov.akezhan@mail.ru) <https://ORCID.org/0000-0001-5363-3168>  
**Нурланова Гульжанат Нурлановна**, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», [gul\\_88\\_25@mail.ru](mailto:gul_88_25@mail.ru) <https://ORCID.org/0000-0003-3313-514X> Сисенов Айдос Жанабергенұлы, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», [a-sisenov@bk.ru](mailto:a-sisenov@bk.ru)  
**Абдугалиева Нуржауған Шамғонқызы**, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», [nurzhaugan.miram@mail.ru](mailto:nurzhaugan.miram@mail.ru)  
**Курмангазин Мейрамбек Сагнаевич**, кандидат медицинских наук, доцент, руководитель кафедры инфекционных болезней и детских инфекции НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», [mskurmangazin@mail.ru](mailto:mskurmangazin@mail.ru) <https://ORCID.org/0000-0002-1112-9948>

*Information about authors*

**Aigerim Nabieva Iskakova**, assistant of the Department of Infectious Diseases 1 “Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan” [phd1013@mail.ru](mailto:phd1013@mail.ru) <https://ORCID.org/0000-0002-8022-5212>  
**Akezhan Rustemuly Astrakhanov**, assistant of the Department of Infectious Diseases “1Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan” [astrakhanov.akezhan@mail.ru](mailto:astrakhanov.akezhan@mail.ru) <https://ORCID.org/0000-0001-5363-3168>  
**Gulzhanat Nurlanovna Nurlanova**, assistant of the Department of Infectious Diseases “1Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan” [gul\\_88\\_25@mail.ru](mailto:gul_88_25@mail.ru) <https://ORCID.org/0000-0003-3313-514X>  
**Sisenov Aidos Zhanabergenuly**, assistant of the Department of Infectious Diseases “1Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan” [a-sisenov@bk.ru](mailto:a-sisenov@bk.ru)  
**Abdugaliyeva Nurzhaugan Shamgonkyzy**, assistant of the Department of Infectious Diseases “1Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan” [nurzhaugan.miram@mail.ru](mailto:nurzhaugan.miram@mail.ru)  
**Meyrambek Sagnaevich Kurmangazin** Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Children's Infections [mskurmangazin@mail.ru](mailto:mskurmangazin@mail.ru) <https://ORCID.org/0000-0002-1112-9948>

*Авторлар туралы мәліметтер*

**Искакова Айгерим Набиевна**, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің инфекциялық аурулар кафедрасының» ассистенті, [phd1013@mail.ru](mailto:phd1013@mail.ru) <https://ORCID.org/0000-0002-8022-5212>  
**Астраханов Әкежан Рүстемұлы**, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің инфекциялық аурулар кафедрасының» ассистенті, [astrakhanov.akezhan@mail.ru](mailto:astrakhanov.akezhan@mail.ru) <https://ORCID.org/0000-0001-5363-3168>  
**Нурланова Гульжанат Нурлановна**, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің инфекциялық аурулар кафедрасының» ассистенті, [gul\\_88\\_25@mail.ru](mailto:gul_88_25@mail.ru) <https://ORCID.org/0000-0003-3313-514X>  
**Сисенов Айдос Жанабергенұлы**, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің инфекциялық аурулар кафедрасының» ассистенті, [a-sisenov@bk.ru](mailto:a-sisenov@bk.ru)  
**Абдугалиева Нуржауған Шамғонқызы**, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің инфекциялық аурулар кафедрасының» ассистенті, [nurzhaugan.miram@mail.ru](mailto:nurzhaugan.miram@mail.ru)  
**Курмангазин Мейрамбек Сагнаевич**, кандидат медицинских наук, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің инфекциялық аурулар және балалар инфекциялары кафедрасының» меңгерушісі м.ғ.к., доцент, [mskurmangazin@mail.ru](mailto:mskurmangazin@mail.ru) <https://ORCID.org/0000-0002-1112-9948>

**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.

Получена: 04/04/2023/ Принята: 12/09/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 616.36-002.2-07:615.281.8

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.81.41.016

А.Н ИСКАКОВА<sup>1</sup>, Г.Н НУРЛАНОВА<sup>1</sup>, Ә.Р АСТРАХАНОВ<sup>1</sup>, С.К ШАЛЕКЕНОВА<sup>1</sup>, Ж.С УМАРОВА<sup>1</sup>, М.С КУРМАНГАЗИН<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г.Актобе, Казахстан

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ IL-10 ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

**Резюме:** Хроническая инфекция вируса гепатита С (HCV) приводит к различным исходам, начиная от длительного медленного повреждения печени, приводящего к циррозу, и заканчивая гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Полиморфизм цитокинов IL-10 и IL-12, которые влияют на иммунный ответ на инфекцию HCV, может играть роль в определении этого исхода. IL-10 – мощный противовоспалительный фактором межклеточных взаимодействий, в том числе и основных участников адаптивного клеточного и гуморального иммунитета – лимфоцитов и тромбоцитов (лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия). Цель нашей работы - изучение уровня IL-10 в плазме крови у больных с ХВГС и определить взаимосвязь клинико-лабораторных показателей. По результатам нашего исследования получены данные: оцененной по шкале METAVIR сопоставление концентрации IL-10 в крови пациентов с ХВГС в зависимости от степени фиброза печени, было отмечено увеличение концентрации IL-10 в зависимости от глубины поражения. При оценке усредненных показателей IL-10 в зависимости от степени фиброза результаты показали следующее: F0 – 17,3 [3,34-34,5], F1 – 4,3 [3,06-9,8], F2 – 4,3 [3,02-13,1], F3 – 2,6 [1,7-13,5],  $p=0,378$ . Далее, у пациентов с ХВГС наблюдалась слабая корреляция между концентрацией IL-10 и степенью фиброза печени ( $r = -0,22$ ;  $p \leq 0,05$ ). Также была отмечена отрицательная взаимосвязь между содержанием IL-10 и уровнем тромбоцитов ( $r = -0,47$ ;  $p \leq 0,05$ ). Кроме того, наблюдалась отрицательная корреляция между уровнями IL-10 и гемоглобина ( $r = -0,45$ ;  $p \leq 0,05$ ). Наше исследование показало, что пациенты с хроническим вирусным гепатитом С имеют гиперпродукцию провоспалительного цитокина IL-10. Полученная корреляционная связь определяет важную роль IL-10 в патогенезе гепатита С, в том числе антифибротическое действие.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, HCV, цитокин, IL-10, METAVIR

А.Н Искакова<sup>1</sup>, Г.Н Нурланова<sup>1</sup>, Ә.Р Астраханов<sup>1</sup>,  
С.К Шалекенова<sup>1</sup>, Ж.С Умарова<sup>1</sup>, М.С Курмангазин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе қ, Қазақстан

A.N Iskakova<sup>1</sup>, G.N Nurlanova<sup>1</sup>, A.R Astrakhanov<sup>1</sup>,  
S.K Shalekenova<sup>1</sup>, Zh.S Umarova<sup>1</sup>, M.S Kurmangazin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan

### СОЗЫЛМАЛЫ ВИРУСТЫ ГЕПАТИТ С КЕЗІНДЕГІ IL-10 ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ҚҰНДЫЛЫҒЫ

**Түйін:** Созылмалы С вирусты гепатитінің (ССВГ) инфекциясы бауырдың ұзақ және баяу зақымдануы нәтижесінен цирроз бен гепатоцеллюлярлық карциномаға оған қоса әртүрлі қолайсыз нәтижелерге әкеледі. ССВГ инфекциясына иммундық жауапқа әсер ететін IL-10 және IL-12 цитокиндерінің полиморфизмі бұл нәтижені анықтауда маңызды рөл атқаруы мүмкін. IL – 10 – жасушааралық өзара әрекеттесудің күшті қабынуға қарсы факторы, оның ішінде адаптивті жасушалық және гуморальдық иммунитеттің негізгі қатысушылары-лимфоциттер мен тромбоциттер (лимфоцитарлы-тромбоциттік адгезия). Біздің жұмысымыздың мақсаты-ССВГ бар науқастарда қан плазмасындағы IL-10

### DIAGNOSTIC UTILITY OF IL-10 IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

**Resume:** Chronic hepatitis C virus (HCV) infection leads to a variety of outcomes, ranging from long-term slow damage to the liver, leading to cirrhosis, to hepatocellular carcinoma (HCC). Polymorphisms of the cytokines IL-10 and IL-12, which influence the immune response to HCV infection, may play a role in determining this outcome. IL-10 is a potent anti-inflammatory factor in intercellular interactions, including the main actors of adaptive cellular and humoral immunity - lymphocytes and platelets (lymphocyte-platelet adhesion). The aim of our work was to investigate plasma IL-10 levels in patients with chronic HCV and to determine the relationship between clinical and laboratory parameters. The results of our study



деңгейін зерттеу және клиникалық-зертханалық көрсеткіштердің өзара байланысын анықтау. Біздің зерттеуіміздің нәтижелері: METAVIR шкаласы бойынша бағаланған бауыр фиброзының дәрежесіне байланысты ССВГ пациенттерінің қанындағы IL-10 концентрациясын салыстыру, зақымдану тереңдігіне байланысты IL-10 концентрациясының жоғарылауы байқалды. Фиброз дәрежесіне байланысты IL-10 орташа көрсеткіштерін бағалау кезінде нәтижелер мыналарды көрсетті: F0 – 17,3 [3,34-34,5], F1 – 4,3 [3,06-9,8], F2 – 4,3 [3,02-13,1], F3 – 2,6 [1,7-13,5],  $p=0,378$ . Әрі қарай, ССВГ бар емделушілерде IL-10 концентрациясы мен бауыр фиброзының дәрежесі ( $r = -0,22$ ;  $p \leq 0,05$ ) арасында әлсіз корреляция болды. Сондай-ақ, IL-10 құрамы мен тромбоциттер деңгейі ( $r = -0,47$ ;  $p \leq 0,05$ ) арасындағы теріс байланыс байқалды. Біздің зерттеуіміз созылмалы вирустық С гепатитімен ауыратын науқастарда қабынуға қарсы IL-10 цитокинінің гиперөндірісі бар екенін көрсетті. Алынған корреляциялық байланыс IL-10-ның С гепатитінің патогенезіндегі маңызды рөлін, соның ішінде антифибротикалық әрекетті анықтайды.

**Түйінді сөздер:** созылмалы С вирусты гепатиті, CHCV, цитокин, IL-10, METAVIR

**Актуальность.** Хронический вирусный гепатит С (CHCV) приводит к различным исходам, начиная от длительного медленного повреждения печени, приводящего к циррозу, и заканчивая гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Полиморфизм цитокинов IL-10 и IL-12, которые влияют на иммунный ответ на инфекцию HCV, может играть роль в определении этого исхода [1].

IL-10 – мощный противовоспалительный фактором межклеточных взаимодействий, в том числе и основных участников адаптивного клеточного и гуморального иммунитета – лимфоцитов и тромбоцитов (лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия). IL-10 даже в минимальных концентрациях способствует эффективной регуляции клеточного гомеостаза посредством активации/торможения эффекторных клеточных функций [2]. IL-10 как модулятор противовоспалительного иммунного ответа играет существенную роль в поддержании баланса про- и противовоспалительных факторов, влияя на развитие, течение и исход многих заболеваний [3], включая инфекцию, вызванную вирусом гепатита С [4].

**Цель исследования:** изучение уровня IL-10 в плазме крови у больных с ХВГС и определение их взаимосвязь с клинико-лабораторными показателями

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 135 больных, страдающих хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), которым ранее не проводилась противовирусная терапия. Диагноз был выставлен в соответствии с «Клиническим протоколом диагностики и лечения хронического ВГС у взрослых» №23 от 23 октября 2020 года Хронический

show: assessed by METAVIR comparison of the IL-10 concentration in the blood of patients with chronic HCV according to the degree of hepatic fibrosis, an increase in IL-10 concentration depending on the depth of the lesion was observed. When assessing the average IL-10 values according to the degree of fibrosis, the results showed the following: F0 - 17.3 [3.34-34.5], F1 - 4.3 [3.06-9.8], F2 - 4.3 [3.02-13.1], F3 - 2.6 [1.7-13.5],  $p=0.378$ . Further, there was a weak correlation between IL-10 concentration and the degree of liver fibrosis in patients with chronic HCV ( $r = -0.22$ ;  $p \leq 0.05$ ). There was also a negative relationship between IL-10 and platelet levels ( $r = -0.47$ ;  $p \leq 0.05$ ). In addition, there was a negative correlation between IL-10 and haemoglobin levels ( $r = -0.45$ ;  $p \leq 0.05$ ). Our study showed that patients with chronic viral hepatitis C have a hyperproduction of the pro-inflammatory cytokine IL-10. The resulting correlation identifies an important role for IL-10 in the pathogenesis of hepatitis C, including its antifibrotic effect.

**Keywords:** chronic viral hepatitis C, CHCV, cytokine, IL-10, METAVIR

гепатит С у взрослых > Клинические протоколы МЗ РК - 2020 (Казахстан) > MedElement на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных, обнаружения антител (АТ) к антигенам вируса HCV методом иммунофлюоресценции (ИФА) и верификации рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на фотометре PR 4100 производства BIORAD. Средний возраст пациентов составил  $46,5 \pm 11,2$  лет, срок инфицирования  $2,4 \pm 1,7$ . Наблюдение за пациентами проводили в условиях Актюбинского областного гепатологического центра с выполнением полного объема параклинических и клинических исследований (клинический анализ крови, биохимический анализ крови) и молекулярно-генетического метода (ПЦР) исследования. Забор крови осуществляли из локтевой вены утром натощак. Всем пациентам рекомендовано не принимать пищу в течение 8 часов до исследования, можно пить чистую негазированную воду, не курить в течение 30 минут до исследования. ИЛ-10 в крови исследовали с применением набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Учет результатов исследования проводили на сканере ChroMate Microplate Reader (США, 2015). Согласно данным фирмы изготовления набора, верхняя граница нормы ИЛ-10 составила 6 и 31 пг/мл соответственно.

Статистическая обработка результатов проводилась и использованием программы Statistica 10.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследу-

емых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, протокол №58 от 17 января 2020 года.

**Результаты и обсуждение.**

У пациентов с ХВГС в 20,74% (n=28) было обнаружено повышение уровня IL -10, тогда как в 79,26% случаев (n=107), уровень IL -10 был в пределах физиологической нормы [5].

При сопоставлении концентрации IL-10 в крови пациентов с ХВГС в зависимости от степени фиброза печени, оцененной по шкале METAVIR, было отмечено снижение концентрации IL-10 в зависимости от глубины поражения ( $r = -0,22$ ;  $p \leq 0,05$ ). При оценке усредненных показателей IL-10 в зависимости от степени фиброза результаты сложились следующим образом:

F0 – 17,3 [3,34-34,5] пг/мл, F1 – 4,3 [3,06-9,8] пг/мл, F2 – 4,3 [3,02-13,1] пг/мл, F3 – 2,6 [1,7-13,5] пг/мл,  $p=0,378$ . Также была отмечена отрицательная взаимосвязь между содержанием IL-10 и уровнем тромбоцитов ( $r = -0,47$ ;  $p \leq 0,05$ ). Кроме того, наблюдалась отрицательная корреляция между уровнями IL-10 и гемоглобина ( $r = -0,45$ ;  $p \leq 0,05$ ).

В таблице №1 представлены корреляции между содержанием IL-10 в плазме крови и клинико-лабораторными показателями при ХВГС.

В отечественных и зарубежных исследованиях показана роль цитокинов в контроле вирусной репликации, процессов повреждений гепатоцитов и воспалительной инфильтрации, регенерации и развитии фиброза печени. Также учеными установлено, что при прогрессировании хронического вирусного гепатита в цирроз печени повышается уровень противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) и снижается уровень провоспалительных (IL-1B, IL-17A) [6].

IL-10 связан с изменениями воспалительного иммунного ответа при вирусном гепатите, аутоиммунном гепатите, алкогольной болезни печени, и его эффекты были продемонстрированы с помощью экспериментальных моделей. Имеются доказательства того, что пациенты с сильным ответом Th1 во время острой инфекции ВГС могут элиминировать вирус, тогда как пациенты с ответом Th2 (повышенный уровень IL-10) могут перейти в хроническую форму [7]. Было высказано предположение, что IL-10 может подавлять экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) классов I и II и выработку хелперных Т-клеток 1-го типа (Th1), которые важны для защиты хозяина от заражения вирусами. Дисбаланс цитокинов Th1 и

Таблица 1 - Корреляционные взаимосвязи между IL-10 и клинико-лабораторными данными пациентов с ХВГС.

Показатель	IL-10	p
Возраст	-0,021	$p > 0,05$
Уровень фиброза	-0,224	$p \leq 0,05$
Длительность болезни	-0,106	$p > 0,05$
Вирусная нагрузка	-0,152	$p > 0,05$
Общий билирубин	-0,064	$p > 0,05$
Прямой билирубин	-0,217	$p \leq 0,05$
АлАТ	-0,102	$p > 0,05$
АсАТ	-0,042	$p > 0,05$
Щелочная фосфатаза	0,021	$p > 0,05$
ГГТП	0,1	$p > 0,05$
Гемоглобин	-0,451	$p \leq 0,05$
Эритроциты	-0,105	$p > 0,05$
Тромбоциты	-0,478	$p \leq 0,05$
Лейкоциты	0,027	$p > 0,05$
Лимфоциты	-0,008	$p > 0,05$
СОЭ	-0,08	$p > 0,05$

Th2 также играет важную роль в патогенезе хронической инфекции ВГС. Следовательно, IL-10 считается основным цитокином-медиатором иммунного ответа хозяина на инфекцию HCV [8].

Из экспериментальных исследований известно, что IL-10 обладает антифибротическим действием в отношении печени [9]. Аруча и др. указывают на защитную роль IL-10 у пациентов с умеренным фиброзом, подтверждая нашу гипотезу о том, что IL-10 играет защитную роль при инфекции HCV в отношении прогрессирования фиброза печени. Другие исследования подчеркнули защитную роль IL-10, используемого при лечении инфекции хронического гепатита С, что привело к снижению тяжести фиброза у включенных в исследование лиц. В других исследованиях на животных моделях было показано, что отсутствие IL-10 связано с фиброзом печени. В отличие от этих данных в исследовании Abayli et al. с использованием IL-10 и

гистологической активности не было выявлено корреляции между этими параметрами [10]. В нашем исследовании корреляцию между уровнем фиброза печени и содержанием IL-10 в плазме крови можно объяснить компенсаторным действием данного цитокина, направленным на торможение процессов фиброза у пациентов с ХВГС.

**Заключение.** Исследование показало, что пациенты с хроническим вирусным гепатитом С имеют гиперпродукцию противовоспалительного цитокина IL-10. В исследовании уровень интерлейкина-10 снижался с прогрессированием фиброза печени. Полученная корреляционная связь определяет важную роль IL-10 в патогенезе гепатита С, в том числе антифибротическое действие. Исследование содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ХВГС продолжается.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Barooh P, Saikia S, Kalita MJ, Bharadwaj R, Samah P, Bhattacharyya M, Goswami B, Medhi S. IL-10 Polymorphisms and Haplotypes Predict Susceptibility to Hepatocellular Carcinoma Occurrence in Patients with Hepatitis C Virus Infection from Northeast India. *Viral Immunol.* 2020 Jul/Aug;33(6):457-467. doi: 10.1089/vim.2019.0170. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32352886.
- 2 Wei H. [et al.] Interleukin-10 Family Cytokines Immunobiology and Structure. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1172:79-96. DOI: 10.1007/978-981-13-9367-9\_4.
- 3 Гончарова И.А., Брагина Е.Ю., Жалсанова И.Ж., и др. Эффект полиморфизма генов IL10 (rs1800872) и CXCL10 (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – № 5 (4). С. 32-43. DOI:10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-3
- 4 Noh IC, Ahmad I, Suraiya S, Musa NF, Nurul AA, Ruzilawati AB. Cytokine (IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1) Gene Polymorphisms in Chronic Hepatitis C Virus Infection among Malay Male Drug Abusers. *Biomedicines.* 2021 Aug 30;9(9):1115. doi: 10.3390/biomedicines9091115. PMID: 34572300; PMCID: PMC8469205.
- 5 Marks V. Et al. *Differential diagnosis by laboratory medicine* 2002 Springer Verlag pp. 234-240.
- 6 Маржохова М.Ю., Хайрутдинов В.Р., Нагоева М.Х., Ашур А.М., Маржохова А.Р., Афашагова М.М., Хадзегова С.Б. Состояние цитокинового баланса у больных с рецидивом псориаза на фоне хронического вирусного гепатита С. *Инфекционные болезни.* 2019; 17(2): 25–31. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-2-25-31.
- 7 Amoras EDSG, Monteiro Gomes ST, Freitas Queiroz MA, de Araújo MSM, de Araújo MTF, da Silva Conde SRS, Ishak R, Vallinoto ACR. Intrahepatic interleukin 10 expression modulates fibrinogenesis during chronic HCV infection. *PLoS One.* 2020 Oct 30;15(10):e0241199. doi: 10.1371/journal.pone.0241199. PMID: 33125400; PMCID: PMC7598451.
- 8 Khan AJ, Saraswat VA, Choudhuri G, Parmar D, Negi TS, Mohindra S. Association of interleukin-10 polymorphisms with chronic hepatitis C virus infection in a case-control study and its effect on the response to combined pegylated interferon/ribavirin therapy. *Epidemiol Infect.* 2015 Jan;143(1):71-80. doi: 10.1017/S0950268814000466. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24641916; PMCID: PMC9206795.
- 9 Ильясова Б. С. Роль полиморфизмов гена Интерлейкина-10 в прогрессировании хронической HCV-инфекции в Казахской популяции // *Медицина Кыргызстана.* – 2010. – № 8. – С. 33-36.
- 10 de Souza-Cruz S, Victória MB, Tarragó AM, da Costa AG, Pimentel JP, Pires EF, Araújo Lde P, Coelho-dos-Reis JG, Gomes Mde S, Amaral LR, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Victória Fda S, Malheiro A. Liver and blood cytokine microenvironment in HCV patients is associated to liver fibrosis score: a proinflammatory cytokine ensemble orchestrated by TNF and tuned by IL-10. *BMC Microbiol.* 2016 Jan 7;16:3. doi: 10.1186/s12866-015-0610-6. PMID: 26742960; PMCID: PMC4705620.

#### REFERENCE

- 1 Barooh P, Saikia S, Kalita MJ, Bharadwaj R, Samah P, Bhattacharyya M, Goswami B, Medhi S. IL-10 Polymorphisms and Haplotypes Predict Susceptibility to Hepatocellular Carcinoma Occurrence in Patients with Hepatitis C Virus Infection from Northeast India. *Viral Immunol.* 2020 Jul/Aug;33(6):457-467. doi: 10.1089/vim.2019.0170. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32352886.
- 2 Wei H. [et al.] Interleukin-10 Family Cytokines Immunobiology and Structure. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1172:79-96. DOI: 10.1007/978-981-13-9367-9\_4.
- 3 Goncharova I.A., Bragina E.Ju., Zhalsanova I.Zh., i dr. Jeffekt polimorfizma genov IL10 (rs1800872) i CXCL10 (rs4386624, rs4256246) v razvitii infekcionnyh zabolevanij virusnoj i bakterial'noj prirody // Nauchnye rezul'taty biomedicinskih issledovanij. – 2019. – № 5 (4). S. 32-43. DOI:10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-3
- 4 Noh IC, Ahmad I, Suraiya S, Musa NF, Nurul AA, Ruzilawati AB. Cytokine (IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1) Gene Polymorphisms in Chronic Hepatitis C Virus Infection among Malay Male Drug Abusers. *Biomedicines.* 2021 Aug 30;9(9):1115. doi: 10.3390/biomedicines9091115. PMID: 34572300; PMCID: PMC8469205.
- 5 Marks V. Et al. *Differential diagnosis by laboratory medicine* 2002 Springer Verlag pp. 234-240.
- 6 Marzhohova M.Ju., Hajrutdinov V.R., Nagoeva M.H., Ashur A.M., Marzhohova A.R., Afashagova M.M., Hadzegova S.B. Sostojanie citokinovogo balansa u bol'nyh s recidivom psoriaza na fone hronicheskogo virusnogo gepatita S. *Infekcionnye bolezni.* 2019; 17(2): 25–31. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-2-25-31.
- 7 Amoras EDSG, Monteiro Gomes ST, Freitas Queiroz MA, de Araújo MSM, de Araújo MTF, da Silva Conde SRS, Ishak R, Vallinoto ACR. Intrahepatic interleukin 10 expression modulates fibrinogenesis during chronic HCV infection. *PLoS One.* 2020 Oct 30;15(10):e0241199. doi: 10.1371/journal.pone.0241199. PMID: 33125400; PMCID: PMC7598451.
- 8 Khan AJ, Saraswat VA, Choudhuri G, Parmar D, Negi TS, Mohindra S. Association of interleukin-10 polymorphisms with chronic hepatitis C virus infection in a case-control study and its effect on the response to combined pegylated interferon/ribavirin therapy. *Epidemiol Infect.* 2015 Jan;143(1):71-80. doi: 10.1017/S0950268814000466. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24641916; PMCID: PMC9206795.
- 9 Il'jasova B. S. Rol' polimorfizmov gena Interlejkina-10 v progressirovanii hronicheskoy HCV-infekcii v Kazahskoj populjacii // *Medicina Kyrgyzstana.* – 2010.

– №. 8. – S. 33-36.

10 de Souza-Cruz S, Victória MB, Tarragô AM, da Costa AG, Pimentel JP, Pires EF, Araújo Lde P, Coelho-dos-Reis JG, Gomes Mde S, Amaral LR, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Victória Fda S, Malheiro A. Liver and blood cytokine microenvironment in HCV patients is associated to liver fibrosis score: a proinflammatory cytokine ensemble orchestrated by TNF and tuned by IL-10. BMC Microbiol. 2016 Jan 7;16:3. doi: 10.1186/s12866-015-0610-6. PMID: 26742960; PMCID: PMC4705620.

*Сведения об авторах*

**Искакова Айгерим Набиевна**, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», phd1013@mail.ru [https://ORCID 0000-0002-8022-5212](https://ORCID.org/0000-0002-8022-5212)

**Астраханов Әкежан Рүстемұлы**, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», astrakhanov.akezhan@mail.ru [https://ORCID 0000-0001-5363-3168](https://ORCID.org/0000-0001-5363-3168)

**Нурланова Гульжанат Нурлановна**, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», gul\_88\_25@mail.ru [https:// ORCID 0000-0003-3313-514X](https://ORCID.org/0000-0003-3313-514X) Умарова Жанаргуль Сатыбалдиновна1, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», zhanara\_umarova@mail.ru

**Шалекенова Светлана Калмурзиновна**, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», kaf-inf5@mail.ru

**Курмангазин Мейрамбек Сагнаевич**, кандидат медицинских наук, доцент, руководитель кафедры инфекционных болезней и детских инфекции НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», mskurmangazin@mail.ru [https://ORCID 0000-0002-1112-9948](https://ORCID.org/0000-0002-1112-9948)

*Information about authors*

**Aigerim Nabieva Iskakova**, assistant of the Department of Infectious Diseases “1Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan” phd1013@mail.ru [https://ORCID 0000-0002-8022-5212](https://ORCID.org/0000-0002-8022-5212)

**Akezhan Rustemuly Astrakhanov**, assistant of the Department of Infectious Diseases “1Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan” astrakhanov.akezhan@mail.ru [https://ORCID 0000-0001-5363-3168](https://ORCID.org/0000-0001-5363-3168)

**Guizhanat Nurlanovna Nurlanova**, assistant of the Department of Infectious Diseases “1Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan” gul\_88\_25@mail.ru [https:// ORCID 0000-0003-3313-514X](https://ORCID.org/0000-0003-3313-514X)

**Umarova Zhanargul Satybaldinovna**, assistant of the Department of Infectious Diseases “1Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan” zhanara\_umarova@mail.ru

**Shalekenova Svetlana Kalmurzinoyna**, assistant of the Department of Infectious Diseases “1Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan” kaf-inf5@mail.ru

**Meurambek Sagnaevich Kurmangazin**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Children's Infections mskurmangazin@mail.ru [https://ORCID 0000-0002-1112-9948](https://ORCID.org/0000-0002-1112-9948)

*Авторлар туралы мәліметтер*

**Искакова Айгерим Набиевна**, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің инфекциялық аурулар кафедрасының» ассистенті, phd1013@mail.ru [https://ORCID 0000-0002-8022-5212](https://ORCID.org/0000-0002-8022-5212)

**Астраханов Әкежан Рүстемұлы**, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің инфекциялық аурулар кафедрасының» ассистенті, astrakhanov.akezhan@mail.ru [https://ORCID 0000-0001-5363-3168](https://ORCID.org/0000-0001-5363-3168)

**Нурланова Гульжанат Нурлановна**, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің инфекциялық аурулар кафедрасының» ассистенті, gul\_88\_25@mail.ru [https:// ORCID 0000-0003-3313-514X](https://ORCID.org/0000-0003-3313-514X)

**Умарова Жанаргуль Сатыбалдиновна**, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің инфекциялық аурулар кафедрасының» ассистенті, zhanara\_umarova@mail.ru

**Шалекенова Светлана Калмурзиновна**, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің инфекциялық аурулар кафедрасының» ассистенті, kaf-inf5@mail.ru

**Курмангазин Мейрамбек Сагнаевич**, кандидат медицинских наук, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің инфекциялық аурулар және балалар инфекциялары кафедрасының» меңгерушісі м.ғ.к., доцент, mskurmangazin@mail.ru [https://ORCID 0000-0002-1112-9948](https://ORCID.org/0000-0002-1112-9948)

**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.

Получена: 11/04/2023/ Принята: 28/08/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 616-01

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.10.19.017

Д. М. МУХТАРХАНОВА<sup>1</sup>, С. Ф. БЕРКИНБАЕВ<sup>1</sup>, Г. А. ДЖУНУСБЕКОВА<sup>1</sup>, М. К. ТУНДЫБАЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова»

## ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

**Резюме: Актуальность:** Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают ведущее место среди причин инвалидизации и смертности. По данным ВОЗ в 2016 году доля смертей от сердечно-сосудистых заболеваний составила 31% всех случаев [(1)]. Самым распространённым из них является артериальная гипертония.

**Цель:** Оценка уровня приверженности и причин её снижения или отсутствия, а также методов её оценки.

**Метод исследования:** Анализ литературы с использованием баз данных Medline и PubMed с 2010 по 2022 год.

**Выводы:** Распространённость артериальной гипертонии в мире составляет около 34% [(2)]. А в Казахстане, в частности, в городе Алматы и Алматинской области, по данным Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней – 35,8% [(3)]. Артериальная гипертония ежегодно определяет 200 миллионов случаев инвалидизации, являясь сильнейшим фактором риска развития осложнений: инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек [(4)]. Несмотря на доступность антигипертензивных препаратов, функционирование Программ Управления Заболеваниями, школ здоровья достижение контроля артериального давления не превышает 50% в мире и 20% в Казахстане [(5)]. Основные причины: низкая комплаентность пациентов к терапии и инерция врачей в отношении её назначения и коррекции. Понимание категорий факторов, способствующих несоблюдению режима лечения, полезно для управления и повышения контроля артериальной гипертонии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, приверженность, комплаентность, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистая система, артериальное давление, целевое значение, роль артериальной гипертонии.

Д. М. Мухтарханова<sup>1</sup>, С. Ф. Беркинбаев<sup>1</sup>, Г. А. Джунусбекова<sup>1</sup>, М. К. Тундыбаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медициналық Университеті

### АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ИЛИ БАР НАУҚАСТАРДА ГИПОТЕНЗИВТІ ТЕРАПИЯҒА СӘЙКЕСТІГІ (ШОЛУ МАҚАЛАСЫ)

**Түйін:** Жүрек-тамыр жүйесі аурулары мүгедектік пен өлім-жітім себептері арасында жетекші орынды алады. ДДҰ деректері бойынша 2016 жылы жүрек-қан тамырлары ауруларынан қайтыс болғандардың үлесі барлық жағдайлардың 31% құрады [1]. Олардың ең көп тарағаны – артериялық гипертензия.

**Мақсаты:** ұстану деңгейін және оның төмендеуі немесе болмауының себептерін, сондай-ақ оны бағалау әдістерін бағалау.

**Зерттеу әдісі:** 2010 жылдан 2022 жылға дейін Medline және PubMed дерекқорларын пайдалана отырып, әдебиеттерді талдау.

**Қорытынды:** Артериялық гипертензияның әлемде таралуы ша-

D. M. Mukhtarkhanova<sup>1</sup>, S. F. Berkinbayev<sup>1</sup>,

G. A. Junusbekova<sup>1</sup>, M. K. Tundybayeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University

### ADHERENCE TO THERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION (REVIEW ARTICLE)

**Resume:** Diseases of the cardiovascular system occupy a leading place among the causes of disability and mortality. According to the WHO, in 2016, the proportion of deaths from cardiovascular diseases was 31% of all cases [1]. The most common of these is arterial hypertension.

**Purpose:** To assess the level of adherence and the reasons for its decrease or absence, as well as methods for its assessment.

**Research method:** Literature analysis using Medline and PubMed databases from 2010 to 2022.

**Conclusions:** The prevalence of arterial hypertension in the world is about 34% [2]. And in Kazakhstan, in particular, in the city of Almaty and the Almaty region, according to the Research Institute of

мамен 34% құрайды [2]. Ал Қазақстанда, атап айтқанда, Алматы қаласы мен Алматы облысында кардиология және ішкі аурулар ҒЗИ мәліметтері бойынша – 35,8% [3]. Артериялық гипертензия жыл сайын 200 миллион мүгедектік жағдайын анықтайды, бұл асқынулардың дамуының ең күшті қауіп факторы: инсульт, миокард инфарктісі, жүрек жеткіліксіздігі, созылмалы бүйрек ауруы [4]. Гипертензияға қарсы препараттардың болуына, ауруларды басқару бағдарламаларының, денсаулық мектептерінің жұмыс істеуіне қарамастан, қан қысымын бақылауға қол жеткізу әлемде 50%-дан, Қазақстанда 20%-дан аспайды [5]. Негізгі себептер – пациенттердің терапияға төмен сәйкестігі және дәрігерлердің оны тағайындау мен түзетуге қатысты инерциясы. Гипертонияны басқару және бақылауды жақсарту үшін ұстанбауға ықпал ететін факторлардың санаттарын түсіну пайдалы.

**Түйінді сөздер:** артериялық гипертензия, терапияға сәйкестігі, комплаенс, жүрек-қан тамыр аурулары, жүрек-қан тамыр жүйесі, қан қысымы, қан қысымының мақсаттары, артериялық гипертензияны бақылау.

**Введение.** По разным данным распространённость артериальной гипертонии (систолическое артериальное давление выше 140 мм рт. ст. и диастолическое – выше 90 мм рт. ст.) в мире колеблется. По данным на 2010 год распространённость артериальной гипертонии составила 31,1% (1,39 миллиардов человек), из них 349 миллионов проживало в странах с высоким уровнем дохода, а 1,39 миллиардов – в странах с низким и средним уровнем дохода (к ним относятся и Казахстан). При этом контролируемую артериальную гипертонию (уровень артериального давления ниже 140/90 мм рт. ст.) имели 50% пациентов в странах с высоким уровнем дохода и 15% пациентов в странах с низким и средним уровнем дохода [6].

Отсутствие контроля над эпидемией артериальной гипертонии является актуальной проблемой не только для Казахстана, но и для всего мира. Существует множество причин, препятствующих достижению целевых цифр артериального давления. Особое внимание следует уделить приверженности пациентов к терапии, как одному из тех, на которые возможно воздействие со стороны пациента и врача. Существует множество исследований, изучавших причины низкой комплаентности. Одной из таких причин является количество принимаемых таблеток: при добавлении каждой последующей таблетки уровень приверженности к терапии снижается в среднем на 15-20% [7]. На сегодняшний день на рынке представлены варианты фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, назначение которых может улучшить приверженность к терапии. Однако в рамках Гарантированного Объёма Бесплатной Медицинской Помощи в учреждениях первичной медико-санитарной помощи выдаются монопрепараты, не способствующие улучшению контроля артериального давления, из чего следует ещё одна причина низкой приверженности – доступность препаратов (стоимость). В связи с

Cardiology and Internal Diseases - 35.8% [3]. Arterial hypertension annually determines 200 million cases of disability, being the strongest risk factor for the development of complications: stroke, myocardial infarction, heart failure, chronic kidney disease [4]. Despite the availability of antihypertensive drugs, the functioning of the Disease Management Programs, schools of health, the achievement of blood pressure control does not exceed 50% in the world and 20% in Kazakhstan [5]. The main reasons are the low compliance of patients with therapy and the inertia of doctors regarding its prescription and correction. Understanding the categories of factors contributing to non-adherence is useful for managing and improving control of hypertension.

**Keywords:** arterial hypertension, adherence, compliance, cardiovascular disease, cardiovascular system, blood pressure, blood pressure target, control of arterial hypertension.

этим, данный вопрос не теряет своей актуальности, и даже наоборот.

**Определение приверженности к терапии.** До 2003 года разные авторы давали множество определений приверженности к терапии, пока ВОЗ не ввела первое официальное определение, ключевым отличием которого являлось отсутствие ограничения только медикаментозной терапией. Таким образом, приверженность была определена как степень, в которой поведение человека, принимающего препараты в дополнение к диете и изменению образа жизни, соответствует согласованным рекомендациям лечащего врача [8]. В 2009 году было проведено консенсусное совещание по вопросам приверженности, на котором собрались вместе более 80 человек из разных профессиональных областей, но имеющих дело с назначением лекарственных препаратов. Встреча привела к введению нового определения, опубликованного в 2012 году. [9]. В данной публикации авторы дифференцируют процессы, такие как приверженность к лечению и управление приверженностью, из дисциплины, изучающей эти процессы, то есть науки, связанные с приверженностью. Согласно этому консенсусу, приверженность к лекарствам – это процесс, характеризующийся 3 основными компонентами: инициация, реализация и прекращение. Инициация – это время от момента назначения до приёма первой дозы препарата. В клинических исследованиях от 4% до 5% пациентов никогда не начинают лечение, несмотря на то, что они согласились быть включенными в исследование. [10]. В клинической практике отсутствие инициации лечения кажется гораздо более частым с цифрами > 20% у пациентов, лечившихся от гипертонии, но также и у тех, кто лечился от сахарного диабета или дислипидемии. [11]. Однако это явление может значительно различаться в зависимости от страны и доступа к препаратам.

Реализация режима дозирования – это степень, которой фактическая доза пациента соответствует назначенному режиму дозирования. Этот компонент приверженности лучше всего оценивается с использованием методов, обеспечивающих полную историю дозирования. [9]

Низкая реализация является типичным следствием случайной забывчивости или небрежности, приводящим к более или менее длительным перерывам в лечении. Это может быть преднамеренным или непреднамеренным, но в большинстве случаев нет четкого намерения пациентов отказаться от приема лекарств. При наличии истории дозирования дополнительные параметры реализации можно определить и количественно оценить. Этот метод включает в себя оценку доли принятого прописанного лекарства, доли дней с правильным количеством принимаемых доз (приверженность), доли доз, принятых вовремя, относительно интервалов дозирования (соблюдение сроков) и количества препарата в праздники или другие промежутки времени, когда пациент временно прекращает прием лекарств. Произвольное значение 80% часто используется в литературе, чтобы определить хорошую приверженность, мало доказательств, если таковые вообще имеются, что это пороговое значение имеет значение. [12]. Действительно, достигается 80% приверженность во многих отношениях и эти различные профили могут иметь различные последствия с точки зрения клинического прогноза. В связи с этим фармакологический профиль назначенных препаратов, в частности, продолжительность действия, является основным определяющим фактором влияния пропущенных доз на контроль АД. [13]. Кроме того, клинические последствия пропущенных доз могут отличаться у пациентов с легкой артериальной гипертензией и у пациентов с тяжелой резистентной гипертензией, например. Наконец, прекращение означает конец терапии, когда следующая доза, которую необходимо принять, пропускается, и лечение прерывается после этого. Этот параметр позволяет определить настойчивость, которая представляет собой промежуток времени между началом и последней дозой непосредственно перед прекращением приема. Непостоянство – одна из наиболее частых причин плохой приверженности лечению, при артериальной гипертензии у 50% пациентов, прекративших лечение в возрасте 1 года [10]. Это особенно распространено среди недавно начавших лечение пациентов с артериальной гипертензией [14, 15] и риск прекращения по-видимому, выше среди пациентов в возрасте до 40 лет. [16].

Выбор классов препаратов, назначаемых для лечения артериальной гипертензии также влияет на приверженность и постоянство в основном из-за профиля побочных эффектов [14, 17, 18]. Хотя частота дозирования может играть такую же роль, как и сам класс препарата. [19] Очевидно, что отсутствие настойчивости оказывает большое влияние на контроль АД, так как пациенты не принимают препараты в течение длинных

периодов времени. В последние годы использование крупных компьютеризированных административных баз данных о здоровье, содержащих фармацевтические или медицинские данные, становится всё более распространенным. [20; 21]. Эти базы данных позволяют оценить рецепты на лекарства, а также модели использования и настойчивость в больших группах больных. Хотя они не предоставляют точную историю дозирования, эти базы данных предоставляют информацию о назначении лекарств, иницировании и дозаправке во время определенного периода, позволяющую рассчитать приверженность к препарату. [22; 23] Иногда эти данные также могут быть соотнесены с возникновением таких событий, как смерть или сердечно-сосудистые события. Используя этот подход, рассчитывают основные параметры: процент дней, охваченных рецептами [24] или коэффициент владения лекарствами, определяемый как отношение общего числа дней медикаментов, поставленных на общее количество дней за определенный период времени. Также можно рассчитать разрыв, показатель, который начинается с даты давности и включает время до инициации. [25]

#### **Причины низкой приверженности к антигипертензивной терапии**

Существует множество причин низкой приверженности к терапии. Для удобства исследователей и практикующих врачей наиболее часто встречающиеся и известные причины были классифицированы Всемирной Организацией Здравоохранения.

Выделяются следующие группы причин: барьеры, связанные с пациентом (забывчивость при приеме препаратов, при пополнении запасов препаратов, неточный прием препаратов, социальная установка пациента, знания пациента о самом заболевании и терапии, намеренное прекращение приема или изменение режима, информированность пациента о значении приверженности к терапии, предпочтение методов нетрадиционной медицины); барьеры, связанные с заболеванием (депрессия, связанная с наличием заболевания, степень выраженности симптомов и темп прогрессирования заболевания); барьеры, связанные с терапией (побочные эффекты препаратов, удобство или сложность режима терапии, частоты корректировок, вносимых в терапию, опыт неудачного лечения); социально-экономические барьеры (грамотность пациента, расстояние до медицинских учреждений, культурные и языковые барьеры, отсутствие социальной поддержки, финансовая нагрузка); барьеры, связанные с системой здравоохранения (недостаточная просветительская работа среди пациентов, недостаточная поддержка медицинского персонала, доступность медицинской помощи, некачественная коммуникация врача и пациента, отсутствие удовлетворенности сервисом).

#### **Причины низкой приверженности, связанные с пациентом**

Необходимость пожизненного соблюдения режима лечения становится для пациента неотъемлемой частью

жизни, требующей дисциплины и терпения, и поэтому является первым барьером сохранения приверженности к терапии, вызывая у пациента негативные эмоции. Большая часть пациентов уже на данном этапе самостоятельно изменяют режим лечения, принимая препараты эпизодически по мере надобности, не понимая, что серьёзность возможных последствий несоблюдения режима лечения. Именно поэтому на данном этапе очень важно провести разъяснительную беседу с пациентом в доверительной форме. По некоторым данным только 1/4 пациентов незамедлительно начинает выполнять рекомендации лечащего врача и соблюдать режим терапии [26].

Ещё одним немаловажным фактором является необходимость назначения комбинации лекарственных препаратов уже на старте лечения согласно Рекомендациям Европейского Общества Кардиологов (ЕОК) по менеджменту артериальной гипертензии и существующим протоколам диагностики и лечения МЗ РК. Согласно некоторым исследованиям около 70% пациентов нуждаются в комбинированной терапии для достижения целевых уровней артериального давления [27]. Назначение сразу нескольких препаратов заставляет пациентов испытывать страх от возможных побочных эффектов, в особенности, связанных с желудочно-кишечным трактом. В данном случае следует разъяснить пациентам преимущества комбинированной терапии, ссылаясь на существующие исследования.

Однако наиболее распространёнными причинами низкой приверженности, связанными непосредственно с пациентами, являются забывчивость при приёме препаратов, осведомлённость пациентов о заболевании и его лечении, а также способность пациента придерживаться определённых паттернов поведения, необходимых для достижения контроля артериальной гипертензии [28].

Артериальная гипертензия приводит к нарушениям когнитивных функций пациентов, одной из которых является и память. Таким образом, нарушение памяти, связанное с заболеванием, может быть причиной несоблюдения режима лечения. Касательно поведенческих факторов важно формировать мотивацию у пациента к соблюдению рекомендаций.

Помимо вышеперечисленных факторов важное значение имеет поддержка родственников и их помощь в напоминании о необходимости соблюдения режима лечения [(29)].

#### **Причины низкой приверженности, связанные с системой здравоохранения**

Факторы, положительно влияющие на приверженность пациентов с артериальной гипертензией к терапии: доверительный характер коммуникации с врачом, удовлетворённость взаимодействием с лечащим врачом, а также доступность и характер подачи специалистом получаемой пациентом информации. Помимо этого важную роль играют удовлетворённость пациентом работой и состоянием системы здравоохранения и доступность препаратов в рамках ГОБМП [28].

#### **Способы оценки приверженности к терапии**

Приверженность к терапии – это параметр, вполне поддающийся оценке, как косвенными, так и прямыми способами. Чаще всего, ввиду доступности и удобства, применяются косвенные методы оценки приверженности к терапии: использование специализированных шкал, подсчёт таблеток, опрос и интервьюирование, анализ дневников самоконтроля, регистрация уровня артериального давления, использование встроенных в упаковку лекарства микросхем, позволяющих оценивать частоту и время открытия упаковки. Прямые методы (оценка концентрации медикаментов в моче и крови, врачебный контроль приёма препарата, системы мониторинга с микросенсором, активирующимся в желудочном соке, и внешним датчиком, регистрирующим сигналы микросенсора) не получили значительного распространения ввиду ограниченной доступности и стоимости. Основной проблемой во многих странах, в том числе и в Казахстане, является отсутствие должного внимания к приверженности к терапии как основной причине низкого уровня контроля артериального давления.

С целью оценки комплаентности к терапии пациентов с артериальной гипертензией и другими хроническими заболеваниями используются различные специальные опросники, как наиболее доступный инструмент для рутинной оценки приверженности к терапии. Но следует помнить, что ни одна шкала не может дать точный результат ввиду отношения пациента к опроснику, склонностью к преувеличению.

Мы рассмотрим самые распространённые косвенные методы оценки приверженности:

#### **Интервьюирование пациентов**

Интервьюирование или устный опрос – наиболее простой способ косвенной оценки комплаентности к терапии. Несомненно, этот метод заслуживает внимания клиницистов для использования в рутинной практике, однако в данном случае ключевое значение имеет качество проводимого интервьюирования. Во многом качество интервью и откровенность пациента зависит от коммуникативных навыков лечащего врача и способности вести доверительные беседы. Ведь многие пациенты склонны преувеличивать свою приверженность к рекомендациям лечащего доктора. И ещё один фактор, препятствующий получению достоверных результатов, это то, что приверженность к терапии может быть приверженным только определённые периоды своей жизни.

#### **Использование специализированных шкал и опросников**

В настоящее время существует около англоязычных 40 шкал и опросников, разработанных разными авторами с целью оценки приверженности к терапии пациентов с хроническими заболеваниями [30].

Наиболее известными являются шкалы Мориски-Грина: 4-бальная (MMAS-4) и 8-бальная (MMAS-8) [31]. Опросники часто используются учёными в своих ис-



следованиях, однако они защищены авторским правом, что является ограничивающим фактором их использования как с научной, так и с практической целью. Именно поэтому исследователи предпочитают альтернативные опросники [32-34].

Шкала Hill-Bone – одна из известных шкал, разработанных исследователями африканского континента, оценивающая приверженность не только к медикаментозному лечению, но и к рекомендациям по питанию (включая потребление соли).

#### **Подсчёт таблеток**

Подсчёт таблеток – наиболее распространённый способ оценки комплаентности, используемый в клинических исследованиях. Однако многочисленные исследования показали, что данный метод имеет свойство переоценивать приверженность к терапии [(35).

#### **Получение данных о пополнении рецептов**

Данный метод применим только в определённых условиях, к примеру, когда имеется электронный мониторинг рецептов на препараты, то есть ведётся учёт отпуска препаратов по времени. Кроме того, крайне важно, чтобы система сбора данных охватывала все источники доставки лекарств, а это условие практически невыполнимо, учитывая, что отпуск антигипертензивных препаратов в аптеках свободный.

#### **Электронные системы мониторинга**

Электронные системы мониторинга или MEMS (Medication Event Monitoring System) начали функционировать с 1977 года, когда был разработан метод внедрения специальных микросхем в упаковку. Тем самым стало возможно отслеживание приёма препаратов в режиме реального времени путём получения информации о времени открытия упаковки и количестве вынутых таблеток. Широкого распространения данный метод так и не получил, скорее всего, ввиду стоимости и ограниченности доступа [(31).

#### **Последствия низкой приверженности к антигипертензивной терапии**

В литературе документированы множественные неблагоприятные клинические последствия субоптимальной приверженности. Неблагоприятные эффекты включают в себя неконтролируемую артериальную гипертонию и гипертонические кризы.

Субоптимальная приверженность также связана с различными изменениями органов-мишеней, ассоциированных с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, включая сосудистую жесткость, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и микроальбуминурию. Субоптимальное соблюдение также связано с множественными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями включая острый коронарный синдром, инсульт и транзиторную ишемическую атаку и хроническая сердечная недостаточность, а также смертность.

#### **Неконтролируемая гипертензия**

Имеющиеся данные подтверждают мнение о том, что пациенты с контролируемой артериальной ги-

пертензией чаще придерживаются антигипертензивной фармакотерапии, чем люди с неконтролируемым АД. [36,37] И наоборот, пациенты, продолжающие лечение, с большей вероятностью достигнут долгосрочных целевых показателей АД. [38]

#### **Гипертонические кризы**

Несколько первоначальных рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований показали, что лечение гипертонии приводит к снижению прогрессирования её в злокачественную гипертонию. [39,40] В

в том же ключе, совсем недавно в отчетах было обнаружено, что низкая приверженность была связана с возникновением гипертонических кризов. [42]

#### **Сосудистая жесткость**

Повышенная ригидность сосудов, определяемая скоростью пульсовой волны, была связана с клинически и статистически значимым увеличением первого возникновения крупного сердечно-сосудистого события (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность или инсульт). [42] Низкая приверженность к антигипертензивным препаратам, в свою очередь, была связана с повышенной жесткостью артерий по результатам 24-часового амбулаторного мониторинга АД. [43]

#### **Гипертрофия левого желудочка**

ГЛЖ по данным электрокардиографии не возникала у пациентов с гипертонией в течение 5 лет ступенчатой терапии. Однако в последующие 7 лет после завершения ступенчатой терапии ГЛЖ была относительно частым явлением, особенно среди афроамериканцев. [44] Авторы особо отметили, что приверженность к антигипертензивной терапии значительно снизилась среди афроамериканцев мужского пола во время последующего периода и рассматривали этот факт как способствующий ГЛЖ. В другом отчете ГЛЖ по данным электрокардиографии

была в значительной степени связана с низкой приверженностью к антигипертензивной терапии у пациентов, перенесших острый инсульт. [45]

#### **Микроальбуминурия**

Низкая приверженность к антигипертензивным препаратам независимо связана с наличием микроальбуминурии. [46]

#### **Сердечно-сосудистые события**

Ввиду связи плохой приверженности с неконтролируемой артериальной гипертонией, гипертоническими кризами и рядом факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциация субоптимальной приверженности к терапии и возникновение основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не вызывает сомнений. [47 - 53]

#### **Хроническая болезнь почек**

Субоптимальная приверженность к препаратам была

связана с более быстрым прогрессированием хронической болезни почек.[54] Более того, субоптимальная приверженность к антигипертензивным препаратам независимо связана с повышенным риском терминальной стадии хронической болезни почек. [55]

#### **Когнитивные функции и деменция**

Когнитивная дисфункция и деменция хорошо известны как причины низкой приверженности у пожилых пациентов [56,57], потому что они нарушают способность планировать, организовывать и выполнять задачи, связанные с управлением режимом лечения. Поскольку контроль АД играет ключевую роль в профилактике когнитивной дисфункции и деменции [58], высокая приверженность к антигипертензивным препаратам должна иметь благоприятный эффект в отношении профилактики когнитивных нарушений.

#### **Заключение**

Приверженность к терапии – это определённые поведенческие паттерны, заключающиеся в выполнении всех рекомендаций врача пациентами, включая медикаментозные и немедикаментозные методы лечения. До недавних пор приверженности к терапии не уделялось достаточно внимания, однако это один из факторов, влияющих на достижение контроля ар-

териального давления. Несмотря на обилие антигипертензивных препаратов, в том числе и фиксированных комбинаций, достижение контроля артериального давления остаётся низким во всем и в Казахстане и не превышает 50%. Основные причины столь плачевной ситуации: низкий уровень приверженности к терапии и инерция врачей в отношении назначения и коррекции терапии. К сожалению, немногие врачи оценивают приверженность к терапии у пациентов и не уделяют внимание просветительской работе. Необходимо внедрять хотя бы косвенные методы оценки приверженности к терапии, назначать фиксированные комбинации для повышения удобства режима лечения, а также проводить доверительные беседы с пациентами для разъяснения последствий невыполнения рекомендаций.

В отсутствие новых антигипертензивных препаратов, важно, чтобы медицинские работники сосредоточили свое внимание на том, как лучше справляться с препаратами, которые у них уже есть. Именно по этой причине протоколы диагностики и лечения должны подчеркивать важную необходимость рассматривать приверженность к лечению как серьёзную проблему в лечении артериальной гипертензии.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204–22.
- 2 Beaney T, Schutte AE, Stergiou GS, Borghi C, Burger D, Charchar F, et al. May measurement month 2019: The global blood pressure screening campaign of the international society of hypertension. *Hypertension*. 2020 Aug 1;76(2):333–41.
- 3 Isabekova Ak, Akhyt B, Akpanova D, Aliyeva Berkinbayev GS, Djunusbekova G, Musagaliyeva A, et al. Prevalence of Major Cardiovascular Diseases among Almaty Residents.
- 4 Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Vol. 39, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2018. p. 3021–104.
- 5 Tulegenova L., Tlekenova D. Анализ комплаентности больных артериальной гипертензией. In: Marat Ospanov West Kazakhstan State Medical University Conference series. 2018. p. 32–6.
- 6 Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134:441–450. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
- 7 Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. Available from: <http://heart.bmj.com/>
- 8 Sabaté Eduardo, World Health Organization. Adherence to long-term therapies : evidence for action. World Health Organization; 2003. 194 p.
- 9 Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, Dobbels F, Fargher E, Morrison V, Lewek P, Matyjaszczyk M, Mshelia C, Clyne W, Aronson JK, Urquhart J; ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:691–705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
- 10 Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008;336:1114–1117. doi: 10.1136/bmj.39553.670231.25
- 11 Fischer MA, Choudhry NK, Brill G, Avorn J, Schneeweiss S, Hutchins D, Liberman JN, Brennan TA, Shrank WH. Trouble getting started: predictors of primary medication nonadherence. *Am J Med*. 2011;124:1081. e9–1081. e22. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.05.02820
- 12 Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;62:218–225. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00687
- 13 Burnier M, Brede Y, Lowy A. Impact of prolonged antihypertensive duration of action on predicted clinical outcomes in imperfectly adherent patients: comparison of aliskiren, irbesartan and ramipril. *Int J Clin Pract*. 2011;65:127–133. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02616.x
- 14 Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*. 2008;26:819–824. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7
- 15 Caro JJ, Salas M, Speckman JL, Raggio G, Jackson JD. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *CMAJ*. 1999;160:31–37
- 16 Qvarnström M, Kahan T, Kieler H, Brandt L, Hasselström J, Bengtsson Boström K, Manhem K, Hjerpe P, Wettermark B. Persistence to antihypertensive drug treatment in Swedish primary healthcare. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1955–1964. doi: 10.1007/s00228-013-1555-z
- 17 Hasford J, Schröder-Bernhardi D, Rottenkolber M, Kostev K, Dietlein G. Persistence with antihypertensive treatments: results of a 3-year follow-up cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:1055–1061. doi:10.1007/s00228-007-0340-2
- 18 Mancia G, Parodi A, Merlino L, Corrao G. Heterogeneity in antihypertensive treatment discontinuation between drugs belonging to the same class. *J Hypertens*. 2011;29:1012–1018. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834550d0
- 19 Moise N, Schwartz J, Bring R, Shimbo D, Kronish IM. Antihypertensive drug class and adherence: an electronic monitoring study. *Am J Hypertens*. 2015;28:717–721. doi: 10.1093/ajh/hpu199
- 20 Hasselström J, Zarrinkoub R, Holmquist C, Hjerpe P, Ljungman C, Qvarnström M, Wettermark B, Manhem K, Kahan T, Bengtsson Boström K. The Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD): 74 751 hypertensive primary care patients. *Blood Press*. 2014;23:116–125. doi:

10.3109/08037051.2013.814829

- 21 Corrao G, Mancia G. Generating evidence from computerized healthcare utilization databases. *Hypertension*. 2015;65:490–498. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04858
- 22 Qvarnström M, Kahan T, Kieler H, Brandt L, Hasselström J, Bengtsson Boström K, Manhem K, Hjerpe P, Wettermark B. Persistence to antihypertensive drug treatment in Swedish primary healthcare. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1955–1964. doi: 10.1007/s00228-013-1555-z
- 23 Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, Filippi A, Trifirò G, Cricelli C, Brignoli O, Caputi AP. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens*. 2005;23:2093–2100.
- 24 Halpern MT, Khan ZM, Schmier JK, Burnier M, Caro JJ, Cramer J, Daley WL, Gurwitz J, Hollenberg NK. Recommendations for evaluating compliance and persistence with hypertension therapy using retrospective data. *Hypertension*. 2006;47:1039–1048. doi: 10.1161/01.HYP.0000222373.59104.3d
- 25 Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care*. 2013;51:S11–S21. doi: 10.1097/MLR.0b013e31829b1d2a
- 26 Fischer MA, Choudhry NK, Brill G, Avorn J, Schneeweiss S, Hutchins D, et al. Trouble getting started: Predictors of primary medication nonadherence. *American Journal of Medicine*. 2011 Nov;124(11).
- 27 Burnier M. Drug adherence in hypertension. *Pharmacol Res*. 2017 Nov;125:142–9.
- 28 AlGhurair SA, Hughes CA, Simpson SH, Guirguis LM. A Systematic Review of Patient Self-Reported Barriers of Adherence to Antihypertensive Medications Using the World Health Organization Multidimensional Adherence Model. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012 Dec;14(12):877–86.
- 29 Khatib R, Schwalm JD, Yusuf S, Haynes RB, McKee M, Khan M, et al. Patient and Healthcare Provider Barriers to Hypertension Awareness, Treatment and Follow Up: A Systematic Review and Meta-Analysis of Qualitative and Quantitative Studies. *PLoS One*. 2014 Jan 15;9(1):e84238.
- 30 Nguyen TMU, Caze A la, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Mar;77(3):427–45.
- 31 Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension: A Review of Prevalence, Risk Factors, Impact, and Management. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1124–40.
- 32 Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, Hong YP, Morisky DE. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLoS One*. 2017 Nov 2;12(11):e0187139.
- 33 Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, Hong YP, Morisky DE. Correction: Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLoS One*. 2018 Apr 17;13(4):e0196138.
- 34 Warren SR, Raich DW, Campbell HM, Guarino PD, Kaufman JS, Petrokaitis E, et al. Medication adherence assessment in a clinical trial with centralized follow-up and direct-to-patient drug shipments. *Clinical Trials*. 2013 Jun 3;10(3):441–8.
- 35 Hamilton GA. Measuring Adherence in a Hypertension Clinical Trial. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2003 Sep 25;2(3):219–28.
- 36 Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and metaanalysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e5641. doi: 10.1097/MD.0000000000005641
- 37 Butler MJ, Tanner RM, Muntner P, Shimbo D, Bress AP, Shallcross AJ, Sims M, Ogedegbe G, Spruill TM. Adherence to antihypertensive medications and associations with blood pressure among African Americans with hypertension in the Jackson Heart Study. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11:581.e5–588.e5. doi: 10.1016/j.jash.2017.06.011
- 38 Breeveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJ, Siiskonen SJ, Koerselman J, Klungel OH, Falvey H, Vincze G, Herings RM. Effect of persistent use of antihypertensives on blood pressure goal attainment. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1025–1031. doi: 10.1185/030079908X280554
- 39 Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA*. 1967;202:1028–1034.
- 40 Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA*. 1970;213:1143–1152.
- 41 Saguner AM, Dür S, Perrig M, Schiemann U, Stuck AE, Bürgi U, Erne P, Schoenenberger AW. Risk factors promoting hypertensive crises: evidence from a longitudinal study. *Am J Hypertens*. 2010;23:775–780. doi: 10.1038/ajh.2010.71
- 42 Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121:505–511. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655
- 43 Berni A, Ciani E, Cecioni I, Poggesi L, Abbate R, Boddì M. Adherence to antihypertensive therapy affects Ambulatory Arterial Stiffness Index. *Eur J Intern Med*. 2011;22:93–98. doi: 10.1016/j.ejim.2010.07.015
- 44 Comberg HU, Knowles M, Tyroler HA, Heyden S, Hames CG, Sabo D. Status of patients seven years after completion of the hypertension detection and follow-up program in Evans County, Georgia. *J Natl Med Assoc*. 1988;80:1285–1292.
- 45 Bruno A, Brooks DD, Abrams TA, Poorak MD, Gunio D, Kandhal PK, Lakhanpal A, Nagabandi AK, Akinwuntan AE, Looney S, Schafer PE. Left ventricular hypertrophy in acute stroke patients with known hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39:502–504. doi: 10.1080/10641963.2016.1259328
- 46 Johnson-Levonas AO, Oh BH. Prevalence of microalbuminuria and associated risk factors among adult Korean hypertensive patients in a primary care setting. *Hypertens Res*. 2013;36:807–823. doi: 10.1038/hr.2013.44
- 47 Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, Borghi C, Brignoli O, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani LG. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*. 2009;120:1598–1605. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830299
- 48 Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011;29:610–618. doi: 10.1097/HJH.0b013e328342ca97
- 49 Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34:2940–2948. doi: 10.1093/eurheartj/ehd295
- 50 Herttua K, Tabák AG, Martikainen P, Vahtera J, Kivimäki M. Adherence to antihypertensive therapy prior to the first presentation of stroke in hypertensive adults: population-based study. *Eur Heart J*. 2013;34:2933–2939. doi: 10.1093/eurheartj/ehd219
- 51 Yang Q, Chang A, Ritchey MD, Loustalot F. Antihypertensive medication adherence and risk of cardiovascular disease among older adults: a population-based cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006056.
- 52 Perreault S, Dragomir A, Roy L, White M, Blais L, Lalonde L, Bérard A. Adherence level of antihypertensive agents in coronary artery disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69:74–84. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03547.x
- 53 Perreault S, Dragomir A, White M, Lalonde L, Blais L, Bérard A. Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heartfailure. *J Intern Med*. 2009;266:207–218.
- 54 Cedillo-Couvert EA, Ricardo AC, Chen J, et al; CRIC Study Investigators. Self-reported Medication Adherence and CKD Progression. *Kidney Int Rep*. 2018;3:64 Roy L, White-Guay B, Dorais M, Dragomir A, Lessard M, Perreault S.
- 55 Adherence to antihypertensive agents improves risk reduction of end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2013;84:570–577. doi: 10.1038/ki.2013.1035–651. doi: 10.1016/j.ekir.2018.01.007
- 56 Siegel D, Lopez J, Meier J. Antihypertensive medication adherence in the department of veterans affairs. *Am J Med*. 2007;120:26–32. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.06.028
- 57 Mulhem E, Lick D, Varughese J, Barton E, Ripley T, Haveman J. Adherence to medications after hospital discharge in the elderly. *Int J Family Med*. 2013;2013:901845. doi: 10.1155/2013/901845
- 58 Poon IO. Effects of antihypertensive drug treatment on the risk of dementia and cognitive impairment. *Pharmacotherapy*. 2008;28:366–375. doi: 10.1592/phco.28.3.366

REFERENCES

- 1 Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204–22.
- 2 Beaney T, Schutte AE, Stergiou GS, Borghi C, Burger D, Charchar F, et al. May measurement month 2019: The global blood pressure screening campaign of the international society of hypertension. *Hypertension*. 2020 Aug 1;76(2):333–41.
- 3 Isabekova AK, Akhyt B, Akpanova D, Aliyeva Berkinbayev GS, Djunusbekova G, Musagaliyeva A, et al. Prevalence of Major Cardiovascular Diseases among Almaty Residents.
- 4 Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Vol. 39, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2018. p. 3021–104.
- 5 Tulegenova L., Tlekenova D. Analiz komplaentnosti bol'nyh arterial'noj gipertenziej. In: Marat Ospanov West Kazakhstan State Medical University Conference series. 2018. p. 32–6.
- 6 Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134:441–450. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
- 7 Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. Available from: <http://heart.bmj.com/>
- 8 Sabaté Eduardo, World Health Organization. Adherence to long-term therapies : evidence for action. World Health Organization; 2003. 194 p.
- 9 Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, Dobbels F, Fargher E, Morrison V, Lewek P, Matyjaszczyk M, Mshelia C, Clyne W, Aronson JK, Urquhart J; ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:691–705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
- 10 Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008;336:1114–1117. doi: 10.1136/bmj.39553.670231.25
- 11 Fischer MA, Choudhry NK, Brill G, Avorn J, Schneeweiss S, Hutchins D, Liberman JN, Brennan TA, Shrank WH. Trouble getting started: predictors of primary medication nonadherence. *Am J Med*. 2011;124:1081. e9–1081. e22. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.05.02820
- 12 Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;62:218–225. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00687
- 13 Burnier M, Brede Y, Lowy A. Impact of prolonged antihypertensive duration of action on predicted clinical outcomes in imperfectly adherent patients: comparison of amliskiren, irbesartan and ramipril. *Int J Clin Pract*. 2011;65:127–133. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02616.x
- 14 Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*. 2008;26:819–824. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7
- 15 Caro JJ, Salas M, Speckman JL, Raggio G, Jackson JD. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *CMAJ*. 1999;160:31–37
- 16 Qvarnström M, Kahan T, Kieler H, Brandt L, Hasselström J, Bengtsson Boström K, Manhem K, Hjerpe P, Wettermark B. Persistence to antihypertensive drug treatment in Swedish primary healthcare. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1955–1964. doi: 10.1007/s00228-013-1555-z
- 17 Hasford J, Schröder-Bernhardi D, Rottenkolber M, Kostev K, Dietlein G. Persistence with antihypertensive treatments: results of a 3-year follow-up cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:1055–1061. doi:10.1007/s00228-007-0340-2
- 18 Mancia G, Parodi A, Merlino L, Corrao G. Heterogeneity in antihypertensive treatment discontinuation between drugs belonging to the same class. *J Hypertens*. 2011;29:1012–1018. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834550d0
- 19 Moise N, Schwartz J, Bring R, Shimbo D, Kronish IM. Antihypertensive drug class and adherence: an electronic monitoring study. *Am J Hypertens*. 2015;28:717–721. doi: 10.1093/ajh/hpu199
- 20 Hasselström J, Zarrinkoub R, Holmquist C, Hjerpe P, Ljungman C, Qvarnström M, Wettermark B, Manhem K, Kahan T, Bengtsson Boström K. The Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD): 74 751 hypertensive primary care patients. *Blood Press*. 2014;23:116–125. doi: 10.3109/08037051.2013.814829
- 21 Corrao G, Mancia G. Generating evidence from computerized healthcare utilization databases. *Hypertension*. 2015;65:490–498. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04858
- 22 Qvarnström M, Kahan T, Kieler H, Brandt L, Hasselström J, Bengtsson Boström K, Manhem K, Hjerpe P, Wettermark B. Persistence to antihypertensive drug treatment in Swedish primary healthcare. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1955–1964. doi: 10.1007/s00228-013-1555-z
- 23 Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, Filippi A, Trifiro G, Cricelli C, Brignoli O, Caputi AP. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens*. 2005;23:2093–2100.
- 24 Halpern MT, Khan ZM, Schmier JK, Burnier M, Caro JJ, Cramer J, Daley WL, Gurwitz J, Hollenberg NK. Recommendations for evaluating compliance and persistence with hypertension therapy using retrospective data. *Hypertension*. 2006;47:1039–1048. doi: 10.1161/01.HYP.0000222373.59104.3d
- 25 Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care*. 2013;51:S11–S21. doi: 10.1097/MLR.0b013e31829b1d2a
- 26 Fischer MA, Choudhry NK, Brill G, Avorn J, Schneeweiss S, Hutchins D, et al. Trouble getting started: Predictors of primary medication nonadherence. *American Journal of Medicine*. 2011 Nov;124(11).
- 27 Burnier M. Drug adherence in hypertension. *Pharmacol Res*. 2017 Nov;125:142–9.
- 28 AlGhurair SA, Hughes CA, Simpson SH, Guirguis LM. A Systematic Review of Patient Self-Reported Barriers of Adherence to Antihypertensive Medications Using the World Health Organization Multidimensional Adherence Model. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012 Dec;14(12):877–86.
- 29 Khatib R, Schwalm JD, Yusuf S, Haynes RB, McKee M, Khan M, et al. Patient and Healthcare Provider Barriers to Hypertension Awareness, Treatment and Follow Up: A Systematic Review and Meta-Analysis of Qualitative and Quantitative Studies. *PLoS One*. 2014 Jan 15;9(1):e84238.
- 30 Nguyen TMU, Caze A la, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Mar;77(3):427–45.
- 31 Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension: A Review of Prevalence, Risk Factors, Impact, and Management. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1124–40.
- 32 Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, Hong YP, Morisky DE. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLoS One*. 2017 Nov 2;12(11):e0187139.
- 33 Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, Hong YP, Morisky DE. Correction: Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLoS One*. 2018 Apr 17;13(4):e0196138.
- 34 Warren SR, Raisch DW, Campbell HM, Guarino PD, Kaufman JS, Petrokaitis E, et al. Medication adherence assessment in a clinical trial with centralized follow-up and direct-to-patient drug shipments. *Clinical Trials*. 2013 Jun 3;10(3):441–8.
- 35 Hamilton GA. Measuring Adherence in a Hypertension Clinical Trial. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2003 Sep 25;2(3):219–28.
- 36 Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and metaanalysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e5641. doi: 10.1097/MD.0000000000005641
- 37 Butler MJ, Tanner RM, Muntner P, Shimbo D, Bress AP, Shallcross AJ, Sims M, Ogedegbe G, Spruill TM. Adherence to antihypertensive medications and associations with blood pressure among African Americans with hypertension in the Jackson Heart Study. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11:581.e5–588.e5. doi: 10.1016/j.jash.2017.06.011
- 38 Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJ, Siiskonen SJ, Koerselman J, Klungel OH, Falvey H, Vincze G, Herings RM. Effect of persistent use of antihypertensives on blood pressure goal attainment. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1025–1031. doi: 10.1185/030079908X280554
- 39 Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA*. 1967;202:1028–1034.

- 40 Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA*. 1970;213:1143–1152.
- 41 Saguner AM, Dür S, Perrig M, Schiemann U, Stuck AE, Bürgi U, Erne P, Schoenenberger AW. Risk factors promoting hypertensive crises: evidence from a longitudinal study. *Am J Hypertens*. 2010;23:775–780. doi: 10.1038/ajh.2010.71
- 42 Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121:505–511. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655
- 43 Berni A, Ciani E, Cecioni I, Poggesi L, Abbate R, Boddi M. Adherence to antihypertensive therapy affects Ambulatory Arterial Stiffness Index. *Eur J Intern Med*. 2011;22:93–98. doi: 10.1016/j.ejim.2010.07.015
- 44 Comberg HU, Knowles M, Tyroler HA, Heyden S, Hames CG, Sabo D. Status of patients seven years after completion of the hypertension detection and follow-up program in Evans County, Georgia. *J Natl Med Assoc*. 1988;80:1285–1292.
- 45 Bruno A, Brooks DD, Abrams TA, Poorak MD, Gunio D, Kandhal PK, Lakhanpal A, Nagabandi AK, Akinwuntan AE, Looney S, Schafer PE. Left ventricular hypertrophy in acute stroke patients with known hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39:502–504. doi: 10.1080/10641963.2016.1259328
- 46 Johnson-Levonas AO, Oh BH. Prevalence of microalbuminuria and associated risk factors among adult Korean hypertensive patients in a primary care setting. *Hypertens Res*. 2013;36:807–823. doi: 10.1038/hr.2013.44
- 47 Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, Borghi C, Brignoli O, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani LG. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*. 2009;120:1598–1605. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830299
- 48 Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, Mancina G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011;29:610–618. doi: 10.1097/HJH.0b013e328342ca97
- 49 Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34:2940–2948. doi: 10.1093/eurheartj/eh295
- 50 Herttua K, Tabák AG, Martikainen P, Vahtera J, Kivimäki M. Adherence to antihypertensive therapy prior to the first presentation of stroke in hypertensive adults: population-based study. *Eur Heart J*. 2013;34:2933–2939. doi: 10.1093/eurheartj/eh219
- 51 Yang Q, Chang A, Ritchey MD, Loustalot F. Antihypertensive medication adherence and risk of cardiovascular disease among older adults: a population-based cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006056.
- 52 Perreault S, Dragomir A, Roy L, White M, Blais L, Lalonde L, Bérard A. Adherence level of antihypertensive agents in coronary artery disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69:74–84. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03547.x
- 53 Perreault S, Dragomir A, White M, Lalonde L, Blais L, Bérard A. Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure. *J Intern Med*. 2009;266:207–218.
- 54 Cedillo-Couvert EA, Ricardo AC, Chen J, et al; CRIC Study Investigators. Self-reported Medication Adherence and CKD Progression. *Kidney Int Rep*. 2018;3:64 Roy L, White-Guay B, Dorais M, Dragomir A, Lessard M, Perreault S.
- 55 Adherence to antihypertensive agents improves risk reduction of end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2013;84:570–577. doi: 10.1038/ki.2013.1035–651. doi: 10.1016/j.ekir.2018.01.007
- 56 Siegel D, Lopez J, Meier J. Antihypertensive medication adherence in the department of veterans affairs. *Am J Med*. 2007;120:26–32. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.06.028
- 57 Mulhem E, Lick D, Varughese J, Barton E, Ripley T, Haveman J. Adherence to medications after hospital discharge in the elderly. *Int J Family Med*. 2013;2013:901845. doi: 10.1155/2013/901845
- 58 Poon IO. Effects of antihypertensive drug treatment on the risk of dementia and cognitive impairment. *Pharmacotherapy*. 2008;28:366–375. doi: 10.1592/phco.28.3.366

*Сведения об авторах*

- Мухтарханова Дилара Мухтаровна** – кардиолог, докторант PhD 3-го года обучения, кафедра кардиологии, НАО «КазНМУ имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан, адрес электронной почты: dilyaramukhtarkhan@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5828-3742
- Беркинбаев Салим Фахатович** – кардиолог, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии, НАО «КазНМУ имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан, адрес электронной почты: s.berkinbaev@kaznmu.kz, ORCID: 0000-0003-2489-8276
- Джунусбекова Гульнара Алдешовна** - кардиолог, доктор медицинских наук, ассоциированный профессор, профессор кафедры кардиологии, НАО «КазНМУ имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан, адрес электронной почты: gulnara\_1010@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7452-5625
- Тундыбаева Мейрамгуль Капсиметовна** - кардиолог, доктор медицинских наук, ассоциированный профессор, профессор кафедры кардиологии, НАО «КазНМУ имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан, адрес электронной почты: mira\_2828@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9202-7451

*Information about authors*

- Mukhtarkhanova Dilyara** – cardiologist, PhD student, cardiology department, Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: dilyaramukhtarkhan@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5828-3742
- Berkinbayev Salim** – cardiologist, doctor of medical sciences, professor, head of cardiology department, Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: s.berkinbaev@kaznmu.kz, ORCID: 0000-0003-2489-8276
- Junusbekova Gulnara** - cardiologist, doctor of medical sciences, associated professor, cardiology department, Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: gulnara\_1010@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7452-5625
- Tundybayeva Meiramgul** - cardiologist, doctor of medical sciences, associated professor, cardiology department, Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: mira\_2828@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9202-7451

*Авторлар туралы мәліметтер*

- Мухтарханова Дилара Мухтаровна** – кардиолог, 3 курстың PhD докторанты, «С. Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» кардиология кафедрасы, Алматы, Қазақстан, электрондық поштасы: dilyaramukhtarkhan@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5828-3742
- Беркинбаев Салим Фахатович** – кардиолог, медицина ғылымдарының докторы, профессор, «С. Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» кардиология кафедрасының меңгерушісі, Алматы, Қазақстан, электрондық поштасы: s.berkinbaev@kaznmu.kz, ORCID: 0000-0003-2489-8276
- Джунусбекова Гульнара Алдешовна** - кардиолог, медицина ғылымдарының докторы, профессор, «С. Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» кардиология кафедрасының доценті, Алматы, Қазақстан, электрондық поштасы: gulnara\_1010@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7452-5625
- Тундыбаева Мейрамгуль Капсиметовна** - кардиолог, медицина ғылымдарының докторы, профессор, «С. Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» кардиология кафедрасының доценті, Алматы, Қазақстан, электрондық поштасы: mira\_2828@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9202-7451

**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.

Получена: 20/04/2023/ Принята: 22/9/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 616-001

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.16.47.018

Н.А. НУРАЛЫ<sup>1</sup>, А.Т., ДЖУМАБЕКОВ<sup>2</sup>, Е.Н.НАБИЕВ<sup>3</sup>, Б.М. СУЛТАНБЕКОВА<sup>4</sup>

<sup>1</sup> «ВШОЗ» Казахский медицинский университет, Алматы, Казахстан

<sup>2</sup> «ВШОЗ» Казахский медицинский университет, Алматы, Казахстан

<sup>3</sup> Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

<sup>4</sup> Казахский Национальный университет имени Аль Фараби, Алматы, Казахстан

## КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОДКОЖНЫХ РАЗРЫВОВ АХИЛЛОВА СУХОЖИЛИЯ

**Введение.** Диагностика разрыва ахиллова сухожилия является актуальной проблемой современной травматологии. Недостатки существующих способов диагностики указывают на необходимость углубленного исследования для поиска оптимальных клинических тестов раннего выявления повреждений данной локализации.

**Цель исследования.** Изучить способы клинической диагностики повреждения ахиллова сухожилия с использованием базы Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs и Cuiden, представить разработанный новый клинический тест для диагностики повреждения ахиллова сухожилия.

**Материалы и методы.** Анализ литературных источников, индексируемых в базах Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs и Cuiden, посвященные клинической диагностике повреждения ахиллового сухожилия. Представлен новый клинический тест для диагностики повреждения ахиллова сухожилия (уведомление о положительном результате формальной экспертизы по заявке № 2023/0042.1 от 24.01.2023 «Клинический тест для диагностики повреждения ахиллового сухожилия»).

**Результаты.** Известные клинические тесты, могут быть использованы для правильной диагностики разрыва ахиллова сухожилия; ранняя диагностика разрыва ахиллова сухожилия является ключевым фактором при выборе способа лечения; тесты Коупленда и О'Брайена вызывают дополнительную травматизацию тканей голени, поэтому их лучше использовать после анестезии пациента; новый клинический тест для диагностики повреждения ахиллова сухожилия, повышает качество диагностики разрыва ахиллова сухожилия при исследовании тучных людей, а также пациентов с выраженным отеком голени.

**Выводы.** Результаты данного исследования можно использовать при обследовании пациентов с острым свежим разрывом ахиллова сухожилия. Вышеперечисленные клинические тесты, а также новый клинический тест для диагностики повреждения ахиллова сухожилия обеспечивают раннюю диагностику повреждения ахиллова сухожилия без особых экономических затрат.

**Ключевые слова:** ахиллово сухожилие, разрыв, клинические тесты, точность диагностики, чувствительность, специфичность.

Н.А. Нұралы<sup>1</sup>, А.Т., Джумабеков<sup>2</sup>, Е.Н.Нәбиев<sup>3</sup>,

Б.М. Султанбекова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> «ҚДСЖМ» Қазақстан медицина университеті Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup> «ҚДСЖМ» Қазақстан медицина университеті Алматы, Қазақстан

<sup>3</sup> С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>4</sup> Әль Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

N.A. Nuraly<sup>1</sup>, A.T. Dzhumabekov<sup>2</sup>,

E.N. Nabiev<sup>3</sup>, B.M. Sultanbekova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>"GSPH" Kazakhstan Medical University, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>"GSPH" Kazakhstan Medical University, Almaty, Kazakhstan

<sup>3</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

<sup>4</sup>Al Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

### CLINICAL DIAGNOSIS OF SUBCUTANEOUS RUPTURES OF THE ACHILLES TENDON

**Introduction.** Diagnosis of Achilles tendon rupture is an actual problem of modern traumatology. The shortcomings of the existing diagnostic methods indicate the need for an in-depth study to find opti-

### АХИЛЛ СІҢІРІНІҢ ТЕРІАСТЫ ЖЫРТЫЛУЫН КЛИНИКАЛЫҚ ДИАГНОСТИАЛАУ

**Кіріспе.** Ахилл сіңірінің зақымдануын диагностикалау әдістерін таңдау қазіргі заманғы травматологияның өзекті мәселесі болып табылады. Ахилл сіңірінің зақымдануын анықтау бойынша қолданыстағы әдістердің кемшіліктері, осы аймақтағы зақымдануларды анықтаудың оңтайлы әдістерін іздеу үшін терең зерттеулерді жүргізу қажеттілігін көрсетті.

**Зерттеудің мақсаты.** Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs және Cuiden базаларын қолдану арқылы ахилл сіңірінің зақымдануын клиникалық диагностикалау бойынша әдістерді зерттеу, жаңа клиникалық диагностикалау тестін ұсыну.

**Материалдар мен әдістер.** Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs және Cuiden базаларындағы ахилл сіңірінің зақымдануын клиникалық диагностикалауға арналған әдебиеттерді сараптау. Жаңа клиникалық диагностикалау тестін сипаттау (№ 2023/0042.1 патентке өтінім бойынша 27.01.2023 ж. формальды сараптама-ның оң нәтижесі туралы хабарлама).

**Нәтижелер.** Ахилл сіңірің жыртылуын анықтауда әдебиеттегі белгілі клиникалық тестілерді қолдауға болады; ахилл сіңірің жыртылуын ерте диагностикалау емнің әдісін анықтаудағы басты фактор болып саналады; Коупленд және О'Брайен тестілері сирақ тіндеріне қосымша жарақат түсіруіне байланысты, науқасқа анестезия жасаған соң қолданылғаны дұрыс; жаңа клиникалық диагностикалау тісті семіз науқастарда, сондай-ақ сирақта ісігі бар науқастарда ахилл сіңірінің жыртылуын анықтау сапасын арттырады. Қорытындылар. Жүргізілген зерттеудің қорытындыларын ахилл сіңірінің жаңа болған жыртылуы бар науқастарды тексеру кезінде қолдануға болады. Жоғарыда көрсетілген клиникалық тестілер, сондай-ақ жаңа клиникалық тест ахилл сіңірінің зақымдануын еш экономикалық шығынсыз, жарақаттың ерте кезеңінде анықтауға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** ахилл сіңірі, жыртылу, клиникалық тестілер, диагностиканың дәлдігі, сезімталдық, спецификалық.

mal clinical tests for early detection of damage to a given localization. Purpose of the study. To study methods of clinical diagnosis of Achilles tendon injury using the Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs and Cuiden database, to present a new clinical test developed for diagnosing Achilles tendon injury.

**Materials and methods.** Analysis of literature sources indexed in the Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs and Cuiden databases on the clinical diagnosis of Achilles tendon injury. A new clinical test for the diagnosis of damage to the Achilles tendon is presented (notification of a positive result of a formal examination according to application No. 2023/0042.1 dated January 24, 2023 "Clinical test for the diagnosis of damage to the Achilles tendon").

**Results.** Known clinical tests can be used to correctly diagnose an Achilles tendon rupture; early diagnosis of Achilles tendon rupture is a key factor in the choice of treatment; Copeland and O'Brien tests cause additional trauma to the tissues of the lower leg, therefore, they are best used after anesthesia of the patient; A new clinical test for the diagnosis of Achilles tendon injury improves the quality of diagnosis of Achilles tendon rupture in the study of obese people, as well as patients with severe leg edema.

**Conclusions.** The results of this study can be used in the examination of patients with acute fresh rupture of the Achilles tendon. The above clinical tests, as well as the new clinical test for diagnosing Achilles tendon injury, provide early diagnosis of Achilles tendon injury without much cost savings.

**Key words:** Achilles tendon, rupture, clinical tests, diagnostic accuracy, sensitivity, specificity.

## Введение.

Ахиллово сухожилие является самым крупным сухожилием в организме человека, способным выдерживать значительные растягивающие нагрузки и чаще всего подвергается полному разрыву [1,2].

Разрыв ахиллова сухожилия (РАС), англ. achilles rupture, - распространенная патология, являющаяся одной из самых часто встречающихся травм мягких тканей голени [3].

По данным F. Amendola и соавт., (2022) частота РАС составляют от 5 до 50 случаев на 100 тыс. населения в год, может привести к тяжелой инвалидности и значительной потере нетрудоспособности [4]. В большинстве случаев страдают лица социально активного 30-40-летнего возраста, чаще всего мужчины, занимающихся спортом время от времени, что обусловлено накоплением дегенеративных изменений в сухожилии на фоне высокого уровня физической активности [5]. Актуальность проблемы лечения РАС обусловлена не

только высокой их частотой патологии, но и сложностью диагностики, высокой частотой осложнений и реруптур, что приводит к неудовлетворительным функциональным исходам лечения [6,7].

Так, по данным одних специалистов, даже во многих крупных больницах ошибка первичной диагностики составляет до 20% [8,9], по данным других - 22% [10]. З.С. Миронова и соавт., сообщают о 40% несвоевременной диагностики РАС [11]. Проблема ранней диагностики разрывов ахиллова сухожилия сохраняется и в наши дни [12].

R. Boyd и соавт., (2015) сообщают о росте числа пациентов с отсроченным или пропущенным диагнозом РАС, обращающихся в ортопедические клиники [13]. По мнению Ring J., любая задержка в постановке диагноза более чем на 24 часа является относительным показанием к операции [14].

По данным А.П. Середы (2018) несвоевременная диагностика РАС отмечен в 44% случаях, и пациентов ле-



чили от ушибов, растяжений, тромбозов вен голени и т. др. патологии. При этом все пациенты имели высокий интеллектуальный статус. Автор отметил, что не всегда после РАС пропадает активная плантарная флексия — она возможна за счет синергистов (*mm. tibialis posterior, flexor hallucis longus, flexor digitorum longus* и малоберцовые мышцы) [12].

Таким образом, ранняя диагностика РАС является актуальной проблемой современной травматологии. Недостатки существующих способов диагностики указывают на необходимость углубленного исследования для поиска оптимальных клинических тестов для раннего выявления повреждений данной локализации.

**Цель исследования:** изучение способов клинической диагностики повреждения ахиллова сухожилия с использованием базы Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs и Cuiden.

**Материалы и методы.** Анализ литературных источников, индексируемых в базах Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs и Cuiden, посвященные клинической диагностике повреждения ахиллова сухожилия.

**Результаты и обсуждение.**

Диагноз РАС может быть уверенно выставлен при клиническом обследовании пациента на основании анамнеза, жалоб и результатов осмотра, в ходе которого выявляются характерные клинические симптомы для данного вида травмы [15].

Главной жалобой пациентов является внезапно возникшая боль или «внезапный удар» в области пораженной голени после форсированного движения нижней конечностью. Некоторые отмечают резкий треск или щелчок в задней части голени [16,17,18].

Важным клиническим признаком является снижение силы подошвенного сгибания стопы (плантарная флексия) и невозможность поднятия на носок поврежденной конечности [15,16,17]. Однако активная плантарная флексия все еще возможна за счет сухожилий других мышц – задняя большеберцовая мышца, длин-

ный сгибатель большого пальца, длинный сгибатель пальцев, подошвенная мышца, (которые проходят от голени к стопе), что может привести к ошибочной диагностике РАС [19].

В момент осмотра можно выявить диффузный отек проксимального отдела голени, западение мягких тканей в проекции ахиллова сухожилия в 2–6 см выше пяточного бугра. Западение по ходу сухожилия можно определить и при пальпации [11,12].

В литературе известны несколько клинических тестов для определения РАС. Важное место в правильной постановке диагноза имеют следующие тесты.

**Tecm Simmonds-Thompson** или тест «сжимания». Тест впервые описал F. Simmonds в 1957 году. Только через 5 лет T. Thompson в 1962 году описал схожий диагностический тест. Многие авторы используют название тест Томпсона, но наблюдаются работы, где специалисты используют двойное название [13]. Техника выполнения теста Simmonds-Thompson: пациент находится в положении на животе, стопы свободно свисают, врач сдавливает кистью мышцы голени пациента на уровне верхней ее трети в результате чего происходит пассивное подошвенное сгибание стопы (плантарная флексия стопы) в случае сохранения целостности ахиллова сухожилия (отрицательный тест), при разрыве сухожилия пассивное подошвенное сгибание стопы будет отсутствовать (положительный тест) [20] (рисунок 1). Следует всегда проводить сравнительное исследование обеих конечностей, чтобы избежать ложноотрицательного результата, который может наблюдаться при неполном разрыве [21]. Тест Томпсона остается основным клиническим тестом для РАС. По сообщению Scott B.W. и соавт., (1992) положительный тест указывает на полный разрыв ахиллова сухожилия и причиной является нарушение целостности подошвенной части сухожилия [22].

По сообщению Maffulli N. и соавт., (2008) [23] точность и чувствительность теста Томпсона как у бодрствующей



а)



б)

Рисунок 1 - Тест Simmonds-Thompson для диагностики РАС  
а – положение пациента на кушетке; б – сдавливание кистью мышц голени пациента, появилось пассивное подошвенное сгибание стопы - тест отрицательный

щих, так и у анестезированных пациентов составляет 96% имеет высокую положительную прогностическую ценность.

Тест Томпсона особенно полезен для диагностики полного разрыва ахиллова сухожилия, но для диагностики частичного разрыва ахиллова сухожилия он менее информативен [24].

По мнению O'Brien T. и соавт., (1984) отрицательный результат теста Томпсона зависит от целостности соединения апоневроза икроножной мышцы с апоневрозом камбаловидной и предложил свой тест с иглой для оценки состояния ахиллова сухожилия [25].

James Douglas и соавт., (2009) сообщили о 2 случаях пациентов с РАС с положительными результатами теста Simmonds-Thompson. Во время операции у пациентов авторы выявили полный разрыв икроножно-мышечного компонента ахиллова сухожилия. После восстановления непрерывности икроножной мышцы у обоих пациентов результат теста Simmonds-Thompson был отрицательным. По мнению авторов, тест Simmonds-Thompson, вероятно, останется основной процедурой скрининга на повреждение ахиллова сухожилия. Однако надо учитывать, что изолированный разрыв только икроножной части сухожилия также даст положительный результат. Авторы согласуются с результатами O'Брайена, но для более дистального участка повреждения сухожилия [26].

R. Boyd, R. и соавт., (2015) во всех случаях у пациентов с травмой голеностопного сустава и растяжения икроножной мышцы рекомендуют выполнить тест Симмондса-Томпсона и четко документировать результаты теста. Пациенты с острым РАС все еще сохраняют способность самостоятельно передвигаться и двигать стопой, используя другие части комплекса икроножных мышц [13].

По нашему мнению, недостатком клинического теста Симмондса-Томпсона является то, что он малоинформативен (малочувствителен) при исследовании тучных людей, а также пациентов с отеком голени из-за невозможности захватить кистью окружность голени и выполнить сжатие, что не позволит в полной ме-

ре оценить истинное состояние сухожилия.

На основе Симмондса-Томпсона мы разработали новый клинический тест (уведомление о положительном результате формальной экспертизы по заявке № 2023/0042.1 от 24.01.2023 «Клинический тест для диагностики повреждения ахиллово сухожилия») [27].

Предполагаемый клинический тест выполняется следующим образом. Пациента укладывают на кушетку на животе так, чтобы стопы свисали с краю кушетки. Врач становится рядом с пациентом, устанавливает кисть ребром ладони на уровне верхней трети голени над икроножной мышцей, перпендикулярно к оси длинной голени – 1 этап (рисунок 2, б).

Затем выполняет надавливание ребром ладони на икроножную мышцу голени - 2 этап. При сохранении целостности ахиллова сухожилия, выявляется пассивное подошвенное сгибание стопы (пассивная плантарная флексия) и тест считается отрицательным. Отсутствие пассивного подошвенного сгибания стопы указывает на повреждение сухожилия и тест считается положительным (рис. 2, в).

Предполагаемый клинический тест для диагностики РАС с положительными результатами апробирован у 11 пациентов и рассчитан на врачей травматологов-ортопедов.

Таким образом, предполагаемый клинический тест для диагностики РАС путем надавливания кисти ребром ладони на мягкие ткани и икроножную мышцу голени на уровне верхней ее трети, позволяет выявить наличие либо отсутствие пассивного подошвенного сгибания стопы (пассивной плантарной флексии) и повысить качество диагностики РАС при исследовании тучных людей, а также пациентов с отеком голени. Клинический тест прост в выполнении, доступен и для начинающего травматолога во время исследования травматологического пациента.

Тест O'Brien (игольчатый тест). Тест иглой на диагностику РАС был впервые описан доктором Тимом O'Брайеном в 1984 году. По данным специалистов тест используется не очень часто [13].

Техника выполнения теста: пациент находится в по-



Рисунок 2 - Новый клинический тест для диагностики РАС

а – положение пациента на кушетке; б – установка кисти ребром ладони на уровне верхней трети голени, перпендикулярно к оси длинной голени; в – надавливание ребром ладони на икроножную мышцу голени, появилось пассивное подошвенное сгибание стопы - тест отрицательный

ложении на животе, стопы свободно свисают. В асептических условиях вводят инъекционную иглу в место перехода икроножного апоневроза в ахиллово сухожилие. Затем врач своими руками сгибает и разгибает стопу пациента в голеностопном суставе и следит как отклоняется игла. Отклонение иглы в направлении, противоположном движению стопы, свидетельствует о неповрежденном сухожилии – тест отрицательный. Отсутствие отклонения иглы или игла движется в том же направлении, что и стопа. В таком случае тест считается положительным и диагностируется полный разрыв между местом введения иглы и прикреплением сухожилия к пяточной кости [28] (рисунок 3).

Тест Matles (тест сгибания в коленном суставе). Пациент лежит на животе с согнутыми нижними конечностями в коленном суставе 90 гр. и врач оценивает положение стопы. Когда пациенты под наркозом, врач пассивно сгибает оба колена до 90°. Поврежденная стопа остаётся в небольшом подошвенном сгибании. При повреждении ахиллова сухожилия стопа принимает нейтральное положение или тыльное сгибание (рисунок 4). В этом случае тест считается положительным и устанавливается диагноз разрыва ахиллова сухожилия. Это нередко называется «углом наклона» [29]. На первом плане изображения, стопа приняла поло-

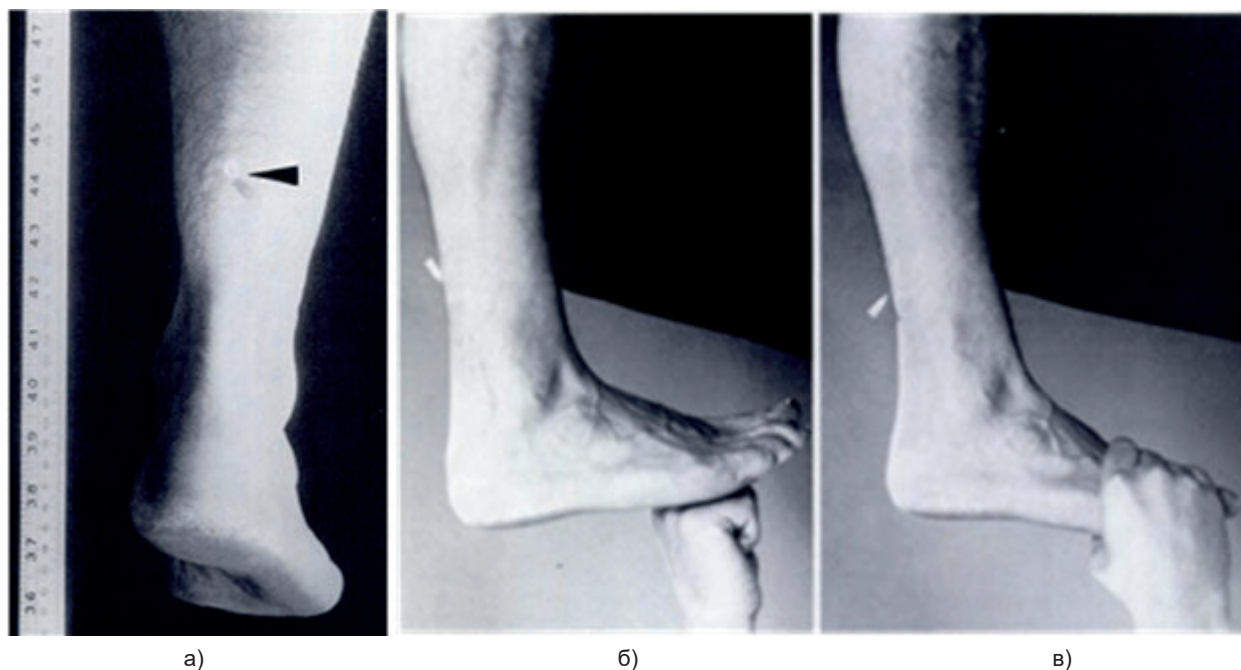


Рисунок 3 - Тест O'Brien  
а – нейтральное положение стопы; б – тыльное сгибание стопы; в – подошвенное сгибание стопы



Рисунок 4 - Клинический тест Мэтлза

жение тыльного сгибания – тест положительный; Стопа, находящаяся на заднем плане изображения, демонстрирует подошвенное сгибание под углом 20–30°, что указывает на отсутствие разрыва ахиллова сухожилия - ахиллово сухожилие не повреждено.

Maffulli N. и соавт., (2008) сообщили о чувствительности теста Matles 88% и считает его самым надежным тестом [23].

Тест Correland (тест со сфингоманомером). Пациент лежит на животе, на голень в средней ее трети надевают манжету сфингоманомера или манжету для измерения артериального давления и нагнетают воздух до 100 мм рт. ст., при этом стопа должна находиться в положении плантарной флексии (подошвенного сгибание). Затем исследователь сгибает голеностопный сустав (выполняет дорсифлексию стопы) пациента. Если при этом давление в манжете возрастет

приблизительно до 140 мм рт ст., то сухожильно-мышечный комплекс не поврежден. Если же давление в манжете остается на том же уровне, то значит сухожилие разорвано [30].

По данным М. Reiman и соавт., (2014), чувствительность теста Coreland составляет 78% [30]. Чем ближе чувствительность тестов к 100% при наличии теста с положительным результатов, тем сильнее способность этого клинического теста, позволяющая исключить вероятность того или иного диагноза [30].

Из-за возможного дискомфорта в тканях пораженной голени, специалисты рекомендуют не проводить тест Coreland в бодрствующем состоянии пациента и использовать его, когда пациенты находятся под наркозом [31].

N. Maffulli и соавт., (1998) провели исследования у 174 пациентов с полным подкожным разрывом ахиллова сухожилия. Авторы использовали пальпацию, тест Томпсона, Мэтлз, Коупленд и О'Брайен. Пальпация разрыва была наименее чувствительным клиническим тестом в бодрствующем состоянии пациента (73%), увеличиваясь до 81%, когда тест выполнялся под наркозом; тесты Коупленда и О'Брайена показали чувствительность 80%. Как тест Томпсона, так и тесты Мэтлза были значительно чувствительными, чем другие тесты (96% и 88% соответственно;  $0,022 < P < 0,05$ ). Все тесты показали высокую положительную прогностическую ценность, без статистически значимой разницы между различными тестами [31].

Исследования авторов показали, что использование комплексного клинического обследование, включающее объективные клинические тесты, превзошло МРТ в отношении диагностической точности для ахиллова сухожилия разрыв [32].

По сообщения Ф. Amendola и соавт., (2022) физикаль-

ное обследование пациента для постановки диагноза полного РАС с использованием нескольких диагностических приемов, включая тест Томпсона, снижение натяжения сухожилия в состоянии покоя при лежании и наличие пальпируемого дефекта сухожилия, показало чувствительность от 73% до 96% [4].

Таким образом, результаты данного исследования можно использовать при обследовании пациентов с острым свежим РАС. Вышеперечисленные клинические тесты обеспечивают правильную и раннюю диагностику повреждения ахиллова сухожилия без особых экономических затрат.

#### Выводы.

- при постановке диагноза РАС важную роль играет клиническое обследование пациентов с использованием клинических тестов;
- клинические тесты, описанные в известных литературах, могут быть использованы для правильной диагностики РАС;
- ранняя диагностика РАС является ключевым фактором при выборе способа лечения;
- тесты Коупленда и О'Брайена вызывают дополнительную травматизацию тканей голени, поэтому, их лучше использовать после анестезии пациента;
- новый клинический тест для диагностики РАС путем надавливания ребром ладони на мягкие ткани и икроножную мышцы голени на уровне верхней ее трети, позволяет выявить наличие либо отсутствие пассивной плантарной флексии стопы и повысить качество диагностики РАС при исследовании тучных людей, а также пациентов с выраженным отеком голени. Клинический тест прост в выполнении, доступен и для начинающего травматолога во время клинического обследования травматологического пациента.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Morgan G.E., Martin R., Williams L., Pearce O., Morris K. Objective assessment of stiffness in Achilles tendinopathy: a novel approach using the Myoton PRO. *BMJ open sport & exercise medicine*. 2018;4(1):000446.
- 2 Garras D.N., Raikin S.M., Bhat S.B., Taweel N., Karanjia H. MRI is unnecessary for diagnosing acute Achilles tendon ruptures: clinical diagnostic criteria. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 4708:2268-2273.
- 3 Ceravolo M.L., Gaida J.E., Keegan R.J. Quality-of-Life in Achilles Tendinopathy: An Exploratory Study. *Clinical journal of sport medicine: official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*. 2018; DOI:10.1097/JSM.0000000000000636.
- 4 Systematic Review The Acute Achilles Tendon Rupture: An Evidence-Based Approach from the Diagnosis to the Treatment. Francesco Amendola, Léa Barbasse, Riccardo Carbonar, Mario Alessandri-Bonetti, Giuseppe Cottone, Michele Riccio, Francesco De Francesco, Luca Vaianti and Kevin Serror. *Medicina* 2022;58:1195.
- 5 Maffulli N., Via A.G., Oliva F. Chronic achilles tendon rupture. *Open Orthop J*. 2017;11:660-669.
- 6 Lacoste S., Feron JM, Cherrier B. Percutaneous Tenolig((R)) repair under intra-operative ultrasonography guidance in acute Achilles tendon rupture. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2014;100(8):925-930.
- 7 Chiu C.H., Yeh W.L., Tsai M.C., Chang S.S., Hsu K.Y., Chan Y.S. Endoscopy-assisted percutaneous repair of acute Achilles tendon tears. *Foot Ankle Int*, 2013; 34:1168-1176.
- 8 Steginsky B.D., Van Dyke B., Berlet G.C. The missed achilles tear: now what? *Foot Ankle Clin*. 2017; 22(4):715-734.
- 9 Maffulli N., Ajjis A. Current concepts review: management of chronic ruptures of the Achilles tendon. *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90(6):1348-1360.
- 10 Середа А.П. Застарелые разрывы ахиллова сухожилия — как их лечить и возможно ли спонтанное сращение? Результаты укорачивающей тенопластики. //Травматология и ортопедия России. 2018; 24:2:59-69.
- 11 Миронова З.С., Черкасова Т.И., Архипов С.В. Отдаленные результаты оперативного лечения подкожного разрыва ахиллова сухожилия. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1984;132(3):117-118.
- 12 Середа А.П. Хирургическое лечение разрывов ахиллова сухожилия [дис. ... д-ра мед. наук]. М.; 2015. 324 с.
- 13 Boyd R. Dimock, M.C. Solan, E. Porter. Achilles tendon rupture: how to avoid missing the diagnosis. *British Journal of General Practice*. 2015; 668-669.
- 14 Ring J., Talbot C.L., Clough T.M. Clinical negligence in foot and ankle surgery: a 17-year review of claims to the NHS Litigation Authority. *Bone Joint J*. 2014; 96(11):1510- 1514.
- 15 Kauwe M. Acute Achilles tendon rupture: clinical evaluation, conservative management, and early active rehabilitation. *Clinics in podiatric medicine and surgery*. 2017; 34(2):229-43.

- 16 Saglimbeni A., Fulmer C. Achilles tendon injuries and tendonitis. Medscape 2009. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/309393-overview> [accessed 29 May 2014].
- 17 Jacobs B., Lin D., Schwartz E. Achilles tendon rupture. Medscape 2009. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/85024-overview> [accessed 29 May 2014].
- 18 Kingsley P. Achilles tendon rupture in atypical patient populations. Emerg Nurse. 2016; 23(10):34–37.
- 19 Г.А. Кесян, Г.Н. Берченко, Р.З. Уразгелдиев, Т.Г. Нахапетян. Лечение разрывов ахиллова сухожилия. //Вестник травматологии и ортопедии им. Н.И. Приорова. 2011; 4:80-86.
- 20 Somford MP, Hoorneborg D, Wiegerinck JI, Nieuwe weme RA. Are You Positive That the Simmonds–Thompson Test Is Negative? A Historical and Biographical Review. J Foot Ankle Surg. 2016; 55(3):682-3.
- 21 А.А. Ситник, С.И. Худницкий, д-р мед. наук, проф. Е.Д. Белоенко «Диагностика, лечение и реабилитация больных с разрывом ахиллова сухожилия». Методические рекомендации. – Минск, 2004, стр. 3.
- 22 Scott BW, Al Chalabi A. How the Simmonds–Thompson test works. J Bone Joint Surg Br 1992; 74:314-5.
- 23 Maffulli N., Longo U.G., Gougoulias N., Denaro V. Ipsilateral free semitendinosus tendon graft transfer for reconstruction of chronic tears of the Achilles tendon. BMC Musculoskelet Disord. 2008;9:100. doi:10.1186/1471-2474-9-100.
- 24 Kingsley P. Achilles tendon rupture in atypical patient populations. Emerg Nurse. 2016; 23(10):34–37. doi:10.7748/en.23.10.34.s24.
- 25 O'Brien T. The needle test for complete rupture of the Achilles tendon. J Bone Joint Surg Am 1984; 66:1099-101.
- 26 James Douglas, Michael Kelly, Piotr Blachut. Clarification of the Simmonds–Thompson test for rupture of an Achilles tendon J. can chir, 2009; 52:2:40-42
- 27 Уведомление о положительном результате формальной экспертизы по заявке № 2023/0042.1 от 24.01.2023 «Клинический тест для диагностики повреждения ахиллового сухожилия».
- 28 O'Brien T: The Needle Test for Complete Rupture of the Achilles Tendon; J Bone and Joint Surgery; 66-a (7):984.
- 29 Metzl J.A., Ahmed C.S., Levine W.N. The ruptured Achilles tendon: operative and non-operative treatment options. Curr Rev Musculoskelet Med. 2008; 1:161–164
- 30 The Utility of Clinical Measures for the Diagnosis of Achilles Tendon Injuries: A Systematic Review With Meta-Analysis. Michael Reiman, Ciara Burgi, Eileen Strube, Kevin Prue, Keaton Ray, Amanda Elliott, Adam Goode. Journal of Athletic Training 2014; 49(3):100–120.
- 31 Nicola Maffulli. The Clinical Diagnosis of Subcutaneous Tear of the Achilles Tendon: A Prospective Study in 174 Patients. Am. J. Sports Med. 1998; 26:266.
- 32 Garras D.N., Raikin S.M., Bhat SB, Taweel N, Karanjia H. MRI is unnecessary for diagnosing acute Achilles tendon ruptures: clinical diagnostic criteria. Clin Orthop Relat Res. 2012; 470(8):268-278.

#### REFERENCES

- 1 Morgan G.E., Martin R., Williams L., Pearce O., Morris K. Objective assessment of stiffness in Achilles tendinopathy: a novel approach using the Myoton PRO. BMJ open sport & exercise medicine. 2018;4(1):000446.
- 2 Garras D.N., Raikin S.M., Bhat S.B., Taweel N., Karanjia H. MRI is unnecessary for diagnosing acute Achilles tendon ruptures: clinical diagnostic criteria. Clin Orthop Relat Res. 2014; 470(8):268-273.
- 3 Ceravolo M.L., Gaida J.E., Keegan R.J. Quality-of-Life in Achilles Tendinopathy: An Exploratory Study. Clinical journal of sport medicine: official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine. 2018; DOI:10.1097/JSM.0000000000000636.
- 4 Systematic Review The Acute Achilles Tendon Rupture: An Evidence-Based Approach from the Diagnosis to the Treatment. Francesco Amendola, Léa Barbasse, Riccardo Carbonar, Mario Alessandri-Bonetti, Giuseppe Cottone, Michele Riccio, Francesco De Francesco, Luca Vaianti and Kevin Serror. Medicina 2022;58:1195.
- 5 Maffulli N., Via A.G., Oliva F. Chronic achilles tendon rupture. Open Orthop J. 2017;11:660-669.
- 6 Lacoste S., Feron JM, Cherrier B. Percutaneous Tenolig((R)) repair under intra-operative ultrasonography guidance in acute Achilles tendon rupture. Orthop Traumatol Surg Res. 2014;100(8):925–930.
- 7 Chiu C.H., Yeh W.L., Tsai M.C., Chang S.S., Hsu K.Y., Chan Y.S. Endoscopy-assisted percutaneous repair of acute Achilles tendon tears. Foot Ankle Int, 2013; 34:1168–1176.
- 8 Steginsky B.D., Van Dyke B., Berlet G.C. The missed achilles tear: now what? Foot Ankle Clin. 2017; 22(4):715-734.
- 9 Maffulli N., Ajs A. Current concepts review: management of chronic ruptures of the Achilles tendon. J Bone Joint Surg Am. 2008; 90(6):1348-1360.
- 10 Sereda A.P. Zastarely'e razry'vy' axillova suxozhiliya — kak ix lechit' i vozmozhno li spontanno'e srashhenie? Rezul'taty' ukorachivayushhej tenoplastiki. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2018; 24:2:59-69.
- 11 Mironova Z.S., Cherkasova T.I., Arhipov S.V. [Longterm results of surgical treatment of the subcutaneous rupture of the Achilles tendon]. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova [Grekov Journal of Surgery]. 1984;132(3):117- 118.
- 12 Sereda A.P. Surgical treatment of ruptures of the Achilles tendon [dissertation]. Moscow, 2015; 324.
- 13 Boyd R. Dimock, M.C. Solan, E. Porter. Achilles tendon rupture: how to avoid missing the diagnosis. British Journal of General Practice. 2015; 668-669.
- 14 Ring J., Talbot C.L., Clough T.M. Clinical negligence in foot and ankle surgery: a 17-year review of claims to the NHS Litigation Authority. Bone Joint J. 2014; 96(11):1510– 1514.
- 15 Kauwe M. Acute Achilles tendon rupture: clinical evaluation, conservative management, and early active rehabilitation. Clinics in podiatric medicine and surgery. 2017; 1;34(2):229-43.
- 16 Saglimbeni A., Fulmer C. Achilles tendon injuries and tendonitis. Medscape 2009. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/309393-overview> [accessed 29 May 2014].
- 17 Jacobs B., Lin D., Schwartz E. Achilles tendon rupture. Medscape 2009. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/85024-overview> [accessed 29 May 2014].
- 18 Kingsley P. Achilles tendon rupture in atypical patient populations. Emerg Nurse. 2016; 23(10):34–37.
- 19 G.A. Kesyan, G.N. Berchenko, R.Z. Urazgeldiev, T.G. Naxapetyan. Lechenie razry'vov axillova suxozhiliya. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.I. Priorova. 2011; 4:80-86.
- 20 Somford MP, Hoorneborg D, Wiegerinck JI, Nieuwe weme RA. Are You Positive That the Simmonds–Thompson Test Is Negative? A Historical and Biographical Review. J Foot Ankle Surg. 2016; 55(3):682-3.
- 21 А.А. Ситник, С.И. Худницкий, д-р мед. наук, проф. Е.Д. Белоенко «Диагностика, лечение и реабилитация больных с разрывом ахиллова сухожилия». Методические рекомендации. – Минск, 2004, стр. 30.
- 22 Scott BW, Al Chalabi A. How the Simmonds–Thompson test works. J Bone Joint Surg Br 1992; 74:314-5.
- 23 Maffulli N., Longo U.G., Gougoulias N., Denaro V. Ipsilateral free semitendinosus tendon graft transfer for reconstruction of chronic tears of the Achilles tendon. BMC Musculoskelet Disord. 2008;9:100. doi:10.1186/1471-2474-9-100.
- 24 Kingsley P. Achilles tendon rupture in atypical patient populations. Emerg Nurse. 2016; 23(10):34–37. doi:10.7748/en.23.10.34.s24.
- 25 O'Brien T. The needle test for complete rupture of the Achilles tendon. J Bone Joint Surg Am 1984; 66:1099-101.
- 26 James Douglas, Michael Kelly, Piotr Blachut. Clarification of the Simmonds–Thompson test for rupture of an Achilles tendon J. can chir, 2009; 52:2:40-42
- 27 Uvedomlenie o položitel'nom rezul'tate formal'noj e'kspertizy' po zayavke № 2023/0042.1 ot 24.01.2023 «Klinicheskij test dlya diagnostiki povrezhdeniya axillovo suxozhiliya».
- 28 O'Brien T: The Needle Test for Complete Rupture of the Achilles Tendon; J Bone and Joint Surgery; 66-a (7):984.
- 29 Metzl J.A., Ahmed C.S., Levine W.N. The ruptured Achilles tendon: operative and non-operative treatment options. Curr Rev Musculoskelet Med. 2008; 1:161–164

- 30 The Utility of Clinical Measures for the Diagnosis of Achilles Tendon Injuries: A Systematic Review With Meta-Analysis. Michael Reiman, Ciara Burgi, Eileen Strube, Kevin Prue, Keaton Ray, Amanda Elliott, Adam Goode. Journal of Athletic Training 2014; 49(3):100–120.
- 31 Nicola Maffulli. The Clinical Diagnosis of Subcutaneous Tear of the Achilles Tendon: A Prospective Study in 174 Patients. Am. J. Sports Med. 1998; 26:266.
- 32 Garras D.N., Raikin S.M., Bhat SB, Taweel N, Karanjia H. MRI is unnecessary for diagnosing acute Achilles tendon ruptures: clinical diagnostic criteria. Clin Orthop Relat Res. 2012; 470(8):268-278.

*Сведения об авторах*

**Нуржан А. Нуралы**, <https://orcid.org/0009-0005-1703-4287>  
**Ауесхан Т. Джумабеков**, <https://orcid.org/0000-0002-3502-4411>  
**Ергали Н. Набиев**, <https://orcid.org/0000-0002-1532-8151>  
**Бақыт М. Султанбекова** // <https://orcid.org/0009-0007-9935-7249>  
**Нуралы Нуржан Абдакимұлы** (Nurzhan Nuraly) – докторант «ВШОЗ» Қазақстанский медицинский университет. E-mail: n\_nuraly88@mail.ru  
**Джумабеков Ауесхан Түлегенович** (Aueshan Dzhumabekov) – проректор по научной деятельности «ВШОЗ» Қазақстанский медицинский университет, д.м.н., профессор. E-mail: jumabekov@mail.kz  
**Набиев Ергали Нугуманович** (Yergali Nabiyev) – д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии НАО «Қазақский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова». E-mail: 9193md@mail.ru  
**Султанбекова Бақыт Маратовна** (Bakyt Sultanbekova) – докторант Қазақского Национального университета имени Аль Фараби, Алматы, Қазақстан. E-mail: dr\_sultanbekova@mail.ru  
 Ответственный за переписку **Набиев Ергали Нугуманович**, 8 776 147 66 90, E-mail: 9193md@mail.ru

*Авторлар туралы мәліметтер:*

**Нұржан А. Нұралы**, <https://orcid.org/0009-0005-1703-4287>  
**Әуесхан Т. Жұмабеков**, <https://orcid.org/0000-0002-3502-4411>  
**Ергали Н. Нәбиев**, <https://orcid.org/0000-0002-1532-8151>  
**Бақыт М. Сұлтанбекова** // <https://orcid.org/0009-0007-9935-7249>  
**Нұралы Нұржан Әбдіқимұлы** (Nurzhan Nuraly) – "ЖМЖМ" докторанты Қазақстан медициналық университеті. E-mail: n\_nuraly88@mail.ru  
**Жұмабеков Әуесхан Төлегенұлы** (Aueshan Dzhumabekov) – "ДДСҰ" ғылыми қызмет жөніндегі проректор Қазақстан медицина университеті, М.ғ. д., профессор. E-mail: jumabekov@mail.kz  
**Набиев Ергали Нұғманұлы** (Yergali nabiyev) - м.ғ.д., "Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ Травматология және ортопедия кафедрасының профессоры. С. Д. Асфендияров". E-mail: 9193md@mail.ru  
**Сұлтанбекова Бақыт Маратқызы** (Bakyt Sultanbekova) – Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің докторанты, Алматы, Қазақстан. E-mail: dr\_sultanbekova@mail.ru  
 Хат алмасуға жауапты **Ергали Нұғманұлы Нәбиев**, 8 776147 66 90, E-mail: 9193md@mail.ru

*Author Information:*

**Nurzhan A. Nuraly**, <https://orcid.org/0009-0005-1703-4287>  
**Aueskhan T. Jumabekov**, <https://orcid.org/0000-0002-3502-4411>  
**Yergali N. Nabiev**, <https://orcid.org/0000-0002-1532-8151>  
**Bakyt M. Sultanbekova** // <https://orcid.org/0009-0007-9935-7249>  
**Nuraly Nurzhan Abdakimuly** (Nurzhan Nuraly) is a doctoral student of "HSE" Kazakhstan Medical University. E-mail: n\_nuraly88@mail.ru  
**Dzhumabekov Aueshan Dzhumabekov** (Aueshan Dzhumabekov) - vice-rector on scientific activity "HSE" Kazakhstan Medical University, Doctor of medical sciences, professor. E-mail: jumabekov@mail.kz  
**Nabiyev Yergali Nugumanovich** (Yergali Nabiyev) - Doctor of medical sciences, professor of the Department of Traumatology and Orthopaedics, "Asfendiyarov Kazakh National Medical University". E-mail: 9193md@mail.ru  
**Sultanbekova Bakyt Maratovna** (Bakyt Sultanbekova) - doctoral student of Al Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan. E-mail: dr\_sultanbekova@mail.ru  
 Responsible for correspondence **Nabiev Yergali Nugumanovich**, 8 776 147 66 90, E-mail: 9193md@mail.ru

**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.

Получена: 20/04/2023/ Принята: 22/09/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 616-08;616.72-001.6.717.2

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.84.84.019

ZH. ARGYNBAYEV<sup>1</sup>, A. DZHUMABEKOV<sup>2</sup>, Y. NABIYEV<sup>3</sup>, K. TEZEKBAEV<sup>4</sup>, B. DOSMAILOV<sup>5</sup>, S. ALKHOJAYEV<sup>7</sup>, D. TUSUPOV<sup>6</sup>, U.M. ABUJAZAR<sup>8</sup>

<sup>1</sup>"GSPH" Kazakhstan Medical University, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>"GSPH" Kazakhstan Medical University, Almaty, Kazakhstan

<sup>3</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

<sup>4</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

<sup>5</sup>City Clinical Hospital No. 4, Almaty

<sup>6</sup>City Clinical Hospital No. 4, Almaty

<sup>7</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

<sup>8</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

## OUR EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF FRACTURES OF THE PROXIMAL HUMERUS

**Introduction.** Improvement of both means of osteosynthesis and methods of restorative treatment of near- and intra-articular fractures of the humerus is an urgent problem of modern traumatology and therefore often attracts the attention of researchers.

**Purpose:** to study the long-term results of surgical treatment of patients in whom fractures of the proximal humerus were fixed with lockable plates.

**Materials and methods.** The authors presented in the article the outcomes of treatment of 36 patients with a fracture of the proximal part of the shoulder. The age of the patients varies in the range of 18-75 years, all of them were operated on in the traumatology department of the city hospital No. 4 in 2019-2021. There were 12 (33.4%) men and 24 (66.6%) women.

**Results and conclusions.** Excellent and good results of treatment were observed mainly in 2- and 3-fragment fractures, as well as in those operated on in the early stages. Blocked plates made it possible to obtain positive results of treatment in 69.5% of cases, and satisfactory results in 16.7% of cases. Unsatisfactory outcomes were noted in 13.8% of patients, complications after surgery - in 19.4%. Ensuring stable osteosynthesis in multi-fragment fractures of the proximal humerus is considered a difficult task. Our material and literature data confirm that the percentage of complications after osteosynthesis of the humerus can increase not only if the operation technique is not followed, but they are also associated with the presence of osteoporosis, osteonecrosis, and pathological tissue regeneration.

**Keywords:** humerus, proximal part of the shoulder, osteosynthesis, lockable plate.

Ж.К. АРҒЫНБАЕВ<sup>1</sup>, А.Т. ДЖУМАБЕКОВ<sup>2</sup>, Е.Н. НӘБИЕВ<sup>3</sup>, К.М. ТЕЗЕКБАЕВ<sup>4</sup>, Б.С., ДОСМАИЛОВ<sup>5</sup>, Д.М., ТУСУПОВ<sup>6</sup>, С.С. АЛЬХОЖДАЕВ<sup>7</sup>, У.М. АБУДЖАЗАР<sup>8</sup>

<sup>1</sup>«ҚДСЖМ» Қазақстан медицина университеті Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup>«ҚДСЖМ» Қазақстан медицина университеті Алматы, Қазақстан

<sup>3</sup>С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>4</sup>С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>5</sup>№4 қалалық клиникалық аурухана, Алматы, Қазақстан

<sup>6</sup>№4 қалалық клиникалық аурухана, Алматы, Қазақстан

<sup>7</sup>С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>8</sup>С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті, Алматы, Қазақстан

Ж.К. АРҒЫНБАЕВ<sup>1</sup>, А.Т. ДЖУМАБЕКОВ<sup>2</sup>, Е.Н. НАБИЕВ<sup>3</sup>, Б.С. ТЕЗЕКБАЕВ<sup>4</sup>, Б.С., ДОСМАИЛОВ<sup>5</sup>, Д.М., ТУСУПОВ<sup>6</sup>, С.С. АЛЬХОЖДАЕВ<sup>7</sup>, У.М. АБУДЖАЗАР<sup>8</sup>

<sup>1</sup>«ВШОЗ» Қазақстанский медицинский университет, Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>«ВШОЗ» Қазақстанский медицинский университет, Алматы, Казахстан

<sup>3</sup>Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

<sup>4</sup>Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

<sup>5</sup>ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница №4» г. Алматы

<sup>6</sup>ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница №4» г. Алматы

<sup>7</sup>Казахский Национальный медицинский университет

**ТОҚПАН ЖІЛІК СЫНУЛАРЫ БАР НАУҚАСТАРДЫ  
ЕМДЕУДЕГІ БІЗДІҢ ТӘЖІРИБЕМІЗ**

**Кіріспе.** Тоқпан жіліктің буын жақ және буынішілік сынықтарын қалпына келтіру әдістерін және құралдарын одан әрі жетілдіру қазіргі травматологияның өзекті мәселесі болып табылады, сондықтан зерттеушілердің назарын жиі аударады.

Мақсаты: остеосинтез үшін бұрандалардың бұрыштық тұрақтылығы бар пластиналарды пайдаланып тоқпан жіліктің проксималдық бөлігі сынуы бар науқастарды хирургиялық емдеу нәтижелерін зерттеу.

**Материалдары мен әдістері.** Мақалада авторлар иықтың проксималдық бөлігінің сынуы бар 36 науқастың емдеу нәтижелерін ұсынды. Науқастардың жасы 18-75 жас аралығында, барлығына №4 қалалық аурухананың травматология бөлімінде 2019-2021 жылдары ота жасалды. 12 (33,4%) ер адам және 24 (66,6%) - әйелдер.

**Нәтижелер мен қорытындылар:** Емнің өте жақсы және жақсы нәтижелері негізінен 2- және 3-фрагменттік сынықтары бар науқастарда, сондай-ақ ерте кезеңде операция жасалғандарда байқалды. Тежегіш пластиналар 69,5% жағдайда емнің оң нәтижелерін алуға, ал 16,7% жағдайда қанағаттанарлық нәтиже алуға мүмкіндік берді. Науқастардың 13,8%-да қанағаттанарлықсыз нәтижелер, операциядан кейінгі асқынулар – 19,4%-да байқалды. Тоқпан жіліктің проксималдық көп фрагменттік сынықтарында тұрақты остеосинтезді қамтамасыз ету қиын тапсырма болып саналады. Біздің материалдар және әдеби деректер тоқпан жіліктің проксималдық сынуын остеосинтездеуден кейінгі асқынулардың пайызы операция техникасын сақтамаған жағдайда ғана емес, сонымен қатар остеопороздың, остеонекроздың және тіндердің патологиялық регенерациясының болуымен байланысты болуы мүмкін екенін растайды.

**Кілт сөздері:** тоқпан жілік, тоқпан жіліктің проксималдық бөлігі, остеосинтез, тежегіш пластина.

*имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан  
\*Казахский Национальный медицинский университет  
имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан*

**НАШ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРЕЛОМАМИ  
ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ**

**Введение.** Совершенствование как средств остеосинтеза, так и методов восстановительного лечения около- и внутрисуставных переломов плечевой кости является актуальной проблемой современной травматологии и поэтому часто привлекает внимание исследователей.

**Цель:** изучение отдаленных результатов оперативного лечения пациентов, у которых переломы проксимального отдела плеча были фиксированы блокируемыми пластинами.

**Материалы и методы.** 36 больных с фрактурой проксимальной части плеча. Возраст больных варьирует в диапазоне 18-75 лет, все они оперированы в травматологическом отделении городской больницы № 4 г. 2019 г- 2021 г. Мужчин было 12(33,4%) и женщин 24 (66,6%).

**Результаты и выводы.** Отличные и хорошие результаты лечения наблюдались в основном при 2- и 3-фрагментных переломах, а также у оперированных в ранние сроки. Блолируемые пластины позволили в 69,5% случаях получить положительные результаты лечения, в 16,7% случаях - удовлетворительные. Неудовлетворительные исходы отмечены у 13,8% пациентов, осложнения после операции – у 19,4%. Обеспечение стабильного остеосинтеза при многофрагментных переломах проксимальной части плечевой кости считается трудной задачей. Наш материал и данные литературы подтверждает, что процент осложнений после остеосинтеза плечевой кости может возрасти не только при несоблюдении техники операции, но и они связаны с наличием остеопороза, остеонекроза, патологической регенерацией тканей.

**Ключевые слова:** плечевая кость, проксимальный часть плеча, остеосинтез, блокируемые пластина.

**Introduction.** Treatment of patients with fractures of the proximal humerus remains an urgent problem of modern traumatology and orthopedics [1,2]. According to the literature sources, such fractures account for 4-6% in the structure of all skeletal bone fractures [3,4,1], and according to some data, up to 12% [5,6], and among humerus fractures, 45 to 80% of cases [7,8].

The method of choice in the treatment of displaced fractures is reposition and osteosynthesis [9,10]. Many constructions are used for fixation of such fractures: T- or L-shaped plates, plates with angular screw stability, interlocking intramedullary nails, external fixation devices, Kirschner spokes, titanium nickelide fixators with memo-

ry, suture materials, bone grafts and endoprostheses of the shoulder joint [11,12,13,14,15,16,17].

Currently, LSP and LPHP - angularly stable screw plates, a development of the latest generation of fixation compression plates, are considered to be more effective in the treatment of the humerus in patients with osteoporosis [18,19,20].

G.J. Haidukewych (2004) [18] believes, that when screws are blocked in the plate, the angle between the screw and the plate will be rigidly fixed. Thus, plates with angular stability of screws have a mechanical advantage in the case of fractures with a comminuted metaphysis, especially in cases where there is insufficient contact between



the fractures [19,20].

Despite the above advantages of the plate with the angular stability of the screws, the percentage of postoperative complications doesn't decrease. According to different authors, the complication rate after shoulder osteosynthesis with angular screw stability plate ranges from 3.7 to 33.5% [21,22,23,24]. Thus, during the treatment of fractures, impingement syndrome, aseptic necrosis of the humeral head, adhesive capsulitis, metal structure migration, vascular and nerve damage, infection, non-union of the fracture and pseudarthrosis may develop, which may subsequently require repeated operations [25,26,27,12,15,19]. According to researchers, the development of such complications can be not only the result of a violation of surgical technique of implant placement, improper selection of metal structures, but also the nature of the damage, including osteonecrosis, osteoporosis, pathology of bone tissue regeneration [27,25,12].

To reduce the reduce of complications, a number of researchers used bone cement in patients with severe osteoporosis [28,29,30,31].

Some authors, when fixing a fracture with a plate, simultaneously used a fibular graft (6-8 cm long), which was placed intramedullary and proximal to the neck of the shoulder, thereby providing support along the inner surface of the humerus, taking into account the weakness of the bone plate on the medial side [32,33].

Thus, the improvement of both the means of osteosynthesis and the methods of restorative treatment for near- and intra-articular fractures of the humerus is an urgent problem of modern traumatology and therefore often attracts the attention of researchers.

**The purpose** of this study is to study the results of surgical treatment of patients with proximal humerus fractures in which plates with angular stability of screws were used for osteosynthesis.

**Materials and methods.** We observed 36 patients with fractures of the proximal humerus aged from 18 to 75 years who were treated at the polytrauma department of State Clinical Hospital No. 4 in Almaty during the period from August 2019 to December 2021. There were 12 (33.4%) male patients and 24 (66.6%) female patients. The ratio of women to men was 1:1.7. This trend is explained by hormonal changes in the female body, beginning in the post-menopausal period. Among the victims under the age of 44, males predominated (27.9%). This is due to the number of injuries sustained as a result of road accidents, and men are known to be more susceptible to this type of injury.

The study included patients aged 18 to 75 years with closed fractures of the proximal humerus, which required surgical treatment and the minimum follow-up period was 1 year.

The study did not include patients under the age of 18 and over 75 years, patients who received conservative treatment, endoprosthetics, as well as patients with pathological shoulder fractures and without displacement of bone

fragments.

All patients underwent osteosynthesis of the humerus using a plate with angular stability of screws. In the postoperative period, a kerchief bandage was used as immobilization for a period of 2-3 weeks. After the immobilization was removed, the patients were prescribed physiotherapy procedures, physical therapy and massage of the shoulder girdle muscles.

The average age of the operated patients was  $48.0 \pm 2.4$  years. Fractures of the right humerus were registered in 21 (58.3%), 15 (41.7%) of the left humerus.

Among the patients, pensioners prevailed - 26.0%, workers - 23.0% in second place, and temporarily unemployed - 22.6% in third place.

The cause of fractures was a domestic injury (37.5%) and road accidents (27.9%). The vast majority of pensioners were injured at home and rarely - as a result of road accidents and do not get injured at all at work. Injuries in everyday life are mainly low-energy, fractures occur with minimal trauma - falling on an outstretched arm, against the background of developed osteoporosis and a reduced senile reaction to changes in body position. At the same time, in road accidents, injuries occurred from a high-energy mechanism in young people.

According to C.S. Neer classification, the patients were distributed as follows: two-fragmentary - 17 (47.2%), three-fragmentary - 11 (30.6%), four-fragmentary - 5 (13.9%), fractures-dislocations of the humerus head - 3 (8.3%). Most patients applied up to 3 days after the injury (53.0%).

According to the Swiss AO/ASIF classification [34], type A fractures were the most common, which occurred in 20 (55.5%) patients, including A3 types. The second place was occupied by fractures of type B in 11 cases (30.5%), including fractures of type B1 and B2 were observed with the same frequency. Type C fractures were observed only in 5 (14.0%) patients.

According to the timing of patients seeking specialized care, it is known that the absolute majority of patients applied to 3 days after injury (53.0%).

Out of 36 patients, 15 (41.6%) had concomitant diseases - mainly elderly and senile people. The remaining part of the patients - young and middle-aged persons turned out to be somatically healthy.

In our research work, we used clinical, X-ray and statistical methods of research.

All patients underwent a clinical assessment of the general condition, the state of the local status to diagnose the damage, determine indications and contraindications for surgical treatment. It was mandatory to examine the distal parts of the upper limb, because the literature describes damage to the neurovascular bundle in patients with fractures of the proximal humerus, especially in elderly and senile people, against the background of atherosclerotic vascular lesions.

To confirm the diagnosis, when the patient with fractures of the proximal humerus was admitted to the hospital,

X-rays of the shoulder joint were performed in direct and axial projections. Performing an axial radiograph of the shoulder joint with such fractures is impossible due to the pronounced pain syndrome and sharp restriction of movements in the shoulder joint. In this case, radiography of the proximal shoulder was performed in a transthoracic projection. The X-ray method of investigation was also used after osteosynthesis and to assess the reparative regeneration of bone tissue in dynamic observations.

The analysis of the clinical material took into account gender, age, type of injury, the nature of the fracture, the method of surgical intervention, the timing from the moment of injury, the volume of intervention, complications, the timing of inpatient and outpatient treatment, the timing of restoration of the ability to support and function of the damaged limb.

The material was processed by the method of variational statistics and included the determination of the arithmetic mean, the mean square deviation, the average error of the arithmetic mean. The reliability of the differences was determined by the Student's criterion with an accuracy of 0.05.

**Results.** The results of surgical treatment were evaluated according to the scheme of E.R. Mattis [35], this scheme is universal and can be used to study the outcomes of treatment of the proximal humerus. The system includes 16 indicators evaluated on a 5-point scale, the last indicator (restoration of limb function) is evaluated on a 25-point scale.

A comparative analysis of the outcome of treatment of patients of both clinical groups is presented in Table 1. The frequency of excellent treatment results was 38.9%, good - 30.6% of cases. Such high results were achieved due to the properties of locking plates with angular stability of screws, providing stable synthesis and early rehabilitation of patients.

The frequency of satisfactory treatment results in 6 patients was 16.7%, which was statistically significant. Cas-

es complicated by shoulder joint contracture also led to an increase in the number of patients with satisfactory results. It should be noted that in one patient (2.7%) with a type B3 fracture, grade 2 adductor contracture of the shoulder joint developed as a result of impingement syndrome due to the high position of the plate, in another patient (2.7%) - due to varus displacement of the head of the humerus. Unsatisfactory treatment was recognized in 5 (13.8%) patients. Moreover, in 2 (5.5%) patients with fractures of type B3, C2, impingement syndrome was observed, combined with varus collapse of the head and persistent contracture of the shoulder joint.

2 (5.5%) patients developed avascular necrosis of the head of the humerus, an improperly fused fracture with adduction contracture of the shoulder joint with the migration of screws into the joint.

In 1 (2.7%) patient with a type C2 fracture, on the background of an improperly fused fracture due to varus deformation, a contracture of the shoulder joint of the 2nd degree was formed.

Thus, the treatment of patients with the proximal humeral bone using locking plates with angular stability of screws provided excellent and good treatment results in 69.5%, and satisfactory results in 16.7%. Unsatisfactory treatment results were 13.8%.

**Discussion.** According to various authors, the frequency of complications after osteosynthesis of fractures of the proximal humerus with a plate with angular stability of screws ranges from 13.7 to 33.5% [21,22,23,24,25,12]. The authors refer to the following complications: impingement syndrome, screw migration, avascular necrosis, varus displacement, neurological lesions, plate fractures, inadequate fixation and infection [22,23,24,25].

According to Fankhauser F., et al., and [12] Duralde X., et al., [25] such complications may be not only the result of a violation of surgical technique of implant placement and improper selection of metal structures, but also the nature of the damage, including osteonecrosis, osteopo-

Table 1 - Results of surgical treatment of patients with fractures of the proximal humerus.

Treatment outcomes	Number of patients
<b>Excellent</b>	
Number of patients	14
Frequency in %	38,9
<b>Good</b>	
Number of patients	11
Frequency in %	30,6
<b>Satisfactory:</b>	
Number of patients	6
Frequency in %	16,7
<b>Unsatisfactory:</b>	
Number of patients	5
Frequency in %	13,8
Total	36 (100,0%)

rosis, pathology of bone regeneration.

Complications were observed in 7 (19.4%) patients during treatment. The frequency of patients with fractures of the proximal humerus, who had complications during treatment is shown in Table 2. It should be noted that out of 7 (19.4%) patients, 2 (5.5%) had a satisfactory result, 5 (13.9%) had an unsatisfactory result.

According to Table 2, impingement syndrome was observed in 3 (8.4%) patients with type B3, C2 fractures (three- and four-fragment fractures) and in all cases the complication was combined with varus collapse of the head and persistent contracture of the shoulder joint.

In 2 (5.5%) patients with a type C2 fracture (four-fragment fracture and fracture dislocation) on the background of an improperly fused fracture due to varus deformation, a contracture of the shoulder joint of the 2nd degree was formed.

Avascular necrosis of the head of the humerus developed in 2 (5.5%) patients (four-fragment fractures and fracture-dislocation), caused by a malpositioned fracture with varus deformation of the shoulder head and with adductor contracture of the shoulder joint.

The analysis of complications developed during treatment is presented in Table 3. Out of 7 (19.4%) patients, only 12 (33.3%) complications were observed.

Impingement syndrome.

The cause of impingement syndrome is often high location of the plate or varus displacement of the proximal humerus as a result of migration of the plate and secondary displacement of the fragments [12,14,24].

According to the literature impingement syndrome is found to 10.3% [36,12,14,24]. Sproul R. C. et al., [37] observed a similar complications in 4.8% of cases. Compliance with the plate installation technology avoids this kind of complication. Thus, Bachelier F. et al., [38] recommended installing a plate 1 cm caudal to the upper edge of the large tubercle.

According to Olerud P. et al., [39] the prevention of varus displacement of the shoulder head is the prevention of this complication. The plate should be located at a distance of 5-8 mm from the tip of the large tubercle, otherwise, when the shoulder is withdrawn, a mechanical effect on the acromion may occur [39,25,34].

Among our patients, impingement syndrome was observed in 3 (8.4%) cases, and in 2 (5.5%) cases due to the high location of the plates (while the distance to the tip of the large tubercle was less than 3 mm) and in 1 (2.6%) case due to varus collapse of the head.

The following is one of the clinical examples of this complication. Patient K., 37 years old, independently applied to the emergency room of the clinic on 02/11/2020 after 2 hours receiving the injury. After a clinical X-ray examination, the diagnosis was made: "Closed oblique fracture of the collum chirurgicum of the right humerus with displacement (fracture B3.1 according to the AO/ASIF classification, two-fragment fractures according to Nir)" (Fig. 1 - a). On the day of admission, osteosynthesis of the fracture was performed with a locking plate with angular stability of screws (Fig. 1 - b, c). The postoperative period proceeded without complications. She was discharged for outpatient treatment.

At the control radiography of the right humerus joint: the reposition of fragments is satisfactory, there is a high standing of the blocked plate. Examined after 2 months - complaints of severe movement restrictions in the right humerus joint. The volume of movements in the right humerus joint: shoulder retraction - 100 °, flexion - 130 °, extension - 20 °. Radiologically - fusion of the fracture. Movement restriction was associated with high plate standing and the development of impingement syndrome on the right. 1 year after the operation, the structure was removed. The score according to the scheme of E.R. Mattis is 70 points.

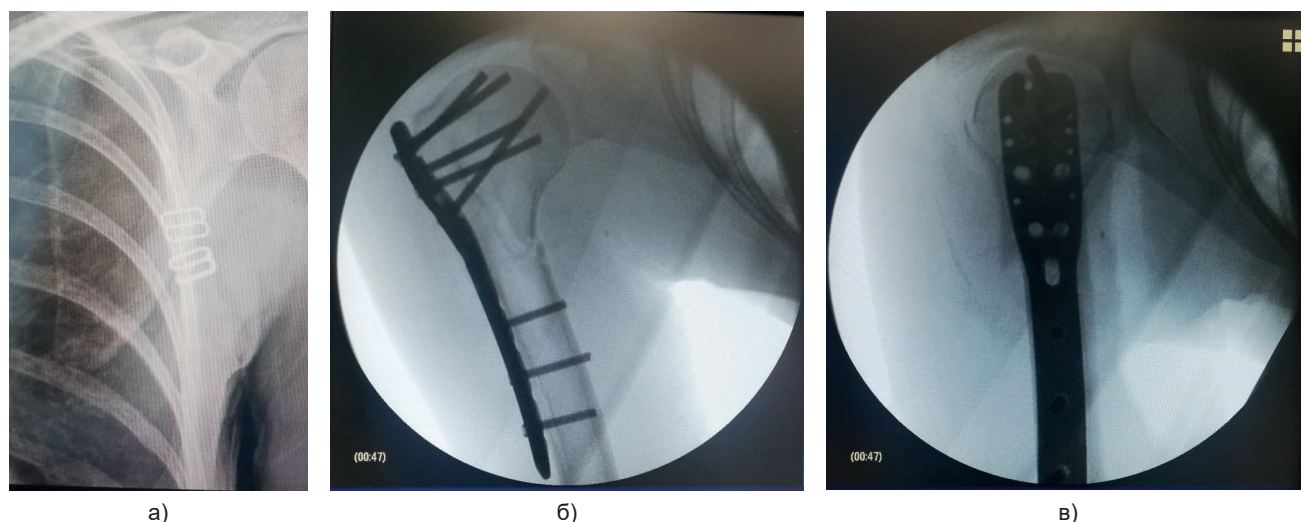
Varus deformity of the humerus.

Table 2 - Frequency of patients with fractures of the proximal humerus, who had complications during treatment

Types of complications	Number of patients	
	absolute number	%
impingement syndrome with shoulder joint contracture	3	8,4
varus deformity of the humerus with contracture of the shoulder joint	2	5,5
avascular necrosis with shoulder joint contracture and migration of screws into the joint	2	5,5
Total	7	19,4

Table 3 - Types of complications in patients, taking into account the type of fracture

Types of complications	Number of cases	
	absolute number	%
impingement syndrome with shoulder joint contracture	3	8,4
varus deformity of the humerus with contracture of the shoulder joint	6	16,7
avascular necrosis with shoulder joint contracture and migration of screws into the joint	2	5,5
migration of screws to the joint	1	2,7
Total	12	33,3



a - upon admission, b - after osteosynthesis of a fracture with a locking plate with angular stability of screws

Figure 1 - Photorentgenogram of patient K., 37 years old with a diagnosis of "Closed oblique fracture of the surgical neck of the right humerus with displacement (fracture B3.1 according to the AO/ASIF classification, two-fragment fractures according to Nir)"

According to the literature sources, when using a lockable plate, angular deformation of the humerus head was observed from 13.7 to 25% [12,23,24]. According to Sproul et al., [37] varus deformation of the proximal fragment reached 16.3%. Both foreign researchers and researchers from the Commonwealth countries associate the frequency of such a complication with the complex, three- and four-fragment nature of fractures of the humerus [40,1,3,25].

According to Koukakis et al., [14] achieving an accurate anatomical reposition in three- and four-fragment fractures of the humerus is a very difficult task.

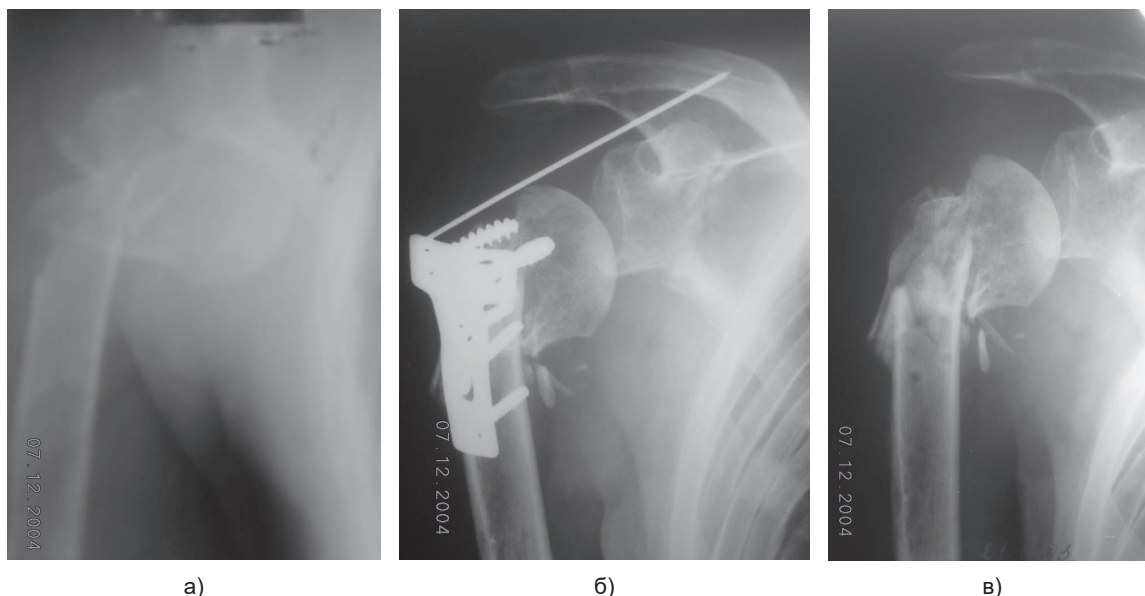
According to the authors, one of the reasons for the unsuccessful reposition of fragments in multi-fragmented fractures is the lack of support on the inner part of the metaphysis of the proximal humerus [41,42,25,35]. According to the researchers, polyaxial lower medial screws, as well as support screws, can prevent varus displacement of the humerus head [43,44,45]. Ricchetti E. et al., [46] used a fibula graft providing support for the lower medial part of the humerus metaphysis.

In our observation, varus deformity of the proximal humerus was observed in 6 (16.7%) cases. Moreover, in 4 (11.0%) cases, the cause of such a complication was irregularly grown fractures of type C2 (four-fragment fracture and fracture-dislocation), in 2 (5.5%) cases incomplete reposition of B3, C2 fractures (three- and four-fragment fractures) with impingement syndrome.

The following is a clinical example of this complication. Patient S., 58 years old, was delivered by an ambulance team on 13.06.20017 to the hospital's emergency room. After a clinical X-ray examination, the diagnosis was made: "Closed abduction, comminuted fracture of the collum chirurgicum of the right humerus with dislocation of the head (fracture B3.3 according to the classification of AO/ ASIF) (Picture 2. - a).

Upon admission, osteosynthesis of the right shoulder was performed with a T-shaped lockable plate, fixation of the caput of the humerus to the shoulder blade with a spoke. No X-ray examination was performed during the operation. An X-ray examination conducted on the second day after osteosynthesis revealed an untreated varus displacement of bone fragments, the caput of the humerus is in the subluxation position, the spoke fixing the caput of the humerus to the scapula is untenable and migrated (Picture 2. - b). Considering that the synthesis of the humerus is unstable, it was decided to immobilize the right upper limb with a plaster cast for up to 3 weeks. The patient turned in 6 months later with complaints of pain in the area of the right shoulder joint, with a pronounced violation of the function of the shoulder joint. Upon examination, the postoperative scar is without signs of inflammation, movements in the right shoulder joint are sharply limited (shoulder retraction 35°, flexion - 50°, extension - 10°), a spoke is palpated in the area of the right upper arm. Radiologically, an improperly fused fracture of the proximal part of the right humerus, an old subluxation of the humerus caput, signs of aseptic necrosis of the caput, migration of the metal structure were found (Picture 2 - c). Due to the patient's refusal of reconstructive surgery, we limited ourselves to the removal of the metal structure and the reduction of the right shoulder joint (Picture 2 - c). The result of treatment was found unsatisfactory. The score according to the scheme of E.R. Mattis is 60 points. Avascular necrosis.

According to various authors, the frequency of such complications after osteosynthesis of the shoulder with a plate with angular stability of screws ranges from 3.7 to 9.5% [22,23,24]. Sproul et al., [37] reported that this indicator is observed in 10.8% of patients. In 2 (5.5%) clinical observations, avascular necrosis of the head of the humerus with fragmentation of bone structures, varus deforma-

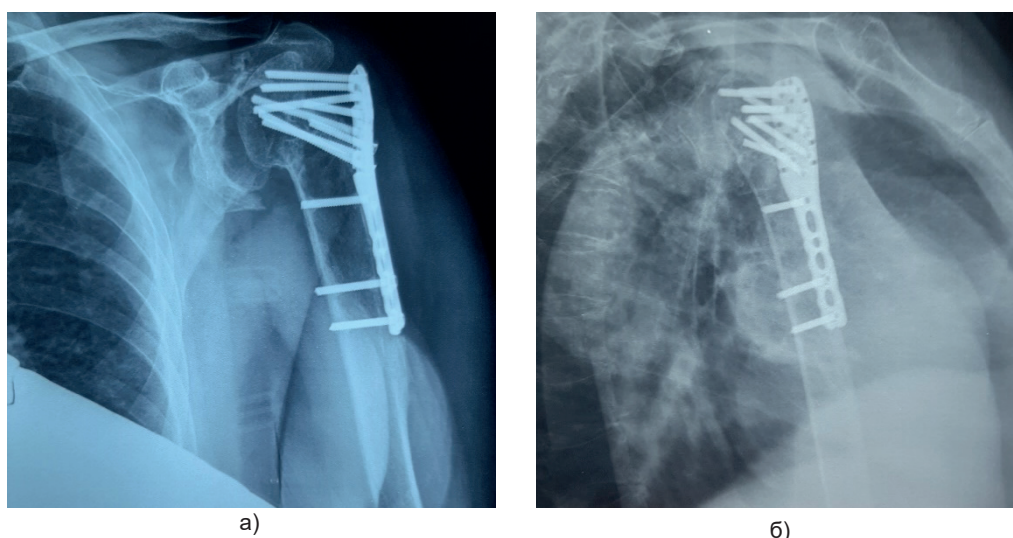


a - upon admission, b - after osteosynthesis of a T-shaped fracture plate AO and a spoke, c - after 6 months  
 Figure 2 - Photorentgenogram of patient S., 58 years old with a diagnosis of "Closed abduction, comminuted fracture of the surgical neck of the right humerus with dislocation of the head (fracture B3.3 according to the classification of AO/ASIF, three-fragment fractures according to Nir)"

tion, in one case with the migration of screws into the joint was revealed in patients with a four-fragment fracture and fracture-dislocation older than 65 years in the long-term period of injury.

The following is a clinical example of this complication. Patient I., 59 years old with the diagnosis: "Closed abduction, comminuted fracture of the collum chirurgicum of the left humerus with displacement of the hip (fracture B3.3 according to AO/ASIF, three-fragment fractures according to Nir)". Due to the ineffectiveness of conservative treatment, osteosynthesis of the right humerus with

a plate with angular stability of screws was performed on the 3rd day after admission. She was discharged from the clinic in a satisfactory condition. The patient went to the clinic 6 months later with complaints of pain in the area of the left shoulder joint, a pronounced violation of the function of the shoulder joint. The volume of movement in the right shoulder joint is sharply limited (shoulder retraction 55°, flexion - 80°, extension - 15°). Radiologically, an improperly fused fracture of the collum chirurgicum of the right humerus, signs of aseptic necrosis of the caput, high standing of the plate, impingement syndrome, subluxation



a) direct projection; b) transthoracic projection  
 Figure 3 - Photorentgenogram of patient I., 59 years old with a diagnosis of "Incorrectly fused fracture of the collum chirurgicum of the right humerus, aseptic necrosis of the shoulder caput, impingement syndrome on the right. Mixed contracture of the right shoulder joint"

of the humerus caput upward due to shoulder tension by the rotator cuff was found (Picture 3.).

Due to the patient's refusal of endoprosthetics, we limited ourselves to the removal of the metal structure and the reduction of the right shoulder joint. The result of treatment was found unsatisfactory. The score according to the scheme of E.R. Mattis is 60 points/

Penetration of screws into the shoulder joint.

According to researchers, the penetration of screws into the shoulder joint is observed from 14 to 16%, as a result of damage to the subchondral plate, and the migration of screws [47,48,49]. According to Sproul et al., [37] the frequency of this complication is 7.5%, other authors - up to 23% [49].

In our studies, such a complication was observed in one 1 (2.7%) case in a patient with a shoulder fracture-dislocation. This complication still affected the long-term result of treatment. Despite the fusion of the fracture, the patient developed avascular necrosis of the caput of the humerus in the long-term period after osteosynthesis. As a rule, such errors are eliminated by surgery intraoperatively.

Primary and secondary penetration into the shoulder joint is known. Primary penetration is observed with intraoperative insertion of screws. Secondary penetration is considered when the screw is lobbed due to the varus displacement of the shoulder head, migration of the metal structure [50]. According to the researchers, secondary screw ingestion was more often observed in the elderly as a result of osteoporosis [51].

According to Thanasas et al., [52] incorrect selection of the size of the fixing screw is the most common intraop-

erative error. The proportion of such a complication ranges from 2 to 17.9% [20].

To prevent such a complication, some researchers recommended installing screws at a distance of 2-3 mm from the subchondral plate [53,3,37], others at a distance of 5-10 millimeters from the joint surface [25]. According to Spross et al., [25], when installing screws at a distance of 4-5 mm from the subchondral bone, complications associated with intra-articular penetration of screws significantly decreased. A decrease in this complication was observed with the use of bone cement [54]. According to Voigt et al., [44] the polyaxial arrangement of interlocked screws with blunted ends may be useful if their twisting occurs.

Conclusions. The treatment of our patients with fractures of the proximal humerus using locking plates with angular stability of screws provided excellent and good treatment results in 69.5% with full restoration of the volume of movements of the shoulder joint, in 16.7% - a satisfactory result. Unsatisfactory treatment results were 13.8%, the frequency of postoperative complications was 19.4%. Performing stable osteosynthesis of fractures of three-four-segment fractures and fractures-dislocations of the shoulder with the help of locking plates with angular stability of screws is a technically complex operation. The study of our material and our brief review of the literature showed that the frequency of complications after osteosynthesis of the shoulder with a blocked plate is associated not only with the complexity of the surgical technique of implant placement, but also with the nature of damage, including osteoporosis, osteonecrosis, pathology of bone regeneration.

#### REFERENCES

- 1 Lazarev, A.A. Osteosynthesis of fractures of the proximal humerus with Y-shaped stressed spokes: diss. ... Candidate of Medical Sciences: 14.00.22. A.A. Lazarev. - Moscow. 2015:105.
- 2 Launonen AP, Lepola V, Saranko A, Flinkkilä T, Laitinen M, Mattila VM, et al. Epidemiology of proximal humerus fractures. *Arch Osteoporos*. 2015; 10:209.
- 3 Court-Brown CM, Caesar B. Epidemiology of adult fractures: A review. *Injury*. 2006; 37:691-7.
- 4 4.Karl JW, Olson PR, Rosenwasser MP. The epidemiology of upper extremity fractures in the United States, 2009. *J. Orthop Trauma*. 2015; 29:242.
- 5 Yeldzarov, P.E. Tactics of treatment of patients with the consequences of fractures of the humerus P.E. Elizarov, A.S. Zelenin, S.E. Nikitin. *Surgery named after N.I.Pirogov*. 2010; 9:47-57.
- 6 Court-Brown, C.M. Nonunions of the proximal humerus: their prevalence and functional outcome. C.M.Court-Brown, M.M.McQueen. *J. Trauma*. 2008; 64(6):1517-1521.
- 7 Surgical treatment of sequelae of fractures of the humerus. The role of osteotomies. Russo R, Vernaglia L, Giudice G. *Chir Organi Mov*. 2005; 90(2):159-69.
- 8 Early rehabilitation of patients with fractures of the proximal humerus. N.D. Batpenov, E.N. Nabiev, R.O. Ishmakov. *Scientific and practical journal "Modern Science. Actual problems of theory and practice"*. 2017; 12:74-80.
- 9 Roux A, Decroocq L, El Batti S, Bonnevalle N, Moineau G, Trojani C, et al. Epidemiology of proximal humerus fractures managed in a trauma center. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2012; 98:715-9.
- 10 Handoll HH, Ollivere BJ, Rollins KE. Interventions for treating proximal humeral fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD000434.
- 11 Resch H, Hubner C, Schwaiger R. Minimally invasive reduction and osteosynthesis of articular fractures of the humeral head. *Injury*. 2001; 32:25-SA32.
- 12 Fankhauser F, Boldin CS, Schipperinger G, Haunschmid C, Szyzkowitz R. A new locking plate for unstable fractures of the proximal humerus. *Clin Orthop Relat Res*. 2005; (430):176-181.
- 13 Lill H, Hepp P, Kerner J, Kassi JP, Verheyden AP, Josten C, Duda GN. Proximal humeral fractures: how stiff should an implant be? A comparative mechanical study with new implants in human specimens. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2003;(123):74-81.
- 14 Koukakis A, Apostolou CD, Taneja T, Korres DS, Amini A. Fixation of proximal humerus fractures using the PHILOS plate: early experience. *Clin Orthop Relat Res*. 2006; (442):115-120.
- 15 Brunner F, Sommer C, Bahrs C, Heuwinkel R, Hafner C, Rillmann P. Open reduction and internal fixation of proximal humerus fractures using a proximal humeral locked plate: a prospective multicenter analysis. *J. Orthop Trauma*. 2009;(23):163-172.
- 16 Checchia SL, Doneux PS, Miyazaki AN, Fregonese M, Silva LA, Lobo AC. Avaliação do tratamento cirúrgico da fratura em duas partes do colo cirúrgico do úmero com placa PFS 80° Rev. *Bras Ortop*. 2004; 39(10):555-567.
- 17 Gorodilov, V.Z. Internal strained osteosynthesis with fixators with shape memory with non-joined tubular diaphysis. V.Z. Gorodinov. *Topical issues of implantology and osteosynthesis: tez. dokl. nauchn.-practical conf. Novokuznetsk*. 2004:9-14.
- 18 Haidukewych, G. J. Innovations in locking plate technology. *J. Am. Acad. Orthop. Surg*. 2004; 12:205-212.
- 19 Björkenheim JM, Pajarinen J, Savolainen V. Internal fixation of proximal humeral fractures with a locking compression plate. A retrospective evaluation of 72 patients followed for a minimum of 1 year. *Acta Orthop Scand*. 2004; 75(6):741-745.
- 20 Shahid R, Mushtaq A, Northover J, Maqsood M. Outcome of proximal humerus fractures treated by PHILOS plate internal fixation. Experience of a district

- general hospital. *Acta Orthop Belg.* 2008;74(5):602–608.
- 21 Fazal MA, Haddad FS. Philos plate fixation for displaced proximal humeral fractures. *J. Orthop Surg.* 2009;17(1):15–18.
- 22 Südkamp N, Bayer J, Hepp P, Voigt C, Oestern H, Kääh M. Open reduction and internal fixation of proximal humeral fractures with use of the locking proximal humerus plate. Results of a prospective, multicenter, observational study. *J. Bone Joint Surg Am.* 2009; 91(6):1320–1328.
- 23 Owsley KC, Gorczyca JT. Displacement/screw cutout after open reduction and locked plate fixation of proximal humeral fractures. *J. Bone Joint Surg Am.* 2008; 90(2):233–240.
- 24 Agudelo J, Schürmann M, Stahel P, Helwig P, Morgan SJ, Zechel W. Analysis of efficacy and failure in proximal humerus fractures treated with locking plates. *J. Orthop Trauma.* 2007; (21):676–681.
- 25 Duralde XA, Leddy LR. The results of ORIF of displaced unstable proximal humeral fractures using a locking plate. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2010;19(4):480–488.
- 26 Plecko M, Kraus A. Internal fixation of proximal humerus fractures using the locking proximal humerus plate. *Operat Orthop Traumatol.* 2005; (17):25–50.
- 27 Clavert P, Adam P, Bevort A, Bonnomet F, Kempf JF. Pitfalls and complications with locking plate for proximal humerus fracture. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2010; (19):489–494.
- 28 Zorya, V.I. Bone cement osteosynthesis of limb bone fractures in osteoporosis / V.I. Zorya, N.N. Karchebny. Treatment of combined injuries and diseases of the extremities: tez.conf. M.2003:125-126.
- 29 Sikilinda, V.D. Evolution of bone osteosynthesis in the treatment of injured patients with osteoporosis. *Science and practice.* 2004; 5:1-6.
- 30 Röderer G, Scola A, Schmölz W, Gebhard F, Windolf M, Hofmann-Filiri L. Biomechanical in vitro assessment of screw augmentation in locked plating of proximal humerus fractures. *Injury.* 2013; 44: 1327–1332.
- 31 Kathrein S, Kralinger F, Blauth M, Schmoelz W. Biomechanical comparison of an angular stable plate with augmented and non-augmented screws in a newly developed shoulder test bench. *Clin Biomech.* 2013; 28: 273–277.
- 32 Gardner MJ, Boraiah S, Helfet DL, Lorich DG. Indirect medial reduction and strut support of proximal humerus fractures using an endosteal implant. *J Orthop Trauma.* 2008; 22:195–200.
- 33 Osterhoff G, Baumgartner D, Favre P, Wanner GA, Gerber H, Simmen HP, CML W. Medial support by fibula bone graft in angular stable plate fixation of proximal humeral fractures: an in vitro study with synthetic bone. *J. Shoulder Elb Surg.* 2011;20: 740–746.
- 34 Guidelines for internal osteosynthesis. M.E. Muller, M. Allgover, R. Schneider, R. Methodology recommended by the AO group (Switzerland). Springer-Verlag. 1996:750.
- 35 Mattis, E.R. Examination of the outcomes of intra- and periarticular fractures and their consequences. Intra- and periarticular injuries of the musculoskeletal system. L., 1983:94-98.
- 36 Handschin AE, Cardell M, Contaldo C, Trentz O, Wanner GA. Functional results of angular-stable plate fixation in displaced proximal humeral fractures. *Injury.* 2008; 39(3):306–313.
- 37 Sproul RC, Iyengar JJ, Devic Z, Feeley BT. A systematic review of locking plate fixation of proximal humerus fractures. *Injury.* 2011; 42:408–13.
- 38 Bachelier F, Pizanis A, Schwitala J, Pohlemann T, Kohn D, Wirbel R, et al. Treatment for displaced proximal humerus fractures: Comparison of interlocking plate fixation versus minimal invasive techniques. *Eur. J. Orthop Surg Traumatol.* 2014; 24: 707–14.
- 39 Olerud P, Ahrengart L, Ponzer S, Saving J, Tidermark J. Internal fixation versus nonoperative treatment of displaced 3-part proximal humeral fractures in elderly patients: A randomized controlled trial. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2011; 20:747–55.
- 40 Monteiro GC, Ejnisman B, Andreoli CV, Pochini AC, Olympio E. Resultados do tratamento das fraturas do terço proximal do úmero com placas de bloqueio. *Acta Ortop Bras.* 2011;19(2):63–69.
- 41 Badman BL, Mighell M. Fixed-angle locked plating of two-, three-, and four-part proximal humerus fractures. *J. Am Acad Orthop Surg.* 2008; 16:294–302.
- 42 Nasyrov, U.I. Surgical treatment of fractures of the proximal humerus. Osteosynthesis of the surgical neck of the shoulder with lavsan / U.I. Nasyrov, M.K. Kudaikulov, B.D. Isakov // Materials of the VIII Congress of Traumatologists-orthopedists of Russia. 2006:457-458.
- 43 Kim SH, Lee YH, Chung SW, Shin SH, Jang WY, Gong HS, et al. Outcomes for four-part proximal humerus fractures treated with a locking compression plate and an autologous iliac bone impaction graft. *Injury.* 2012; 43: 1724–31.
- 44 Voigt C, Geisler A, Hepp P, Schulz AP, Lill H. Are polyaxially locked screws advantageous in the plate osteosynthesis of proximal humeral fractures in the elderly? A prospective randomized clinical observational study. *J. Orthop Trauma.* 2011; 25:596–602.
- 45 Zhang L, Zheng J, Wang W, Lin G, Huang Y, Zheng J, et al. The clinical benefit of medial support screws in locking plating of proximal humerus fractures: A prospective randomized study. *Int. Orthop.* 2011;35: 1655–61.
- 46 Ricchetti ET, Warrender WJ, Abboud JA. Use of locking plates in the treatment of proximal humerus fractures. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2010; 19:66–75.
- 47 Südkamp N, Bayer J, Hepp P, Voigt C, Oestern H, Kääh M. Open reduction and internal fixation of proximal humeral fractures with use of the locking proximal humerus plate. Results of a prospective, multicenter, observational study. *J. Bone Joint Surg Am.* 2009; 91(6):1320–1328.
- 48 Egol KA, Ong CC, Walsh M, Jazrawi LM, Tejwani NC, Zuckerman JD. Early complications in proximal humerus fractures (OTA Types 11) treated with locked plates. *J. Orthop Trauma.* 2008;22(3):159–164.
- 49 Charalambous CP, Siddique I, Valluripalli K, Kovacevic M, Panose P, Srinivasan M. Proximal humeral internal locking system (PHILOS) for the treatment of proximal humeral fractures. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2007;127(3):205–210.
- 50 Ricchetti ET, DeMola PM, Roman D, Abboud JA. The use of precontoured humeral locking plates in the management of displaced proximal humerus fracture. *J. Am Acad Orthop Surg.* 2009; 17:582–90.
- 51 Egol KA, Sugi MT, Ong CC, Montero N, Davidovitch R, Zuckerman JD, et al. Fracture site augmentation with calcium phosphate cement reduces screw penetration after open reduction-internal fixation of proximal humeral fractures. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2012; 21:741–8.
- 52 Thanasas C, Kontakis G, Angoules A, Limb D, Giannoudis P. Treatment of proximal humerus fractures with locking plates: a systematic review. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2009;18(8):837–844.
- 53 Zhu Y, Lu Y, Shen J, Zhang J, Jiang C. Locking intramedullary nails and locking plates in the treatment of two-part proximal humeral surgical neck fractures: A prospective randomized trial with a minimum of three years of followup. *J. Bone Joint Surg Am.*2011; 93:159–68.
- 54 Egol KA, Kubiak EN, Fulkerson E, Kummer FJ, Koval KJ. Biomechanics of locked plates and screws. *J. Orthop Trauma.* 2004; 18:488.

*Author Information:*

**Zhasulan K. Argynbaev**, [https:// 0000-0003-0686-7847](https://0000-0003-0686-7847)

**Aueskhan T. Dzhumabekov**, [https://orcid.org/ 0000-0002-3502-4411](https://orcid.org/0000-0002-3502-4411)

**Yergali N. Nabyev**, [https://orcid.org / 0000-0002-1532-8151](https://orcid.org/0000-0002-1532-8151)

**Tezekbaev Kanat**, [https://orcid.org / 0000-0002-0755-2647](https://orcid.org/0000-0002-0755-2647)

**Birzhan S. Dosmailov**, [https://orcid.org / 0000-0002-8459-2714](https://orcid.org/0000-0002-8459-2714)

**Dauren M. Tusupov**, [https:// 0000-0001-8935-5809](https://0000-0001-8935-5809)

**Sarurbek S. Alkhozhaev** // 0000-0001-9221-8872

**Usama M. Abujazar** [https:// 0000-0003-4981-2539](https://0000-0003-4981-2539)

**Zhasulan Argynbaev** – doctoral student "GSPH" Kazakhstan Medical University, Almaty, Kazakhstan. E-mail: [argynbayev.zhasulan@gmail.com](mailto:argynbayev.zhasulan@gmail.com), [https://orcid.org/ 0000-0003-0686-7847](https://orcid.org/0000-0003-0686-7847)

**Aueshan Dzhumabekov** – vice-rector for scientific activity "GSPH" Kazakhstan Medical University, Almaty, Kazakhstan. Doctor of Medical Sciences, Professor. E-mail: jumabekov@mail.kz, <https://orcid.org/0000-0002-3502-4411>

**Yergali Nabiyeu** – Doctor of Medical Sciences, Professor Department of Traumatology and Orthopedics Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. E-mail: 9193md@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1532-8151>

**Tezekbaev Kanat** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics of NJSC "Asfendiyarov Kazakh National Medical University". E-mail: tekanat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0755-26474>

**Birzhan Dosmailov** – candidate of Medical Sciences, chief physician 3City Clinical Hospital No. 4, Almaty. E-mail: ortoped78@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8459-2714>

**Dauren Tusupov** – head of the department of polytrauma 3City Clinical Hospital No. 4, Almaty. E-mail: nur\_med86@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8459-2714> / 0000-0001-8935-5809

**Sarurbek Alkhozhdavev** – candidate of Medical Sciences, assistant professor Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. E-mail: saruar\_1970@mail.ru // 0000-0001-9221-8872

**Osama Abuazar** – candidate of Medical Sciences, assistant professor Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. E-mail dr.osama@mail.ru <https://0000-0003-4981-2539>

Авторлар туралы мәліметтер:

**Аргынбаев Жасулан Қожахметұлы** (Zhasulan Argyubaev) – ҚДСЖМ Қазақстан медицина университеті, E-mail: argynbayev.zhasulan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0686-7847>

**Жұмабеков Әуесхан Төлегенұлы** (Aueshan Dzhumabekov) – "ДДСҰ" ғылыми қызмет жөніндегі проректор, ҚДСЖМ Қазақстан медицина университеті, М.ғ. д., профессор. E-mail: jumabekov@mail.kz, <https://orcid.org/0000-0002-3502-4411>

**Набиев Ергали Нұғманұлы** (Yergali Nabiyeu) – м.ғ.д., "С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ, Травматология және ортопедия кафедрасының профессоры". E-mail: 9193md@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1532-8151>

**Тезекбаев Канат Марденұлы** (Tezekbaev Kanat) – м.ғ.к., "С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ, Травматология және ортопедия кафедрасының меңгерушісі". E-mail: tekanat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0755-26474>

**Досмаилов Біржан Серікбекулы** (B. Dosmailov) – м.ғ. к., Алматы қ. "№4 Қалалық клиникалық аурухана" ШЖҚ МКК бас дәрігері. E-mail: ortoped78@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8459-2714>

**Тусупов Дәурен Мейрамханұлы** (Dauren Tusupov) – Алматы қ. "№4 Қалалық клиникалық ауруханасы" ШЖҚ МКК политравма бөлімшесі меңгерушісі. E-mail: nur\_med86@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-8459-2714> / 0000-0001-8935-5809

**Әлхаев Сарурбек Сұлтанбекулы** (Sarurbek Alkhozhdavev) – м.ғ.к., "С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ, Травматология және ортопедия кафедрасының доценті". E-mail: saruar\_1970@mail.ru // 0000-0001-9221-8872

**Абужазар Усама Мухамедұлы** (Osama Abuazar) – м.ғ.к., "С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ, Травматология және ортопедия кафедрасының доценті". E-mail dr.osama@mail.ru <https://0000-0003-4981-2539>

Сведения об авторах:

**Аргынбаев Жасулан Қожахметович** (Zhasulan Argyubaev) – докторант ВШОЗ» Казахстанский медицинский университет. E-mail: argynbayev.zhasulan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0686-7847>

**Джумабеков Ауесхан Тулегенович** (Aueshan Dzhumabekov) – проректор по научной деятельности «ВШОЗ» Казахстанский медицинский университет, д.м.н., профессор. E-mail: jumabekov@mail.kz, <https://orcid.org/0000-0002-3502-4411>

**Набиев Ергали Нугуманович** (Yergali Nabiyeu) – д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова». E-mail: 9193md@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1532-8151>

**Тезекбаев Канат Марденович** (Tezekbaev Kanat) – к.м.н., заведующий кафедры травматологии и ортопедии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова». E-mail: tekanat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0755-26474>

**Досмаилов Біржан Серікбекувич** (B. Dosmailov) – к.м.н., главный врач ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница №4» г. Алматы. E-mail: ortoped78@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8459-2714>

**Тусупов Даурен Мейрамханович** (Dauren Tusupov) – зав. отделением политравмы ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница №4» г. Алматы. E-mail: nur\_med86@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-8459-2714> / 0000-0001-8935-5809

**Альхождаев Сарурбек Сұлтанбекувич** (Sarurbek Alkhozhdavev) – к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова». E-mail: saruar\_1970@mail.ru // 0000-0001-9221-8872

**Абужазар Усама Мухамедович** (Osama Abuazar) – к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова». E-mail dr.osama@mail.ru <https://0000-0003-4981-2539>

**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.



Получена: 30/03/2023/ Принята: 22/09/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 616.718-43-001.5-89

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.31.21.020

Р.А. АСКЕРОВ<sup>1</sup>, Е.Н. НАБИЕВ<sup>2</sup>, А.Т. ДЖУМАБЕКОВ<sup>1</sup>, Б.С. ДОСМАЛОВ<sup>3</sup>, А.М. МОНГОЛ<sup>4</sup>, Ж.К. АРГЫНБАЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«ВШОЗ» Казахстанский медицинский университет, Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

<sup>3</sup>ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница №4», г. Алматы, Казахстан

<sup>4</sup>Областная больница города Талдыкорган, Талдыкорган Казахстан

## СОВРЕМЕННЫЕ ИМПЛАНТАТЫ ДЛЯ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА ВЕРТЕЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМОВ БЕДРЕННОЙ КОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Введение:** Проблема лечения больных с вертельными переломами бедренной кости является актуальной, что обусловлено высокой частотой переломов среди пожилых из-за увеличения продолжительности жизни наряду с остеопорозом и трудностью выбора имплантатов для остеосинтеза. Имплантаты для интрамедуллярного остеосинтеза являются методом выбора при фиксации таких переломов. Современная система интрамедуллярной фиксации переломов признана высокоэффективным методом, особенно при нестабильных вертельных и подвертельных переломах бедренной кости, обеспечивает высокую антиротационную стабильность конструкций, преодолевает “Z” эффект, медиальную миграцию шеечного винта и малоинвазивность вмешательства. Дальнейшее исследование позволяет отметить перспективные направления оперативного метода лечения больных с вертельными переломами бедренной кости.

Цель данной работы является изучение преимуществ имплантатов для интрамедуллярного остеосинтеза вертельных переломов бедренной кости с использованием базы Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs и Cuiden.

**Материалы и методы.** В статье приведен анализ литературных источников, индексируемых в базах Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs и Cuiden, посвященных исследованию метода интрамедуллярного остеосинтеза вертельных переломов бедренной кости.

**Результаты.** Мы пытались структурировать в обзоре литературы импланты для интрамедуллярного остеосинтеза вертельных переломов бедренной кости, основываясь на их преимуществах и антиротационных свойствах.

**Выводы.** Современные интрамедуллярные имплантаты обеспечивают стабильную фиксацию фрагментов даже при остеопорозе, минимальную кровопотерю во время операции, сокращения времени операции, раннюю послеоперационную нагрузку и является безопасными, эффективными. Оптимизация имплантатов для интрамедуллярного остеосинтеза вертельных переломов является перспективным направлением в травматологии и ортопедии.

**Ключевые слова:** вертельный перелом, бедренная кость, остеосинтез, интрамедуллярный остеосинтез, металло-конструкций, остеопороз.

Р.А. АСКЕРОВ<sup>1</sup>, Е.Н. НАБИЕВ<sup>2</sup>, А.Т. ДЖУМАБЕКОВ<sup>1</sup>,  
Б.С. ДОСМАИЛОВ<sup>3</sup>, А.М. МОНГОЛ<sup>4</sup>, Ж.К. АРГЫНБАЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«ҚДСЖМ» Қазақстан медицина университеті Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup>С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>3</sup>№4 қалалық клиникалық аурухана, Алматы, Қазақстан

<sup>4</sup>ҚҚК «Талдықорған қаласының облыстық ауруханасы», Талдықорған, Қазақстан

R. ASKEROV<sup>1</sup>, Y. NABIYEV<sup>2</sup>, A. DZHUMABEKOV<sup>1</sup>,  
B. DOSMAILOV<sup>3</sup>, M. ANARBEK<sup>4</sup>, ZH. ARGYNBAEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>"GSPH" Kazakhstan Medical University, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

<sup>3</sup>City Clinical Hospital No. 4, Almaty, Kazakhstan

<sup>4</sup>Regional hospital of the city of Taldykorgan, Taldykorgan Kazakhstan

**ОРТАН ЖІЛІКТІҢ ҰРШЫҚ АЙМАҒЫ СЫНУЛАРЫН  
ИНТРАМЕДУЛЛЯРЛЫ ОСТЕОСИНТЕЗДЕУГЕ АРНАЛҒАН  
ЗАМАНАУИ ИМПЛАНТАТТАР (ӘДЕБИ ШОЛУ)**

**Кіріспе.** Остеопорозбен қатар өмір сүру ұзақтығының артуына және остеосинтезге арналған импланттарды таңдаудағы қиындықтарға, сондай-ақ егде жастағы адамдарда сынықтардың жоғары жиілігіне байланысты ортан жіліктің ұршық аймағы сынулары бар науқастарды емдеу мәселесі өзекті болып табылады. Интрамедуллярлық остеосинтезге арналған имплантаттар мұндай сынуларды бекітуде таңдайтын әдіс болып табылады. Интрамедуллярлық остеосинтездеу жүйесі сынуларды бекітудің жоғары тиімді әдісі ретінде танылған, әсіресе ортан жіліктің ұршық аймағы сынуларын мен ұршықтасты сынуларды ротацәияға қарсы тұрақтылығын қамтамасыз етеді, «Z» әсерін жеңеді, мойны бұрғанданың медиалды бағытта миграциялануын болдырмайды және минималды инвазивті араласу болып табылады. Әрі қарай жүргізілетін зерттеулер ортан жіліктің ұршық аймағы сынулары бар науқастарды емдеуде операциялық әдістің болашақ бағыттарын атап өтуге мүмкіндік береді.

**Мақсаты:** Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs және Cuiden деректер базасын пайдалана отырып, ортан жіліктің ұршық аймағы сынуларын интрамедуллярлық остеосинтездеуге арналған импланттардың артықшылықтарын зерттеу.

**Материалдар мен әдістері.** Мақалада ортан жіліктің ұршық аймағы сынуларын интрамедуллярлық остеосинтездеу әдісін зерттеуге арналған Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs және Cuiden деректер базаларында индекстелген әдебиет көздеріне талдау берілген.

**Нәтижелер.** Ортаң жіліктің ұршық аймағы сынуларын интрамедуллярлық остеосинтездеуге арналған импланттардың артықшылықтарын және антиротациялық қасиеттерін ескеріп, оларды бір жүйеге келтіруге тырыстық.

**Қорытындылар:** Нәтижелер заманауи интрамедуллярлық импланттардың остеопороз кезінде де фрагменттердің тұрақты бекітілуін, операция кезінде қанның аз жоғалуын, операция уақытын қысқартуды, операциядан кейінгі ерте жүктемені қамтамасыз ететінін және қауіпсіз және тиімді екенін анықтауға мүмкіндік берді. Ортаң жіліктің ұршық аймағы сынуларын остеосинтездеу үшін импланттарды оңтайландыру травматология мен ортопедиядағы болашағы бар бағыт болып табылады.

**Түйінді сөздер:** ұршық сынулары, ортаң жілік, остеосинтез, интрамедуллярлық остеосинтез, металл құрылымдары, остеопороз.

**MODERN IMPLANTS FOR INTRAMEDULLARY  
OF OSTEOSYNTHESIS OF TROVERSE FRACTURES  
OF THE FEMOR BONES (REVIEW OF LITERATURE)**

**Introduction:** The problem of treating patients with trochanteric fractures of the femur is relevant, due to the high incidence of fractures among the elderly due to increased life expectancy along with osteoporosis and the difficulty in choosing implants for osteosynthesis. Implants for intramedullary osteosynthesis are the method of choice for fixing such fractures. The modern system of intramedullary fracture fixation is recognized as a highly effective method, especially in unstable trochanteric and subtrochanteric fractures of the femur, provides high anti-rotational stability of structures, overcomes the “Z” effect, medial migration of the cervical screw and minimally invasive intervention. Further research allows us to note the promising directions of the operative method of treating patients with trochanteric fractures of the femur.

**The purpose** of this work is to study the advantages of implants for intramedullary osteosynthesis of trochanteric femoral fractures using the Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs and Cuiden database.

**Materials and methods.** The article analyzes the literature sources indexed in the Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs and Cuiden databases, devoted to the study of the method of intramedullary osteosynthesis of trochanteric femoral fractures.

**Results.** In the literature review, we tried to structure implants for intramedullary osteosynthesis of trochanteric femoral fractures based on their advantages and anti-rotation properties.

**Conclusions.** Modern intramedullary implants provide stable fixation of fragments even in osteoporosis, minimal blood loss during surgery, reduced surgery time, early postoperative load, and are safe and effective. Optimization of implants for intramedullary osteosynthesis of trochanteric fractures is a promising direction in traumatology and orthopedics.

**Key words:** trochanteric fracture, femur, osteosynthesis, intramedullary osteosynthesis, metal structures, osteoporosis.

**Введение.** По данным исследователей, переломы бедренной кости являются одними из наиболее распространенных переломов в травматологии и связаны они с высокой социальной нагрузкой и смертностью, оцениваемой примерно в 22% в год [1]. По оценкам экспертов, во всем мире заболеваемость переломами бедренной кости составляет 1,5 миллиона человек в год и ожидается ее рост до 2,6 миллиона в 2025 году и 6,25 миллиона в 2050 году из-за старения населения

и увеличения заболеваемости остеопорозом [2]. В соответствии с классификацией Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen / Ассоциации ортопедов и травматологов (АО/ОТА) вертельные переломы бедренной кости определяются как переломы, возникающие от экстракапсулярной области шейки бедренной кости до области вдоль малого вертела, проксимального отдела костномозгового канала, и составляют примерно 50% переломов проксимального отдела бед-

ной кости [3,4].

Вертельные переломы бедренной кости (ВПБК), особенно нестабильны, связаны с высоким процентом смертности и заболеваемости и остаются наиболее актуальной проблемой для травматологов [5].

По мнению исследователей, ВПБК наиболее часто встречаются у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих остеопорозом и лечатся оперативным методом для ранней мобилизации пациентов [6,7,8]. Консервативное лечение назначается для амбулаторных больных с тяжелой деменцией с контролируемой болью или больных с тяжелой соматической патологией [9].

Несмотря на хорошее кровоснабжение вертельной области бедра, наличия надкостницы и другие благоприятные условия [10,11], неудовлетворительные результаты лечения ВПБК и процент летальности при консервативном лечении остаются высокими (от 33,7% до 70%) [12,13,14].

В настоящее время для оперативного лечения ВПБК используются конструкции как для экстрамедуллярного, так и интрамедуллярного остеосинтеза, а также эндопротезирование тазобедренного сустава [15,16,17,18]. Исход операции зависит от правильного подбора конструкций. Неудачный выбор фиксатора приводит не только к сложностям установки его во время синтеза, но и к нестабильной фиксации зоны перелома. Хирург с учетом характера перелома, степени стабильности костных отломков и антропометрических данных пациента должен выбирать оптимальный для пациента фиксатор. По мнению Lu, Y et al., (2019) выбор конструкций для фиксации перелома во многом зависит от стабильности перелома, определяемой боковой кортикальной стенкой [19].

Цель исследования: изучение имплантатов для интрамедуллярного остеосинтеза вертельных переломов бедренной кости с использованием базы Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs и Cuiden.

Материалы и методы. Анализ литературных источников, индексируемых в базах Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs и Cuiden, посвященных исследованию метода интрамедуллярного остеосинтеза вертельных переломов бедренной кости.

**Результаты и обсуждение.** Метод интрамедуллярного остеосинтеза активно начал внедряться в практическое здравоохранение еще в 80-е годы прошлого столетия и в последнее время наблюдается значительный рост использования интрамедуллярных стержней с 3% до 67% в западных странах [20].

Исследователями были предложены большое количество интрамедуллярных стержней и самым популярным из них является гамма-гвоздь [21,22], впервые предложенный R.E. Zickel [23] и проксимальный бедренный гвоздь PFN [24, 25].

В настоящее время интрамедуллярная система фиксации гвоздями, включая Gamma гвоздь первого и второго поколений (Stryker), PFN (Stryker), PFNA (Synthes),

InterTAN (Smith & Nephew,) и Gamma-3 TFN (Synthes) чаще используется по сравнению с экстрамедуллярными имплантатами [26].

Преимуществом этой системы фиксации являются минимальная хирургическая травматизация, стабильная фиксация фрагментов, минимальная кровопотеря во время операции, сокращение времени операции и ранняя послеоперационная нагрузка [27,28,29]. В этой связи, многие исследователи считают систему интрамедуллярной фиксации переломов высокоэффективным методом, особенно при нестабильных вертельных и подвертельных переломах бедренной кости [30]. По сообщению авторов, при нестабильных вертельных переломах бедренной кости интрамедуллярные стержни обеспечивают лучшие результаты по сравнению с экстрамедуллярными фиксаторами [31,32,33]. В то же время при стабильных вертельных переломах, до сих пор ведутся споры о превосходстве интрамедуллярных гвоздей по сравнению с DHS [34,35,33], несмотря на то, что популярность интрамедуллярных стержней растет с 3% использования в 1999 году до 67% в 2006 году [36,37].

Интрамедуллярные гвозди делятся на длинные и короткие [38,39]. Короткие гвозди обычно используются при чрез/межвертельных переломах, в то время как длинные гвозди используются при подвертельных переломах и при некоторых межвертельных переломах или когда требуется защита ствола бедренной кости (тяжелый остеопороз, патологическое ожирение, метастатические поражения или подозрение на патологию бедренной кости) [40,41,42,39], хотя у многих авторов не было обнаружено превосходства ни для одной модели [43,44].

Рекомендации относительно показаний к использованию длинных или коротких гвоздей при лечении межвертельных переломов очень скудные. Ранние конструкции коротких гвоздей были связаны с более высоким риском перипротезных переломов, но с новым поколением гвоздей этот риск был снижен [45].

Многие авторы рекомендуют использовать длинные гвозди при нестабильных и смещенных переломах из-за предполагаемого защитного эффекта длинных гвоздей в профилактике переломов у этой категории пациентов, у которых обычно остеопороз костей и более высокий риск падений [46].

Исторически длинные гвозди были рекомендованы для снижения риска будущих перипротезных переломов бедренной кости. Результаты предыдущих исследований не смогли выявить различий в частоте перипротезных переломов между длинными и короткими гвоздями, но они продемонстрировали сокращение времени операции и кровопотери при коротких гвоздях [47-52].

По данным Sadeghi C. et al., [53] (2020) использование длинных гвоздей привело к увеличению времени операции на 18,80 минут (95% ДИ = 17,33–20,27 минут), увеличению предполагаемой кровопотери на

41,10 мл (95% ДИ = 31,71–50,48 мл) и более длительной госпитализации (8,4 часа;  $\beta = 0,35$ , 95% ДИ = 0,12–0,58 часов). Они не наблюдали разницы в риске перимплантного переломе независимо от использования длинных или коротких гвоздей. Короткие гвозди привели к сокращению времени операции и снижению предполагаемой кровопотери. Авторы пришли к выводу, что широкое использование коротких гвоздей безопасно и эффективно при лечении межвертельных переломов [53].

Как известно, Gamma гвоздь содержит внутрикостную стержень, один или нескольких шеечных винтов и винтов дистального блокирования. Такая система фиксации позволяет сразу же переносить вес тела после операции [54] и активизировать больных в раннем послеоперационном периоде [55].

Gamma гвоздь и конструкция PFN обеспечивают стабильную фиксацию всех переломов типа A1, A2, A3. Скользящее свойство шеечных винтов данных фиксаторов позволяет использовать их при выраженном остеопорозе, сохраняя способность больных к ранней активизации [56,57].

Несмотря на растущую тенденцию к использованию интрамедуллярных стержней, по мнению некоторых авторов, они не дают лучших результатов по сравнению с DHS, особенно при переломах A1 и A2 [58]. Kesmezacar H. et al., [59] (2005) сравнили внутреннюю фиксацию конструкцией PFN и гемиартропластику у пожилых больных с переломами бедренной кости и сообщили, что смертность составляет 48,8% в первые шесть месяцев у больных, перенесших эндопротезирование, в то время как у больных с внутренней фиксацией этот показатель составил 34,2%.

По сообщению Kim S.Y. et al., [60] (2005) результаты гемиартропластики и PFN с внутренней фиксацией при нестабильных вертельных переломах смертность составила 55% в группе эндопротезирования на третий год, но 17% в группе PFN.

С учетом недостатков gamma гвоздя первого и второго поколения была разработана модель Gamma 3 nail (Stryker, Германия) с U-образным лезвием для контроля ротации и улучшения результатов при лечении пациентов с нестабильными переломами проксимального отдела бедренной кости [61,62].

Yoo J. et al. [63] (2019) сообщили, что использование U-образных гвоздей Gamma 3 nail снижает частоту осложнений при лечении межвертельных переломов (например, проксимальная миграция шеечного винта) за счет обеспечения стабильной фиксации.

В то же время Lang N.W., et al. [64] (2016) предположили, что U-образный гвоздь Gamma 3 неэффективен в снижении осложнений или достижении лучших клинических результатов по сравнению с обычным гвоздем Gamma, особенно с учетом дополнительных затрат и увеличенного времени работы при использовании U-образного винта.

Проксимальный бедренный гвоздь (PFN) становится

одним из популярных методов оперативного лечения вертельных и подвертельных переломов. Принципиальное отличие его от гаммы гвоздя заключается во введении в шейку двух компрессионных винтов разного диаметра и блокировании средней части фиксатора. Разрез мягких тканей и точка входа в канал не отличаются от антеградной методики остеосинтеза UFN. Направление сверления канала  $6^\circ$  кнаружи от вертикальной оси [65].

Dhamangaonkar A.C. et al. [65] (2015) применили PFN у 395 больных с вертельными переломами, из них 75% женщины, средний возраст 80 лет. В 59% случаев переломы были типа A2. Дооперационная способность ходьбы была восстановлена у 71% оперированных. В 2003 году группой АО/ASIF был разработан проксимальный бедренный антитротационный гвоздь PFNA (Synthes, Золотурн, Швейцария), обеспечивающий антитротационную стабильность [66,67].

По сообщению исследователей, PFNA позволяет выполнить малоинвазивное вмешательство, обеспечить стабильность фрагментов даже при выраженном остеопорозе, за счет особенности шеечных винтов, вызывающее импакцию губчатой кости головки и шейки бедра, чем достигается прочная фиксация фрагментов и антитротационная стабильность [67]. Шеечный винт в форме спирального фиксатора увеличивает площадь контакта между винтом и губчатой костью головки и шейки бедра, позволяет избежать «Z эффект» и предотвращает прорезывание головки бедра, вызванное вращением [67]. Биомеханическими исследованиями авторов доказана высокая антитротационная стабильность конструкций PFNA [68,69].

По заключению Ye P.H. et al. [70] (2011) использование PFNA возможно также и при нестабильных подвертельных переломах типа 31-A3 по классификации АО. Малько А.В. и соавт., [71] (2014) приводят результаты применения конструкции PFNA при переломах проксимального отдела бедренной кости типа 31-A2, 31-A3 (по классификации АО) у 73 больных. При этом хороший результат достигнут в 75,4% (43 пациента), удовлетворительный - в 21% (12 пациентов), а неудовлетворительный - в 3,5% случаев (2 пациента). Причиной не удовлетворительных результатов являлся «cutout» эффект (перфорация клинком металлоконструкции головки бедренной кости) и как следствие - аваскулярный некроз головки бедренной кости. Оба неудовлетворительных результата они наблюдали при лечении переломов типа 31-A3, и в обеих случаях в процессе консолидации костной мозоли «обрастал» дистальный конец спирального лезвия, что препятствовало динамизации конструкции и приводило к возникновению «cutout» эффекта. Анализ этих случаев позволяет авторам рекомендовать конструкцию PFNA при переломах типа 31-A3 [71].

В наиболее современной модификации конструкции PFNA используется перфорированный клинок, что позволяет произвести введение костного цемента в го-

ловку бедренной кости (аугментацию) при условии наличия выраженного остеопороза [72], что, по экспериментальным данным, существенно усиливает стабильность фиксации [73].

Аугментация цементом через перфорированный клинок PFNA способствует снижению риска индуцированного давлением асептического некроза [74]. Группой исследователей, на эксперименте доказано увеличение ротационной стабильности конструкции при остеопорозе с помощью PFNA с аугментацией [75].

Загородний Н.В. и соавт., [76] (2016) проанализировали литературные данные по применению аугментации с различными конструкциями, в том числе с PFNA в лечении переломов бедренной кости на фоне остеопороза. Однако отсутствие больших клинических испытаний с участием человека в зарубежной и отечественной медицинской практике диктуют необходимость проведения клинического исследования по применению аугментации в сочетании с использованием PFNA в ведении пациентов с низкоэнергетическими переломами бедра [76].

В 2005 году компанией Smith&Nephew (США) был разработан интрамедуллярный гвоздь InterTAN - проксимальный бедренный гвоздь нового поколения [77]. Конструктивные особенности фиксатора: проксимальный гвоздь имеет квадратное поперечное сечение, что позволяет избежать давления на боковую стенку бедренной кости; основной гвоздь с вальгусным углом 4° минимально инвазивен для большого вертела; комбинированный гвоздь преодолевает "Z" эффект; имеет стопорный винт диаметром 11 мм и компрессионный винт диаметром 7 мм, и когда два винта плотно фиксируются, они могут создавать выравнивающий прижимной эффект внутри перелома [78]; фиксатор может эффективно рассеивать напряжение на дистальном конце и снизить заболеваемость переломами шейки бедренной кости [79].

Городниченко А.И. и соавт., (2013) [80] сообщили отдаленные результаты операции у 35 (77,8%) больных старшей возрастной группы с переломом вертельной области бедренной кости типов 31-A1, A2 и A3 по классификации AO/ASIF. Всем больным был выполнен интрамедуллярный остеосинтез перелома фиксатором InterTAN фирмы «Smith&Nephew». Авторы отметили отличный результат у 12 (34,3%), хороший - у 14 (40%) и удовлетворительный - у 9 (25,7%). Неудовлетворительных результатов авторы не наблюдали. Средний возраст больных составил 87,6 года. Авторы рекомендуют использовать интрамедуллярный гвоздь InterTAN для лечения больных с переломом вертельной области бедренной кости, особенно больных старшей возрастной группы с сопутствующим остеопорозом.

Boris A. Zelle et al. (2018) [81] провели ретроспективный анализ лечения 264 пациентов с межвертельными переломами бедра, у которых перелом фиксирован интрамедуллярным гвоздем InterTAN. Авторы получили

следующие результаты: у 2 пациентов (0,75%) было обнаружено прорезывание винта, требующее ревизионной операции. Две другие ревизионные операции были выполнены по поводу нарушения ротации (n = 1) и неправильной фиксации (n = 1). Другие осложнения, связанные с имплантацией, произошли в 19 случаях (7,9%), которые включали перелом дистального винта (n = 9), ослабление дистального винта (n = 8) и ослабленные винты (n = 2). В общей сложности было зарегистрировано 10 (3,8%) осложнений со стороны операционной раны, включая 4 глубокие и 6 поверхностных инфекций. По заключению авторов, два шеечных винта гвоздя InterTAN в интегрированном механизме обеспечивают линейную интраоперационную компрессию и ротационную стабильность фрагмента головки, является надежным, безопасным и эффективным фиксатором для лечения межвертельных переломов бедренной кости [81].

Для остеосинтеза наиболее привычными осложнениями являются перелом металлоконструкций, нагноение послеоперационной раны, посттравматический остеомиелит, краевой некроз раны, а также миграция металлоконструкций. Каждое из этих осложнений протекает по-разному. Так, сломанная конструкция удаляется с последующей заменой и «протекает без особенностей», в осложненном варианте металлоконструкция может мигрировать и перфорировать внутренние органы, крупные сосуды по ходу его движения [82,83,84].

В литературе неоднократно сообщались об осложнениях, связанные с применением гамма гвоздя: миграция шеечного винта является наиболее частым осложнением (наблюдается с частотой 3%-10%), особенно медиальная миграция шеечного винта является исключительно уникальным осложнением [85,86,87].

По данным Tsai S.W. et al., Bojan A.J. et al. [88,89] (2013, 2017) медиальная миграция шеечного винта является самым распространенным осложнением Gamma 3 фиксатора и наблюдается в 6%-4,3% случаях. Причинами являются нарушение хирургической техники остеосинтеза вертельного перелома, в том числе нерепонированный перелом, нарушение точки введения фиксатора и неоптимальное положение шеечного винта [88,89].

Медиальная миграция шеечного винта гамма гвоздя является наиболее характерным осложнением для такого рода фиксаторов. В известных публикациях описаны немного случаев подобного осложнения [90,91,92,93]. Для многих исследователей происхождение такого осложнения до сих пор остается неизвестными [94,95].

У больных нередко наблюдаются осложнения, связанные с дистальным блокированием интрамедуллярного стержня, такие как, раздражение широкой фасции, вторичные переломы бедра [96,97], боль в бедре и эрозия кортикального слоя бедра, гипертрофия кортикального слоя бедра и повреждения бедренной ар-

терии [98,99]. Из-за этой возникающей проблемы исследователи активно изучают полезность использования дистальных блокирующих винтов в биомеханических исследованиях, демонстрируя, что дистальная блокировка не нужна при стабильных и некоторых нестабильных межвертельных переломах [100].

### Заключение.

1. Проблема лечения больных с вертельными переломами бедренной кости является актуальной, что обусловлено высокой частотой переломов среди пожилых из-за увеличения продолжительности жизни наряду с остеопорозом и трудностью выбора имплантатов для остеосинтеза.
2. Анализ литературных источников, индексируемых в базах Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs и Cuiden, посвященные исследованию метода интрамедуллярного остеосинтеза вертельных переломов бедренной кости позволил установить, что современные интрамедуллярные имплантаты обеспечивают стабильную

фиксацию фрагментов даже при остеопорозе, минимальное кровопотерю во время операции, сокращения времени операции, раннюю послеоперационную нагрузку и является безопасными, эффективными;

3. Современная система интрамедуллярной фиксации переломов является высокоэффективным методом, особенно при нестабильных вертельных и подвертельных переломах бедренной кости, она обеспечивает высокую антиротационную стабильность конструкций, преодолевает "Z" эффект, медиальную миграцию шеечного винта и малонвазивность вмешательства.
4. Дальнейшее исследования позволяет отметить перспективные направления оперативного метода лечения больных с вертельными переломами бедренной кости. Оптимизация имплантатов для интрамедуллярного остеосинтеза вертельных переломов является перспективным направлением в травматологии и ортопедии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Downey C., Kelly M., Quinlan J.F. Changing trends in the mortality rate at 1-year post hip fracture: a systematic review. *World J Orthop.* 2019; 10:66–175.
- 2 Mattiison L., Bojan A., Enocson A. Epidemiology, treatment and mortality of trochanteric and subtrochanteric hip fractures: data from the Swedish fracture register. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018; 19:369.
- 3 Mavrogenis A.F., Panagopoulos G.N., Megaloiakonimos P.D., et al. Complications after hip nailing for fractures. *Orthopedics.* 2016; 39:108–116.
- 4 Meinberg E.G., Agel J., Roberts C.S., Karam M.D., Kellam J.F. Fracture and dislocation classification compendium. *J Orthop Trauma.* 2018; 32:170.
- 5 Faraz Jamil, Julfiqar Mohd, Mazhar Abbas, Yasir Salam Siddiqui, Mohammad Jasan Khan. A comparative study of Proximal Femoral Nail (PFN) versus Dynamic Condylar Screw (DCS) in management of unstable trochanteric fractures. *Int J Burns Trauma.* 2022; 12(3):83–92.
- 6 Jackson C., Tanios M., Ebraheim N. Management of subtrochanteric proximal femur fractures: a review of recent literature. *Adv Orthop.* 2018; 18:18–25.
- 7 Court-Brown C.M., Heckman J.D., McQueen M., Ricci W., Thornetta P. Rockwood and Green's fractures in adults. *Wolters Kluwer.* 2015:2075–2083.
- 8 Russell T.A. Intertrochanteric fractures of the hip. In: Court-Brown CM, ed. *Rockwood and Green's fractures in adults.* Eighth ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2015:2076–2129.
- 9 Kawaji H., Uematsu T., Oba R., Takai S. Conservative treatment for fracture of the proximal femur with complications. *J Nippon Med Sch.* 2016; 83:2–5.
- 10 Современные хирургические методы лечения пострадавших с переломами проксимального отдела бедренной кости / И.Ф. Ахтямов, А.Н. Коваленко, Е.С. Шигаев, М.Ю. Моисеев, Э.Б. Гатина // *Казанский медицинский журнал.* 2012; 2:245-249.
- 11 Самодай В.Г. Организационные и клинические вопросы оказания помощи больным в травматологии и ортопедии: сборник тезисов 12 межрегиональной научно-практической конференции / под ред. В.Г. Самодая, Воронеж: Научная книга, 2017:250 с.
- 12 Хирургическое лечение псевдоартрозов длинных трубчатых костей с использованием дополнительных очагов костеобразования / Ю.А. Барабаш [и др.] // *Сибирский медицинский журнал.* 2009; 7:73-76.
- 13 Stefan Cristia. Современные проблемы лечения вертельных переломов и переломов шейки бедренной кости // *Гений ортопедии.* 2014; 2:16-21.
- 14 Zhang L. Treatment of unstable intertrochanteric femoral fractures with locking gamma nail (LGN): A retrospective cohort study. *Int. J. Surg.* 2016; 26:12–17.
- 15 Yx C., Xia S. Optimal surgical methods to treat intertrochanteric fracture: A Bayesian network meta-analysis based on 36 randomized controlled trials. *J. Orthop. Surg. Res.* 2020; 15:402.
- 16 Cipollaro L., Aicale R., Maccaro G., Maffulli N. Single- versus double-integrated screws in intramedullary nailing systems for surgical management of extracapsular hip fractures in the elderly: A systematic review. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2019; 33:175–182.
- 17 Pesce V., Maccagnano G., Vicenti, G., Notarnicola A., Moretti L., Tafuri S., Vanni D., Salini V., Moretti B. The effect of hydroxyapatite coated screw in the lateral fragility fractures of the femur. A prospective randomized clinical study. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2014; 28:125–132.
- 18 Cheng Y., Sheng X. Optimal surgical methods to treat intertrochanteric fracture: a Bayesian network meta-analysis based on 36 randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2020; 15:402.
- 19 Lu Y., Uppal H.S. Hip Fractures: Relevant Anatomy, Classification, and Biomechanics of Fracture and Fixation. *Geriatr. Orthop. Surg. Rehabil.* 2019; 10:215.
- 20 Evolving concepts of stability and intramedullary fixation of intertrochanteric fractures - a review / C. Kokoroghiannis, I. Aktseis, A. Deligeorgis, E. Fragkomichalos, I. Papadimas // *Injury.* 2012; 43:686–693.
- 21 Результаты лечения переломов проксимального отдела бедренной кости в условиях ГКБ №7 / С.А. Амраев, У.М. Абдулжазар, У.А. Абдуразаков, А.Р. Байзаков, Р.С. Турекулов // *Вестник КазНМУ.* 2018; 1:197–198.
- 22 Mattiison L., Bojan A., Enocson A. Epidemiology, treatment and mortality of trochanteric and subtrochanteric hip fractures: data from the Swedish fracture register. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018; 19:369.
- 23 Vacanti J.P. Editorial: tissue engineering: a 20-year personal perspective / J.P. Vacanti // *Tissue Eng.* 2007; 13 (2):231–232.
- 24 Lu Y., Uppal H.S. Hip fractures: relevant anatomy, classification, and biomechanics of fracture and fixation. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2019; 10:310.
- 25 Cheng Y., Sheng X. Optimal surgical methods to treat intertrochanteric fracture: a Bayesian network meta-analysis based on 36 randomized controlled trials. *J. Orthop Surg Res.* – 2020; 15:402.
- 26 Effect of distal interlock fixation in stable intertrochanteric fractures / P.M. Kane, V. Bryan, P. David, K. Sarath, C.T. Born // *Orthopedics.* 2013; 36(7):859-864.
- 27 Рациональный остеосинтез при оперативном лечении переломов / А.Ф. Лазарев, Э.И. Солод, С.С. Стоюхин [и др.] // *Проблемы диагностики и лечения повреждений и заболеваний тазобедренного сустава. Тез. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием / Под ред. проф. И.Ф. Ахтямова. Казань.* 2013; 74-86.
- 28 Parker M.J., Handoll H.H. Gamma and other cephalocondylic intramedullary nails versus extramedullary implants for extracapsular hip fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* – 2010; 9:93.

- 29 Kregor J., Obremsky W.T., Kreder H.J., Swionkowski M.F. Unstable pertrochanteric femoral fractures. *J Orthop Trauma*. 2014; 28:25–28.
- 30 Jackson C., Tanios M., Ebraheim N. Management of subtrochanteric proximal femur fractures: a review of recent literature. *Adv Orthop*. 2018:132-701.
- 31 Zhu Q., Xu X., Yang X., et al. Intramedullary nails versus sliding hip screws for AO/OTA 31-A2 trochanteric fractures in adults: a meta-analysis. *Int J Surg*. 2017; 43:67–74.
- 32 Caiaffa V., Vicenti G., Mori C., et al. Is distal locking with short intramedullary nails necessary in stable pertrochanteric fractures? A prospective, multicentre, randomised study. *Injury*. 2016; 47:98–S106.
- 33 Yu X., Wang H., Duan X., Liu M., Xiang Z. Intramedullary versus extramedullary internal fixation for unstable intertrochanteric fracture, a meta-analysis. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2018; 52:299–307.
- 34 National Institute for Health and Care Excellence. Hip fracture: management, 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg124/chapter/Recommendations> (date last accessed 24 June 2019).
- 35 Ramos P.L., Seral B., Beano A., et al. Fractures of the proximal femur: the Gamma nail versus plate. *Osteosynth Trauma Care*. 2005; 13:18–25.
- 36 Anglen J.O., Weinstein J.N.; American Board of Orthopaedic Surgery Research Committee. Nail or plate fixation of intertrochanteric hip fractures: changing pattern of practice. A review of the American Board of Orthopaedic Surgery Database. *J. Bone Joint Surg Am*. 2008; 90:700–707.
- 37 Niu E., Yang A., Harris A.H., Bishop J. Which fixation device is preferred for surgical treatment of intertrochanteric hip fractures in the United States? A survey of orthopaedic surgeons. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;47(3):3647–3655.
- 38 Maniar H.H., Tawari A.A., Mookerjee G., Horwitz D.S., Mookerjee, Gaurav B.A., Horwitz DS. Short or long, locked or unlocked nails for intertrochanteric fractures. *Tech Orthop*. 2015; 30:87–96.
- 39 Joglekar S.B., Lindvall E.M., Martirosian A. Contemporary management of subtrochanteric fractures. *Orthop Clin North Am*. 2015; 46:21–35.
- 40 Konstantinidis L., Helwig P., Hirschmüller A., Langenmair E., Südkamp N.P., Augat P. When is the stability of a fracture fixation limited by osteoporotic bone? *Injury*. 2016; 47:27–32.
- 41 Adam P. Treatment of recent trochanteric fracture in adults. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2014; 100:75–83.
- 42 Roberts K.C., Brox W.T., Jevsevar D.S., Sevarino K. Management of hip fractures in the elderly. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015; 23:131–137.
- 43 Queally J.M., Harris E., Handoll H.H., Parker M.J. Intramedullary nails for extracapsular hip fractures in adults. [Review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 9:61.
- 44 Nyholm A.M., Palm H., Malchau H., Troelsen A., Gromov K. Lacking evidence for performance of implants used for proximal femoral fractures: a systematic review. *Injury*. 2016; 47:586–594.
- 45 Bhandari M., Schemitsch E., Jonsson A., Zlowodzki M., Haidukewych G.J. Gamma nails revisited: gamma nails versus compression hip screws in the management of intertrochanteric fractures of the hip: a meta-analysis. *J Orthop Trauma*. 2009; 23(6):460–4.
- 46 Haidukewych G.J. Intertrochanteric fractures: ten tips to improve results. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91(3):712–9.
- 47 Hou Z., Bowen T.R., Irgit K.S., Matzko M.E., Andreychik C.M., Horwitz D.S., et al. Treatment of pertrochanteric fractures (OTA 31-A1 and A2): long versus short cephalomedullary nailing. *J Orthop Trauma*. 2013; 27(6):318–24.
- 48 Boone C., Carlberg K.N., Koueiter D.M., Baker K.C., Sadowski J., Wiater P.J., et al. Short versus long intramedullary nails for treatment of intertrochanteric femur fractures (OTA 31-A1 and A2). *J Orthop Trauma*. 2014; 28(5):96–100.
- 49 Kieweno C., Morgan J., Redshaw J., Harris M., Rodriguez E., Zurakowski D., et al. Short versus long cephalomedullary nails for the treatment of intertrochanteric hip fractures in patients older than 65 years. *J Orthop Trauma*. 2014; 28(7):391–7.
- 50 Kanakaris N.K., Tosounidis T.H., Giannoudis P.V. Nailing intertrochanteric hip fractures: short versus long; locked versus nonlocked. *J Orthop Trauma*. 2015; 4:10–6.
- 51 Vaughn J., Cohen E., Vopat B.G., Kane P., Abbood E., Born C. Complications of short versus long cephalomedullary nail for intertrochanteric femur fractures, minimum 1 year follow-up. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015; 25(4):665–70.
- 52 Liu J., Frisch N.B., Mehran N., Qatu M., Guthrie ST. Short-term Medical Complications Following Short Versus Long Cephalomedullary Nails. *Orthopedics*. 2018; 41(5):636–42.
- 53 Sadeghi C., Prentice H.A., Okike K.M., Paxton E.W. "Treatment of Intertrochanteric Femur Fractures with Long versus Short Cephalomedullary Nails." *The Permanente journal* vol. 2020; 19:229.
- 54 Chua I.T.H., Rajamoney G.N., Kwek E.B.K. Cephalomedullary nail versus sliding hip screw for unstable intertrochanteric fractures in elderly patients. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2013; 21(3):308–12.
- 55 Савинцев А.М., Малько А.В. Малоинвазивный остеосинтез переломов проксимального отдела бедренной кости конструкцией PFN в условиях остеопороза / А.М. Савинцев, А.В. Малько // *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблема и пути их решения*. 2010; 2:611–612.
- 56 Evolving concepts of stability and intramedullary fixation of intertrochanteric fractures - a review / C. Kokoroghiannis, I. Aktseis, A. Deligeorgis, E. Fragkomichalos, I. Papadimas // *Injury*. 2012; 43:686–693.
- 57 Лечение переломов вертельной области на современном этапе (обзор литературы) / А.Б. Слободской, В.А. Кирсанов, А.Ю. Попова, Г.Г. Бордуков // *Современная медицина*. 2018; 2(10):63–67.
- 58 Die proximale Femurfraktur des älteren Patienten. Einfluss von operativer Versorgung und Patientencharakteristika auf die postoperative Letalität / F. Geiger, K. Schreiner, S. Schneider [et al.] // *Orthopäde*. 2006; 35(6):651–657.
- 59 Treatment of intertrochanteric femur fractures in elderly patients: internal fixation or hemiarthroplasty / H.Kesmezacar, T.Oğüt, M.G. Bilgili, S.Gökay, Y.Tenekecioglu // *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2005; 39:287–294.
- 60 Kim S.Y., Kim Y.G., Hwang J.K. Cementless calcar-replacement hemiarthroplasty compared with intramedullary fixation of unstable intertrochanteric fractures. A prospective, randomized study / S.Y. Kim, Y.G. Kim, J.K.Hwang // *J. Bone Joint Surg Am*. 2005; 87:2186–2192.
- 61 Yoo J., Kim S., Choi J., Hwang J. Gamma 3 U-Blade lag screws in patients with trochanteric femur fractures: are rotation control lag screws better than others? *J Orthop Surg*. 2019; 14(1):440.
- 62 Lang N.W., Arthold C., Joestl J., Gormasz A., Boesmueller S., Hajdu S., Sarahudi K. Does an additional antirotation U-Blade (RC) lag screw improve treatment of AO/OTA 31 A1-3 fractures with gamma 3 nail? *Injury*. 2016; 47(12):2733–8.
- 63 Yoo J., Kim S., Jung H., Hwang J. Clinical outcomes of Ublade Gamma3 nails used to treat patients with trochanteric fractures: retrospective multicenter study. *Hip Pelvis*. 2019; 31:95–101.
- 64 Lang N.W., Arthold C., Joestl J., et al. Does an additional antirotation U-Blade (RC) lag screw improve treatment of AO/OTA 31 A1-3 fractures with gamma 3 nail? *Injury*. 2016; 47:2733–8.
- 65 Dhamangaonkar A.C. Management Options and Treatment Algorithm in Intertrochanteric Fractures. *Int Trauma*. 2015;1(1):12–16.
- 66 Lenich A., Vester H., Nerlich M., Mayr E., Stöckle U., Füchtmeier B. Clinical comparison of the second and third generation of intramedullary devices for trochanteric fractures of the hip-Blade vs screw. *Injury*. 2010; 41:1292–6.
- 67 Kristek D., Lovrić I., Kristek J. et al. Radiographic and functional results of osteosynthesis using the proximal femoral nail antirotation (PFNA) in the treatment of unstable intertrochanteric femoral fractures // *Collegium Antropologicum*. 2010; (3): 937–940.
- 68 Huang Y., Zhang C., Luo Y. A comparative biomechanical study of proximal femoral nail (InterTAN) and proximal femoral nail antirotation for intertrochanteric fractures. *Int Orthop*. 2013; 37:2465–73.
- 69 Nüchtern J.V., Ruecker A.H., Sellenschloch K., et al. Malpositioning of the lag screws by 1- or 2-screw nailing systems for pertrochanteric femoral fractures: mechanical comparison of gamma 3 and intertan. *J Orthop Trauma*. 2014; 28:276–82.
- 70 Ye P.H., Huang L., Zha N. F. et al. Proximal femoral nail for the treatment of unstable intertrochanteric femoral fractures // *Zhongguo Gu Shang*. 2011; 24(8):7.
- 71 Малько А.В., Савинцев А.М. «Cutout» эффект как причина осложнений малоинвазивного остеосинтеза переломов проксимального отдела бедренной кости конструкцией PFNA // *Вестник СПбГУ. Сер. 11*. 2014; 1:114-120.

- 72 Kammerlander C., Gebhard F., Meier C. et al. Standardised cement augmentation of the PFNA using a perforated blade: A new technique and preliminary clinical results. A prospective multicentre trial // *Injury*. 2011; 42(12):1486–90.
- 73 Erhart S., Kammerlander C., El-Attar R., Schmoelz W. Is augmentation a possible salvage procedure after lateral migration of the proximal femur nail antirotation? // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2012; 132(11):1577–81.
- 74 Blankstein M. et al. Assessment of intraosseous femoral head pressures during cement augmentation of the perforated proximal femur nail antirotation blade // *J. Orthop Trauma*. 2014; 28(7):398–402.
- 75 Erhart S., Schmoelz W., Blauth M., Lenich A. Biomechanical effect of bone cement augmentation on rotational stability and pull-out strength of the Proximal Femur Nail Antirotation // *ncbi.nlm.nih.gov URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed*.
- 76 Загородний Н.В., Волна А.А., Панфилов И.И. Преимущества использования проксимального бедренного антиротационного гвоздя (PFNA) с аугментацией при остеосинтезе переломов бедра на фоне остеопороза // *Клиническая практика*. 2016; 2:75–78.
- 77 Nherera L., Trueman P., Homer A., Watson T., Johnstone A.J. Comparison of a twin interlocking derotation and compression screw cephalomedullary nail (InterTAN) with a single screw derotation cephalomedullary nail (proximal femoral nail antirotation): a systematic review and meta-analysis for intertrochanteric fractures. *J Orthop Surg Res*. 2018; 13:46.
- 78 Swart E., Makhni E.C., Macaulay W., et al. Cost-effectiveness analysis of fixation options for intertrochanteric hip fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96:1612–20.
- 79 Hopp S., et al. Does the implant make the difference? - prospective comparison of two different proximal femur nails. *Acta Orthop Belg*. 2016; 82:319–31.
- 80 Городниченко А.И., Усков О.Н., Платонов И.И. Интрамедуллярный остеосинтез переломов вертельной области бедренной кости у больных старшей возрастной группы // *Хирургия*. 2013; 3:55–58.
- 81 Boris A. Zelle, Antonio J. Webb, Christopher Matson, Michael Morwood, Khang H. Dang, Samuel S. Ornell, Gabrielle Gostigian, Cody M. Ramirez1 and Hassan Mir. Safety and efficacy of a two-screw cephalomedullary nail for intertrochanteric femur fracture fixation: a retrospective case series in 264 patients. *Patient Safety in Surgery*. 2018; 2:31.
- 82 Mavrogenis AF, Panagopoulos GN, Megaloikonomos PD, et al. Complications after hip nailing for fractures. *Orthopedics*. 2016; 39:108–116.
- 83 Tubbx H., Hendzol P., Sergeant P. Cardiac perforation after Kirschner wire migration // *Acta Chir. Belg*. 1989; 89:309–311.
- 84 Lobo-Escolar A, Joven E, Iglesias D, et al. Predictive factors for cutting out in femoral intramedullary nailing. *Injury*. 2010; 41:1312–1316.
- 85 Socci AR, Casemyr NE, Leslie MP, Baumgaertner MR. Implant options for the treatment of intertrochanteric fractures of the hip: rationale, evidence, and recommendations. *Bone Joint J*. 2017; 99:128–133.
- 86 Tauber M., Resch H. Sigmoid perforation after medial migration of lag screw in gamma nailing. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009;126(2):118–122.
- 87 Lasanianos N., Mouzopoulos G., Georgilas I. Hip screw lateral migration with no cut-out or non-union implication: a case report. *Cases J*. 2009; 2:641-9.
- 88 Tsai S.-W., Lin C.-F.J., Tzeng Y.-H. Risk factors for cut-out failure of Gamma3 nails in treating unstable intertrochanteric fractures: an analysis of 176 patients. *J Chin Med Assoc*. 2017;80(9):587–594.
- 89 Bojan A.J., Beigel C., Taglang G., Collin D., Ekholm C., Jönsson A. Critical factors in cut-out complication after Gamma Nail treatment of proximal femoral fractures. *BMC Musculoskel Disord*. 2013; 3:14–19.
- 90 Hesse B., Gächter A. Complications following the treatment of trochanteric fractures with the gamma nail. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009; 124(10):692–698.
- 91 Lee J.W., Cho H.M., Seo J.W. Intrapelvic penetration of lag screw in proximal femoral nailing: a case report. *J Korean Fract Soc*. 2017; 30:203–208.
- 92 Brunner A., Jöckel J.A., Babst R. The PFNA proximal femur nail in treatment of unstable proximal femur fractures—3 cases of postoperative perforation of the helical blade into the hip joint. *J Orthop Trauma*. 2008; 22:731–736.
- 93 Nikoloski A.N., Osbrough AL, Yates PJ. Should the tip-apex distance (TAD) rule be modified for the proximal femoral nail antirotation (PFNA)? A retrospective study. *J Orthop Surg Res*. 2013; 8:35.
- 94 Lucke M., Burghard R.D., Siebenlist S, Gansmeier A., Stöckle U. Medial migration of lag screw with intrapelvic dislocation in gamma nailing – a unique problem? A report of 2 cases. *J Orthop Trauma*. 2010; 24(2):6–11.
- 95 Lozano-Alvarez C., Alier A., Pelfort X., Martínez-Díaz S., Puig L. Cervicocephalic medial screw migration after intertrochanteric fracture fixation, OTA/AO 31-A2, using intramedullary nail Gamma3: report of 2 cases and literature review. *J Orthop Trauma*. 2013;27(11): 264–267.
- 96 Die proximale Femurfraktur des älteren Patienten. Einfluss von operativer Versorgung und Patientencharakteristika auf die postoperative Letalität / F. Geiger, K. Schreiner, S. Schneider [et al.] // *Orthopade*. 2006; 35(6):651–657.
- 97 Is distal locking necessary? A biomechanical investigation of intramedullary nailing constructs for intertrochanteric fractures / D. Gallagher, B. Adams, H. El-Gendi, A. Patel, L. Grossman et al. // *J. Orthop Trauma*. 2013; 2(7):373–378.
- 98 Is distal locking necessary? A biomechanical investigation of intramedullary nailing constructs for intertrochanteric fractures / D. Gallagher, B. Adams, H. El-Gendi, A. Patel, L. Grossman et al. // *J. Orthop Trauma*. 2013; 27(7):373–378.
- 99 George A.V., Bober K., Eller E.B., Hakeos W.M., Hoegler J., Jawad A.H., Guthrie S.T. *OTA Int*. 2022; 5(1):185.
- 100 A biomechanical comparison of locked and unlocked long cephalomedullary nails in a stable intertrochanteric fracture model / Kane P., Vopat B., Paller D., Koruprolu S., Daniels A.H., C. Born // *J. Orthop Trauma*. 2014;28(12):715–720.
- 101 Treatment of intertrochanteric femur fractures in elderly patients: internal fixation or hemiarthroplasty / H. Kesmezacar, T. Oğüt, M.G. Bilgili, S. Gökay, Y. Tenekecioğlu // *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2005; 39:287–294.
- 102 Kim S.Y., Kim Y.G., Hwang J.K. Cementless calcar-replacement hemiarthroplasty compared with intramedullary fixation of unstable intertrochanteric fractures. A prospective, randomized study / S.Y. Kim, Y.G. Kim, J.K.Hwang // *J. Bone Joint Surg Am*. 2008; 87:2186–2192.

REFERENCES

- 1 Downey C., Kelly M., Quinlan JF. Changing trends in the mortality rate at 1-year post hip fracture: a systematic review. *World J Orthop*. 2019; 10:66–175.
- 2 Mattisson L., Bojan A., Enocson A. Epidemiology, treatment and mortality of trochanteric and subtrochanteric hip fractures: data from the Swedish fracture register. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018; 19:369.
- 3 Mavrogenis A.F., Panagopoulos G.N., Megaloikonomos P.D., et al. Complications after hip nailing for fractures. *Orthopedics*. 2016; 39:108–116.
- 4 Meinberg E.G., Agel J., Roberts C.S., Karam M.D., Kellam J.F. Fracture and dislocation classification compendium. *J Orthop Trauma*. 2018; 32:170.
- 5 Faraz Jamil, Julfiqar Mohd, Mazhar Abbas, Yasir Salam Siddiqui, Mohammad Jesan Khan. A comparative study of Proximal Femoral Nail (PFN) versus Dynamic Condylar Screw (DCS) in management of unstable trochanteric fractures. *Int J Burns Trauma*. 2022; 12(3):83–92.
- 6 Jackson C., Tanios M., Ebraheim N. Management of subtrochanteric proximal femur fractures: a review of recent literature. *Adv Orthop*. 2018; 18:18–25.
- 7 Court-Brown C.M., Heckman J.D., McQueen M., Ricci W., Thornetta P. Rockwood and Green's fractures in adults. *Wolters Kluwer*. 2015:2075–2083.
- 8 Russell TA. Intertrochanteric fractures of the hip. In: Court-Brown CM, ed. *Rockwood and Green's fractures in adults*. Eighth ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2015:2076–2129.
- 9 Kawaji H., Uematsu T., Oba R., Takai S. Conservative treatment for fracture of the proximal femur with complications. *J Nippon Med Sch*. 2016; 83:2–5.
- 10 Sovremenyie hirurgicheskie metody lechenia postradavshih s perelomami proksimalnogo otdela bedrennoi kosti / I.F. Ahtiamov, A.N. Kovalenko, E.S. Shigaev, M.Yu. Moiseev, E.B. Gatina // *Kazanskii medicinskii jurnal*. 2012; 2:245-249.
- 11 Samoday V.G. Organizational and clinical issues of assisting patients in traumatology and orthopedics: collection of abstracts of the 12th interregional scientific and practical conference / ed. V.G. Samodaya, Voronezh: Scientific book, 2017: 250.
- 12 Hirurgicheskoe lechenie psevdootrozov dlinnuh trubchatyh kostei s ispolzovaniem dopolnitelnux ochagov kosteobrazovaniya/ Yu.A. Barabash [i.dr.]// *Sibirskii medicinskii jurnal*. 2009; 7:73-76
- 13 Stefan Cristia. Sovremennye problemy lechenia vertelnyx perelomov i perelomov sheiki bedrennoi kosti // *Genii ortopedii*. 2014; 2:16-21
- 14 Zhang L. Treatment of unstable intertrochanteric femoral fractures with locking gamma nail (LGN): A retrospective cohort study. *Int. J. Surg*. 2016; 26:12–17.



- 15 Yx C., Xia S. Optimal surgical methods to treat intertrochanteric fracture: A Bayesian network meta-analysis based on 36 randomized controlled trials. *J. Orthop. Surg. Res.* 2020; 15:402.
- 16 Cipollaro L., Aicale R., Maccauro G., Maffulli N. Single- versus double-integrated screws in intramedullary nailing systems for surgical management of extracapsular hip fractures in the elderly: A systematic review. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2019; 33:175–182.
- 17 Pesce V., Maccagnano G., Vicenti, G., Notarnicola A., Moretti L., Tafuri S., Vanni D., Salini V., Moretti B. The effect of hydroxyapatite coated screw in the lateral fragility fractures of the femur. A prospective randomized clinical study. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2014; 28:125–132.
- 18 Cheng Y., Sheng X. Optimal surgical methods to treat intertrochanteric fracture: a Bayesian network meta-analysis based on 36 randomized controlled trials. *J. Orthop Surg Res.* 2020; 15:402.
- 19 Lu Y., Uppal H.S. Hip Fractures: Relevant Anatomy, Classification, and Biomechanics of Fracture and Fixation. *Geriatr. Orthop. Surg. Rehabil.* 2019; 10:215.
- 20 Evolving concepts of stability and intramedullary fixation of intertrochanteric fractures - a review / C. Kokoroghiannis, I. Aktseis, A. Deligeorgis, E. Fragkomichalos, I. Papadimas // *Injury.* 2012; 43:686–693.
- 21 Rezultaty lechenia perelomov proksimalnogo otdela bedrennoi kosti v usloviakh GKB №7 / S.A. Amraev, U.M. Abudzhazar, U.A. Abdrazakov, A.R. Baizakov, R.S. Turekulov // *Vestnik KazNMU.* 2018; 1:197-198.
- 22 Mattsson L., Bojan A., Enocson A. Epidemiology, treatment and mortality of trochanteric and subtrochanteric hip fractures: data from the Swedish fracture register. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018; 19:369.
- 23 Vacanti J.P. Editorial: tissue engineering: a 20-year personal perspective / J.P. Vacanti // *Tissue Eng.* 2007;13 (2):231–232.
- 24 Lu Y., Uppal H.S. Hip fractures: relevant anatomy, classification, and biomechanics of fracture and fixation. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2019; 10:310.
- 25 Cheng Y., Sheng X. Optimal surgical methods to treat intertrochanteric fracture: a Bayesian network meta-analysis based on 36 randomized controlled trials. *J. Orthop Surg Res.* – 2020; 15:402.
- 26 Effect of distal interlock fixation in stable intertrochanteric fractures / P.M. Kane, V. Bryan, P. David, K. Sarath, C.T. Born // *Orthopedics.* 2013; 36(7):859-864.
- 27 Rational osteosynthesis in the surgical treatment of fractures / A.F. Lazarev, E.I. Malt, S.S. Stoyukhin [et al.] // *Problems of diagnosis and treatment of injuries and diseases of the hip joint. Tez. Vseros. scientific-practical. conf. with international participation / Ed. prof. I.F. Akhtyamov. Kazan.* 2013:74-86.
- 28 Parker M.J., Handoll H.H. Gamma and other cephalocondylic intramedullary nails versus extramedullary implants for extracapsular hip fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* – 2010; 9:93.
- 29 Kregor J., Obremsky W.T., Kreder H.J., Swiontkowski M.F. Unstable pertrochanteric femoral fractures. *J Orthop Trauma.* 2014; 28:25–28.
- 30 Jackson C., Tanios M., Ebraheim N. Management of subtrochanteric proximal femur fractures: a review of recent literature. *Adv Orthop.* 2018:132-701.
- 31 Zhu Q., Xu X., Yang X., et al. Intramedullary nails versus sliding hip screws for AO/OTA 31-A2 trochanteric fractures in adults: a meta-analysis. *Int J Surg.* 2017; 43:67–74.
- 32 Caiaffa V., Vicenti G., Mori C., et al. Is distal locking with short intramedullary nails necessary in stable pertrochanteric fractures? A prospective, multicentre, randomised study. *Injury.* 2016; 47:98–S106.
- 33 Yu X., Wang H., Duan X., Liu M., Xiang Z. Intramedullary versus extramedullary internal fixation for unstable intertrochanteric fracture, a meta-analysis. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2018; 52:299–307.
- 34 National Institute for Health and Care Excellence. Hip fracture: management, 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg124/chapter/Recommendations> (date last accessed 24 June 2019).
- 35 Ramos P.L., Seral B., Beano A., et al. Fractures of the proximal femur: the Gamma nail versus plate. *Osteosynth Trauma Care.* 2005; 13:18–25.
- 36 Anglen J.O., Weinstein J.N.; American Board of Orthopaedic Surgery Research Committee. Nail or plate fixation of intertrochanteric hip fractures: changing pattern of practice. A review of the American Board of Orthopaedic Surgery Database. *J. Bone Joint Surg Am.* 2008; 90:700–707.
- 37 Niu E., Yang A., Harris A.H., Bishop J. Which fixation device is preferred for surgical treatment of intertrochanteric hip fractures in the United States? A survey of orthopaedic surgeons. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;47(3):3647–3655.
- 38 Maniar H.H., Tawari A.A., Mookerjee G., Horwitz D.S., Mookerjee, Gaurav B.A., Horwitz DS. Short or long, locked or unlocked nails for intertrochanteric fractures. *Tech Orthop.* 2015; 30:87–96.
- 39 Joglekar S.B., Lindvall E.M., Martirosian A. Contemporary management of subtrochanteric fractures. *Orthop Clin North Am.* 2015; 46:21–35.
- 40 Konstantinidis L., Helwig P., Hirschmüller A., Langenmair E., Südkamp N.P., Augat P. When is the stability of a fracture fixation limited by osteoporotic bone? *Injury.* 2016; 47:27–32.
- 41 Adam P. Treatment of recent trochanteric fracture in adults. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2014; 100:75–83.
- 42 Roberts K.C., Brox W.T., Jevsevar D.S., Sevarino K. Management of hip fractures in the elderly. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015; 23:131–137.
- 43 Queally J.M., Harris E., Handoll H.H., Parker M.J. Intramedullary nails for extracapsular hip fractures in adults. [Review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 9:61.
- 44 Nyholm A.M., Palm H., Malchau H., Troelsen A., Gromov K. Lacking evidence for performance of implants used for proximal femoral fractures: a systematic review. *Injury.* 2016; 47:586–594.
- 45 Bhandari M., Schemitsch E., Jonsson A., Zlowodzki M., Haidukewych G.J. Gamma nails revisited: gamma nails versus compression hip screws in the management of intertrochanteric fractures of the hip: a meta-analysis. *J Orthop Trauma.* 2009; 23(6):460–4.
- 46 Haidukewych G.J. Intertrochanteric fractures: ten tips to improve results. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91(3):712–9.
- 47 Hou Z., Bowen T.R., Irgit K.S., Matzko M.E., Andreychik C.M., Horwitz D.S., et al. Treatment of pertrochanteric fractures (OTA 31-A1 and A2): long versus short cephalomedullary nailing. *J Orthop Trauma.* 2013; 27(6):318–24.
- 48 Boone C., Carlberg K.N., Koueiter D.M., Baker K.C., Sadowski J., Wiater P.J., et al. Short versus long intramedullary nails for treatment of intertrochanteric femur fractures (OTA 31-A1 and A2). *J Orthop Trauma.* 2014; 28(5):96–100.
- 49 Kleweno C., Morgan J., Redshaw J., Harris M., Rodriguez E., Zurakowski D., et al. Short versus long cephalomedullary nails for the treatment of intertrochanteric hip fractures in patients older than 65 years. *J Orthop Trauma.* 2014; 28(7):391–7.
- 50 Kanakaris N.K., Tosounidis T.H., Giannoudis P.V. Nailing intertrochanteric hip fractures: short versus long; locked versus nonlocked. *J Orthop Trauma.* 2015; 4:10–6.
- 51 Vaughn J., Cohen E., Vopat B.G., Kane P., Abbood E., Born C. Complications of short versus long cephalomedullary nail for intertrochanteric femur fractures, minimum 1 year follow-up. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2015; 25(4):665–70.
- 52 Liu J., Frisch N.B., Mehran N., Qatu M., Guthrie ST. Short-term Medical Complications Following Short Versus Long Cephalomedullary Nails. *Orthopedics.* 2018; 41(5):636–42.
- 53 Sadeghi C., Prentice H.A., Okike K.M., Paxton E.W. "Treatment of Intertrochanteric Femur Fractures with Long versus Short Cephalomedullary Nails." *The Permanente journal vol.* 2020; 19:229.
- 54 Chua I.T.H., Rajamoney G.N., Kwek E.B.K. Cephalomedullary nail versus sliding hip screw for unstable intertrochanteric fractures in elderly patients. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2013; 21(3):308–12.
- 55 Savincev A.M., Malko A.B. Maloinvazivnyy osteosintez perelomov proksimalnogo otdela bedrennoi kosti konstrukciei PFN v usloviakh osteoporoz / A.M. Savincev, A.B. Malko // *Zdorovie - osnova chelovecheskogo potentsiala: problema i puti ih reshenia.* - 2010. - №2 - S. 611-612.
- 56 Evolving concepts of stability and intramedullary fixation of intertrochanteric fractures - a review / C. Kokoroghiannis, I. Aktseis, A. Deligeorgis, E. Fragkomichalos, I. Papadimas // *Injury.* 2012; 43:686–693.
- 57 Lechenie perelomov vertelnoi oblasti na sovremennom etape (obzor literatury) / A.B. Slobodskoi, V.A. Kirsanov, A.Yu. Popova, G.G. Bordukov // *Sovremennaiia medicina.* 2018; 2(10):63-67.
- 58 Die proximale Femurfraktur des alteren Patienten. Einfluss von operativer Versorgung und Patientencharakteristika auf die postoperative Letalität / F. Geiger, K. Schreiner, S. Schneider [et al.] // *Orthopade.* 2006; 35(6):651–657.
- 59 Treatment of intertrochanteric femur fractures in elderly patients: internal fixation or hemiarthroplasty / H.Kesmezacar, T.Oğüt, M.G. Bilgili, S.Gökay,

- Y.Tenekcioğlu // *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2005; 39:287–294.
- 60 Kim S.Y., Kim Y.G., Hwang J.K. Cementless calcar-replacement hemiarthroplasty compared with intramedullary fixation of unstable intertrochanteric fractures. A prospective, randomized study / S.Y. Kim, Y.G. Kim, J.K.Hwang // *J. Bone Joint Surg Am.* 2005; 87:2186–2192.
- 61 Yoo J., Kim S., Choi J., Hwang J. Gamma 3 U-Blade lag screws in patients with trochanteric femur fractures: are rotation control lag screws better than others? *J Orthop Surg.* 2019; 14(1):440.
- 62 Lang N.W., Arthold C., Joestl J., Gormasz A., Boesmueller S., Hajdu S., Sarahrudi K. Does an additional antirotation U-Blade (RC) lag screw improve treatment of AO/OTA 31 A1-3 fractures with gamma 3 nail? *Injury.* 2016; 47(12):2733–8.
- 63 Yoo J., Kim S., Jung H., Hwang J. Clinical outcomes of Ublade Gamma3 nails used to treat patients with trochanteric fractures: retrospective multicenter study. *Hip Pelvis.* 2019; 31:95–101.
- 64 Lang N.W., Arthold C., Joestl J., et al. Does an additional antirotation U-Blade (RC) lag screw improve treatment of AO/OTA 31 A1-3 fractures with gamma 3 nail? *Injury.* 2016; 47:2733–8.
- 65 Dhamangaonkar A.C. Management Options and Treatment Algorithm in Intertrochanteric Fractures. *Int Trauma.* 2015;1(1):12–16.
- 66 Lenich A., Vester H., Nerlich M., Mayr E., Stöckle U., Füchtmeier B. Clinical comparison of the second and third generation of intramedullary devices for trochanteric fractures of the hip-Blade vs screw. *Injury.* 2010; 41:1292–6.
- 67 Kristek D., Lovrić I., Kristek J. et al. Radiographic and functional results of osteosynthesis using the proximal femoral nail antirotation (PFNA) in the treatment of unstable intertrochanteric femoral fractures // *Collegium Antropologicum.* 2010; (3): 937–940.
- 68 Huang Y., Zhang C., Luo Y. A comparative biomechanical study of proximal femoral nail (InterTAN) and proximal femoral nail antirotation for intertrochanteric fractures. *Int Orthop.* 2013; 37:2465–73.
- 69 Nüchtern J.V., Ruecker A.H., Sellenschloch K., et al. Malpositioning of the lag screws by 1- or 2-screw nailing systems for pertrochanteric femoral fractures: mechanical comparison of gamma 3 and intertan. *J Orthop Trauma.* 2014; 28:276–82.
- 70 Ye P.H., Huang L., Zha N. F. et al. Proximal femoral nail for the treatment of unstable intertrochanteric femoral fractures // *Zhongguo Gu Shang.* 2011; 24(8):7.
- 71 Malko A.B., Savincev A.M. «Cutout» effect kak prichina oslozhnenii maloinvazivnogo osteosinteza perelomov proksimalnogo otdela bedrennoi kosti konstruykciei PFNA // *Vestnik SPbGU. Ser. 11.* 2014; 1:114–120.
- 72 Kammerlander C., Gebhard F., Meier C. et al. Standardised cement augmentation of the PFNA using a perforated blade: A new technique and preliminary clinical results. A prospective multicentre trial // *Injury.* 2011; 42(12):1486–90.
- 73 Erhart S., Kammerlander C., El-Attal R., Schmoelz W. Is augmentation a possible salvage procedure after lateral migration of the proximal femur nail antirotation? // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2012; 132(11):1577–81.
- 74 Blankstein M. et al. Assessment of intraosseous femoral head pressures during cement augmentation of the perforated proximal femur nail antirotation blade // *J. Orthop Trauma.* 2014; 28(7):398–402.
- 75 Erhart S., Schmoelz W., Blauth M., Lenich A. Biomechanical effect of bone cement augmentation on rotational stability and pull-out strength of the Proximal Femur Nail Antirotation // *ncbi.nlm.nih.gov URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.*
- 76 Zagorodnii N.B., Volna A.A., Panfilov I.I. Preimushhestva ispolzovaniya proksimalnogo bedrennogo antirotsionnogo gvozdia (PFNA) s augmentaciei pri osteosinteze perelomov bedra na fone osteoporoza // *Klinicheskaja praktika.* 2016; 2:75–78.
- 77 Nherera L., Trueman P., Horner A., Watson T., Johnstone A.J. Comparison of a twin interlocking derotation and compression screw cephalomedullary nail (InterTAN) with a single screw derotation cephalomedullary nail (proximal femoral nail antirotation): a systematic review and meta-analysis for intertrochanteric fractures. *J Orthop Surg Res.* 2018; 13:46.
- 78 Swart E., Makhni E.C., Macaulay W., et al. Cost-effectiveness analysis of fixation options for intertrochanteric hip fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96:1612–20.
- 79 Hopp S., et al. Does the implant make the difference? - prospective comparison of two different proximal femur nails. *Acta Orthop Belg.* 2016; 82:319–31.
- 80 Gorodnichenko A.I., Uskov O.N., Platanov I.I. Intramedullarnyi osteosintez perelomov vertelnoi oblasti bedrennoi kosti u bolnyx starshei vozrastnoi grupy // *Hirurgia.* 2013; 3:55–58.
- 81 Boris A. Zelle, Antonio J. Webb, Christopher Matson, Michael Morwood, Khang H. Dang, Samuel S. Ornell, Gabrielle Gostigian, Cody M. Ramirez1 and Hassan Mir. Safety and efficacy of a two-screw cephalomedullary nail for intertrochanteric femur fracture fixation: a retrospective case series in 264 patients. *Patient Safety in Surgery.* 2018; 2:31.
- 82 Mavrogenis AF, Panagopoulos GN, Megaloikononimos PD, et al. Complications after hip nailing for fractures. *Orthopedics.* 2016; 39:108–116.
- 83 Tubbax H., Hendzol P., Sergeant P. Cardiac perforation after Kirschner wire migration // *Acta Chir. Belg.* 1989; 89:309–311.
- 84 Lobo-Escolar A, Joven E, Iglesias D, et al. Predictive factors for cutting out in femoral intramedullary nailing. *Injury.* 2010; 41:1312–1316.
- 85 Succi AR, Casemyr NE, Leslie MP, Baumgaertner MR. Implant options for the treatment of intertrochanteric fractures of the hip: rationale, evidence, and recommendations. *Bone Joint J.* 2017; 99:128–133.
- 86 Tauber M., Resch H. Sigmoid perforation after medial migration of lag screw in gamma nailing. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;126(2):118–122.
- 87 Lasanianos N., Mouzopoulos G., Georgilas I. Hip screw lateral migration with no cut-out or non-union implication: a case report. *Cases J.* 2009; 2:641–9.
- 88 Tsai S.-W., Lin C.-F.J., Tzeng Y.-H. Risk factors for cut-out failure of Gamma3 nails in treating unstable intertrochanteric fractures: an analysis of 176 patients. *J Chin Med Assoc.* 2017;80(9):587–594.
- 89 Bojan A.J., Beigel C., Taglang G., Collin D., Ekholm C., Jönsson A. Critical factors in cut-out complication after Gamma Nail treatment of proximal femoral fractures. *BMC Musculoskel Disord.* 2013; 3:14–19.
- 90 Hesse B., Gächter A. Complications following the treatment of trochanteric fractures with the gamma nail. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009; 124(10):692–698.
- 91 Lee J.W., Cho H.M., Seo J.W. Intrapelvic penetration of lag screw in proximal femoral nailing: a case report. *J Korean Fract Soc.* 2017; 30:203–208.
- 92 Brunner A., Jöckel J.A., Babst R. The PFNA proximal femur nail in treatment of unstable proximal femur fractures—3 cases of postoperative perforation of the helical blade into the hip joint. *J Orthop Trauma.* 2008; 22:731–736.
- 93 Nikoloski A.N., Osbrough AL, Yates PJ. Should the tip-apex distance (TAD) rule be modified for the proximal femoral nail antirotation (PFNA)? A retrospective study. *J Orthop Surg Res.* 2013; 8:35.
- 94 Lucke M., Burghardt R.D., Siebenlist S., Gansmeier A., Stöckle U. Medial migration of lag screw with intrapelvic dislocation in gamma nailing – a unique problem? A report of 2 cases. *J Orthop Trauma.* 2010; 24(2):6–11.
- 95 Lozano-Alvarez C., Alier A., Pelfort X., Martínez-Díaz S., Puig L. Cervicocephalic medial screw migration after intertrochanteric fracture fixation, OTA/AO 31-A2, using intramedullary nail Gamma3: report of 2 cases and literature review. *J Orthop Trauma.* 2013;27(11): 264–267.
- 96 Die proximale Femurfraktur des älteren Patienten. Einfluss von operativer Versorgung und Patientencharakteristika auf die postoperative Letalität / F. Geiger, K. Schreiner, S. Schneider [et al.] // *Orthopade.* 2006; 35(6):651–657.
- 97 97. Is distal locking necessary? A biomechanical investigation of intramedullary nailing constructs for intertrochanteric fractures / D. Gallagher, B. Adams, H. El-Gendi, A. Patel, L. Grossman et al. // *J. Orthop Trauma.* 2013; 2(7):373–378.
- 98 98. Is distal locking necessary? A biomechanical investigation of intramedullary nailing constructs for intertrochanteric fractures / D. Gallagher, B. Adams, H. El-Gendi, A. Patel, L. Grossman et al. // *J. Orthop Trauma.* 2013; 27(7):373–378.
- 99 George A.V., Bober K., Eller E.B., Hakeos W.M., Hoegler J., Jawad A.H., Guthrie S.T. *OTA Int.* 2022; 5(1):185.
- 100 A biomechanical comparison of locked and unlocked long cephalomedullary nails in a stable intertrochanteric fracture model / Kane P., Vopat B., Paller D., Korupolu S., Daniels A.H., C. Born // *J. Orthop Trauma.* 2014;28(12):715–720.
- 101 Treatment of intertrochanteric femur fractures in elderly patients: internal fixation or hemiarthroplasty / H. Kesmezacar, T. Oğüt, M.G. Bilgili, S. Gökay, Y. Tenekcioğlu // *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2005; 39:287–294.
- 102 Kim S.Y., Kim Y.G., Hwang J.K. Cementless calcar-replacement hemiarthroplasty compared with intramedullary fixation of unstable intertrochanteric fractures. A prospective, randomized study / S.Y. Kim, Y.G. Kim, J.K.Hwang // *J. Bone Joint Surg Am.* 2008; 87:2186–2192.

*Сведения об авторах*

Ответственный за переписку **Набиев Ергали Нугуманович**, 8 776 147 66 90, E-mail: 9193md@mail.ru

**Рамазан А. Аскеров**, <https://orcid.org/0000-0002-7984-2416>

**Ергали Н. Набиев**, <https://orcid.org/0000-0002-1532-8151>

**Ауесхан Т. Джумабеков**, <https://orcid.org/0000-0002-3502-4411>

**Биржан Досмаилов**, <https://orcid.org/0000-0002-8459-2714>

**Анарбек М. Монгол**, <https://orcid.org/0000-0002-0133-8535>

**Жасулан К. Аргынбаев**, <https://orcid.org/0000-0003-0686-7847>

**Аскеров Рамазан Ахметович**, докторант ВШОЗ» Казахский медицинский университет. E-mail: askerov.ramazan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7984-2416>

**Набиев Ергали Нугуманович**, д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова». E-mail: 9193md@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1532-8151>

**Джумабеков Ауесхан Тулегенович**, проректор по научной деятельности «ВШОЗ» Казахский медицинский университет, д.м.н., профессор. E-mail: jumabekov@mail.kz, <https://orcid.org/0000-0002-3502-4411>

**Досмаилов Биржан Серикбекович** (B. Dosmailov) – к.м.н., главный врач ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница №4» г. Алматы. E-mail: ortoped78@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8459-2714>

**Монгол Анарбек Монголханович**, главный врач Областной больницы города Талдыкорган, доктор PhD. E-mail: anarbekm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0133-8535>

**Аргынбаев Жасулан Кожакметович**, докторант ВШОЗ» Казахский медицинский университет. E-mail: argynbayev.zhasulan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0686-7847>

врач травматолог-ортопед ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница №7» г. Алматы. E-mail: ortoped84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7415-7228>

*Авторлар туралы мәліметтер:*

Хат алмасуға жауапты **Ергали Нұғманұлы Нәбиев**, 8 776 147 66 90, E-mail: 9193md@mail.ru

**Әскеров Рамазан Ахметұлы**, "Қазақстан медициналық университеті. E-mail: askerov.ramazan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7984-2416>

**Набиев Ергали Нұғманұлы**, м.ф. д., "Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ Травматология және ортопедия кафедрасының профессоры. С. Д. Асфендияров". E-mail: 9193md@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1532-8151>

**Жұмабеков Әуесхан Төлегенұлы**, Қазақстан медицина университетінің "ДДСҰ" ғылыми қызмет жөніндегі проректоры, м.ф. д., профессор. E-mail: jumabekov@mail.kz, <https://orcid.org/0000-0002-3502-4411>

**Досмаилов Біржан Серікбекулы** (B. Dosmailov) – м.ф. к., Алматы қ. "№4 Қалалық клиникалық аурухана" ШЖҚ МКК бас дәрігері. E-mail: ortoped78@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8459-2714>

**Моңғол Анарбек Моңғолханұлы**, Талдықорған қаласы облыстық ауруханасының бас дәрігері, PhD докторы. E-mail: anarbekm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0133-8535>

**Аргынбаев Жасулан Қожахметұлы**, "Қазақстан медициналық университеті. E-mail: argynbayev.zhasulan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0686-7847>, Алматы қ. "№7 Қалалық клиникалық ауруханасы" ШЖҚ МКК травматолог-ортопед дәрігері. E-mail: ortoped84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7415-7228>

*Author Information:*

Responsible for correspondence **Nabiev Yergali Nugumanovich**, 8 776 147 66 90, E-mail: 9193md@mail.ru.

**Askerov Ramazan Akhmetovich**, doctoral student of HSE "Kazakhstan Medical University. E-mail: askerov.ramazan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7984-2416>

**Nabiyev Ergali Nugumanovich**, Doctor of medical sciences, Professor of the Department of Traumatology and Orthopaedics, "Kazakh National Medical University named after S.D. Asfenov. S.D. Asfendiyarov". E-mail: 9193md@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1532-8151>

**Dzhumabekov Aueskhan Tulegenovich**, Vice-rector on scientific activity "VSOZ" Kazakhstan Medical University, Doctor of medical sciences, Professor. E-mail: jumabekov@mail.kz, <https://orcid.org/0000-0002-3502-4411>

**Dosmailov Birzhan Serikbekovich** (B. Dosmailov) - Candidate of medical sciences, chief physician of SCP on PCV "City Clinical Hospital №4", Almaty. E-mail: ortoped78@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8459-2714>

**Mongol Anarbek Mongolkhanovich**, Chief Physician of the Regional Hospital of Taldykorgan, PhD. E-mail: anarbekm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0133-8535>

**Argynbayev Zhasulan Kozhakhmetovich**, doctoral student of HSE" Kazakhstan Medical University. E-mail: argynbayev.zhasulan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0686-7847>, doctor of traumatologist-orthopaedist of SCP on PCV "City Clinical Hospital No. 7", Almaty. E-mail: ortoped84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7415-7228>

**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.

Получена: 15/06/2023/ Принята: 27/09/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 616.12-005.4(045)

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.24.45.021

Е.В.ЕГОРОВА<sup>1, 2</sup>, И.Н.ИБРАГИМОВА<sup>1</sup>, А.Д. НУРАХОВА<sup>3</sup>, А.Э.УМРАЛИЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НУО «Казахстанско - Российский медицинский университет» Курс кардиологии послевузовского образования, Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Торекулова, д. 71, угол проспекта Сейфуллина

<sup>2</sup>Клиника "Вектор Вита", Республика Казахстан, 050022, г. Алматы, ул. Кашгарская, д. 69/102, (угол ул. Курмангазы)

<sup>3</sup>НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ПАЦИЕНТ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ТРОМБОМ В ПОЛОСТИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

**Резюме:** У больных с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка имеется склонность к повышенному тромбообразованию в полостях сердца, что часто заканчивается фатально.

**Цель:** Приводится клинический пример, в котором демонстрируется возможность лизирования тромба в полости левого желудочка на фоне применения антикоагулянтной терапии варфарином и современной четырехкомпонентной терапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса согласно рекомендациям 2021 года у пациента с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка и сопутствующим сахарным диабетом.

**Материал и методы:** Проведено расширенное клиническое обследование, лечение и наблюдение за пациентом в течение 4-х месяцев.

**Выводы:** Показана эффективность одновременного назначения четырехкомпонентной терапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, что способствовало достоверному улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка. Улучшение внутрисердечной гемодинамики в свою очередь повысило эффективность антикоагулянтной терапии.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, тромб в полости левого желудочка, антикоагулянтная терапия.

Е.В.ЕГОРОВА<sup>1, 2</sup>, И.Н.ИБРАГИМОВА<sup>1</sup>, А.Д. НУРАХОВА<sup>3</sup>, А.Э.УМРАЛИЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>МЕББМ «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» жоғары оқу орнынан кейінгі білім берудің кардиология курсы, Қазақстан Республикасы, 050000, Алматы қаласы, Төреқұлов көшесі, 71 үй, Сейфуллин даңғылының бұрышы

<sup>2</sup>"Вектор Вита" клиникасы,

Қазақстан Республикасы, 050022, Алматы қаласы, Қашқар көшесі, 69/102 үй, (Құрманғазы көшесі бұрышы)

<sup>3</sup>АҚЕ "С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті", Алматы қ., Қазақстан Республикасы

**КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ: СОЗЫЛМАЛЫ ЖҮРЕК ЖЕТКІЛІКСІЗДІГІ, ШЫҒАРЫЛЫМ ФРАКЦИЯСЫ ТӨМЕНДЕГЕН ЖӘНЕ СОЛ ЖАҚ ҚАРЫНШАСЫНДА ҚАН ҰЙЫҒАН НАУҚАС**

**Түйін:** Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі және сол жақ қарыншаның шығарылым фракциясы төмендеген науқастарда жүрек қуыстарында тромб түзілуінің жоғары бейімділігі бар, бұл көбінесе өліммен аяқталады.

E.V.EGOROVA<sup>1,2</sup>, I.N.IBRAGIMOVA<sup>1</sup>, A.D. NURAKHOVA<sup>3</sup>, A.A.UMRALIYEVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEI "Kazakh -Russian Medical University" postgraduate cardiology course, Republic of Kazakhstan, 050000, Almaty, 71 Torekulova str., corner of Seifullin Avenue

<sup>2</sup>Clinic "Vector Vita", Republic of Kazakhstan, 050022, Almaty, Kashgarskaya str., 69/102, (corner of Kurmangazy str.)

<sup>3</sup>Non-profit joint stock company Asfendiyarov Kazakh National Medical University Almaty, Kazakhstan

**CLINICAL CASE: A PATIENT WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH A REDUCED EJECTION FRACTION AND A THROMBUS IN THE CAVITY OF THE LEFT VENTRICLE.**

**Resume:** Patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction of the left ventricle have a tendency to increased thrombus formation in the heart cavities, which often ends fatally.

**Goal:** A clinical example is given that demonstrates the possibility of lysing a thrombus in the left ventricular cavity during the use of anti-coagulant therapy with warfarin and modern four-component therapy for chronic heart failure with reduced ejection fraction according

**Мақсат:** 2021 жылғы ұсыныстарға сәйкес, жүректің ишемиялық ауруы, сол жақ қарыншаның шығарылым фракциясы төмендеген созылмалы жүрек жеткіліксіздігі және ілеспе қант диабеті бар науқаста варфаринмен антикоагулянттық терапияны қолдану және созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің қазіргі төрт компонентті терапиясы аясында сол жақ қарынша қуысында қан ұйығын лизиске алу мүмкіндігін көрсететін клиникалық мысал келтірілген.

**Материал және әдістер:** 4 ай бойы пациентті кеңейтілген клиникалық тексеруден өткізіп, емдеу және бақылау жүргізілді.

**Қорытындылар:** сол жақ қарыншаның систолалық және диастолалық функциясының сенімді жақсаруына ықпал еткен шығарылым фракциясы төмендеген созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің төрт компонентті терапиясын бір мезгілде тағайындаудың тиімділігі көрсетілген. Жүрек ішілік гемодинамиканың жақсаруы өз кезегінде антикоагулянттық терапияның тиімділігін арттырды.

**Түйінді сөздер:** жүректің ишемиялық ауруы, шығарылым фракциясы төмендеген созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, сол жақ қарыншасында қан ұйығы, антикоагулянттық терапия.

to the 2021 recommendations in a patient with coronary heart disease, chronic heart failure with reduced ejection fraction of the left ventricle and concomitant diabetes mellitus.

**Material and methods:** An extended clinical examination, treatment and observation of the patient for 4 months were carried out.

**Conclusions:** The effectiveness of the simultaneous prescription of four-component therapy for chronic heart failure with reduced ejection fraction was shown, which contributed to a significant improvement in systolic and diastolic function of the left ventricle. Improvement in intracardiac hemodynamics, in turn, increased the effectiveness of anticoagulant therapy.

**Keywords:** coronary heart disease, chronic heart failure with reduced ejection fraction, thrombus in the cavity of the left ventricle, anticoagulant therapy.

**Введение:** Больные с хронической сердечной недостаточностью с пониженной фракцией выброса левого желудочка (ХСН с↓ФВЛЖ) имеют склонность к гиперкоагуляции, стазу форменных элементов крови и повышенному тромбообразованию в полостях сердца, в том числе в левом желудочке (ЛЖ), и поэтому входят в группу высокого риска развития тромбоэмболических осложнений. Наиболее часто тромбоз возникает у больных с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) передней локализации. Частота возникновения тромбозов в ЛЖ зависит от сократительной функции миокарда. Если при этом фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) составляет менее 50%, то частота тромбозов доходит до 19,2% [1]. Тромбоэмболии в большом круге кровообращения чаще приводят к развитию ишемического инсульта и реже к ишемии почек, кишечника или конечностей [2,3].

Больным с тромбозом ЛЖ для профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендован прием пероральных антикоагулянтов сроком до 6 месяцев, при этом допускается назначение только антагониста витамина К (АВК) под контролем международного нормализованного отношения (МНО) [4].

Также исследование по применению в аналогичном случае новых прямых оральных антикоагулянтов (апиксабан, ривароксабан, дабигатран) уже проводились и продолжают в данный момент, но однозначных положительных результатов в настоящее время не получено [5,6,7,8].

Ряд авторов считают, что антикоагулянтная терапия не воздействует на уже сформированный тромб. В то же время в литературе приводятся примеры лизиса тромбов в полости ЛЖ. Однако при этом часто отме-

чаются различные тромбоэмболические осложнения, в том числе при применении новых прямых оральных антикоагулянтов [8,9]. Так же применяются хирургические методы лечения тромбов в полости ЛЖ, которые тоже имеют определенные риски для пациента [10]. Мы хотим поделиться опытом лечения пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС), ХСН с↓ФВЛЖ и сопутствующим сахарным диабетом (СД), у которого в течение четырех месяцев лечения удалось полностью и без осложнений лизировать тромб в полости ЛЖ. Современный подход к лечению ХСН с↓ФВЛЖ, заключающийся в одновременном назначении четырехкомпонентной терапии [11], коррекция сопутствующего СД способствовало значимому улучшению гемодинамики, что повысило эффективность антикоагулянтной терапии.

**Клинический пример.**

В настоящей работе мы приводим собственное клиническое наблюдение пациента с ИБС, стенозирующим атеросклерозом коронарных сосудов, МКШ ПМЖВ, АКШ ВТК и ПКА в условиях АИК, перенесенным инфарктом миокарда, осложненным ХСН с ↓ФВЛЖ, тромбом полости ЛЖ, с сопутствующей коморбидной патологией в виде СД.

Пациент Л., 66 лет, 22.01.2022г. обратился за консультацией кардиолога в МЦ «Вектор Вита» г. Алматы с жалобами на учащенное сердцебиение, одышку при подъеме на один лестничный пролет и в горизонтальном положении, массивные отеки на нижних конечностях - до колен.

Из анамнеза: Артериальная гипертензия (АГ) с максимальным повышением артериального давления (АД) до 215/100 мм.рт.ст. и ИБС с редкими приступами за-

грудинного дискомфорта при ходьбе быстрым шагом на расстояние до 500 метров (нужно привести единый критерий – либо шаги, либо подъем по лестнице) беспокоят пациента с 2015г., по поводу чего регулярно принимал тромбо-асс 100 мг, бисопролол 2,5 мг, фозикард 10 мг.

В 2017г. верифицирован диагноз СД II типа, инсулин-потребная форма. 07.05.2020г., в связи с подозрением на острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (ОКС↑ ST), по экстренным показаниям проведена коронароангиография: Тип коронарного кровотока – правый. LM: стеноз (70%) дистальной части ствола (5 сегмент). LAD: стеноз (70%) устья и окклюзия проксимальной трети (6 сегмент), дистальное русло заполняется через межсистемные коллатерали. AL (12 сегмент): стеноз (до 99%) устья, кровоток удовлетворительный, TIMI III. Сx: стеноз (99% устья (11 сегмент), кровоток замедленный, TIMI II. RCA: стенозы (до 70%) средней (2 сегмент) и (40%) дистальной трети (3 сегмент), кровоток удовлетворительный, TIMI III. 19.05.2020г. – пациенту проведено маммарокоронарное шунтирование ПМЖВ, аортокоронарное аутовенозное шунтирование ВТК и ПКА в условиях искусственного кровообращения.

В течение последующих 1,5 лет пациент к врачам не обращался, самостоятельно принимал эналаприл 10

мг/сут, кардиомагнил 75 мг/сут, метформин 500 мг/сут.; фуросемид - только при нарастании отеков.

Данные объективного осмотра: ожирение I степени (индекс массы тела 32.8 кг/м<sup>2</sup>). В легких дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, хрипов нет. ЧДД 18 в минуту. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный, шумы не выслушиваются, ЧСС 112 ударов в минуту, АД 152/115 мм.рт.ст. Печень при пальпации выступает из-под края реберной дуги на 2,0 см, эластичная. Периферические отеки нижних конечностей - до колен. Лабораторно-диагностические исследования исходно и в конце периода наблюдения представлены в таблице 1.

Примечание: Нв – гемоглобин (г/л), Общий холестерин (ммоль/л), ЛПНП – липопротеиды низкой плотности (ммоль/л), креатинин (мкмоль/л), СКФ – скорость клубочковой фильтрации расчет по формуле СКД-EP1 (мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), НвА1с – гликированный гемоглобин (%), Pro BNP – мозговой натрийуретический пептид (Пг/мл), МНО – международное нормализованное отношение, Д-димер (норма до 442 Мкг/мл).

Инструментальные методы исследования: ЭКГ от 22.01.22г. (рисунок 1): Синусовая аритмия с ЧСС 115-110 уд/мин. Рубцовые изменения после перенесенного с зубцом Q передне-распространенного инфаркта миокарда.

Таблица 1 - Лабораторно - диагностические исследования в динамике:

дата	Нв	Общ. холестерин	ЛПНП	Креатинин/ СКФ	НвА1с	Pro BNP	МНО	Д-димер
28.01.2022	168	5,67	4,2	123/52	11,9	2030	0,9	1353
25.05.2022	140	4	2	104/64	8,6	999,5	2,4	320

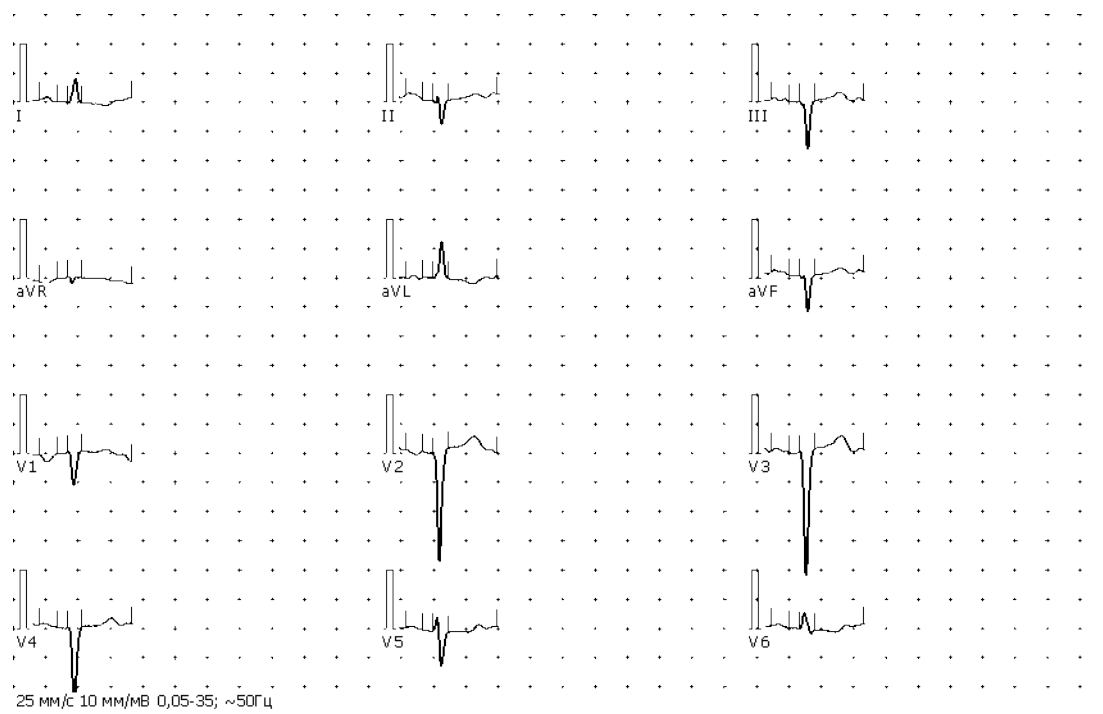


Рисунок 1 - ЭКГ от 22.01.22г.

ЭХОКГ от 27.01.22г: Аорта не расширена. Уплотнение корня аорты. Недостаточность митрального клапана I степени. Дилатация всех отделов сердца. Выраженное снижение глобальной сократимости ЛЖ: ФВ по Симпсону 22%, снижение ФВ правого желудочка. Диффузная гипокинезия стенок ЛЖ. Доплер ЭХОКГ: Диастолическая дисфункция III степени с повышенным давлением наполнения левого желудочка [12]. Легочная гипертензия. Ремоделирование левого желудочка по типу эксцентрической гипертрофии. Тромб в полости левого желудочка: 35,2x20,6 мм (см. таблица 2, рисунок 3).

Примечание: TAPSE - систолическая экскурсия кольца трёхстворчатого клапана; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; СПП – площадь правого предсердия; КДО – конечный диастолический объем, ИКДО – индекс конечного диастолического объема, КСО – конечный систолический объем; ИКСО – индекс конечного систолического объема; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СДЛА – систолическое да-

вление в легочной артерии, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка., ОТС – относительная толщина стенки.

Заключительный диагноз:

ИБС. Стенокардия напряжения ФК III. Перенесенный инфаркт миокарда (2020г.). Многососудистое поражение коронарного русла. Реваскуляризация миокарда: МКШ ПМЖВ, АКШ ВТК и ПКА (2020г.). ХСН с ↓ФВЛЖ (по Симпсону 22%). ФК III по NYHA. Стадия С по АСС/АНА. Артериальная гипертензия 3 степени, очень высокого риска 4. Тромб в полости левого желудочка. Сопутствующее заболевание: Сахарный диабет 2 типа, инсулин потребный период. Диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия. Диабетическая нефропатия, ХБП С3а, А1. Диабетическая дистальная симметричная полинейропатия, синдром диабетической стопы нейропатическая форма 0 степени по Wagner. Целевой HbA1c 8%.

С момента обращения пациент находился под регулярным наблюдением кардиолога и эндокринолога в

Таблица 2 - Динамика показателей ЭХОКГ на фоне лечения.

Параметры	27.01.2022г	27.05.2022г	Норма
TAPSE (мм)	12,9	14,4	> 17
ИОЛП (мл/м <sup>2</sup> )	41,5	27,5	< 34
S ПП (см <sup>2</sup> )	20,7	12,9	< 18
КДО(мл)/ИКДО (мл/м <sup>2</sup> )	184/87,6	99,7/50,0	62-150/ 34-74
КСО(мл)/ИКСО (мл/м <sup>2</sup> )	143/68,1	66/33	21-61/11-31
ФВЛЖ (Simpson) (%)	22,1	31,3	52-72
СДЛА(мм.рт.ст)	53	37,5	< 35
ИММЛЖ, кг/м <sup>2</sup>	174	159	<115
ОТС	0,55	0,48	
Диастолическая функция ЛЖ	III тип (рестриктивный)	I тип (нарушение релаксации)	норма

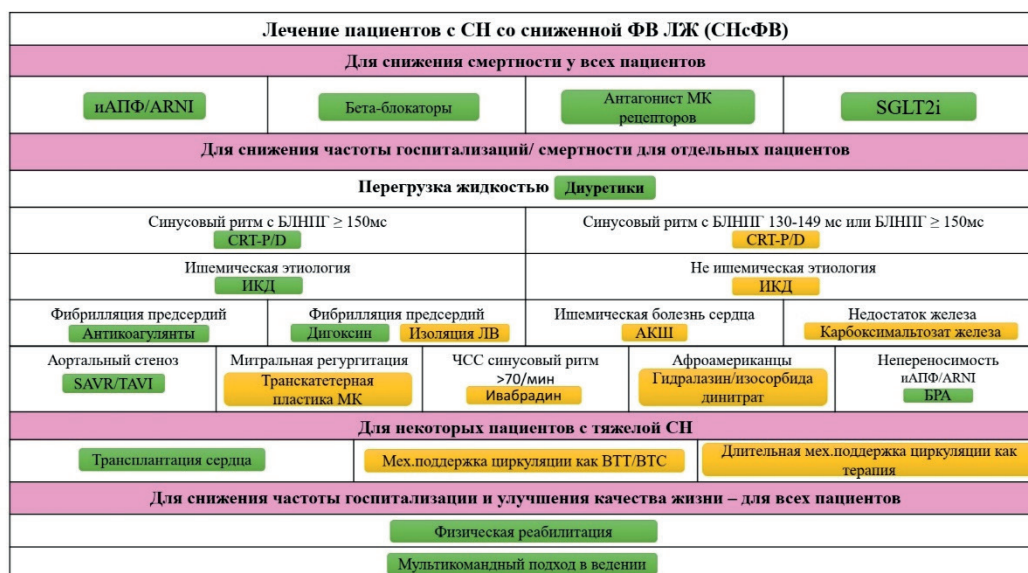


Рисунок 2 - Схема лечения пациентов с ХСН с ↓ФВЛЖ [11].

связи с необходимостью одновременно корректировать антикоагулянтную терапию, лечение ХСН и СД. Пациент так же был консультирован кардиохирургом - учитывая тяжесть состояния, ему рекомендовано консервативное лечение.

С антикоагулянтной целью, согласно рекомендациям ЕОК от 2018г. по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, пациенту назначен АВК (варфарин) в стартовой дозе 2,5 мг/сут. с коррекцией дозы каждые 3-4 дня, до получения двух последовательных близких значений МНО в пределах целевого диапазона (2,0-3,0), что позволило говорить о достижении терапевтического диапазона антикоагуляции [4]. В дальнейшем контроль МНО проводился 1 раз в две недели. На фоне приема варфарина 7,5 мг в сутки достигнуто целевое МНО - 2,4.

С целью лечения ХСН ↓ФВЛЖ, согласно алгоритму, представленной в рекомендациях ЕОК от 2021г. по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности [11] (см. рисунок 2) были назначены:

- валсартан/сакубитрил (Юпердио) 50 мг 2 раза в сутки с последующим титрование дозы под контролем АД до 100 мг 2 раза в сутки;
- бисопролол (Конкор) в стартовой дозе 2,5 мг в сутки, с титрацией дозы до 5 мг в сутки;
- антагонист минералокортикоидов (Верошпирон) 50 мг в сутки;
- ингибитор SGLT2i –эмпаглифлозин (Джардинс) 10 мг в сутки;
- в первые три месяца лечения, в связи с тахикардией до 110 уд/мин. - ивабрадин (Кораксан) в дозе 5 мг 2 раза в сутки до достижения ЧСС менее 70 уд/мин., с последующей его отменой.

- в связи с перегрузкой объемом, торасемид 10 мг в сутки с последующей коррекцией дозы и отменой;
- с гиполипидемической целью назначен аторвастатин 20 мг в сутки под контролем липидного профиля. Консультация эндокринолога с коррекцией терапии: рекомендовано Джардинс 10 мг/сутки + метформин 1000мг 2 раза в день + инсулин аapidра перед завтраком 4 ед, перед обедом 5 ед, перед ужином 5 ед, инсулин Туджео СолоСтар 14 ед. в 21.00 под контролем глюкозы крови и общего состояния.

На фоне проводимой 4-х месячной терапии состояние и самочувствие пациента улучшились: повысилась толерантность к физической нагрузке: ходьба до 200 м, подъем по лестнице на 2-й этаж, снизился вес на 10 кг за счет уменьшения отеков, нормализовались гемодинамические показатели АД на уровне 125/80 мм.рт.ст и ЧСС 65-70 уд/мин.

Улучшились лабораторные показатели: достигнут целевой HbA1c 8,6%, несколько повысилась скорость клубочковой фильтрации, значительно снизились показатели маркера ХСН – рго BNP до 999,5 ПГ/мл и нормализовались показатели Д-димера, что косвенно подтверждает лизирование тромба в полости ЛЖ (см. таблица 1).

Анализ показателей ЭХОКГ на фоне лечения (таблица 2) также показывает положительную динамику: сокращение полостей сердца, повышение фракции выброса обоих желудочков, уменьшение давления в легочной артерии и значительное улучшение диастолической функции ЛЖ. Удалось полностью лизировать тромб в полости ЛЖ (рисунок 3).

В дальнейшем пациенту рекомендовано наблюдение кардиолога и эндокринолога, контроль ЭХОКГ 1 раз в

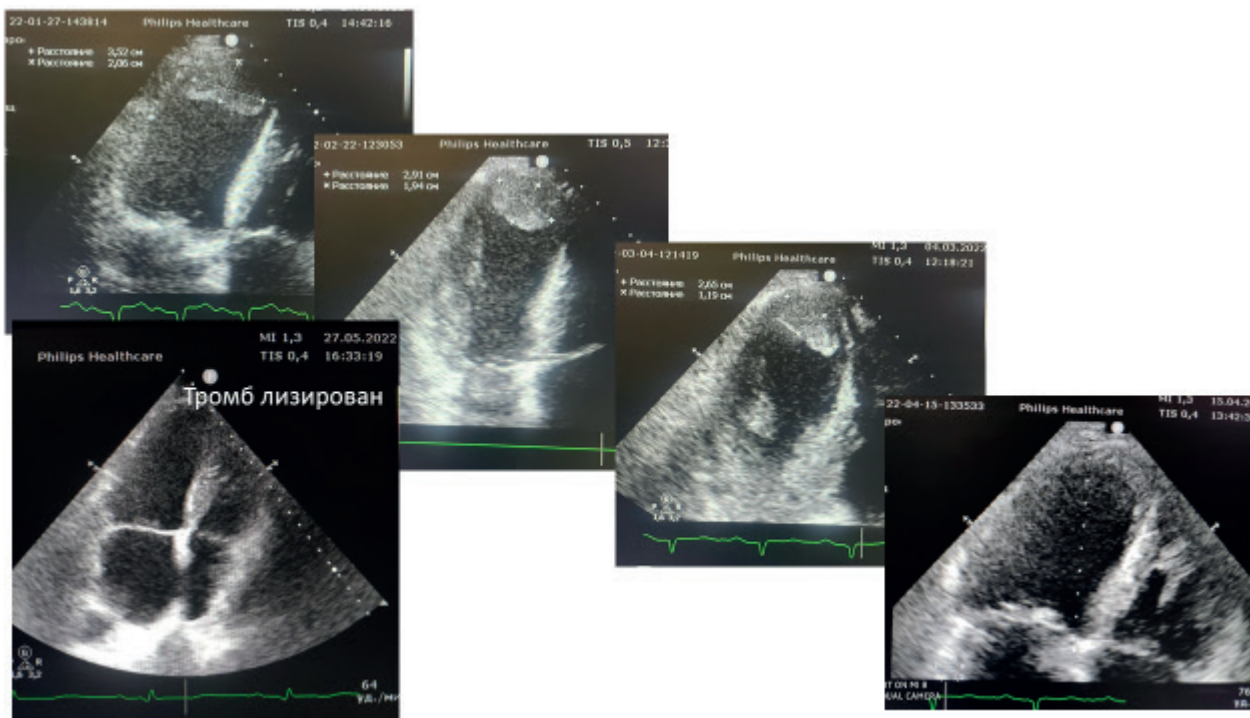


Рисунок 3 - Динамика лизирования тромба в полости ЛЖ



3 месяца первый год и перевод с варфарина на прямые оральные антикоагулянты через 6 месяцев от начала лечения.

**Обсуждение:** Как демонстрирует данный клинический случай, даже после проведения реваскуляризации миокарда, течение инфаркта миокарда может осложняться развитием ХСН с ЛЖ и формированием тромба в полости ЛЖ.

Появление тромба в полости сердца ассоциируется с передней локализацией ИМ, значительным увеличением КДО ЛЖ, рестриктивным типом трансмитрального кровотока, наличием аневризмы ЛЖ и сопутствующими предсердными аритмиями [13, 14]. Приобретенные или врожденные нарушения свертываемости крови так же повышают вероятность тромбоза [14, 15]. Чаще тромбоз в полости ЛЖ развивается в первую неделю ИМ, но также возникает и в более поздние сроки в связи с прогрессированием ХСН и снижением глобальной сократимости ЛЖ [13].

В нашем случае пациент перенес передний ИМ с реваскуляризацией миокарда (АКШ, МКШ) на фоне СД и после выписки из стационара не наблюдался у кардиолога, не получал адекватной его состоянию терапии, что привело к прогрессирующей ХСН с выраженным снижением фракции выброса и тромбозу ЛЖ.

В случае тромбоза ЛЖ у больных ИБС часто применяются хирургические методы лечения, но не всегда

это возможно из-за тяжести состояния и высоких периоперационных рисков. Также не всегда удается лизировать тромб в полости ЛЖ без осложнений с помощью антикоагулянтной терапии.

В нашем клиническом случае удалось добиться положительного эффекта как за счет антикоагулянтной терапии (согласно рекомендациям), так и за счет улучшения внутрисердечной гемодинамики: повышения фракции выброса и улучшения диастолической функции левого желудочка.

**Вывод.** Таким образом, современная терапия ХСН (согласно рекомендациям 2021г.) и адекватная антикоагулянтная терапия АВК (варфарином) позволили лизировать тромб в полости ЛЖ, уменьшить проявления ХСН и улучшить клиническое состояние пациента. Немаловажным фактором в лечении данного пациента явился контроль сопутствующей коморбидной патологии, достижение целевого уровня НвА1с. Пациенты с перенесенным ИМ передней локализации и сниженной фракцией выброса составляют группу риска по внутрисердечному тромбозу и должны в обязательном порядке наблюдаться в дальнейшем у кардиолога, проходить контроль ЭХОКГ и Д-димера в динамике. Таким пациентам показано своевременное назначение четырехкомпонентной терапии ХСН согласно рекомендациям [11] для максимального исключения развития осложнений в постинфарктном периоде.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Bulluck H., Chan M.H.H., Paradies V., Yellon R.L., Ho H.H., Chan M.Y. et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis // *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):72. doi: 10.1186/s12968-018-0494-3.
- 2 Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur Heart J*. 2016;37(27): 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- 3 Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report // *Chest*. 2016;149(2):315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- 4 Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., 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;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- 5 Kaya A., Hayiroglu M.I., Keskin M., Tekkesin A.I., Alper A.T. Resolution of left ventricular thrombus with apixaban in a patient with hypertrophic cardiomyopathy // *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2016;44(4):335–337. doi: 10.5543/tkd.2015.68054.
- 6 Seecheran R., Seecheran V., Persad S., Seecheran N.A. Rivaroxaban as an antithrombotic agent in a patient with ST-segment elevation myocardial infarction and left ventricular thrombus: a case report // *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017;5(1):2324709617697991. doi: 10.1177/2324709617697991.
- 7 Nagamoto Y., Shiomi T., Matsuura T., Okahara A., Takegami K., Mine D. et al. Resolution of a left ventricular thrombus by the thrombolytic action of dabigatran // *Heart Vessels*. 2014;29(4):560–562. doi: 10.1007/s00380-013-0403-5.
- 8 Кропачева Е. С. Внутрисердечный тромбоз: частота, факторы риска и место пероральных антикоагулянтов в лечении // *Атеротромбоз*. 2020;(1):134–152. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-134-152.
- 9 Roy A., Naik N., Nagesh C.M., Saxena A. Fatal freely mobile left atrial thrombus: fallout of anticoagulation? *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22 (7): 863. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- 10 Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, М. А. Сокольская и др. Хирургическое удаление флотирующего тромба из полости левого желудочка у больного ишемической болезнью сердца с постинфарктной аневризмой левого желудочка при интактных коронарных артериях. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2013; 14 (2): 55-58. <https://cvdru-journal.com/catalog/web/viewer.php>
- 11 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *European Heart Journal* (2021)00, 1-128. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
- 12 Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011
- 13 Дупляков Д.В. Возможности эхокардиографического исследования левого желудочка сердца при его тромбозе после инфаркта миокарда. *Врач* 2004;5:27. <https://cyberleninka.ru/article/n/emboliya-koronarnyh-arteriy-fragmentirovannymi-trombami-iz-levogo-zheludochka-u-patsienta-s-postinfarktnoy-anevrizmy/viewer>
- 14 Nesković A.N., Marinković J., Bojić M. et al. Predictors of left ventricular thrombus formation and disappearance after anterior wall myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998; 19:908-916. doi: 10.1053/ehj.1998.0871
- 15 Greaves S.C., Zhi G., Lee R.T. et al. Incidence and natural history of left ventricular thrombus following anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;80:442-448. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00392-5

REFERENCES

- 1 Bulluck H., Chan M.H.H., Paradies V., Yellon R.L., Ho H.H., Chan M.Y. et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis // J Cardiovasc Magn Reson. 2018;20(1):72. doi: 10.1186/s12968-018-0494-3.
- 2 Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur Heart J. 2016;37(27): 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- 3 Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report // Chest. 2016;149(2):315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- 4 Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., 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;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- 5 Kaya A., Hayiroğlu M.I., Keskin M., Tekkeşin A.İ., Alper A.T. Resolution of left ventricular thrombus with apixaban in a patient with hypertrophic cardiomyopathy // Turk Kardiyol Dern Ars. 2016;44(4):335–337. doi: 10.5543/tkda.2015.68054.
- 6 Seecheran R., Seecheran V., Persad S., Seecheran N.A. Rivaroxaban as an antithrombotic agent in a patient with ST-segment elevation myocardial infarction and left ventricular thrombus: a case report // J Investig Med High Impact Case Rep. 2017;5(1):2324709617697991. doi: 10.1177/2324709617697991.
- 7 Nagamoto Y., Shiomi T., Matsuura T., Okahara A., Takegami K., Mine D. et al. Resolution of a left ventricular thrombus by the thrombolytic action of dabigatran // Heart Vessels. 2014;29(4):560–562. doi: 10.1007/s00380-013-0403-5.
- 8 Кропачева Е.С. Внутрисердечный тромбоз: частота, факторы риска и место пероральных антикоагулянтов в лечении // Атеротромбоз. 2020;(1):134–152. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-134-152.
- 9 Roy A., Naik N., Nagesh C.M., Saxena A. Fatal freely mobile left atrial thrombus: fallout of anticoagulation? J Am Soc Echocardiogr 2009; 22 (7): 863. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- 10 Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, М. А. Сокольская и др. Хирургическое удаление флотирующего тромба из полости левого желудочка у больного ишемической болезнью сердца с постинфарктной аневризмой левого желудочка при интактных коронарных артериях. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2013; 14 (2): 55-58. <https://cvdru-journal.com/catalog/web/viewer.php>
- 11 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // European Heart Journal (2021)00, 1-128. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
- 12 Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011
- 13 Дупляков Д.В. Возможности эхокардиографического исследования левого желудочка сердца при его тромбозе после инфаркта миокарда. Врач 2004;5:27. <https://cyberleninka.ru/article/n/emboliya-koronarnyh-arteriy-fragmentirovannymi-trombami-iz-levogo-zheludochka-u-patsienta-s-postinfarktnoy-anevrizmoj/viewer>
- 14 Nesković A.N., Marinković J., Bojić M. et al. Predictors of left ventricular thrombus formation and disappearance after anterior wall myocardial infarction. Eur Heart J 1998; 19:908-916. doi: 10.1053/ehj.1998.0871
- 15 Greaves S.C., Zhi G., Lee R.T. et al. Incidence and natural history of left ventricular thrombus following anterior wall acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1997;80:442-448. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00392-5

Сведения об авторах

**Елена Владимировна ЕГОРОВА**, к.м.н, ORCID: 0000 0002 3731 923X, тел.: +77071316841, e-mail: elenaegorova68@mail.ru  
**Индира Наримановна ИБРАГИМОВА**, к.м.н, ORCID: 0000 0002 8900 4256, тел.: +77017201747, e-mail: indiranarimanovna@mail.ru  
**Алма Дандыбаевна НУРАХОВА**, к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии с курсом биофизики КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, ORCID: 0000 0003 0048 1396, тел.: +77059904880, e-mail: nad7788@mail.ru  
**Айгерім Әділханқызы УМРАЛИЕВА**, резидент 3 года обучения курса кардиология, ORCID: 0000 0002 4190 0430, тел.: +77052256257, e-mail: anjell\_1@mail.ru

Авторлар туралы мәліметтер

**Елена Владимировна ЕГОРОВА**, м.ф.к., ORCID: 0000 0002 3731 923X, тел.: +77071316841, e-mail: elenaegorova68@mail.ru  
**Индира Наримановна ИБРАГИМОВА**, м.ф.к., ORCID: 0000 0002 8900 4256, тел.: +77017201747, e-mail: indiranarimanovna@mail.ru  
**Алма Дандыбаевна НУРАХОВА**, м.ф.к., профессор көмекшісі ORCID: 0000 0003 0048 1396, тел.: +77059904880, e-mail: nad7788@mail.ru  
**Айгерім Әділханқызы УМРАЛИЕВА**, кардиологиянын 3-ші курс резиденті, тел.: +77052256257, ORCID: 0000 0002 4190 0430, e-mail: anjell\_1@mail.ru

Information about authors

**Yelena Vladimirovna YEGOROVA**, C.M.S., ORCID: 0000 0002 3731 923X, number: +77071316841, e-mail: elenaegorova68@mail.ru  
**Indira Narimanovna IBRAGIMOVA**, C.M.S., ORCID: 0000 0002 8900 4256, number: +77017201747, e-mail: indiranarimanovna@mail.ru  
**Alma Dandybaeva NURAKHOVA**, Ph.D., Associate Professor, ORCID: 0000 0003 0048 1396, number: +77059904880, e-mail: nad7788@mail.ru  
**Aigerim Adilkhankyzy UMRALIYEVA**, 3rd course resident of Cardiology, number: +77052256257, ORCID: 0000 0002 4190 0430, e-mail: anjell\_1@mail.ru

**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.

Received: 12/05/2023/ Accepted: 06/09/2023 / Published online: October 30, 2023

УДК 616.211

[10.53511/PHARMKAZ.2023.25.99.022](https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2023.25.99.022)

K.T. SAGANDYKOVA, N.M. PAPULOVA, T.M. AZHENOV

Astana Medical University Astana, Kazakhstan

## REVIEW OF CLASSICAL AND NEW DIAGNOSTIC METHODS REFLUX-ASSOCIATED ENT PATHOLOGY: PROTON PUMP INHIBITOR TEST, OROPHARYNGEAL PH-MONITORING

**Purpose.** To determine the advantages and effectiveness of modern methods for diagnosing extraesophageal manifestations of GERD in relation to the classical ones.

**Methodology.** This paper presents a literature review from Pubmed, Web of Science, Willey Online Library and Google Scholar sources over the past 10 years on the diagnosis of extraesophageal manifestations of GERD. We selected 73 articles on the epidemiology and diagnosis of GERD, of which 13 were on a new oropharyngeal pH probe (Restech).

Based on the literature sources studied by us, we analyzed the effectiveness and accuracy of a new method for diagnosing extraesophageal manifestations of GERD by the pharyngeal probe test (Restech) in comparison with more classical research methods – a symptom questionnaire, a scale of clinical manifestations, a test with proton pump inhibitors and 24-hour pH probe testing of the esophagus.

**Key words:** Laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux, GERD, pH probe, pH monitoring, Dx-pH probe, oropharyngeal Ph monitoring, Restech device, proton pump inhibitor test.

К.Т. Сагандықова, Н.М. Папулова, Т.М. Аженов

НАО «Медицинский университет Астана»

Астана, Қазақстан

**ОБЗОР КЛАССИЧЕСКИХ И СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИИ  
В ДИАГНОСТИКЕ РЕФЛЮКС-АССОЦИИРОВАННОЙ ЛОР  
ПАТОЛОГИИ: ОРОФАРИНГЕАЛЬНЫЙ PH-МОНИТОРИНГ,  
ТЕСТ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ**

**Цель.** Определить преимущества и эффективность современных методов диагностики внепищеводных проявлений ГЭРБ по отношению к классическим.

**Методология.** В настоящей работе представлен литературный обзор из источников Pubmed, Web of Science, Willey Online Library и Google Scholar за последние 10 лет по диагностике внепищеводных проявлений ГЭРБ. Были отобраны 73 статьи, посвященные эпидемиологии и диагностике ГЭРБ, из них 13 исследований посвящены новому орофарингеальному рН-зонду (Restech).

На основании изученных нами источников литературы проведен анализ эффективности и точности нового метода диагностики внепищеводных проявлений ГЭРБ теста глоточного зонда (Restech) по сравнению с более классическими методами исследования - опроснику симптомов, шкале клинических проявлений, тесту ингибиторами протонной помпы и 24 часовой рН метрии пищевода.

**Ключевые слова:** Ларингофарингеальный рефлюкс, гастроэзофагеальный рефлюкс, ГЭРБ, рН метрия, рН мониторинг, зонд Dx-pH, орофарингеальный мониторинг Ph, устройство Restech, тест ингибиторами протонной помпы.

Қ.Т. Сағандықова, Н. М. Папулова, Т. М. Аженов

"Астана медицина университеті"КЕАҚ

Астана, Қазақстан

**РЕФЛЮКСПЕН БАЙЛАНЫСТЫ ЛОР ПАТОЛОГИЯСЫН  
ДИАГНОСТИКАЛАУДАҒЫ КЛАССИКАЛЫҚ  
ЖӘНЕ ЗАМАНАУИ ТЕХНОЛОГИЯЛАРҒА ШОЛУ:  
ОРОФАРИНГЕАЛЬДЫ PH МОНИТОРИНГІ, ПРОТОНДЫ  
СОРҒЫ ИНГИБИТОРЫНЫҢ СЫНАҒЫ**

**Мақсат.** ГЕРД экстраэзофагеальды көріністерін диагностикалаудың заманауи әдістерінің классикалық әдістерге қатысты артықшылықтары мен тиімділігін анықтау.

**Әдістеме.** Бұл мақалада соңғы 10 жылдағы Pubmed, Web of Science, Willey Online Library және Google Scholar көздерінен GERD-ның өңештен тыс көріністерінің диагностикасы бойынша әдебиеттерге шолу ұсынылған. Біз GERD эпидемиологиясы мен диагностикасы бойынша 73 мақаланы таңдадық, оның ішінде 13 жаңа орофарингеальды рН зондында (Restech) болды. Біз зерттеген әдебиет көздеріне сүйене отырып, біз фарингеальды зонд сынағы (Restech) арқылы GERD-ның өңештен тыс көріністерін диагностикалаудың жаңа әдісінің тиімділігі мен дәлдігін классикалық зерттеу әдістерімен - симптомдық сауалнамамен, клиникалық көріністер шкаласымен салыстырғанда талдадық, протонды сорғы ингибиторлары бар сынақ және өңештің рН 24 сағаттық мониторингі.

**Түйінді сөздер:** Ларингофарингеальді рефлюкс, гастроэзофагеальды рефлюкс, рН метр, рН мониторингі, Dx-pH зонд, орофарингеальді Ph мониторингі, Restech құрылғысы, протонды сорғы ингибиторы сынағы.

**Introduction.** Lifestyle and modern eating habits have made GERD one of the most common diseases in the world. Using the United Nations 2017 World Population Prospects Review, the estimated number of people with GERD worldwide is 1.03 billion. A systematic review and meta-analysis showed that although a significant proportion (13.98%) of the world's population has GERD, there are significant differences between regions (from 12.88% in Latin America and the Caribbean to 19.55% in North America) and countries (from 4.16% in China to 22.40% in Turkey[1]).

According to the survey participants in Brazil, reflux-induced pathology of ENT organs accounts for 26.8% of the total number of patients of an otolaryngologist[2].

To this date, epidemiological data on extraesophageal symptoms in Asia and especially in Kazakhstan are limited, however, according to the Seoul Consensus GERD 2020, the prevalence of GERD and its associated nosologies in Asian countries is increasing[3]. This meta-analysis of the epidemiological data on the spread of GERD in Asia showed the heterogeneity of studies, which emphasizes the need to systematize the diagnosis of GERD and its extraesophageal manifestations.

GERD is diagnosed empirically, which implies treatment based on clinical assessment of symptoms. Nevertheless, despite the low specificity and high placebo response, the empirical approach to treatment with proton pump inhibitors (PPIs) is less expensive than diagnostic testing and is approved by clinical guidelines, which undoubtedly leads to overdiagnosis of GERD and overuse of PPIs[4]. The diagnosis of pharyngolaryngeal reflux (PLR) is based on patient-reported symptoms (RSI – Reflux Symptom Index) and laryngological examination (RFS – Reflux Finding Score). The final diagnosis can be confirmed by:

1. proton pump inhibitor test
2. pH probe (two-channel pH meter used to measure pH in the esophagus and pharynx, pharyngeal probe test (Restech)
3. tests for the presence of pepsin in the throat[5]

Despite the development of science in the field of disease diagnosis, unified clinical protocols for the verification of extraesophageal manifestations of GERD are still widely discussed in world medicine[5]. In the last decade, much attention has been paid to the diagnostic algorithms of LPR and this has exacerbated the distrust of the classical strategy of empirical treatment of LPR with subsequent diagnosis[6]. Many authors call the proven clinical tools, such as reflux symptom index in combination with reflux detection scale, as well as an empirical course of treatment with proton pump inhibitors and daily pH monitoring the “gold standard” for the diagnosis of extraesophageal manifestations of GERD[7,8,9].

In 2023, Kazakhstan introduced a methodology for the management of patients with laryngopharyngeal reflux for differential diagnosis and treatment, where the authors proposed a systematic standardized approach to the diagnosis of LPR at an outpatient appointment with an oto-

rhinolaryngologist[10].

Over the past few years, new methods and tools have been developed and proposed for the diagnosis of GERD and its extraesophageal manifestations, including the Restech pH catheter. At the same time, despite the latest developments and implementations of world and Kazakhstani scientists, the diagnosis of extraesophageal manifestations of GERD needs additional research and systematization.

#### **Clinical history, questionnaires and scales of clinical manifestations.**

One of the first questionnaires to identify symptoms of laryngopharyngeal reflux is the RSI reflux symptom index, together with a description of the endoscopic picture of the larynx – the reflux detection scale (RFS) developed by Belfaski et al[11].

Thanks to many studies, the effectiveness and accuracy of these diagnostic tools have been proven and for a long time they have served as a criterion for evaluating more and more new research methods[12,13]. These diagnostic methods are minimally invasive, relatively inexpensive studies and, as a screening test, are well applicable in outpatient settings[14]. Along with gastroenterologists, they can be used by otorhinolaryngologists as tools for an earlier start in the treatment of reflux-induced ENT pathology[15].

A meta-analysis of studies in the field of diagnosis of diseases associated with GERD showed the lack of homogeneous and comprehensive tools for assessing the signs and symptoms of reflux-induced pathology[16]. This was the basis and reason for a group of young otolaryngologists of the International Federation of Otorhinolaryngological Societies for the study of laryngopharyngeal reflux to develop two new tools for an accurate assessment of signs and symptoms of reflux-induced ENT pathology, both in diagnosis and in evaluating the effectiveness of treatment.

In Table 1, we present the original assessment of reflux detection in English, in which a score > 7 is considered pathological and may indicate PLR[16].

Table 2 depicts the Reflux Symptom Scale (RSS), in which a total score of >13 can be considered pathological and is scored from 0 to 5, where the following applies in terms of symptom frequency: 0 – there have been no complaints in the last month. For 1, 2, 3 and 4, respectively, the following applies: 1–2; 2-3, 3-4 and 4-5 × complaints per week during the last month. 5 – complaints are daily. For the severity of the disorder (“severity”) and deterioration in quality of life (“impact on the quality of life”), a score of 0 (no problem) to 5 (severe problem) is being applied [16]. According to the authors of the presented methods of diagnosis reflux-associated diseases of ENT organs in Tables 1 and 2, new tools will allow to develop a gold standard for diagnosing this disease, as well as promoting new clinical studies to more accurately identify the impact of GERD on the quality of life of patients and the superiority of adequate treatment of GERD compared to placebo,

while taking into account changes in diet and lifestyle [16]. Proton pump inhibitor test. The general approach to diagnosis, according to the American Gastroenterology Association, includes mandatory empirical therapy of proton pump inhibitors and is presented in the table below [17]. Picture 1 [17].

The diagnostic algorithm for GERD according to the updated Porto consensus is shown in the picture2 below, and is based on the diagnostic and therapeutic prescription of proton pump inhibitors [18]. However, this method in the diagnosis of reflux-induced pathology of ENT organs is still widely discussed and re-

Table 1 - Assessment of Reflux Detection [16].

Reflux Signs Score			
Assessment between 0= no problem & 5=severe/frequent problem			
<b>Vocal folds</b>		<b>Extralaryngopharyngeal aeras</b>	
1. Redness	No redness Located on less than 1/2 of the vocal cord Located on > 1/2 of the vocal cord	0 1 2	1. Anterior plicas redness No redness Redness
2. Edema	No edema Free edge of the vocal cord All vocal cord: mild All vocal cord: moderate All vocal cord: polypoid	0 1 2 3 4	2. Anterior plicas edema No edema Edema Tonsils hypertrophy
3. Lesions	No lesion Ulcerations Keratosiis Granuloma(s)	0 2 2 2	3. Uvula redness/edema Nothing Redness Edema
4. Sticky/thick vocal cord mucous	No mucous observed Mild to moderate sticky mucous Moderate to severe sticky mucous	0 1 2	4. Posterior oropharyngeal wall Nothing Redness Edema or granulations
<b>Posterior commissure</b>		<b>Pharyngeal aera</b>	
1. Redness	No redness Arytenoid or interarytenoid redness Arytenoid & interarytenoid redness	0 1 2	1. Redness No redness Retrocricoid or posterior wall redness Posterior wall & retrocricoid redness
2. Edema	No edema Mild to moderate Moderate to severe	0 1 2	2. Edema No edema Retrocricoid or posterior wall edema or granulations Posterior wall & retrocricoid edema or granulations
3. Inflammatory granulations	No granulation Mild to moderate granulations Moderate to severe granulations	0 1 2	3. Mucous No sticky mucous Sticky mucous pooling in pyriform sinus
<b>Subglottic aera</b>		<b>Phoniatric analysis</b>	
1. Redness & edema	Nothing Redness Edema	0 2 2	4. Tongue Tonsils hypertrophy No hypertrophy Mild to moderate hypertrophy Moderate to severe hypertrophy
<b>Supraglottic aera</b>		5. Vocal folds movements 0 = no alteration to 5 = severe alteration Amplitude alterations Glottal symetry Wave movement Supraglottic strain Other: .....	
1. Redness & edema	Nothing Epiglottis or ventricular or aryepigottic fold redness Ventricular edema or epiglottis edema Diffuse redness Diffuse/obstructing edema	0 2 2 4 4	

Table 2 - Reflux Symptom Scale [16].

Reflux Symptom Score-12					
Within the last month, I suffered from one/several followed symptoms					
Frequency: 0= I don't have this complaint over the past month, 1;2;3;4 = I had 1-2;2-3;3-4;4-5 weekly over the past month; 5= complaint occurs daily					
Severity: 0= problem is not severe, 5 = problem very troublesome when it occurs					
	Disorder	Frequency	Disorder Severity	Quality of Life impact	Total score
<b>Ear Nose and Throat Disorders</b>					
1.	Hoarseness or a voice problem	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	.....
2.	Throat pain or pain during swallowing	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	.....
3.	Difficulty swallowing (pills, liquids or solid foods)	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	.....
4.	Throat clearing (not cough)	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	.....
5.	Sensation of something being stuck in the throat	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	.....
6.	Excess mucous in the throat and/or post nasal drip sensation	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	.....
7.	Bad breath	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	.....
8.	Heartburn, stomach acid coming up, regurgitation, burping, or nausea	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	.....
9.	Abdominal pain or diarrhea	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	.....
10.	Indigesiton, abdominal distension and/or flatus	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	.....
11.	Coughing (not just throat clearing)	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	.....
12.	Breathing difficulties, breathlessness, or wheezing	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	.....
RSS total score:.....		Quality of Life score:.....			

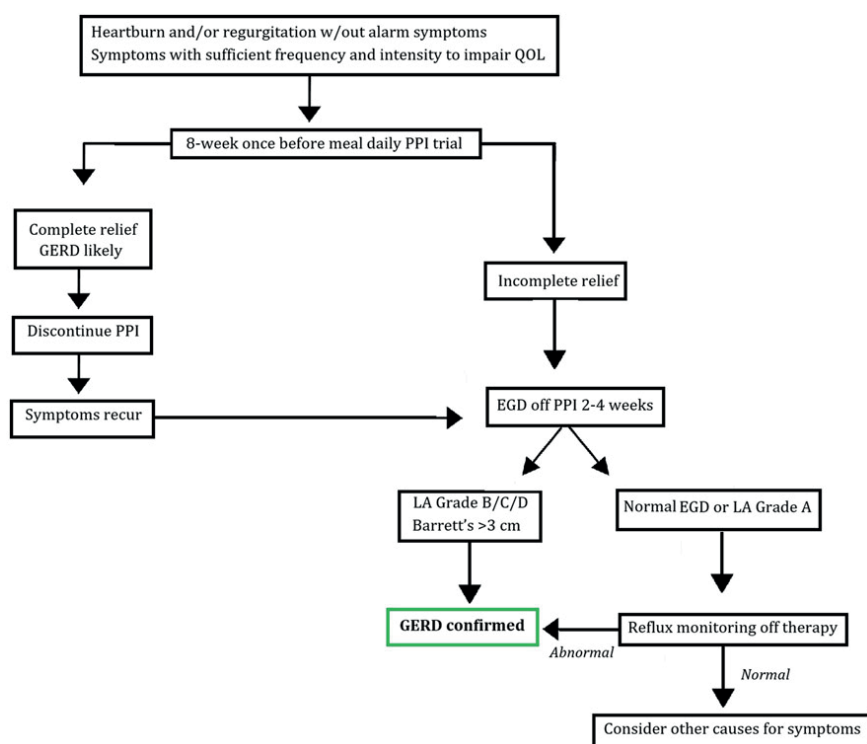
viewed due to the lack of effect in mixed and non-acidic reflux, as well as side effects of proton pump inhibitors [19]. 24-hour ambulatory esophageal impedance-pH study. Daily ambulatory pH-impedancemetry is indicated for patients with GERD symptoms that are refractory to PPI therapy. This test is also recommended before antireflux surgery. The value of the total time of acid exposure to the esophagus  $\geq 4\%$  is defined as an abnormal finding in Asian adults [20].

The American College of Gastroenterology, in its 2022 Updated Clinical Guidelines for the Diagnosis of GERD and Its Extra-Esophageal Manifestations, also noted the importance of testing for reflux in patients with extra-esophageal manifestations of GERD without typical GERD symp-

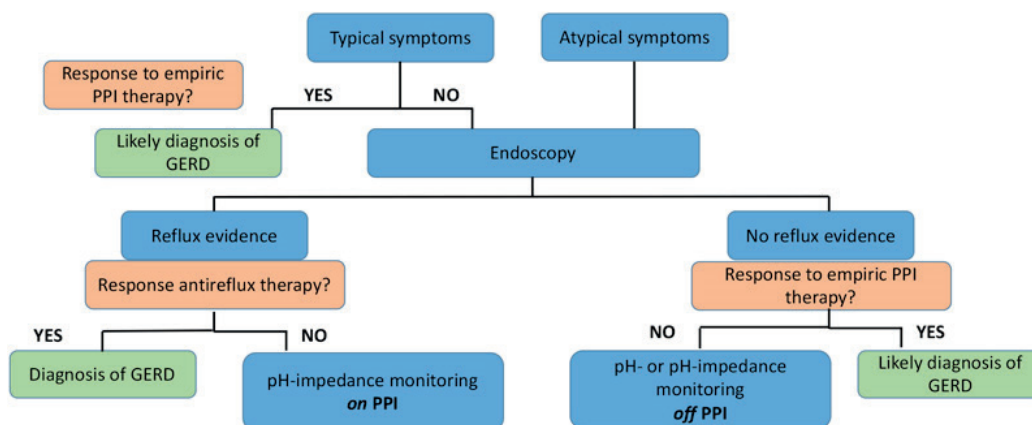
oms (for instance, heartburn and regurgitation) for evaluation before PPI therapy [17]. The diagnostic algorithm is shown in picture 1.

**Throat Probe Test (Restech)**

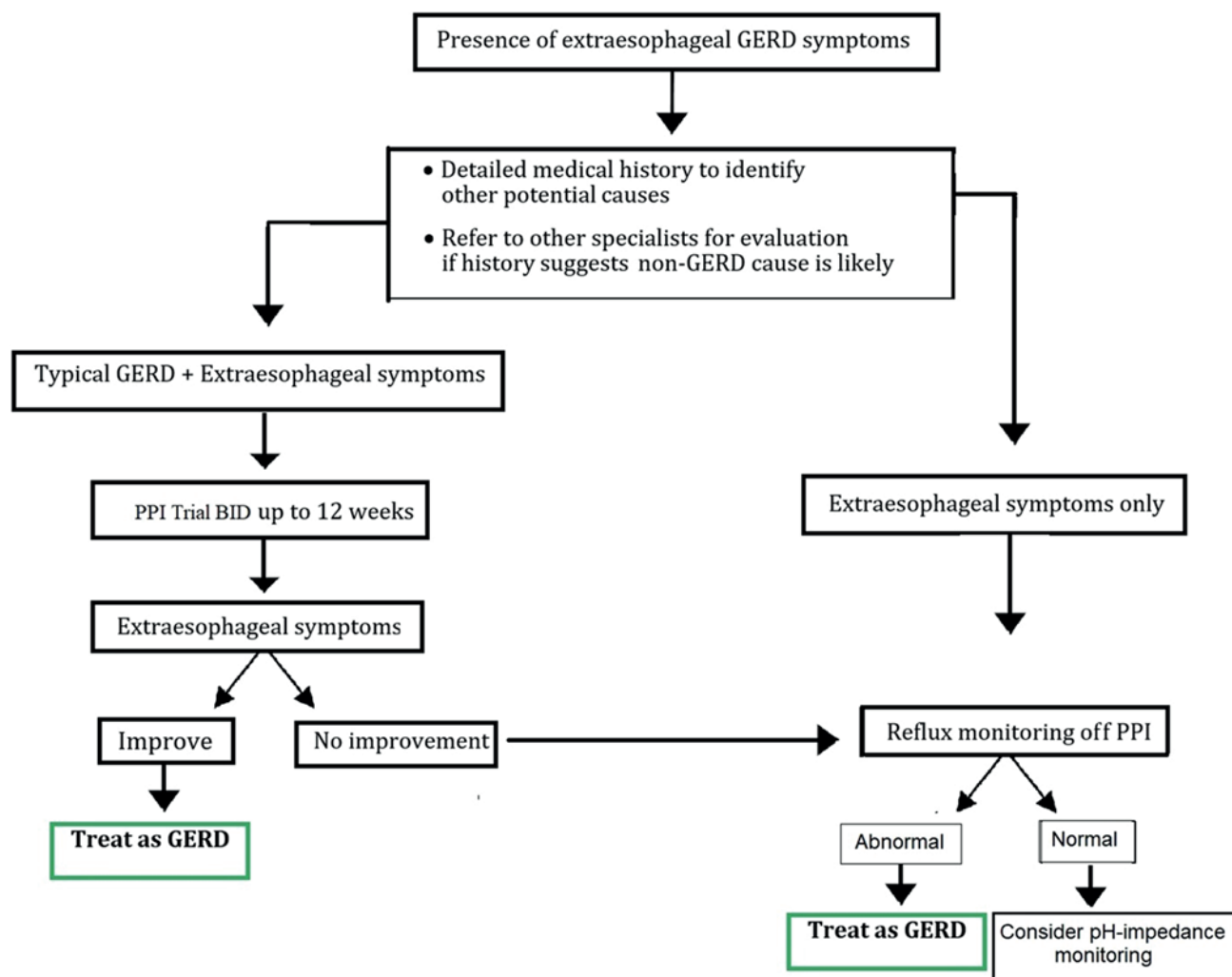
To this date, oropharyngeal pH measurement has been used in only a few studies: simplicity of implementation and good patient tolerance stand out[21]. Three studies were conducted on healthy volunteers in order to determine normal values for the Restech device. Additionally, all subjects underwent an esophagogram, esophageal manometry, and pH monitoring of the upper and lower esophagus using a two-channel pH catheter. The normal values for the various pH thresholds of the three studies are shown in Table 3 [22,23,24].



Picture 1 - Algorithm for diagnosing extraesophageal symptoms of GERD proposed by the American College of Gastroenterology, 2022 [17]



Picture 2[18]



with the results of simultaneous pH-metry of the esophagus [25,26].

Many authors have advocated the use of hypopharyngeal pH monitoring to confirm the role of GERD in patients with ENT signs and symptoms. It has been argued that the available new oropharyngeal pH probe is more sensitive than conventional pH probes to accurately monitor hypopharyngeal reflux pH and can be used as a diagnostic criterion in the issue of antireflux surgery [27,28,29]. A number of authors, on the contrary, in their studies proved that the correlation between oropharyngeal pH-metry and pH with impedance was low, respectively, the measurement of pharyngeal pH in monodiagnostics is not a reliable tool for detecting the event of reflux of acidic stomach contents into the pharynx and larynx [30,31,32].

One study concluded that oropharyngeal pH monitoring without parallel measurements in the esophagus may lead to overestimation of the presence of upper GI reflux, which in turn may lead to overdiagnosis of GERD [33]. A study looking at the efficacy of empirical therapy of

GERD with proton pump inhibitors found that oropharyngeal pH test did not predict the response of laryngeal symptoms to PPI therapy, exposure to oropharyngeal acid was inversely proportional to PPI response [34].

**Results and discussion.**

Thus, at present, the lack of a reliable unified diagnosis of LPR and the unclear etiology of pharyngeal pH changes make it difficult to choose the most reliable method for diagnosing true LPR. Despite recent achievements and innovative developments of new diagnostic tools for GERD and its extraesophageal manifestations, a systematic approach to diagnosis, unfortunately, has not been achieved to date.

**Conclusion.**

The development of an algorithm for the methods of diagnosis and detection of reflux-induced ENT pathology is a priority area of medical science in general and otorhinolaryngology in particular.

Table 3 - The normal values for the various pH by Restech

95-s percentile	Neil N. Chheda co-author. (n=20)	S. Ayazi co-author. (n=55)	George Sun co-author, (n=20)
acid exposure time by phase and body position, in percent			
pH < 4.0 , Upright Sitting Total		0 1.26	0.04 0 0.02
pH < 4.5 , Upright sitting Total		0 1.54	-
pH < 5.0 Upright sitting Total		0.021 5.15	0.38 3.65 2.33
pH < 5.5 Upright sitting Bcero		0.133 23.9	
pH < 6.0 Upright Sitting Total		6.29 55.1	5.84 39.41 21.41
number of events by phases and body position			
pH < 4.0 Upright sitting Total	0.2 0 0.2	0 1.0	1.30 0 1.30
pH < 4.5 Upright sitting Total	7.4 0 7.4	0 1.20	
pH < 5.0 Upright Sitting Total	10.7 0.1 10.7	1.0 0	8.10 0.05 8.10
pH < 5.5 Upright sitting Total	16.5 1.1 16.6	1.20 3.0	
pH < 6.0 Upright Sitting Total		40.2 17.0	30.45 116.10 128.05

REFERENCES

1 Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, Conway BR, Ghori MU. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020 Apr 2;10(1):5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1. PMID: 32242117; PMCID: PMC7118109.

2 Jerome R. Lechien, Paulo S. Perazzo, Fabio P. Ceccon, Claudia A. Eckley, Karen de Carvalho Lopes, Rebecca Maunsell, Melissa A.G. Avelino, Lee M. Akst, Geraldo D. Sant'Anna, Rui Imamura, Management of laryngopharyngeal reflux in Brazil: a national survey, *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, Volume 88, Issue 6, 2022, Pages 850-857, ISSN 1808-8694, <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.11.017>.

3 Jung H. K. Chung Hyun Tae, Kyung Ho Song, Seung Joo Kang, Jong Kyu Park, Eun Jeong Gong, Jeong Eun Shin, Hyun Chul Lim, Sang Kil Lee, Da Hyun Jung, Yoon Jin Choi, Seung In Seo, Joon Sung Kim, Jung Min Lee, Beom Jin Kim, Sun Hyung Kang, Chan Hyuk Park, Suck Chei Choi, Joong Goo Kwon, Kyung Sik Park, Moo In Park, Tae Hee Lee, Seung Young Kim, Young Sin Cho, Han Hong Lee, Kee Wook Jung, Do Hoon Kim, Hee Seok Moon, Hirota Miwa, Chien-Lin Chen, Sutep Gonlacharvit, Uday C Ghoshal, Justin C Y Wu, Kewin T H Siah, Xiaohua Hou, Tadayuki Oshima, Mi-Young Choi, and Kwang Jae Lee, Hye-Kyung Jung. 2020 Seoul consensus on the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease // *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 2021; 27(4): 453-481 <https://doi.org/10.5056/jnm21077>.

4 Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, Vaezi M, Sifrim D, Fox MR, Vela MF, Tutuian R, Tack J, Bredenoord AJ, Pandolfino J, Roman S. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018 Jul;67(7):1351-1362. <https://doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722>.

5 Lechien, J.R. Do Otolaryngologists Over- or Underestimate Laryngopharyngeal Reflux Symptoms and Findings in Clinical Practice? A Comparison Study



- between the True Prevalence and the Otolaryngologist-Estimated Prevalence of Symptoms and Findings. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 5192. <https://doi.org/10.3390/jcm11175192>
- 6 Petros D, Karkos and Jerome R. Lechien, J. Laryngopharyngeal Reflux: The Last Decade, *Clin. Med.* 2022, 11(13), 3592; <https://doi.org/10.3390/jcm11133592>.
- 7 Lechien, J.R., Saussez, S., Schindler, A., Karkos, P.D., Hamdan, A.L., Harmegnies, B., De Marrez, L.G., Finck, C., Journe, F., Paesmans, M. and Vaezi, M.F. (2019), Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope*, 129: 1174-1187. <https://doi.org/10.1002/lary.27591>
- 8 Lechien, J.R., Allen, J.E., Barillari, M.R., Karkos, P.D., Jia, H., Cecon, F.P., Imamura, R., Metwaly, O., Chiesa-Estomba, C.M., Bock, J.M., Carroll, T.L., Saussez, S. and Akst, L.M. (2021), Management of Laryngopharyngeal Reflux Around the World: An International Study. *The Laryngoscope*, 131: E1589-E1597. <https://doi.org/10.1002/lary.29270>.
- 9 Babic B, Müller DT, Gebauer F, Schiffmann LM, Datta RR, Schröder W, Bruns CJ, Leers JM, Fuchs HF. Gastrointestinal function testing model using a new laryngopharyngeal pH probe (Restech) in patients after Ivor-Lewis esophagectomy. *World J Gastrointest Oncol.* 2021 Jun 15;13(6):612-624. doi: 10.4251/wjgo.v13.i6.612.
- 10 G. Nukusbekova, D. Toguzbayeva, R. Hashimli, H. Oguz, S. Taukeleva, Reflux Symptom Index: Translation to the Kazakh Language and Validation, *j.voice*.2022, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2022.07.004>.
- 11 Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice.* 2002 Jun;16(2):274-7. doi: 10.1016/s0892-1997(02)00097-8.
- 12 Shen X, Zhang Z, Wu Y, et al. Association of Laryngopharyngeal Reflux Disease and Refractory Chronic Rhinosinusitis. *Ear, Nose & Throat Journal.* 2022;0(0). doi:10.1177/01455613221112355.
- 13 Abraham, ZS, Kahinga, AA. Utility of reflux finding score and reflux symptom index in diagnosis of laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology.* 2022; 7( 3): 785- 789. doi:10.1002/lio2.799
- 14 Mishra P, Agrawal D, Artham P. Screening Test for LPRD: History Versus Video Laryngoscopy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Dec;72(4):422-427. doi: 10.1007/s12070-020-01828-7.
- 15 Mallikarjunappa AM, Deshpande GA. Comparison of Reflux Symptom Index (RSI) with Reflux Finding Score (RFS) and Its Effectiveness in Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflux Disease (LPRD). *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022 Oct;74(Suppl 2):1809-1813. doi: 10.1007/s12070-020-01814-z.
- 16 Lechien JR, Schindler A, Hamdan AL, Bobin F, Barillari MR, Harmegnies B, Dequanter D, Rodriguez A, Bartaire E, Ayad T, Karkos P, Crevier-Buchman L, Finck C, Saussez S. The development of new clinical instruments in laryngopharyngeal reflux disease: The international project of young otolaryngologists of the International Federation of Oto-rhino-laryngological Societies. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018 Sep;135(5S):S85-S91. doi: 10.1016/j.anorl.2018.05.013.
- 17 Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022 Jan 1;117(1):27-56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538. PMID: 34807007; PMCID: PMC8754510.
- 18 Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, Pandolfino JE, Roman S, Prakash Gyawali C: Expert consensus document: advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:665-676.
- 19 Kandulski A, Moleda L, Müller-Schilling M: Diagnostic Investigations of Gastroesophageal Reflux Disease: Who and When to Refer and for What Test. *Visc Med* 2018;34:97-100. doi: 10.1159/000488184
- 20 Jung HK, Tae CH, Song KH, Kang SJ, Park JK, Gong EJ, Shin JE, Lim HC, Lee SK, Jung DH, Choi YJ, Seo SI, Kim JS, Lee JM, Kim BJ, Kang SH, Park CH, Choi SC, Kwon JG, Park KS, Park MI, Lee TH, Kim SY, Cho YS, Lee HH, Jung KW, Kim DH, Moon HS, Miwa H, Chen CL, Gonlachanvit S, Ghoshal UC, Wu JCY, Siah KTH, Hou X, Oshima T, Choi MY, Lee KJ; Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. 2020 Seoul Consensus on the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021 Oct 30;27(4):453-481. doi: 10.5056/jnm21077.
- 21 Runggaldier, D., Hente, J., Brockmann-Bausser, M. et al. Aktuelle Möglichkeiten und Herausforderungen bei der Diagnostik des laryngopharyngealen Refluxes. *HNO* 69, 861–867 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00106-021-01006-3>
- 22 Sun G, Muddana S, Slaughter JC, Casey S, Hill E, Farrokhi F, Garrett CG, Vaezi MF. A new pH catheter for laryngopharyngeal reflux: Normal values. *Laryngoscope.* 2009 Aug;119(8):1639-43. doi: 10.1002/lary.20282. PMID: 19504553.
- 23 Ayazi, S., Lipham, J.C., Hagen, J.A. et al. A New Technique for Measurement of Pharyngeal pH: Normal Values and Discriminating pH Threshold. *J Gastrointest Surg* 13, 1422–1429 (2009). <https://doi.org/10.1007/s11605-009-0915-6>
- 24 Chheda NN, Seybt MW, Schade RR, Postma GN. Normal Values for Pharyngeal pH Monitoring. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology.* 2009;118(3):166-171. doi:10.1177/000348940911800302
- 25 Golub JS, Johns MM 3rd, Lim JH, DelGaudio JM, Klein AM. Comparison of an oropharyngeal pH probe and a standard dual pH probe for diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009 Jan;118(1):1-5. doi: 10.1177/000348940911800101.
- 26 Babic B, Müller DT, Gebauer F, Schiffmann LM, Datta RR, Schröder W, Bruns CJ, Leers JM, Fuchs HF. Gastrointestinal function testing model using a new laryngopharyngeal pH probe (Restech) in patients after Ivor-Lewis esophagectomy. *World J Gastrointest Oncol.* 2021 Jun 15;13(6):612-624. doi: 10.4251/wjgo.v13.i6.612.
- 27 Passaretti S, Mazzoleni G, Vailati C, Testoni PA. Oropharyngeal acid reflux and motility abnormalities of the proximal esophagus. *World J Gastroenterol.* 2016 Oct 28;22(40):8991-8998. doi: 10.3748/wjg.v22.i40.8991.
- 28 Fuchs HF, Müller DT, Berth F, Maus MK, Fuchs C, Dübbers M, Schröder W, Bruns CJ, Leers JM. Simultaneous laryngopharyngeal pH monitoring (Restech) and conventional esophageal pH monitoring-correlation using a large patient cohort of more than 100 patients with suspected gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 2018 Oct 1;31(10). doi: 10.1093/dote/doy018.
- 29 Vance D, Park J, Alnouri G, Turner RR, Daggumati S, Ferster APO, Ahmad A, Lyons K, Ross J, Russell K, Wu W, Sataloff RT. Diagnosing Laryngopharyngeal Reflux: A Comparison between 24-hour pH-Impedance Testing and Pharyngeal Probe (Restech) Testing, with Introduction of the Sataloff Score. *J Voice.* 2021 Jun 4:S0892-1997(21)00136-3. doi: 10.1016/j.jvoice.2021.04.002.
- 30 Mazzoleni G, Vailati C, Lisma DG, Testoni PA, Passaretti S. Correlation between oropharyngeal pH-monitoring and esophageal pH-impedance monitoring in patients with suspected GERD-related extra-esophageal symptoms. *Neurogastroenterol Motil.* 2014 Nov;26(11):1557-64. doi: 10.1111/nmo.12422.
- 31 Desjardin M, Roman S, des Varannes SB, et al. Pharyngeal pH alone is not reliable for the detection of pharyngeal reflux events: A study with oesophageal and pharyngeal pH-impedance monitoring. *United Eur Gastroenterol J* 2013;1(6):438–44.)
- 32 Yadlapati R, Pandolfino JE, Lidder AK, Shabeeb N, Jaiyeola DM, Adkins C, Agrawal N, Cooper A, Price CP, Ciolino JD, Gawron AJ, Smith SS, Bove M, Tan BK. Oropharyngeal pH Testing Does Not Predict Response to Proton Pump Inhibitor Therapy in Patients with Laryngeal Symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2016 Nov;111(11):1517-1524. doi: 10.1038/ajg.2016.145.
- 33 Chiou E, Rosen R, Jiang H, Nurko S. Diagnosis of supra-esophageal gastric reflux: correlation of oropharyngeal pH with esophageal impedance monitoring for gastro-esophageal reflux. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 Aug;23(8):717-e326. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01726.x.
- 34 Yadlapati R, Pandolfino JE, Lidder AK, Shabeeb N, Jaiyeola DM, Adkins C, Agrawal N, Cooper A, Price CP, Ciolino JD, Gawron AJ, Smith SS, Bove M, Tan BK. Oropharyngeal pH Testing Does Not Predict Response to Proton Pump Inhibitor Therapy in Patients with Laryngeal Symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2016 Nov;111(11):1517-1524. doi: 10.1038/ajg.2016.145.

## Author Information:

**Kalamkas Tulendinovna Sagandykova** - doctoral student of the 1st year of study, the NpJSC "Astana Medical University", ORCID: 0009-0009-7603-688X. Contact phone: +77022157751, e-mail: kalamkassaga@icloud.com.

**Natalia Mikhailovna Papulova**, Associate Professor, Department of ENT diseases, the NpJSC "Astana Medical University", ORCID: 0000-0001-8375-2141. Contact phone number +77012678336, e-mail address: papulova.n@amu.kz

**Talrabek Muratovich Azhenov**, Head of the Department of ENT diseases the NpJSC "Astana Medical University", Professor, ORCID: 0000-0001-9352-4935. Contact phone number +77019999159, e-mail address: azhenov@mail.ru

## Авторлар туралы мәліметтер:

**Сағандықова Қаламқас Тулендиновна**, 1 курс докторанты, "Астана медицина университеті" КеАҚ, ORCID: 0009-0009-7603-688X. Байланыс телефоны +77022157751, электрондық пошта мекенжайы: kalamkassaga@icloud.com.

**Папулова Наталья Михайловна**, "Астана медицина университеті" КеАҚ, ЛОР аурулары кафедрасының доценті, ORCID: 0000-0001-8375-2141. Байланыс телефоны +77012678336, электрондық пошта мекенжайы: papulova.n@amu.kz

**Әженов Талапбек Мұратұлы**, "Астана медицина университеті" КеАҚ, ЛОР аурулары кафедрасының меңгерушісі, профессор, ORCID: 0000-0001-9352-4935. Байланыс телефоны +77019999159, e-mail мекенжайы: azhenov@mail.ru

## Сведения об авторах:

**Сағандықова Қаламқас Тулендиновна**, докторант 1 года обучения, НАО «Медицинский университет Астана», ORCID: 0009-0009-7603-688X. Контактный телефон +77022157751, адрес электронной почты: kalamkassaga@icloud.com.

**Папулова Наталья Михайловна**, доцент кафедры ЛОР болезней НАО «Медицинский университет Астана», ORCID: 0000-0001-8375-2141. Контактный телефон +77012678336, адрес электронной почты: papulova.n@amu.kz

**Аженов Талапбек Мұратович**, заведующий кафедры ЛОР болезней НАО «Медицинский университет Астана», профессор, ORCID: 0000-0001-9352-4935. Контактный телефон +77019999159, адрес электронной почты: azhenov@mail.ru

**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.

Получена: 05/04/2023/ Принята: 16/10/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 618.2:616.12-008.318

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.86.25.023

<sup>1,2</sup>А.С. АБДРАХМАНОВ, <sup>2</sup>Б.А. АЙНАБЕКОВА, <sup>1</sup>Р.К. АЛБАЕВ, <sup>2</sup>Ж.С.АБДРАХМАНОВА, <sup>2</sup>А.К. СМАГУЛОВА

<sup>1</sup>РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан», Астана, Казахстан

<sup>2</sup>НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан

## СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ АРИТМИИ У БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАВИГАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ SJM ENSITE PRECISION БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛЮОРОСКОПИИ

### Резюме

**Актуальность.** У женщин во время беременности могут встречаться различные нарушения ритма сердца. Лечение аритмий во время беременности имеет сложности ввиду возможного отрицательного влияния лекарственных препаратов на плод. Оперативные методы лечения также были ограничены ввиду необходимости применения рентгенологического контроля во время процедуры аблации. С появлением современных навигационных систем появилась возможность проведения интервенционного лечения беременных женщин с тяжелым течением аритмий.

**Цель работы:** предоставить опыт успешного интервенционного лечения аритмии у беременной без применения флюороскопии. Задачами является обоснование применения данного метода лечения у беременной, поэтапное описание операции, анализ эффективности выполнения и исходов.

**Материалы и методы:** была обследована беременная женщина 24 лет на 17 неделе гестации с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта. Аритмический анамнез в течение нескольких лет, амбулаторно получала консервативную терапию б-блокаторами в минимальной дозе без должного клинического эффекта.

**Результаты:** учитывая неэффективность консервативной терапии Командой сердца было решено провести катетерную аблацию беременной женщине без применения флюороскопии. Процедура аблации прошла успешно, осложнений не было. Дальнейшее течение беременности было нормальным. Произошли самопроизвольные роды на 40 неделе гестации, родился здоровый ребенок весом 3050 грамм.

**Выводы:** в статье описан случай успешного выполнения катетерной аблации аритмии без применения флюороскопии у беременной женщины. Данный случай демонстрирует применимость данного метода для лечения нарушений ритма сердца во время гестации с целью минимизации рисков неблагоприятных последствий.

**Ключевые слова:** беременность, аритмия, радиочастотная аблация без флюороскопии

<sup>1,2</sup>А.С. Абдрахманов, <sup>2</sup>Б.А.Айнабекова, <sup>1</sup>Р.К. Албаев, <sup>2</sup>Ж.С.Абдрахманова, <sup>2</sup>А.К. Смагулова

<sup>1</sup> «Қазақстан Республикасы Президентінің Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» РМҚ ШЖҚ, Астана, Қазақстан

<sup>2</sup> «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана, Қазақстан

**ФЛЮОРОСКОПИЯСЫЗ SJM ENSIT PRECISION НАВИГАЦИЯЛЫҚ ЖҮЙЕСІН ҚОЛДАНУМЕН ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕ АРИТМИЯНЫ КАТЕТЕР АРҚЫЛЫ СӘТТІ АБЛАЦИЯЛАУ**

**Өзектілігі:** Жүктілік кезінде әйелдерде әртүрлі аритмиялар болуы мүмкін. Жүктілік кезіндегі аритмияны емдеу дәрілік препараттардың ұрыққа тигізуі мүмкін кері әсерінен күрделі болып келеді. Аблация процедурасы кезінде рентгендік бақылау қажеттілігіне байланысты хирургиялық емдеу мүмкіндігі шектеулі бол-

<sup>1,2</sup> A.Abdrahmanov, <sup>2</sup> B.Ainabekova, <sup>1</sup> R.Albaev, <sup>2</sup> Zh.Abdrahmanova, <sup>2</sup> A.Smagulova

<sup>1</sup> RSE «Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan» on REU, Astana, Kazakhstan

<sup>2</sup> Astana medical university, Astana, Kazakhstan

**A CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL CATHETER ABLATION OF ARRHYTHMIA GUIDED BY SJM ENSITE PRECISION WITHOUT FLUOROSCOPY IN PREGNANT WOMAN**

**Introduction:** Arrhythmias can be reported during pregnancy. The management of arrhythmias in pregnancy have difficulties due to potential fetal adverse effects of antiarrhythmic therapy. Surgical treatment was also limiter due to x-ray exposure during ablation. Modern navigation technologies allows to perform interventional treat-

ды. Заманауи навигациялық жүйелердің пайда болуымен ауыр дәрежелі аритмия дамыған жүкті әйелдерді интервенциялық емдеуді жүзеге асыру мүмкін болды.

**Мақсат:** жүктілік кезіндегі аритмияның флюороскопиясыз интервенциондық емнің сәтті нәтижесін көрсету. Зерттеу міндеттері: жүкті әйелде емдеудің осы әдісін қолдануды негіздеу, операцияның сатылварының сипаттамасы, операцияның тиімділігі мен нәтижелерін талдау болып табылады.

**Әдістер:** 24 жастағы жүктіліктің 17 аптасындағы Вольф-Паркинсон-Уайт синдромымен сырқаттанатын жүкті әйел тексерілді. Науқас аритмиямен бірнеше жыл сырқаттанған. Амбулаторлық ем (b-блокатор ең кіші дозасында) нәтижесіз болды.

**Нәтижелер:** науқастың нәтижесіз консервативтық емін қарастырып Жүрек командасымен жүкті әйелге флюороскопиясыз катетерлік абляцияның қажеттілігі шешілді. Науқаста абляция сәтті және асқынусыз өтті. Операциядан соң жүктіліктің ағымы қалыпты түрде өтті. Жүктіліктің 40 аптасында әйел өзі босанып, 3050 грамм салмақпен дені сау нәресте туылды.

**Қорытынды:** бұл клиникалық жағдайда жүкті әйелдегі аритмияның флюороскопиясыз катетерлік абляцияның сәтті нәтижесі көрсетілді. Бұл жағдай жағымсыз әсерлер қауыпын барынша азайту мақсатында жүктілік кезінде кардиологиялық аритмияларды емдеуде осы әдістің қолданылуын көрсетеді.

**Түйінді сөздер:** жүктілік, аритмия, флюороскопиясыз радиожиліктік абляция

ment of severe arrhythmias during gestation

**Aim:** we reported a clinical case of successful interventional treatment of arrhythmia without fluoroscopy in pregnancy. The objectives are to substantiate the use of this method of treatment in a pregnant woman, a step-by-step description of the operation, and an analysis of the effectiveness of the operation and outcomes.

**Methods:** 24 years old pregnant women in 17 week of gestation with Wolff-Parkinson-White syndrome was observed. Arrhythmia duration was several years. Conservative therapy (b-blockers in minimal dose) was not successful.

**Results:** Heart team considered to perform catheter ablation of arrhythmia without fluoroscopy in pregnant women due to drug-refractory of disease. Ablation was performed successfully without any complication. The further course of pregnancy was normal. Spontaneous vaginal delivery was on the 40 week of gestation with healthy baby. Birth weight was 3050 gramm.

**Conclusion:** in this case we reported successfully performed catheter ablation without fluoroscopy in pregnant women. This case demonstrates the applicability of this method for the treatment of cardiac arrhythmias during gestation in order to minimize the risk of adverse effects.

**Key words:** pregnancy, arrhythmia, radiofrequency ablation without fluoroscopy

В организме беременной женщины происходят физиологические нейрогуморальные, эндокринные, электролитные и гемодинамические изменения, которые могут способствовать появлению нарушений ритма и проводимости сердца [1]. Согласно данным эпидемиологических исследований, частота аритмий у беременных составляет 166 случаев на 100000 населения, причем наиболее распространенными формами являются синусовые аритмии (104/100000 населения), экстрасистолии и пароксизмальные наджелудочковые тахикардии (33/100000 и 24/100000 соответственно) [2]. Нарушения ритма сердца во время гестации приводят к гипоксии и изменению гомеостаза в организме женщины, следствием чего являются функциональная недостаточность плаценты, гипотрофия плода и невынашивание беременности [3]. В то время как назначение антиаритмических препаратов беременной женщине также сопряжено с потенциальными рисками развития нежелательных явлений со стороны плода. Достоверных клинических исследований о безопасности применения антиаритмических препаратов в данной когорте пациентов, по понятным причинам, не было. При неэффективности консервативной терапии в литературе имеется описание серии случаев эффективного интервенционного лечения аритмий во время гестации [4,5].

**Цель данной работы:** предоставить опыт успешного интервенционного лечения аритмии у беременной

без применения флюороскопии. Задачами является обоснование применения данного метода лечения у беременной, поэтапное описание операции, анализ эффективности выполнения и исходов.

### Клинический случай

В отделение интервенционной аритмологии была госпитализирована пациентка К., 24-х лет на 17 неделе беременности с жалобами на приступы учащенного ритмичного сердцебиения с внезапным началом, которые купируются самостоятельно. Аритмический анамнез в течения нескольких лет в виде приступов сердцебиения – в дебюте заболевания данные приступы были редкими и купировались самостоятельно, в связи с этим пациентка не обследовалась и за медицинской помощью не обращалась. Во время данной беременности пациентка отмечает увеличение количества приступов внезапного учащенного сердцебиения, которые стали более продолжительными по длительности и сопровождалась чувством нехватки воздуха, головокружением и выраженной слабостью. При обследовании на амбулаторном этапе на электрокардиограмме (ЭКГ) были обнаружены признаки преэкситации желудочков, пациентке была назначена консервативная терапия (b-блокатор в минимальной дозе). Несмотря на антиаритмическую терапию приступы учащенного сердцебиения, сопровождающиеся выраженной слабостью, сохранились, в связи с чем пациентка

была госпитализирована в отделение для комплексного обследования и определения дальнейшей тактики ведения. Гинекологический анамнез: данная беременность вторая, первая беременность – 6 месяцев назад, закончилась самопроизвольным выкидышем в сроке 9 недель.

При объективном обследовании пациентки общее состояние средней степени тяжести, нормостенического телосложения. Рост – 168 см, вес – 49 кг, индекс массы тела – 17,3 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы телесного цвета, в легких – по всем полям везикулярное дыхание, ЧДД – 18 в мин. Деятельность сердца ритмична, тоны ясные. АД – 100/70 мм.рт.ст на обеих руках. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 75 в мин., пульс – 75 в мин. При лабораторном обследовании: в общем анализе крови выявлено снижение гемоглобина до 98 г/л, в остальных показателях общего анализа крови и мочи, биохимических показателях, уровня электролитов и тиреоидных гормонов отклонений от физиологической нормы не было обнаружено.

При инструментальном обследовании на ЭКГ обнаружены признаки преэкситации желудочков (Рисунок 1). При эхокардиографии структурной патологии не выявлено, полости не расширены. Глобальная сократимость миокарда удовлетворительная, фракция изгнания – 64%. При суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру: основной ритм синусовый. Усредненная ЧСС-70 уд/мин. Минимальная ЧСС-55 уд/мин. Максимальная ЧСС-116 уд/мин. Паузы более 2000 мс не выявлено. За весь период наблюдается преэкситация желудочков.

При проведении ультразвукового исследования плода: тазовое предлежание, врожденных пороков у плода не выявлено. Количество околоплодных вод в пределах нормы, наличие эховзвеси. Маточно – плацентарный кровоток и гемодинамика плода не нарушены. Срок гестации по ультразвуковой фетометрии 16 недель и 5 дней.

После полного клинико-лабораторно-инструментального обследования данная пациентка была вынесена на обсуждение «Команды сердца» для определения дальнейшей тактики ведения. Учитывая неэффективность медикаментозного лечения тахикардии и низкую толерантность к симптомам заболевания, отягощенный акушерский анамнез – невынашивание беременности, высокий риск развития фетоплацентарной недостаточности с развитием гипоксии плода на фоне тахикардии, Командой сердца было принято решение о необходимости проведения внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ) и катетерной аблации аритмии без применения флюороскопии (IIa класс рекомендаций, уровень доказательности – C, ESC, 2018 Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy) [6]. Пациенткой было подписано информированное добровольное согласие на выполнение ЭФИ и радиочастотной аблации.

Описание операции: под местной анестезией Sol. lidocaini 1%-30,0 мл была пропунктирована (дважды) по Сельдингеру правая бедренная вена, через которую в полость сердца были введены два электрода для выполнения ЭФИ: CS, MAP (управляемый карти-

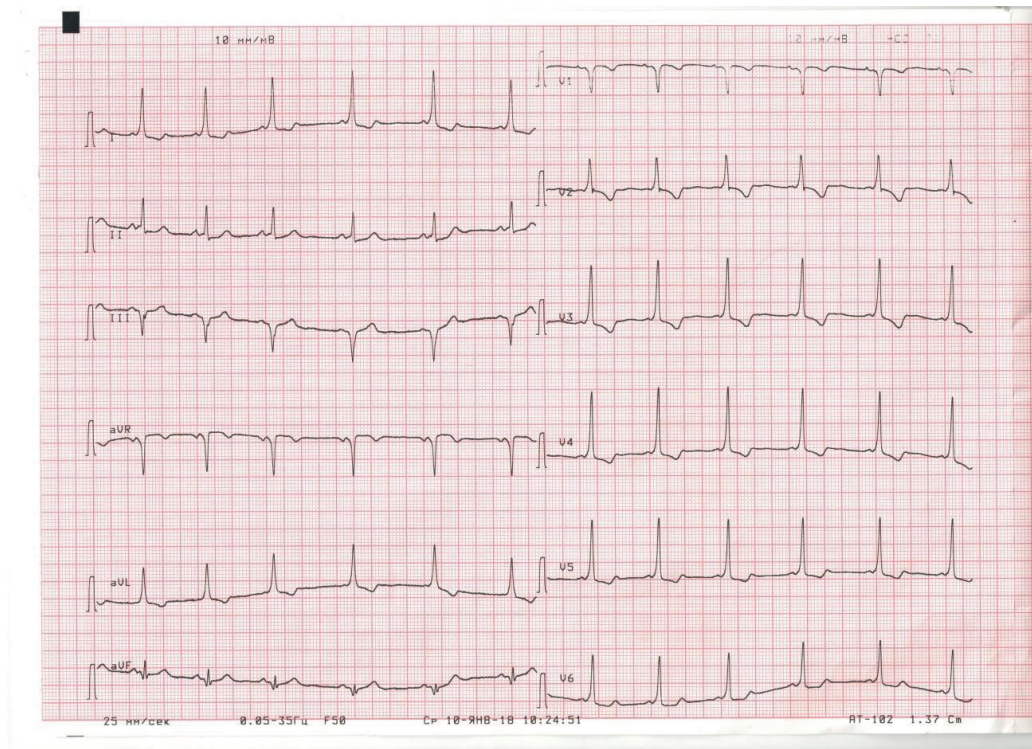


Рисунок 1 – На электрокардиограмме имеются признаки преэкситации желудочков: наличие Δ-волны, интервал P-R 104 мс.

рующий электрод – BW Celsius).

С использованием системы SJM ENSITE PRECISION была построена 3D модель правого предсердия и приоточного отдела правого желудочка. Проведено ЭФИ: при стимуляции правого предсердия антеградное проведение через дополнительное предсердно-желудочковое соединение (ДПЖС). Антеградная точка Венкебаха 210 уд/мин, эффективный рефрактерный период ДПЖС 200 мсек. Ретроградная точка Венкебаха 210 уд/мин. Ретроградный эффективный рефрактерный период ДПЖС 200 мсек.

Проведено картирование атрио-вентрикулярной борозды справа. Наиболее ранняя преэкситация желудочков зарегистрирована в проекции правой боковой области фиброзного кольца трикуспидального клапана (F.Cosio). Выполнено 10 радиочастотных воздействий с параметрами: P= 40 Вт; t = 47-50°C; I= 150 Ohm и длительностью по 40 сек. с удовлетворительным эффектом (Рисунок 2).

Проведено ЭФИ: антеградное проведение по атрио-вентрикулярному узлу. Антеградная точка Венкебаха 180 уд/минуту, эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного соединения 230мсек. Ретроградно – вентрикуло-атриальная диссоциация. Методами сверхчастой и программированной стимуляции нарушение ритма сердца не индуцируется.

Продолжительность операции составила 110 минут, флюороскопия во время выполнения процедур не применялась. Осложнений во время операции и в послеоперационном периоде не было. На контрольной ЭКГ

– синусовый ритм, признаков преэкситации желудочков нет (Рисунок 3).

В дальнейшем самочувствие пациентки было хорошим, беременность протекала без осложнений. На 40 неделе гестации произошли самопроизвольные роды, вес новорожденного составил 3050 грамм, рост 52 см, оценивание по Апгар составило 7-8 баллов, ребенок родился здоровым, врожденной патологии не обнаружено. Рецидивов аритмии в послеоперационном периоде во время гестации и в послеродовом периоде в течение 12 месяцев не было.

### Обсуждение

Наличие экстрагенитальной патологии у беременной женщины увеличивает риски неблагоприятного течения беременности [2,3]. Различные нарушения сердечного ритма могут впервые возникать у женщин во время гестации. Аритмии, имеющиеся у женщины до беременности, могут прогрессировать и вызывать гемодинамические нарушения [1,3]. Тактика ведения и лечения аритмий в перипартальном периоде имеет определенные сложности ввиду возможного отрицательного влияния медикаментозных препаратов на плод, а также увеличением риска материнской смертности и невынашивания беременности при тяжелом течении нарушения ритма сердца. Согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов 2018 года катетерная абляция показана при неэффективности консервативной терапии аритмии во время беременности [6]. Рекомендуется выполнять данную процедуру без применения флюороскопии в целях исключе-

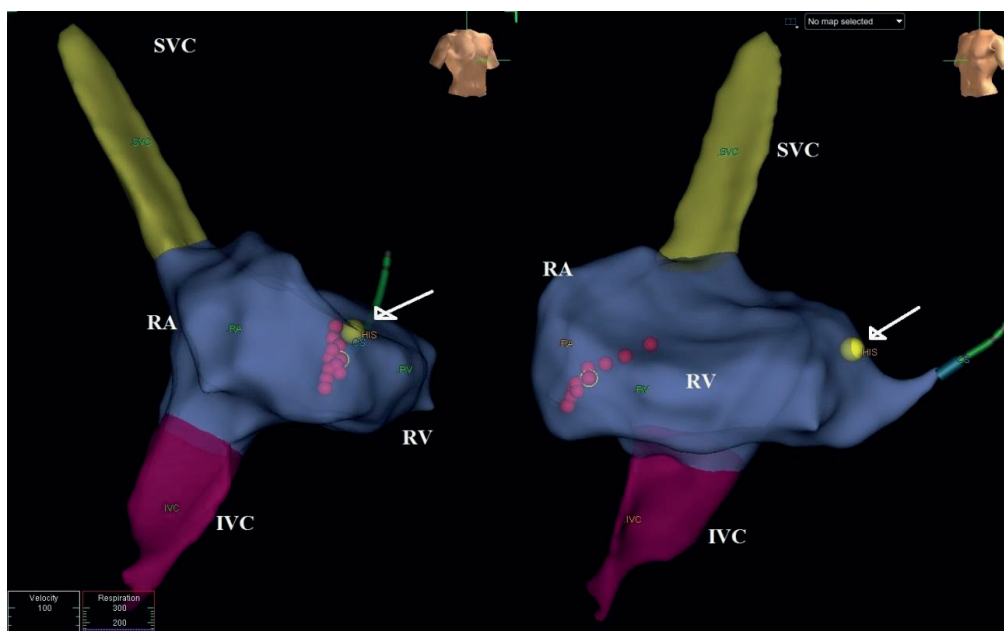


Рисунок 2 – 3D электро-анатомическая карта сердца, построенная с помощью системы SJM ENSITE PRECISION в правой косои (30°) и левой косои (30°) проекциях. Верхняя полая вена (SVC) обозначена желтым цветом, нижняя полая вена (IVC) - розовым, правое предсердие (RA) и правый желудочек (RV) выделены синим цветом. На карте аннотирована компактная часть атрио-вентрикулярного узла - пучок Гиса, обозначен точкой желтого цвета и выделен стрелкой. Красные точки обозначают места радиочастотной абляции дополнительных предсердно-желудочковых соединений правой боковой локализации.

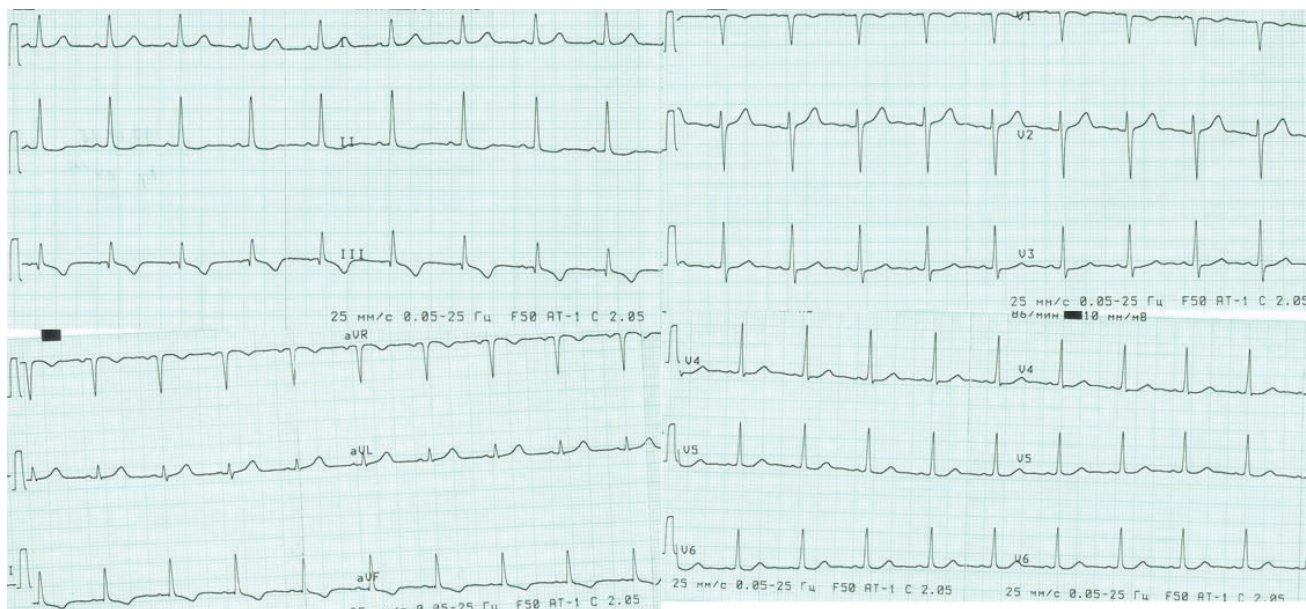


Рисунок 3 – контрольная электрокардиограмма после выполнения операции. Регистрируется синусовый ритм с ЧСС 85 в минуту

ния неблагоприятного влияния ионизирующего облучения на плод [4,5].

В представленном нами клиническом случае на фоне беременности произошло учащение приступов тахикардии, что возможно связано с физиологическими изменениями в организме беременной женщины. Неэффективность антиаритмической терапии определило выбор интервенционного лечения, так как с увеличением сроков гестации изменения в сердечно-сосудистой системематери будут только увеличиваться. Учитывая невынашивание первой беременности в анамнезе пациентки, коллегиальное решение врачей было направлено на максимальную безопасность протекания данной гестации. Применение современных систем картирования сердца дает возможность ин-

тервенционным аритмологам высокоспециализированных центров проводить абляцию без применения флюороскопии, что особенно актуально для таких особых категорий пациентов, как беременные женщины. Выводы: в данном клиническом случае продемонстрировано эффективное интервенционное лечение аритмии у женщины во время беременности. Проведение радиочастотной абляции без использования флюороскопического контроля позволило минимизировать риски неблагоприятного влияния ионизирующего облучения как на организм матери, так и на плод.

Таким образом, данный случай представляет описание применимости данного метода для лечения нарушений ритма сердца во время гестации с целью минимизации рисков неблагоприятных последствий.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 S. Senarath, P. Nanayakkara, A. L Beale et al. Diagnosis and management of arrhythmias in pregnancy. EP Europace. 2022; 24(7):1041–1051, <https://doi.org/10.1093/europace/euab297>
- 2 Li J.M. et al. Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric servise. Clin Card. 2008;31(11):538-541 <https://doi.org/10.1002/clc.20326>.
- 3 Vaidya V, et al., Burden of arrhythmia in pregnancy. Circulation. 2017;135: 619-621 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026681>
- 4 Chen et al. Zero-fluoroscopy catheter ablation of severe drug-resistant arrhythmia guided by EnsiteNav X system during pregnancy. Medicine. 2016; 95:32(e4487) <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004487>.
- 5 Kaspar G, Sanam K, Gundlapalli S, Shah D Successful fluorless radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia during pregnancy. Clin Case Rep. 2018; 6:1334–1337 <https://doi.org/10.1002/ccr3.1623>
- 6 Regitz-Zagrosek V. et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European heart journal. 2018;39(34):3165-3241 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>.

#### REFERENCES

- 1 S. Senarath, P. Nanayakkara, A. L Beale et al. Diagnosis and management of arrhythmias in pregnancy. EP Europace. 2022; 24(7):1041–1051, <https://doi.org/10.1093/europace/euab297>
- 2 Li J.M. et al. Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric servise. Clin Card. 2008;31(11):538-541 <https://doi.org/10.1002/clc.20326>.
- 3 Vaidya V, et al., Burden of arrhythmia in pregnancy. Circulation. 2017;135: 619-621 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026681>
- 4 Chen et al. Zero-fluoroscopy catheter ablation of severe drug-resistant arrhythmia guided by EnsiteNav X system during pregnancy. Medicine. 2016; 95:32(e4487) <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004487>.
- 5 Kaspar G, Sanam K, Gundlapalli S, Shah D Successful fluorless radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia during pregnancy. Clin Case Rep. 2018; 6:1334–1337 <https://doi.org/10.1002/ccr3.1623>
- 6 Regitz-Zagrosek V. et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European heart journal. 2018;39(34):3165-3241 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>.

## Сведения об авторах

**Абдрахманов Аян Сулейменович** – д.м.н., профессор, руководитель центра аритмологии «Больницы Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан», Астана, Казахстан e-mail: ayan-3@mail.ru, Астана, Казахстан <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>

**Айнабекова Баян Алькеновна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан e-mail: ajnabekva@rambler.ru, Астана, Казахстан <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

**Албаев Рустам Куанышбекович** – к.м.н., директор «Больницы Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан», Астана, Казахстан e-mail: albaev78@bk.ru, Астана, Казахстан

**Абдрахманова Жанар Сағатбековна** - д.м.н., ассоциированный профессор, заведующая кафедрой радиологии и ядерной медицины НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан e-mail: zhanna-ayan74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1890-0862>

**Смагулова Алия Курманбековна** - PhD, доцент кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии НАО «Медицинский университет Астана», e-mail: adaadam@mail.ru, Астана, Казахстан + 7 707 863 61 05 <https://orcid.org/0000-0002-5116-342X>

## Авторлар туралы мәліметтер:

**Әбдірахманов Аян Сүлейменұлы** - м. ф. д., профессор, "Қазақстан Республикасы Президентінің Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы" аритмология орталығының басшысы, Астана, Қазақстан e-mail: ayan-3@mail.ru, Астана, Қазақстан <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>

**Айнабекова Баян Әлкенқызы** - м. ф. д., профессор, "Астана медицина университеті" КЕАҚ Гастроэнтерология, Эндокринология және пульмонология курстары бар ішкі аурулар кафедрасының меңгерушісі, Астана, Қазақстан e-mail: ajnabekva@rambler.ru, Астана, Қазақстан <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

**Әлбаев Рустам Куанышбекұлы** - м. ф. К., "Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасының Медициналық орталығы ауруханасының" директоры, Астана, Қазақстан e-mail: albaev78@bk.ru, Астана, Қазақстан

**Әбдірахманова Жанар Сағатбекқызы** - м. ф. д., қауымдастырылған профессор, "Астана медицина университеті" КЕАҚ радиология және ядролық медицина кафедрасының меңгерушісі, Астана, Қазақстан e-mail: zhanna-ayan74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1890-0862>

**Смағұлова Әлия Құрманбекқызы** - PhD, "Астана медицина университеті" КЕАҚ Гастроэнтерология, Эндокринология және пульмонология курстары бар ішкі аурулар кафедрасының доценті, e-mail: adaadam@mail.ru, Астана, Қазақстан + 7 707 863 61 05 <https://orcid.org/0000-0002-5116-342X>

## Author Information:

**Abdrakhmanov Ayan Suleimenovich** - Doctor of medical sciences, professor, head of arrhythmology centre "Hospital of the Medical Centre of the Presidential Administration of the Republic of Kazakhstan", Astana, Kazakhstan e-mail: ayan-3@mail.ru, Astana, Kazakhstan <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>.

**Ainabekova Bayan Alkenovna** - Doctor of medical sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine with courses of gastroenterology, endocrinology and pulmonology NAO "Astana Medical University", Astana, Kazakhstan e-mail: ajnabekva@rambler.ru, Astana, Kazakhstan <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>.

**Albayev Rustam Kuanyshbekovich** - Candidate of Medical Sciences, Director, "Hospital of the Medical Centre of the Presidential Administration of the Republic of Kazakhstan", Astana, Kazakhstan e-mail: albaev78@bk.ru, Astana, Kazakhstan.

**Abdrakhmanova Zhanar Sagatbekovna** - MD, Associate Professor, Head of the Department of Radiology and Nuclear Medicine, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan e-mail: zhanna-ayan74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1890-0862>.

**Smagulova Aliya Kurmanbekovna** - PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine with courses of gastroenterology, endocrinology and pulmonology NAO "Astana Medical University", e-mail: adaadam@mail.ru, Astana, Kazakhstan + 7 707 863 61 05 <https://orcid.org/0000-0002-5116-342X>

**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.



Получена: 17/04/2023/ Принята: 10/10/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023  
УДК 616.89-008.44

DOI [10.53511/PHARMKAZ.2023.39.35.024](https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2023.39.35.024)

К. З. САДУАКАСОВА<sup>1</sup>, Г.С. СВЯТОВА<sup>2</sup>, Г. Т., КАСЕНОВА<sup>1</sup>, А.М. КОНДЫБАЕВА<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>НАО «КазНУ им. аль Фараби», Высшая школа медицины, Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии МЗ РК, Алматы, Казахстан

## АУТИЗМ И АУТИСТИКОПОДОБНЫЕ РАССТРОЙСТВА - НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АУТИЗМА

### Резюме:

Аутизм в своем проявлении – это достаточно обширный клинико-психопатологический комплекс, включающий в себя своеобразные расстройства психических функций, которые можно наблюдать уже с периода моторного этапа онтогенеза психических функций ребенка. Являясь мультифакторным заболеванием, аутизм также разнообразен в своих клинических вариантах - от возможности жить самостоятельно и решать бытовые проблемы, до полной дезадаптации во всех сферах жизнедеятельности. Для верификации аутизма требуется дифференциальная диагностика с многими психическими расстройствами и выделение коморбидных или симптоматических форм аутистического синдрома, в том числе с нарушениями развития речи в детском возрасте.

**Ключевые слова:** аутизм, дифференциальная диагностика, симптоматический аутизм, «аутистические маски», общее недоразвитие речи, наследственные болезни обмена.

К. З. Садуакасова<sup>1</sup>, Г.С. Святова<sup>2</sup>, Г. Т. Касенова<sup>1</sup>,  
А.М. Кондыбаева<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>КЕАҚ «Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ», Жоғары медицина мектебі, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup>Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы, Алматы қ., Қазақстан

### АУТИЗМ ЖӘНЕ АУТИЗМГЕ ҰҚСАС БҰЗЫЛУЛАР – АУТИЗМДІ ДИФФЕРЕНЦИАЛДЫ ДИАГНОЗЫНЫҢ КЕЙБІР АСПЕКТІЛЕРІ

#### Түйін:

Аутизм өзінің көрінісі бойынша баланың психикалық функцияларының онтогенезінің моторлық сатысы кезеңінен бастап байқалуы мүмкін психикалық функциялардың ерекше бұзылыстарын қамтитын жеткілікті кең клиникалық және психопатологиялық кешен болып табылады. Аутизм көп факторлы ауру бола отырып, оның клиникалық нұсқалары бойынша да алуан түрлі – өз бетінше өмір сүру және күнделікті мәселелерді шешу қабілетінен бастап, өмірдің барлық салаларында толық бейімделуге дейін. Аутизмді тексеру көптеген психикалық бұзылулармен дифференциалды диагностиканы және аутизм синдромының ілеспе немесе симптоматикалық нысандарын, соның ішінде балалық шақтағы сөйлеу дамуының бұзылыстарын анықтауды талап етеді.

**Түйінді сөздер:** аутизм, дифференциалды диагностика, симптоматикалық аутизм, «аутистикалық маскалар», сөйлеудің жалпы дамуы, тұқым қуалайтын метаболикалық аурулар.

K.Z. Saduakassova<sup>1</sup>, G.S. Svyatova<sup>2</sup>,  
G.T. Kassenova<sup>1</sup>, A.M. Kondybaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> al-Farabi Kazakh National medical university, Higher School of Medicine, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

### AUTISM AND AUTISM-LIKE DISORDERS - SOME ASPECTS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF AUTISM

**Resume:** Autism in its manifestation is a fairly extensive clinical and psychopathological complex, which includes peculiar disorders of mental functions that can be observed already from the period of the motor stage of the ontogenesis of the child's mental functions. Being a multifactorial disease, autism is also diverse in its clinical variants - from the ability to live independently and solve everyday problems, to complete maladjustment in all spheres of life. Verification of autism requires differential diagnosis with many mental disorders and identification of comorbid or symptomatic forms of autism syndrome, including speech development disorders in childhood.

**Key words:** autism, differential diagnosis, symptomatic autism, "autistic masks", general underdevelopment of speech, hereditary metabolic diseases.

**Введение:** В поисках возможных причин аутизма среди множества гипотез были такие, которые показывали, что наследуется не сам аутизм (как психическое расстройство), а некая предрасположенность к нему, которая при воздействии определенных (недостаточно изученных на данный момент) факторов приводит к т.н. «когнитивному дисбалансу» и развитию аутизма в классическом его понимании. Обращают на себя внимание ряд исследований, ствола мозга, височных долей и префронтальных зон лобных долей, нейрофизиологические и нейрорадиологические исследования, посвященные поиску этиопатогенетических механизмов аутизма [1].

В целом, при идиопатических формах аутизма вполне возможно развитие заболевания под действием не только генетических факторов, но и взаимодействием генетических факторов и пре-пери-постнатальным поражением головного мозга.

Помимо двух специфических признаков аутизма - отсутствие аффективного контакта и повторяющееся, ритуальное поведение (DSM-5), аутизм, как психическое расстройство, имеет широкий диапазон клинико-психопатологических симптомов в сочетании с различными признаками мозговой дисфункции: судорожные приступы, двигательные признаки (стереотипии); аномальные реакции на различные сенсорные раздражители (вестибулярные, аудиологические, кинестетические, проприоцептивные и др.) – т.н. «стимминги», как реакция на сенсорную перегрузку; расстройства аффекта, внимания и др.

Сказанное выше подтверждается обзором работ, в которых изучались сопутствующие аутизму заболевания, где частота сопутствующей патологии пациентов с типичным аутизмом оценивается примерно, как 1:4 [2, 3]. В исследовании Steffenburg (1990) и др. исследователей, проведенном на группе детей с тяжелым аутизмом (отобранной в общей популяции), примерно у трети имелась сопутствующая патология, менее 10% имели «чисто» наследственную форму, у большинства остальных были выраженные признаки дисфункции головного мозга, выявленные при всестороннем нейробиологическом обследовании. Этиология сопутствующего расстройства осталась неустановленной более чем в половине случаев [4, 5]. Исследование Posserud B. et al. в общей популяции Бергена Норвегия (2006) показало, что более чем у 3% всех детей в возрасте 7–9 лет имелось несколько аутистических проявлений. У некоторых детей явные признаки аутизма не проявлялись до достижения возраста трех лет. Эти случаи могут быть классифицированы как «аутистическое расстройство», но не ясно, является ли это расстройство тем же состоянием, что и ранний аутизм. Иногда может диагностироваться детское дезинтегративное расстройство (деменция Хеллера). Заметно осложнилась проблема для людей с аутизмом, когда в DSM-5 (2013) появился диагноз - «Расстройство аутистического спектра» (далее -РАС), в который вклю-

чили все расстройства, сопровождающиеся аутистическим синдромом и, собственно, сам аутизм. В итоге - лица с аутизмом и синдромом Аспергера оказались в одной очереди с пациентами с аутистическим синдромом на такую важную терапию для абилитации аутизма, как АВА (Applied behavior analysis/Прикладной анализ поведения), которая не является первой линией терапии при аутистикоподобных проявлениях. Вышесказанное перекликается с общепризнанным мнением исследователей аутизма о том, что с возрастом ставится меньше диагноза Аутизм и определенная часть детей, которым в раннем возрасте ставили этот диагноз, уходят из этой группы. Об этом и писала Лорна Винг - «были дети, которые отлично вписались в критерии аутизма, выделенные Лео Каннером в 1943 году. Но было очень много детей в середине спектра, которые не могли быть отнесены ни к одной из категорий. Очень немногим был диагностирован синдром Аспергера, поскольку у большинства уровень интеллекта не достигал 60 баллов» [6, 7]

По мере развития науки, становятся известными этиологические факторы заболеваний, в структуре которых присутствуют клинические признаки расстройств аутистического спектра – т.е. аутистический (аутистикоподобный) синдром. К примеру, уже удален из списка РАС в DSM-5 – синдром Ретта (выявлена мутация гена MECP2 на X-хромосоме у ребенка (Xq28). При проведении хромосомно микроматричного анализа (ХМА) у пациентов с симптомами аутизма был диагностирован синдром Ангельмана (обусловлен потерей участка 15q11.2–q13 хромосомы 15, полученной от матери, что ведет к нарушению экспрессии гена UBE3A). Это касается и синдрома Мартин-Бэлл (в современной литературе - синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X; синдром FX) – это сцепленное с полом наследственное заболевание, характеризующееся умственной отсталостью, определенными фенотипическими особенностями и аутистикоподобными особенностями поведения. Каждое из этих заболеваний может иметь в своей структуре аутистический синдром – но это уже не аутизм в его классическом понимании. Как уже указывалось выше, общепризнанно, что к аутизму могут приводить различные биологические причины. Известны случаи, когда последствием герпетического энцефалита стало тяжелое аутистическое нарушение поведения у вполне здоровых ранее подростков [8, 9, 10, 11]. Таким образом, видимо, постепенно расширяется перечень заболеваний, в структуре которых присутствует аутистический синдром, который в одних случаях является нозоспецифичным, в других, возможно, как коморбидных расстройств. Но, во всех случаях важен «общий конечный результат или исход» - т.е. все эти факторы (наследственность, родовые и иного происхождения травмы, акушерский анамнез матери, интоксикации, токсикоинфекции, генетические заболевания и др.) могут воздействовать на один и тот же

мозговой механизм, что приводит к развитию клинических расстройств аутизма или расстройствам из спектра аутизма (аутистикоподобные синдромы) [4, 12, 13]. К вопросу о том, кто верифицирует диагноз – «Аутизм», кто, обладая профессиональными знаниями, сможет своевременно выявить и ранжировать принадлежность имеющихся клинико-психопатологических симптомов к той иной психической патологии – прежде всего детский психиатр. Невозможно провести тщательное обследование ребенка и иметь мнение о диагнозе, не имея подготовки и знаний в области онтогенеза (онтогенез развития ощущений, восприятия, мышления, памяти, внимания и др., речи, игровой деятельности и рисования, пищевого поведения, особенностей поведенческих расстройств детского возраста и др.) и дизонтогенеза психических функций при психических заболеваниях детского возраста, без знания возрастных кризисов и периодизации развития ребенка и многого другого, что является теоретической и клинической базой для подготовки специалиста детского психиатра. Здесь мы подошли к реалиям нашего времени, когда аутизмом занимаются специалисты разных направлений, и каждый видит проблему с позиции своей профессиональной подготовки (детские психиатры, нейрофизиологи, нейропсихологи, медицинские генетики, неврологи, иммунологи, специалисты визуальной диагностики и др.) и возникает вопрос классификации и квалификации – что относится к собственно аутизму и что является синдромальной формой (аутистикоподобный синдром), так как каждое из выше перечисленных расстройств требует своего особенного подхода к терапии (этиопатогенетическая терапия) отличающегося от подходов к коррекции/абилитации при аутизме.

Для специалиста с соответствующей профессиональной подготовкой верификация диагноза Аутизм не может представлять какой-то сложной проблемы. Дифференциальная диагностика при аутизме проводится с такими нарушениями как «Умственная отсталость», «Общее недоразвитие речи» (ОНР), мутизмом (как симптомом кататонического синдрома в детском возрасте); селективным мутизмом; алалией (патологическое состояние, характеризующееся недоразвитием или полным отсутствием речи); расстройством экспрессивной и импрессивной стороны речи при синдроме Ландау-Клеффнера (к моменту появления судорожных приступов в дневное время, у ребенка уже теряются навыки пользования речью); дислексией (трудности понимания прочитанного, что приводит к ограничению словарного запаса и имеющегося объема знаний, может формировать психогенные реакции у детей в виде реакции отказа от общения, социальной изоляции); глухота/тугоухость (при несвоевременном выявлении нарушения слуха у детей); олигофазия (при умственной отсталости); т.н. «параутистический» психогенный аутизм Нильсена (нарушение общения и недостаточность коммуникативных функций,

задержка развития речи и моторных навыков); нарушения формирования праксиса (диспраксия); тикозные расстройства. Наиболее распространенные сейчас расстройства – задержки психического и речевого развития, связанные с множеством вредных факторов, куда входят в т.ч. соматический, неврологический и психический статус матери и ее акушерский анамнез (установлены факторы риска поражения мозга, такие как гемолитическая анемия вследствие несовместимости групп крови, тяжелая и длительная асфиксия, талидомидная эмбриопатия, герпесный энцефалит, фетальный алкогольный синдром, спонтанные выкидыши, замершие беременности, переносенность и т.д.), в некоторых случаях связанные с развитием аутизма.

В последние десятилетия исследователи аутизма довольно часто описывают особенности неврологических симптомов при синдроме Аспергера, в частности семантико-прагматические нарушения речи, повышенную частоту встречаемости гиперэксплексии, моторных и голосовых тиков.

Таким образом, никто из исследователей не отрицает в данное время, что континуум аутистических расстройств может быть конечным результатом нескольких различных состояний (повреждений) включая генетические, неврологические и метаболические расстройства. Выяснить, есть ли у всех высказанных гипотез об этиологических факторах аутизма, что то общее, поражают ли они одни и те структуры головного мозга – дело будущего.

Многочисленные исследования последних лет показали, что ¼ детей с аутизмом проявляют умственную отсталость. При этом уровень вербального и невербального интеллекта при аутизме может быть довольно различен [14].

Уровень интеллекта при аутизме может варьировать от глубокой умственной отсталости до одаренности (в одной -реже в нескольких сферах). Когнитивные навыки также неравномерные, лучше развиты невербальные навыки, нежели вербальные. Нарушения развития речи очень многообразны и являются объектом для тщательной дифференциальной диагностики, поэтому ребенок, не овладевший навыками (в соответствии с возрастным онтогенезом развития речи) попав в поле зрения любого специалиста (не детского психиатра) имеет большую вероятность попасть в число детей с аутизмом. В дошкольном возрасте практически все дети с аутизмом и из спектра аутистических расстройств имеют проблемы с развитием речи. Вербальное выражение может варьироваться от полного отсутствия речи до речевых стереотипий с эхолалиями; использованием сложных оборотов речи, но при этом понимание и использование языка, как коммуникативного органа неизменно нарушены. Все случаи, где мы наблюдаем признаки аутистического расстройства с т.н. «деградацией», согласно классификации МКБ-10 были включены в рубри-

ку – «Атипичный аутизм с умственной отсталостью». Причины развития деградации (как и самой причины аутизма) неизвестны (хотя иногда предполагают наличие неврологических/нейрометаболических расстройств) и обычно возможность своевременного лечения и дифференциальной диагностики зависит от уровня развития неонатологии, медицинской генетики, иммунологии, детской неврологии, детской психиатрии в каждой, отдельно взятой стране

Сложности в верификации аутизма возникают по причине раннего развития слабоумия (термин ряда исследователей – «деградация», больше известный, как «откат» или «обратное развитие»). Поссеруд Б., показал, что «относительно небольшая группа детей (приблизительно 10-20%) с классическими симптомами аутизма деградирует в возрасте 16-24 месяцев», при изначальном психическом и речевом развитии соответственно декретированным срокам с не очерченным аутистическим синдромом. Эта группа детей требует тщательного исследования, так как попадая в группу «Атипичный аутизм с умственной отсталостью» на деле они оказываются между детским интегративным расстройством и аутизмом Каннера [15]. Есть данные, что «около 10–20% детей с аутизмом к юношескому периоду имеют деменцию и примерно 60% остаются полностью зависимыми в повседневной жизни. Как оказалось, некоторые из них никогда не возвращаются к уровню до препубертатного периода. Еще у 30% в пубертатном периоде происходит ухудшение клинической картины». Надо не забывать о том, что есть еще пубертатный криз и он развивается по своим законам на фоне аутизма. Исследований по этому аспекту очень мало, известно, что симптомы, усиливающиеся в период пубертатных изменений часто те же, что и наблюдавшиеся у ребенка в дошкольном возрасте, т. е. гиперактивность, агрессивное поведение, аутоагрессивное поведение, нарушения сна, бессвязная речь, недержание мочи и кала. Ожидаемо, что эффект от назначения антипсихотической терапии в этой ситуации будет минимальным [16, 17, 18, 19].

Возможно, эта дегенерация связана с периодически возникающей эпилептической активностью на ЭЭГ (или клинически проявляющимися судорожными припадками с тенденцией к спонтанному исчезновению), но во многих случаях такая связь не выявляется, и эта клиническая особенность требует дальнейшего исследования.

Иногда эпилепсия является первым симптомом, за которым развивается деградация, хотя в некоторых случаях вслед за ухудшением симптоматики в сочетании с эпилепсией деградация не развивается. «Частота встречаемости эпилепсии при расстройствах аутистического спектра превышает средне популяционную. При этом вероятность развития эпилепсии выше у пациентов с аутизмом, имеющих умственную отсталость» [20]. Что касается эпилептических присту-

пов при аутизме – этот феномен требует своего дальнейшего исследования, так как нам известны случаи спонтанно возникающих и также спонтанно исчезающих судорожных приступов при аутизме и расстройствах спектра аутизма в большинстве в младшем возрасте (возможно это связано с созреванием структур головного мозга и их «чувствительностью» к различным вредным внешним воздействиям). Есть исследования, в которых показано, что возникновение судорожных приступов у лиц с нарушениями нервной системы значительно выше, чем у типично развивающегося населения. Например, если эпилепсия встречается у 1–2% населения в целом, то у 20–40% пациентов с аутизмом наблюдаются судорожные приступы, чаще со спонтанным прекращением), аномальная ЭЭГ встречается примерно у 2–4% общей популяции, а при аутизме – у 50–80% пациентов [21, 22]. Отдельного внимания заслуживают наследственные болезни обмена (далее НБО) – на данный момент известно более 1000 видов, они также могут иметь т.н. «аутистические маски». Есть исследования казахстанских ученых – среди детей из фондов и общественных объединений, занимающихся проблемой аутизма, были выявлены дети с НБО. Можно привести лишь отдельные примеры – 7 лет, девочка – Множественный дефицит ацилКоА-дегидрогеназы (глутаровая ацидурия 2-го типа). Брат 5 лет и сестра 3 года – выявлено снижение активности фермента Галактоцереброзидазы (GALC)[23]. Общее в клинической психопатологии детей – затрудненная коммуникация, минимально выраженные невербальные знаки коммуникации или их полное отсутствие, недоразвитие речи, ряд стереотипных действий, повышенная двигательная активность и др., что позволили отнести эти симптомы к спектру аутизма [24].

Достаточно большое количество исследований позволяют понять весь спектр проблем людей с аутизмом и расстройствами из спектра аутизма. Как известно, поведенческие, речевые и психоэмоциональные навыки требуют наличия слаженной нейронной связи между определенными участками мозга. Отсутствующая нейронная связь или связь со сниженной активностью (т.н. «сенсорная дезинтеграция» и ее результат – «сенсорная перегрузка») как раз и объясняет наличие нарушений развития у людей с аутизмом. При этом некоторая категория лиц с аутизмом могут достигнуть невероятных высот в определенной сфере – это объясняется повышенной нейронной активностью в отдельных мозговых участках (насколько уместным здесь будет упоминание о синдроме Саванта при аутизме?) [25, 26].

Особого внимания требует дифференциальная диагностика нарушения коммуникативной стороны речи при аутизме и общем недоразвитии речи (далее ОНР), когда ребенок «который не говорит» сразу причисляется к спектру аутизма.

Основными структурными компонентами речи явля-

ются звуковой состав (фонетика), словари (лексикология) и грамматический строй (грамматика), которые входят в единую систему языка. Различают устную и письменную форму речи. В каждом речевом акте можно выделить импрессивную (восприятие речи) и экспрессивную (воспроизведение речи) стороны.

Под термином общее недоразвитие речи (далее – ОНР, имеет три уровня по степени тяжести), понимается такая патология речи у детей с нормальным слухом и первично сохранным интеллектом, которая характеризуется нарушением формирования всех компонентов речевой системы, но при этом нарушении ребенок использует для общения мимику и жесты, изначально речь не развивается в соответствии с декретированными сроками. Т. е. - есть потребность в коммуникации, и он приспосабливается к среде соответственно своим возможностям.

При аутизме - на самых ранних этапах развития речь развивается соответственно норме, и ребенок по темпу ее развития иногда даже обгоняет здоровых сверстников. Затем, обычно в возрасте до 30 месяцев, речь утрачивается – теряется ее коммуникативная функция. При раннем детском аутизме часто отмечается отсутствие лепета (предречевые вокализации) и слабое развитие/отсутствие функции подражания. За исключением детей из группы т.н. «высокофункционального» аутизма, редко наблюдается полноценная речь, у них наблюдаются стойкие аграмматизмы, они почти никогда не используют личное местоимение «Я» и утвердительное «Да».

Отдельно скажем про Глютеновую энтеропатию (Целиакия) – сейчас происходит та же ситуация, что возникла по поводу отказа от вакцинаций. До настоящего времени ученые продолжают поиски возможной связи проблем желудочно-кишечного тракта, как возможного фактора, обуславливающего дисфункцию мозга, называемую аутизмом. Один из аргументов «за» — это проблемы с питанием у детей с аутизмом, часть из которых не получала прививки и попытки определить связь между потреблением глютена и казеина и детским аутизмом. Известны исследования, которые показали, что в моче детей с аутизмом обнаруживается высокий процент пептидов (это продукт расщепления протеина) с опийной активностью. Оказалось, что это компоненты расщепления глютена и казеина - глютен (протеин пшеницы, овса, ржи и ячменя) и казеин (молочный протеин). Родители детей, без всяких исследований и соответствующих лабораторных исследований и посещения гастроэнтеролога, переводят детей на безглютеновую диету, не задумываясь о возможных нежелательных последствиях. До-

статочно большое количество людей, не имеющих аутизма, страдают этим расстройством. И среди аутистов не редкими являются нарушения пищевого поведения в виде предпочтения только мучных изделий или только одного молочного продукта, проблемы с запорами и поносами, атопическими дерматитами, с частыми болями в области живота и рвотой. Ясно одно – необходимо тщательное клинико-лабораторное исследование и верификация диагноза [27, 28].

Для описания подобных случаев, как уже указывалось выше, появились термины «аутизмоподобные/ аутистикоподобные состояния» «аутистические особенности» или же термин первого автора статьи – «аутистические маски», термин Л.Уинг - «спектр аутизма».

**Заключение:** Ясно одно - распространенность аутистических особенностей, вероятно, значительно превышает распространенность самого аутизма. Встает вопрос – что первично, и что является симптоматическим специфичным или конгруэнтным расстройством. Какой диагноз ставится первым – основное заболевание (верифицированное) или аутизм (это по большей части относится к случаям с атипичным аутизмом). Сказанное относится и к вопросу о динамике аутизма — это тоже один из актуальных вопросов детской психиатрии. Диагноз аутизма не может быть постоянным и сопровождать человека на протяжении всей его жизни. Как известно, с возрастом диагноз аутизма ставится намного реже, и симптоматика аутизма также меняется со временем [29].

Как уже указывалось выше, обзор результатов исследований по проблеме аутизма может состоять из множества источников, посвященных разным аспектам этой проблемы и составить более сотни статей. Только объединение всех исследований в международном масштабе имеет перспективы выделить хотя бы значимые маркеры аутизма – генетические, иммунологические, нейробиологические и др. с позиции онтогенеза и аутистического дизонтогенеза психических функций. Ясно одно – на данный отрезок времени мы не имеем точной информации об этиопатогенезе аутизма, а развитие нейронаук преподносит нам новые гипотезы. Так, из списка аутизма исключаются психические расстройства, у которых стал известен этиологический фактор. Все чаще исследователи задаются вопросом – что есть аутизм, а что представляет из себя аутистический синдром? В этих условиях на первое место ставится вопрос о раннем и своевременном начале коррекции/ абилитации для лиц с аутизмом с разработкой программы сопровождения на всем протяжении жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Rapin I., Tuchman RF. Autism deficion, neurobiology, screening, diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55(5) 1129–1146.
- 2 Rutter M., Macdonald H., LeCouteur A., Harrinton R., Bolton P., Bailey A. Genetic factors in child psychiatric disorders: II. Empirical findings // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1990. N 31. P. 39–83.
- 3 Rutter M., Schopler E. Autism and pervasive developmental disorders: conceptual and diagnostic issues. P. 159–160.
- 4 Steffenburg S., Gillberg C. The etiology of autism. In *Diagnosis and treatment of autism*. New York, 1990. S. 63–82.
- 5 Bailey et al., *Детская психологическая психиатрия. Аутизм: к интеграции клинической, генетической, нейропсихологической и нейробиологической точек зрения*. 1996 г., январь; 37 (1): 89–126.
- 6 Wing L. & Gould, J. "Severe Impairments of Social Interaction and Associated Abnormalities in Children: Epidemiology and Classification" // *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1979.
- 7 Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account // *Psychol Med.*—1981.—V. 11.—P. 115–129.
- 8 Gilbert S.J., Meuwese J. D. I., et al. Abnormal functional specialization within medial prefrontal cortex in high-functioning autism:a multi-voxel similarity analysis// *Brain* 2009; 132; 869-878.
- 9 Gillberg Ch., Coleman M. (1992) *The Biology of the Autistic Syndromes - 2nd Edition*. Mac Keith Press, Oxford: Blackwell Sci. Publ. Ltd. N. Y.: Cambridge Univ. Press.
- 10 Гиллберг, К. пер. Исход при аутизме и аутоподобных состояниях. *Журнал Американской академии детской и подростковой психиатрии*, - 30 -С. 375–382.
- 11 Gillberg Christopher, Coleman Mary Autism and medical disorders: a review of the literature / *Developmental Medicine& Child Neurology* March 1996 .- DeVolume 38, Issue 3.-Pages: 189-282
- 12 Gillberg C, Billstedt E. Autism and Asperger syndrome: coexistence with other clinical disorders // *Acta Psychiatr Scand*. 2000. Vol.102.- № 5,- P. 321-330.
- 13 Rutter M., Schopler E. Autism and pervasive developmental disorders: conceptual and diagnostic issues. S. 159–160.
- 14 Szatmari P., Jones M. φ. IQ and the genetic of autism // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1991. N 32. P. 897–908.
- 15 Поссеруд Б., Лундерволд А.Дж., Стейнен М.С., Верховен С., Стормарк К.М., Гиллберг С. Аутизм.- 2008. Январь; 12 (1): 99–112.
- 16 Wing, L. & J. Gould 1979. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 9, 11–29.
- 17 Wing, L. & J. Gould 1978. Systematic recording of behaviours and skills of retarded and psychotic children. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 8, 79–97.
- 18 Wing, L., J. Gould, S. R. Yeates, L. M. Brierley 1977. Symbolic play in severely mentally retarded and autistic children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 18,167–78
- 19 Billstedt, E., Gillberg, C. (2005). Autism after adolescence: Population-based 13- to 22- year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35(3), 351-360.
- 20 Gillberg, C., & Forsell, C. Childhood psychosis and neurofibromatosis: More than a coincidence? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1984, 14(1), 1–8.
- 21 Якупова Л.П., Симашкова Н.В. Связь нарушений ЭЭГ с клиническими особенностями расстройств аутистического спектра. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской обл.* №2 (13) т.3.
- 22 Заваденко Н.Н., Печатинова Н.Л., Симашкова Н.В., Заваденко А.Н., Орлова К.А. Неврологические нарушения у детей с аутизмом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(2):14-21.
- 23 Касенова Г.Т., Садуакасова К.З., Исаева Р.Б. Дайджест основных положений учения об аутизме // *Наука и Здравоохранение*. 2021. 5(Т.23). С. 194-202. doi 10.34689/SH.2021.23.5.021
- 24 Садуакасова К.З., Святова Г.С., Скляров В., Касенова Г.Т. Наука и здравоохранение, 6 (Том 24). -2022.-С.59-64. Пилотное исследование скрининга новорождённых на наследственные болезни обмена с использованием тандемной масс-спектрометрии в Казахстане.
- 25 Гиллберг, К., Гиллберг, И.С. Детский аутизм: общее популяционное исследование сниженной оптимальности в пре-, пери- и неонатальном периодах. *Журнал аутизма и нарушений развития*, 1983.- 13 , С.153–166.
- 26 Clark A.M., Clark A. D. B. Formerly isolated children. In *Early experience: myth and evidence*, London, 1976. Q. 27–34.
- 27 Piwowarczyk A., Horvath A., Lukasir J., Pisula E. et al. Gluten-and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. *Eur J Nutr*. 2018/ 57 (2):433-40.
- 28 Lange K.W., Hauser J., Reissman A. Gluten free and kasein free diets in therapy of autism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18(6) : 572-5.
- 29 Wing L. & Gould, J. "Severe Impairments of Social Interaction and Associated Abnormalities in Children: Epidemiology and Classification" // *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1979.

REFERENCES

- 1 Rapin I., Tuchman RF. Autism deficion, neurobiology, screening, diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55(5) 1129–1146.
- 2 Rutter M., Macdonald H., LeCouteur A., Harrinton R., Bolton P., Bailey A. Genetic factors in child psychiatric disorders: II. Empirical findings // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1990. N 31. P. 39–83.
- 3 Rutter M., Schopler E. Autism and pervasive developmental disorders: conceptual and diagnostic issues. P. 159–160.
- 4 Steffenburg S., Gillberg C. The etiology of autism. In *Diagnosis and treatment of autism*. New York, 1990. S. 63–82.
- 5 Bailey et al., *J Child psychological psychiatry. Autism: towards the integration of clinical, genetic, neuropsychological and neurobiological points of view*. January 1996; 37(1): 89–126.
- 6 Wing L. & Gould, J. "Severe Impairments of Social Interaction and Associated Abnormalities in Children: Epidemiology and Classification" // *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1979.
- 7 Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account // *Psychol Med.*—1981.—V. 11.—P. 115–129.
- 8 Gilbert S.J., Meuwese J. D. I., et al. Abnormal functional specialization within medial prefrontal cortex in high-functioning autism:a multi-voxel similarity analysis// *Brain* 2009; 132; 869-878.
- 9 Gillberg Ch., Coleman M. (1992) *The Biology of the Autistic Syndromes - 2nd Edition*. Mac Keith Press, Oxford: Blackwell Sci. Publ. Ltd. N. Y.: Cambridge Univ. Press.
- 10 Гиллберг, К. пер. Исход при аутизме и аутоподобных состояниях. *Журнал Американской академии детской и подростковой психиатрии*, - 30 -С. 375–382.
- 11 Gillberg Christopher, Coleman Mary Autism and medical disorders: a review of the literature / *Developmental Medicine& Child Neurology* March 1996 .- DeVolume 38, Issue 3.-Pages: 189-282
- 12 Gillberg C, Billstedt E. Autism and Asperger syndrome: coexistence with other clinical disorders // *Acta Psychiatr Scand*. 2000. Vol.102.- № 5,- P. 321-330.
- 13 Rutter M., Schopler E. Autism and pervasive developmental disorders: conceptual and diagnostic issues. S. 159–160.
- 14 Szatmari P., Jones M. φ. IQ and the genetic of autism // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1991. N 32. P. 897–908.
- 15 Поссеруд Б., Лундерволд А.Дж., Стейнен М.С., Верховен С., Стормарк К.М., Гиллберг С. Аутизм.- 2008. Январь; 12 (1): 99–112.
- 16 Wing, L. & J. Gould 1979. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 9, 11–29.
- 17 Wing, L. & J. Gould 1978. Systematic recording of behaviours and skills of retarded and psychotic children. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 8, 79–97.

- 18 Wing, L., J. Gould, S. R. Yeates, L. M. Brierley 1977. Symbolic play in severely mentally retarded and autistic children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 18,167–78
- 19 Billstedt, E., Gillberg, C. (2005). Autism after adolescence: Population-based 13- to 22- year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35(3), 351-360.
- 20 Gillberg, C., & Forsell, C. Childhood psychosis and neurofibromatosis: More than a coincidence? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1984, 14(1), 1–8.
- 21 Yakupova L.P., Simashkova N.V. Relationship of EEG disorders with clinical features of autism spectrum disorders. *Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region*. No. 2 (13) v.3.
- 22 Zavadenko N.N., Pechatnikova N.L., Simashkova N.V., Zavadenko A.N., Orlova K.A. Neurological disorders in children with autism. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015;60(2):14-21.
- 23 Kasenova G.T., Saduakasova K.Z., Isaeva R.B. Digest of the main provisions of the doctrine of autism // *Science and Health*. 2021. 5(V.23). pp. 194-202. doi 10.34689/SH.2021.23.5.021
- 24 Saduakasova K.Z., Svyatova G.S., Sklyarov V., Kasenova G.T. *Science and Health*, 6 (Volume 24). -2022.-p.59-64. Pilot study of newborn screening for hereditary metabolic diseases using tandem mass spectrometry in Kazakhstan.
- 25 Gillberg, K., Gillberg, I.S. Childhood autism: a general population study of reduced optimality in pre-, peri- and neonatal periods. *Journal of Autism and Developmental Disabilities*, 1983-13, pp.153-166.
- 26 Clark A.M., Clark A. D. B. Formerly isolated children. In *Early experience: myth and evidence*, London, 1976. С. 27–34.
- 27 Piwoarczyk A., Horvath A., Lukasir J., Pisula E. et al. Gluten-and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. *Eur J Nutr*. 2018/ 57 (2):433-40.
- 28 Lange K.W., Hauser J., Reissman A. Gluten free and kasein free diets in therapy of autism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18(6) : 572-5.
- 29 Wing L. & Gould, J. "Severe Impairments of Social Interaction and Associated Abnormalities in Children: Epidemiology and Classification" // *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1979.

*Сведения об авторах*

**Садуақасова Корлан Зарлықовна**, д.м.н., профессор кафедры клинических дисциплин Высшей школы медицины факультета медицины и здравоохранения НАО «КазНУ им. аль-Фараби», kasy-haus@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4758-6948>

**Святова Гульнара Салаватовна**, д.м.н., профессор, заведующая РМГК Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии МЗ РК, respmgk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5092-3143>

**Касенова Гулжан Тоқтаубековна**, автор-корреспондент, старший преподаватель кафедры фундаментальной медицины Высшей школы медицины факультета медицины и здравоохранения НАО «КазНУ им. аль-Фараби», gulzhanerdanai@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0815-279X>, тел +7 7088028883

**Кондыбаева Аида Муратовна**, Phd, и.о. доцента кафедры клинических дисциплин Высшей школы медицины факультета медицины и здравоохранения НАО «КазНУ им. аль-Фараби», <https://orcid.org/0000-0003-2213-0263>

*Авторлар туралы ақпарат:*

**Садуақасова Корлан Зарлықовна**, медицина ғылымдарының докторы, Өл-Фараби атындағы ҚазҰУ-нің Жоғары медицина мектебінің клиникалық пәндер кафедрасының профессоры, kasy-haus@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4758-6948>

**Святова Гульнара Салаватқызы**, профессор, Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығының РМГК меңгерушісі, respmgk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5092-3143>

**Касенова Гулжан Тоқтаубекқызы**, корреспондент-автор, Өл-Фараби атындағы ҚазҰУ-нің Жоғары медицина мектебінің Іргелі медицина кафедрасының аға оқытушысы, gulzhanerdanai@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0815-279X>, тел +7 7088028883

**Кондыбаева Аида Муратқызы**, Phd, Өл-Фараби атындағы ҚазҰУ-нің Жоғары медицина мектебінің клиникалық пәндер кафедрасының доценті, <https://orcid.org/0000-0003-2213-0263>

*Author information:*

**Saduakassova Korlan Zarlykovna**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Disciplines of the Higher School of Medicine, Faculty of Medicine and Healthcare, "KazNU named after Al Farabi", kasy-haus@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4758-6948>

**Svyatova Gulnara Salavatovna**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the RMGC of the Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, respmgk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5092-3143>

**Kassenova Gulzhan Toktaubekovna**, Corresponding Author, Senior Lecturer at the Department of Fundamental Medicine of the Higher School of Medicine, Faculty of Medicine and Healthcare, al-Farabi KazNU, gulzhanerdanai@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0815-279X>, tel +7 7088028883

**Kondybaeva Aida Muratovna**, Phd, Associate Professor of the Department of Clinical Disciplines of the Higher School of Medicine of the Faculty of Medicine and Healthcare of Al Farabi KazNU, <https://orcid.org/0000-0003-2213-0263>

**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.

Received: 23/05/2023/ Accepted: 03/10/2023 / Published online: October 30, 2023

УДК 578.834.1 (618.2+616.24-002: 578.834.1)

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.95.71.025

ZHANAR T. MOMBIYEVA, <https://orcid.org/0009-0000-0077-8435>

SUNDETGALI B. KALMAKHANOV <https://orcid.org/0000-0001-5198-5506>

Al-Farabi Kazakh National University Almaty, Kazakhstan

## ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ В I-II ТРИМЕСТРЕ

**Введение.** В настоящее время имеется немногочисленные данные о влиянии коронавирусной инфекции (COVID-19) на течение беременности, родов, состояния плода и послеродовый период, но мало изучен вопрос о предположительных акушерских рисках у беременных женщин с положительным ПЦР на COVID-19 в I и во II триместре беременности. В ходе исследования мы провели скрининг биохимических показателей беременных первого триместра и УЗИ картины первого и второго триместра беременности с положительным тестом на COVID-19 по сравнению с когортой здоровых беременных женщин.

**Цель.** Оценить влияние COVID-19 на течение беременности первого и второго триместра.

**Методы.** Дизайн исследования предоставляет собой когортное ретроспективное исследование. В исследования были включены 56 беременные женщины, перенесшие COVID-19 и не перенесшие 49 женщин в I и во II триместре беременности. Клинические записи беременных женщин с COVID-19 и без него были ретроспективно изучены в период с 1 февраля по 11 декабря 2021 года, в 2-х городских поликлиниках №21 и №3 города Алматы. Сравнивали лабораторные и исходные характеристики женщин с диагностированным во время беременности COVID-19 и без него. В первом триместре беременности был проанализирован комбинированный скрининг (УЗИ и биохимический скрининг). Во втором триместре был рассмотрен второй УЗИ скрининг.

**Результаты.** В результате исследования все показатели не были статическими значимыми. Обе подгруппы были сопоставимы между собой по возрасту. Оценены биохимические маркеры беременности PAPP-A и  $\beta$ -ХГЧ, первый был в два раза выше у женщин с COVID-19 по сравнению с без COVID-19 женщинами. Второй показатель не показал значимую разницу между группами. Не было существенной разницы в толщине воротникового пространства у женщин с положительным результатом на предыдущую инфекцию SARS-CoV-2 ( $n = 18$ ), по сравнению с отрицательным ( $n = 994$ ) ( $p = 0,62$ ).

**Выводы.** Материнское инфекционное заболевание Covid-19 не влияла на толщину воротникового пространства, и не было значительно повышенного риска потери беременности у женщин, перенесших COVID-19 в первом и во втором триместре беременности. Эти данные свидетельствуют о том, что Covid-19 у женщин бессимптомны, легкой, средней степени тяжести не представляет существенной угрозы в первом и во втором триместре беременности.

**Ключевые слова.** Беременность, COVID-19, первый триместр, второй триместр, толщина воротникового пространства, невынашивание беременности, SARS-CoV-2.

Zhanar T. Mombiyeva, <https://orcid.org/0009-0000-0077-8435>

Sundetgali B. Kalmakhanov <https://orcid.org/0000-0001-5198-5506>

Al-Farabi Kazakh National University Almaty, Kazakhstan

Ж.Т. Момбиева, <https://orcid.org/0009-0000-0077-8435>

С.Б. Қалмаханов, <https://orcid.org/0000-0001-5198-5506>

Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті,  
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

### THE EFFECT OF COVID-19 ON THE COURSE OF PREGNANCY IN THE FIRST AND SECOND TRIMESTER

**Introduction.** Currently, there is little data on the effect of coronavirus infection (COVID-19) on the course of pregnancy, childbirth, fetal conditions and the postpartum period, but little has been studied

### ЖҮКТІЛІКТІҢ I ЖӘНЕ II ТРИМЕСТРІНЕ COVID-19-ҒА ӘСЕРІ

**Кіріспе.** Қазіргі уақытта коронавирустық инфекцияның (COVID-19) жүктілік ағымына, босануға, ұрықтың жағдайына және босанғаннан кейінгі кезеңге әсері туралы деректер көп емес,



about the estimated obstetric risks in pregnant women with positive PCR for COVID-19 in the first and second trimester of pregnancy. During the study, we screened the biochemical parameters of pregnant women of the first trimester and ultrasound pictures of the first and second trimesters of pregnancy with a positive test for COVID-19 compared with a cohort of healthy pregnant women.

**Goal.** To assess the impact of COVID-19 on pregnancy in the first and second trimester.

**Methods.** The study design is a cohort retrospective study. The study included 56 pregnant women who underwent COVID-19 and 49 women who did not undergo it in the first and second trimester of pregnancy. Clinical records of pregnant women with and without COVID-19 were retrospectively studied in the period from February 1, 2017 to December 11, 2021, in 2 city polyclinics No. 21 and No. 3 of Almaty. Laboratory and baseline characteristics of women with and without COVID-19 diagnosed during pregnancy were compared. Combined screening (ultrasound and biochemical screening) was analyzed in the first trimester of pregnancy. In the second trimester, ultrasound and screening were considered.

**Results.** As a result of the study, all indicators were not statistically significant. Both subgroups were comparable in age. The biochemical markers of pregnancy of RAPP-A and  $\beta$ -hCG were evaluated, the first indicator was twice as high in women with COVID-19 compared with women without COVID-19. The second indicator did not show significant differences between the groups. There was no significant difference in the thickness of the collar space in women with a positive result for previous SARS-CoV-2 infection ( $n = 18$ ) compared with a negative one ( $n = 994$ ) ( $p = 0.62$ ). These results may apply to women who underwent COVID-19 during pregnancy in the first and second trimester with mild to moderate severity.

**Conclusions.** Maternal infectious disease Covid-19 did not affect the thickness of the collar space, and there was no significantly increased risk of pregnancy loss in women who had Covid-19 in the first and second trimester of pregnancy. Considerations regarding Covid-19 during pregnancy are still limited. These data indicate that Covid-19 in women is asymptomatic, mild, moderate severity does not pose a significant threat in the first and second trimester of pregnancy. It will be necessary to conduct follow-up studies to establish any risk for the fetus that has been infected with maternal COVID-19.

**Keywords.** Pregnancy, COVID-19, first trimester, second trimester, nuchal translucency, miscarriage, SARS-CoV-2.

**Введение.** Коронавирусная болезнь, вызванная тяжелым острым респираторным синдромом SARS-CoV-2 (тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом-2), является глобальной чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения [1]. В последнее время в медицинской литературе обращено внимание на возможное влияние COVID-19 на течение беременности [2]. В связи с физиологическими изменениями, незрелостью и иммунодефицитом, беременные женщины и их дети подвергаются высокому риску заболевания. Беременных женщин и их детей следует оценивать как потенциальную группу

риска. Данные о материнских и перинатальных исходах у беременных женщин, инфицированных SARS-CoV-2, ограничены несколькими сообщениями и сериями случаев. Размеры выборки были небольшими, а результаты различались [3]. Кроме того, изменения клеточного иммунитета способствует повышению восприимчивости беременных к инфицированию внутриклеточными организмами, особенно, вирусами [4]. Одно исследование показало, что у беременных женщин симптомы COVID-19 аналогичны с небеременными женщинами, и у детей этих матерей не было никаких осложнений. Всем матерям было проведе-

ба ряд жүктіліктің I және II триместрінде COVID-19-ға оң ПТР бар жүкті әйелдерде болжамды акушерлік қауіптер туралы мәселе аз зерттелген. Зерттеу барысында біз бірінші триместрдегі жүкті әйелдердің биохимиялық көрсеткіштерін және жүктіліктің бірінші және екінші триместрінің ультрадыбыстық суреттерін сау жүкті әйелдер когортасымен салыстырғанда оң COVID-19 сынағымен скринингтен өткіздік.

**Мақсаты.** Бірінші және екінші триместрдегі жүктілік кезеңдеріне COVID-19 әсерін бағалау.

**Әдістері.** Зерттеу дизайны когортты ретроспективті зерттеу болып табылады. Зерттеулерге 56 кірді жүкті әйелдер COVID-19 жұқтырған және жүктіліктің I және II триместрінде 49 әйелден өтпеген. COVID-19 бар және онсыз жүкті әйелдердің клиникалық жазбалары 2021 жылғы 1 ақпан мен 11 желтоқсан аралығында Алматы қаласының №21 және №3 2 қалалық емханаларында ретроспективті түрде зерттелді. Жүктілік кезінде covid-19 диагнозы қойылған және жоқ әйелдердің зертханалық және бастапқы сипаттамаларын салыстырды. Жүктіліктің бірінші триместрінде біріктірілген скрининг (ультрадыбыстық және биохимиялық скрининг) талданды. Екінші триместрде ультрадыбыстық екінші скрининг қарастырылады.

**Нәтижелер.** Зерттеу нәтижесінде барлық көрсеткіштер статикалық маңызды болмады. Екі кіші топ жасына қарай бір-бірімен салыстырылды. RAPP-A және  $\beta$ -HCG жүктілігінің биохимиялық маркерлері бағаланды, бірінші көрсеткіш COVID-19 бар әйелдерде COVID-19 жоқ әйелдермен салыстырғанда екі есе жоғары болды. Екінші көрсеткіш топтар арасында айтарлықтай айырмашылықты көрсетпеді. Алдыңғы SARS-CoV-2 ( $n = 18$ ) инфекциясына оң нәтиже берген әйелдерде жаға кеңістігінің қалыңдығында теріс ( $N = 994$ ) ( $p = 0,62$ ) салыстырғанда айтарлықтай айырмашылық болған жоқ. Бұл нәтижелер жеңіл және орташа ауырлықтағы бірінші және екінші триместрдегі жүктілік кезінде covid-19 жұқтырған әйелдерге қатысты болуы мүмкін.

**Түйінді сөздер.** Жүктілік, COVID-19, бірінші триместр, екінші триместр, жаға кеңістігінің қалыңдығы, түсік түсіру, SARS-CoV-2.

на оң нәтиже берген әйелдерде жаға кеңістігінің қалыңдығында теріс ( $N = 994$ ) ( $p = 0,62$ ) салыстырғанда айтарлықтай айырмашылық болған жоқ. Бұл нәтижелер жеңіл және орташа ауырлықтағы бірінші және екінші триместрдегі жүктілік кезінде covid-19 жұқтырған әйелдерге қатысты болуы мүмкін.

но кесарево сечение, дети родились живыми, не было выявлено внутриутробной или вертикальной передачи инфекции у беременных женщин, инфицированных Covid-19 [5]. В проспективном пилотном исследовании коронавирусы (229E, OC-43, NL-63, HKU1) были выявлены у 7 из 159 пар мать-ребенок (4,4%) [6]. В период вспышек 2002-2003 и 2012 годов подтвержденных случаев внутриутробной передачи коронавирусной инфекции от матери к плоду у инфицированных беременных женщин не было, несмотря на летальные случаи, после заражения возникли материнские и акушерские осложнения [7]. Хотя во всем мире зарегистрировано более 300 миллионов случаев тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом (SARS-CoV-2), многие важные вопросы, касающиеся влияния этой инфекции на беременность, остаются без ответа. Было много публикаций о SARS-CoV-2 во время беременности, но исследования были сосредоточены на госпитализированных беременных женщинах с тяжелыми инфекциями в конце второго и третьего триместров [8]. Недавние исследования серологической распространенности и метаанализы показали, что SARS-CoV-2 часто протекает бессимптомно у беременных женщин [9]. Данные о влиянии инфекции SARS-CoV-2 в первом триместре беременности на исходы беременности на ранних сроках ограничены. Большинство опубликованных исследований имеют ретроспективный дизайн с небольшим размером выборки [10]. Поэтому информация о потенциальном влиянии SARS-CoV-2 на течение беременности актуальна [11]. Мы провели этот ретроспективный анализ беременных, чтобы лучше понять потенциальное влияние COVID-19 на течение беременности. Основная цель нашего исследования состояла в том, чтобы определить, подвержены ли женщины с положительным результатом на SARS-CoV-2 в течение первого триместра беременности более высокому риску изменений биохимического скринингового теста и врожденных аномалий при анатомическом обследовании плода во втором триместре, по сравнению с когортой здоровых беременных женщин.

Цель. Оценить влияние COVID-19 на сроки беременности в первом и во втором триместре.

Материалы и методы. Дизайн исследования представляет собой когортное ретроспективное исследование. В исследования были включены беременные женщины в I и II триместре переболевшие COVID-19 – 56, и не переболевшие COVID-19 - 49 женщин в I и во II триместре беременности. Клинические записи беременных женщин с COVID-19 и без него были ретроспективно изучены в период с 1 февраля по 11 декабря 2021 года, в 2-х городских поликлиниках № 21 и № 3 города Алматы. Мы включили 56 женщин в группу COVID-19 с подтвержденными лабораторными тестами (методом ПЦР) в первом и во втором триместре. В первом триместре беременности проводится комбинированный скрининг, который включает в себя:

1. УЗИ первый скрининг:

- ТВП (толщина воротникового пространства)
- КТР (копчик-теменной размер)

2. Биохимический анализ крови беременной женщины (исследуется 2 гормона свободный  $\beta$ -ХГЧ и PAPP-A) в сроке 11 недель-13 недель 6 дней.

Во втором триместре беременности рассмотрены:

3. УЗИ второй скрининг (патология плаценты, количество околоплодных вод, ССС (сердечно-сосудистая система) плода)

Проанализированы данные о свободном  $\beta$ -ХГЧ (хорионического гонадотропина человека) и PAPP-A (ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы) и УЗИ скрининг первого и второго триместра из обменных карт беременных женщин. Результаты коррелировали с толщиной воротниковой зоны и количеством невынашиваемых беременностей до или во время сканирования в первом триместре. Сравнивали лабораторные и исходные характеристики женщин с диагностированным во время беременности COVID-19 и без него. Исходы беременности в первом и во втором триместре (продолжающейся беременности, внутриутробная гибель плода и угроза прерывание беременности) измерялись как общее количество и процент. При исследовании учитывались следующие параметры: возраст; срок беременности; тяжесть перенесенной коронавирусной инфекции; степень поражения легких; сопутствующие болезни; ослабление беременности; гемоглобин; лейкоциты; тромбоциты; СОЭ; Коагулограмма с определением Д-димера.

Результаты. Общее количество женщин вошедших в исследование составило 105 пациентов для проведения ретроспективного исследования. Описательная характеристика всех показателей представлена в таблице 1.

Средний возраст женщин в группе с COVID-19 составил 31 лет (диапазон от 20 до 40 лет), а в группе без COVID-19 - 29 лет (диапазон от 20 до 40 лет). При этом статической значимости составляет  $p=0,034$ . По статистическим данным обе подгруппы были сопоставимы между собой по возрасту. Распространенность инфекции в первом триместре составила 48,2% ( $n=27$ ), во втором триместре 51,8% ( $n=29$ ). По степени тяжести беременные женщины распределились таким образом 51,8% ( $n=29$ ) - бессимптомная форма, 17,9% ( $n=10$ ) - легкая степень, средняя степень - 26,7% ( $n=15$ ), тяжелая степень - 3,6% ( $n=2$ ). У женщин в обеих группах не было существенных изменений в лабораторных показателях: лейкоциты ( $9 \times 10^9/\text{л}$  против  $9,8 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,373$ ) и СОЭ (31 мм/час против 31 мм/час),  $p=0,787$ . Количество тромбоцитов сравнительно выше у COVID-19 положительной группы - 267 тыс/мкл (228,5-311,75), в контрольной группе 230 тыс/мкл (198,75-285), но в обеих группах результаты были в пределах нормы, тромбоцитопении не выявлено. Изменения лабораторных показателей у женщин с COVID-19 так же включали: повышение уровня

D-димера — в 2 (3,6%) случаях, а в остальных случаях варировался в пределах нормы - в 54 (96,4%), Среднее значение было- 2,08 (Таблица 2).

Мы оценивали биохимические маркеры беременности: PAPP-A был выше у женщин с COVID-19 (1,13

[МКР 0,76–1,61] против 0,76 [МКИ 0,65–1,19]  $p=0,001$  соответственно. Так же был анализирован второй показатель биохимического скрининга -  $\beta$ -ХГЧ в группе с COVID-19 - 1,14, а в группе без COVID-19 - 1,06 ( $p=0,712$  не обнаружено статистической значимости). Ре-

Таблица 1 - Описательная характеристика групп

Показатели Среднее значение $\pm$ Стандартное отклонение	Характеристики группы без COVID (n=49)	Характеристики группы с COVID (n=56)
Возраст	29 $\pm$ 0,7	31 $\pm$ 0,7
Копчиково-теменной размер	67,8 $\pm$ 1,2	65,5 $\pm$ 1,4
PAPP-A	0,91 $\pm$ 0,1	1,33 $\pm$ 0,3
$\beta$ -ХГЧ	0,75 $\pm$ 0,2	3,46 $\pm$ 1,7
ЧСС	149,7 $\pm$ 0,7	146,7 $\pm$ 1,1
Толщина воротникового пространства	1,47 $\pm$ 0,3	1,48 $\pm$ 0,04
Срок беременности	-	1,5 $\pm$ 0,06
<i>Патологическая плацентация:</i>		
норма	61,20%	82,10%
низкая	38,80%	14,30%
краевая	0%	1,80%
<i>Количество околоплодных вод:</i>		
норма	89,80%	94,60%
маловодие	10,20%	3,60%
многоводие	0%	1,80%
Гемоглобин	109,3 $\pm$ 2,3	111,8 $\pm$ 2,1
<i>Анемия:</i>		
нет	44,90%	53,60%
1ст	46,90%	28,50%
2ст	8,20%	17,90%
WBC	27,2 $\pm$ 1,9	9,2 $\pm$ 0,4
PLT	240,9 $\pm$ 12,5	262,3 $\pm$ 8,8
СОЭ	30,5 $\pm$ 0,9	29,9 $\pm$ 0,6
Д димер	-	2
<i>Сопутствующие заболевания:</i>		
да	63,30%	83,90%
нет	36,70%	16,10%
<i>Исход:</i>		
Аntenатальная гибель плода	2,10%	1,80%
<i>Осложнение:</i>		
Да	59,20%	54,40%
Нет	40,80%	44,60%

Таблица 2 - Изменение лабораторных данных. Анализ количественных переменных по критерию U-Манна-Уитни

Показатель	COVID-19+	COVID-19-	P
WBC	9 (7,55-10,56)	9,845 (7,59-11,14)	0,373
PLT	267 (228,5-311,75)	230 (198,75-285)	0,056
СОЭ	31 (28,25-33,75)	31 (29-34)	0,787
Д-димер	2,08 (1,45-2,81)	-	-

зультаты акушерских исходов и толщина воротничкового пространства у женщин с COVID-19 не показали статистическую значимость ( $P=0,413$ ).

По показателям КТР на УЗИ первого скрининга обе переменные фактически одинаковы с COVID-19 - 68 (56,5-73,5) и без COVID-19 - 68 (61-75). Описывали лабораторные данные и биохимические маркеры типичные для беременности. Еще во втором триместре особое значение имеет показатель ЧСС плода в группе с COVID-19 – 147 уд. в минуту, а в группе без него – 150 уд. в минуту ( $P=0,022$ ). Мы не обнаружили существенные различия между группами (Таблица 3). В итоге статистически значимые различия были обнаружены по показателям «Возраст» (Медианное значение выше в группе COVID-19), «PAPP-A» (Медианное значение выше в группе COVID-19+), «ЧСС» (Медианное значение выше в группе без COVID-19).

Мы также проанализировали качественные показатели беременных женщин во втором триместре в группе COVID-19+ и без него, такие как срок беременности, патология плаценты, исход беременности, сопутствующие болезни, осложнение беременности. В исследованиях инфицирование матери в первом триместре составило - 27/56 и во втором триместре 27/56. По исходам беременности было обнаружено продолжающейся беременность в группе с COVID-19 у 55 женщин из 56, а в группе без него у женщин 48 из 49. В то время как у 1 женщины в положительной группе было угроза прерывания беременности с госпитализации, в итоге беременность сохранена. В нашем исследовании не сообщалось выкидыши и аборт, но в каждой группе наблюдались по 1 случаи внутриутробная гибель плода  $n= 1/56$ : 1,8% и  $n= 1/49$ : 2,1%. Во втором триместре беременности проанализированы показатели УЗИ второго скрининга, такие как изменение плаценты, количество околоплодных вод. В нашем исследовании зарегистрированы в группе инфицированных женщин количество околоплодных вод, в умеренном количестве околоплодных - 49/56 – 87,5%, маловодие – 5/56 – 8,9%, многоводие в 2 случаях определено - 2/56 – 3,6%, при этом в контрольной группе ни одного случая с изменениями околоплодных вод не было зарегистрировано.

Показатель «патология плаценты» мы распределили следующим образом: нормальное расположение нижний край плаценты в группе COVID-19+ -  $n47/56$  - 83,9%, низкая плацентация -  $n8/56$  - 14,3%, краевая плацентация -  $n1/56$  – 1,8%. Железодефицитная анемия встречалось у 50% женщин, если раздельно смотреть в группе COVID-19 анемия легкой степени -  $n14/56$  – 25%, без COVID-19 группе  $n23/49$  – 46,9%. Анемия средней степени тяжести – у инфицированной группы  $n10/56$  – 17,9% , в контрольной группе  $n4/49$  – 8,2%. В обеих группах не была зарегистрирована анемия тяжелой степени (Таблица 4).

**Дискуссия.** Авторы систематического обзора исследовали 37 статей, посвященных 364 беременным женщинам с Covid-19 и 302 новорожденным. Подавляющее большинство беременных пациенток находятся в третьем триместре беременности, и только 45 случаев приходится на первый или второй триместр (12,4%). Большинство матерей описали легкие или умеренные симптомы COVID-19. Из 364 беременных женщин у 25 на момент поступления симптомы отсутствовали. Наиболее распространенными симптомами являются лихорадка (62,4%) и кашель (45,3%). Произошло два случая материнской смертности. Некоторые беременные пациентки (12,1%) дали отрицательный результат на SARS-CoV-2, но компьютерная томография (КТ) выявила клинические проявления и отклонения, связанные с COVID-19. У двадцати двух (6,0%) беременных наблюдалась тяжелая пневмония. Две матери умерли от тяжелой пневмонии и полиорганной дисфункции [12].

Наиболее распространенными симптомами являются лихорадка (62,4%) и кашель (45,3%). Другими распространенными симптомами у беременных были: мышечная боль, диарею, одышка, головная боль и чувство стеснения в груди [13,14].

Почти всем беременным женщинам диагноз ставился на основании сочетания клинических симптомов, анализа нуклеиновых кислот на новый коронавирус и КТ. В общей популяции некоторые беременные женщины получали отрицательный результат теста на SARS-CoV-2, но при компьютерной томографии имели клинические признаки и отклонения, связанные с COVID-19 [15,16,17].

Таблица 3 - Изменение биохимических и ультразвуковых маркеров. Анализ количественных переменных по критерию U-Манна-Уитни

Показатели	Группа		P
	COVID-19+ Me (Q1-Q3)	COVID-19-Me (Q1-Q3)	
Возраст	30 (27-35,75)	29 (25-32,25)	0,034
ТВЗ	1,4 (1,3-1,7)	1,5 (1,3-1,7)	0,413
КТР	68 (56,5-73,5)	68 (61-75)	0,319
PAPP-A	1,13 (0,76-1,605)	0,76 (0,65-1,185)	0,001
β-ХГЧ	1,14 (0,9175-1,505)	1,06 (0,975-1,2)	0,712
ЧСС	147 (142,5-152,25)	150 (148-153)	0,022

Таблица 4 - Анализ качественных показателей. Тест отношения правдоподобия

Показатель		Группа				p
		Ковид+		Ковид-		
		n	%	n	%	
Срок беременности	1	27	48,20%	22	44,90%	-
	2	29	51,80%	27	55,10%	
Патология плаценты	0	47	83,90%	30	61,20%	0,012
	1	8	14,30%	19	38,80%	
	2	1	1,80%	0	0,00%	
Анемия	0	32	57,10%	22	44,90%	0,052
	1	14	25%	23	46,90%	
	2	10	17,90%	4	8,20%	
Исход беременности	0	55	98,20%	48	97,90%	0,061
	1	0	0,00%	0	0,00%	
	2	1	1,80%	1	2,10%	
	1	28	50%	29	59,20%	

Некоторые исследования показывают, что клинические характеристики и прогноз у беременных женщин с COVID-19 могут быть не хуже, чем у населения в целом [18]. Несмотря на высокий уровень заражения COVID-19, вертикальная передача нового коронавируса все еще может оставаться недостающей частью головоломки из-за отсутствия достаточных доказательств [19-23].

По результатам нашего исследования достоверных различий по возрасту, течению беременности (первый и второй триместр беременности), исходам беременности (продолжение беременности, антенатальная гибель плода) и лабораторным показателям при оценке групп не выявлено. Однако были выявлены различия по таким показателям, как патология плаценты, прерывание беременности, олигогидроамниоз. Име-

ющиеся данные позволяют предположить, что клинические особенности, диагностика и прогноз COVID-19 у беременных женщин не отличаются.

Выводы. Материнское инфекционное заболевание COVID-19 не влияла на толщину воротникового пространства, и не было значительно повышенного риска потери беременности у женщин перенесшие COVID-19 в первом и во втором триместре беременности. Сообщение относительно Covid-19 во время беременности все еще ограничены. Эти данные свидетельствуют о том, что COVID-19 у женщин с бессимптомной, легкой, средней степенью тяжести, не представляет существенной угрозы в первом и во втором триместре беременности. Надо будет провести последующие исследования, чтобы установить какой-либо риск для плода, подвергшегося инфицированию COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, Feng L, Li C, Chen H, Qiao Y, Lei D, Wang C, Xiong G, Xiao F, He W, Pang Q, Hu X, Wang S, Chen D, Zhang Y, Poon LC, Yang H. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jul;223(1):111.e1-111.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.014. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32335053; PMCID: PMC7177142.
- 2 Abu-Amara J, Szepecht D, Al-Saad SR, Karbowski LM. Contracting COVID-19 in the first and second trimester of pregnancy: what we know - a concise qualitative systematic review. *Arch Med Sci.* 2021 Mar 19;17(6):1548-1557. doi: 10.5114/aoms/133121. PMID: 34900033; PMCID: PMC8641503.
- 3 Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Jul;99(7):823-829. doi: 10.1111/aogs.13867. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32259279; PMCID: PMC7262097.
- 4 Nelson-Piercy C. *Handbook of obstetric medicine.* – CRC press, 2020.
- 5 Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020 Mar 7;395(10226):809-815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3. Epub 2020 Feb 12. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32151335; PMCID: PMC7
- 6 Gagneur A, Dirson E, Audebert S, Vallet S, Legrand-Quillien MC, Laurent Y, Collet M, Sizun J, Oger E, Payan C. Materno-fetal transmission of human coronaviruses: a prospective pilot study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 Sep;27(9):863-6. doi: 10.1007/s10096-008-0505-7. Epub 2008 Mar 29. PMID: 18373106; PMCID: PMC7087967.
- 7 Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 May;222(5):415-426. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105680; PMCID: PMC7093856.
- 8 Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P, Quigley M, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ; UK Obstetric Surveillance System SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy Collaborative Group. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ.* 2020 Jun 8;369:m2107. doi: 10.1136/bmj.m2107. PMID: 32513659; PMCID: PMC7277610.
- 9 Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, Debenham L, Llavall AC, Dixit A, Zhou D, Balaji R, Lee SJ, Qiu X, Yuan M, Coomars D, Sheikh J, Lawson H, Ansari K, van Wely M, van Leeuwen E, Kostova E, Kunst H, Khalil A, Tiberi S, Brizuela V, Broutet N, Kara E, Kim CR, Thorson A, Oladapo OT, Mofenson L, Zamora J, Thangaratinam S; for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and

- perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Sep 1;370:m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320. Update in: *BMJ*. 2022 May 30;377:o1205. PMID: 32873575; PMCID: PMC7459193.
- 10 la Cour Freiesleben N, Egerup P, Hviid KVR, Severinsen ER, Kolte AM, Westergaard D, Fich Olsen L, Prætorius L, Zedeler A, Christiansen AH, Nielsen JR, Bang D, Berntsen S, Ollé-López J, Ingham A, Bello-Rodríguez J, Storm DM, Ethelberg-Findsen J, Hoffmann ER, Wilken-Jensen C, Jørgensen FS, Westh H, Jørgensen HL, Nielsen HS. SARS-CoV-2 in first trimester pregnancy: a cohort study. *Hum Reprod*. 2021 Jan 1;36(1):40-47. doi: 10.1093/humrep/deaa311. PMID: 33145598; PMCID: PMC7665455.
- 11 Balachandren N, Davies MC, Hall JA, Stephenson JM, David AL, Barrett G, O'Neill HC, Ploubidis GB, Yasmin E, Mavrelou D. SARS-CoV-2 infection in the first trimester and the risk of early miscarriage: a UK population-based prospective cohort study of 3041 pregnancies conceived during the pandemic. *Hum Reprod*. 2022 May 30;37(6):1126-1133. doi: 10.1093/humrep/deac062. PMID: 35389480; PMCID: PMC9047154.
- 12 Mirbeyk M, Saghadzadeh A, Rezaei N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Jul;304(1):5-38. doi: 10.1007/s00404-021-06049-z. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33797605; PMCID: PMC8017514.
- 13 Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, Xia S, Zhou W. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):51-60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06.
- 14 Zhang ZJ, Yu XJ, Fu T, Liu Y, Jiang Y, Yang BX, Bi Y. Novel Coronavirus infection in newborn babies under 28 days in China. *Eur Respir J*. 2020 doi: 10.1183/13993003.00697-2020.
- 15 Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, Xia S, Zhou W. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):51-60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06.
- 16 Chen L, Li Q, Zheng D, Jiang H, Wei Y, Zou L, Feng L, Xiong G, Sun G, Wang H, Zhao Y, Qiao J. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020 doi: 10.1056/NEJMc2009226.
- 17 Liu W, Wang J, Li W, Zhou Z, Liu S, Rong Z. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19. *Front Med*. 2020 doi: 10.1007/s11684-020-0772-y.
- 18 Figueiro-Filho EA, Yudin M, Farine D. COVID-19 во время беременности: обзор материнских характеристик, клинических симптомов, материнских и неонатальных исходов 10 996 случаев, описанных в 15 странах. *Ж Перинат Мед*. 2020; 48 (9): 900–911. doi: 10.1515/jpm-2020-0364.
- 19 Mohamed K, Rezaei N, Rodríguez-Román E, Rahmani F, Zhang H, Ivanovska M, Makka SA, Joya M, Makuku R, Md Shahidul I, Nesrine R, Laila R, Goda R, Sunny OA, Mujtaba S, Zoghi S, Irtysan S, Ling I, Orsolya C, Attig-Bahar F, Hazar Sayar E, Soloukey C, Giulia G. International efforts to save healthcare personnel during COVID-19. *Acta Biomed*. 2020;91(3):e2020044. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 20 Mohamed K, Rodríguez-Román E, Rahmani F, Zhang H, Ivanovska M, Makka SA, Joya M, Makuku R, Islam MS, Radwan N, Rahmah L, Goda R, Abarikwu SO, Shaw M, Zoghi S, Irtysan S, Ling I, Cseprekal O, Faten AB, Hazar Sayar E, Soloukey C, Grancini G, Rezaei N. Borderless collaboration is needed for COVID-19-A disease that knows no borders. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(10):1245–1246. doi: 10.1017/ice.2020.162. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 21 Momtazmanesh S, Ochs HD, Uddin LQ, Perc M, Routes JM, Vieira DN, Al-Herz W, Baris S, Prando C, Rosivall L, Abdul Latif AH, Ulrichs T, Roudenok V, Aldave Becerra JC, Salunke DB, Goudouris E, Condino-Neto A, Stashchak A, Kryvenko O, Stashchak M, Bondarenko A, Rezaei N. All together to Fight COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102(6):1181–1183. doi: 10.4269/ajtmh.20-0281. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 22 Moradian N, Ochs HD, Sedikies C, Hamblin MR, Camargo CA, Jr, Martinez JA, Biamonte JD, Abdollahi M, Torres PJ, Nieto JJ, Ogino S, Seymour JF, Abraham A, Cauda V, Gupta S, Ramakrishna S, Sellke FW, Sorooshian A, Wallace Hayes A, Martinez-Urbistondo M, Gupta M, Azadbakht L, Esmailzadeh A, Kelishadi R, Esteghamati A, Emam-Djomeh Z, Majdzadeh R, Palit P, Badali H, Rao I, Saboury AA, Jagan Mohan Rao L, Ahmadi H, Montazeri A, Fadini GP, Pauly D, Thomas S, Moosavi-Movahed AA, Aghamohammadi A, Behmanesh M, Rahimi-Movaghar V, Ghavami S, Mehran R, Uddin LQ, Von Herrath M, Mobasher B, Rezaei N. The urgent need for integrated science to fight COVID-19 pandemic and beyond. *J Transl Med*. 2020;18(1):205. doi: 10.1186/s12967-020-02364-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 23 Mohamed K, Rezaei N. COVID-19 pandemic is not the time of trial and error. *Am J Emerg Med*. 2020 doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

#### Сведения об авторах

**Момбиева Жанар** - магистрант 2 года обучения по образовательной программе «Медицина (Врач-исследователь)», Кафедра политики и организации здравоохранения, НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби» г. Алматы, Республика Казахстан, Почтовый адрес: 050040 пр. аль-Фараби, 71. E-mail: Zhanara-8383@mail.ru, Mob.phone: 87015700779

#### Авторлар туралы ақпарат:

**Момбиева Жанар** - "Медицина (дәрігер-зерттеуші)" білім беру бағдарламасы бойынша 2 жыл оқыған магистрант, Денсаулық сақтау саясаты және ұйымдастыру кафедрасы, "әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті" КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, Пошта мекенжайы: 050040 әл-Фараби даңғылы, 71, E-mail: Zhanara-8383@mail.ru, Mob.phone: 87015700779

#### Author information:

**Mombiyeva Zhanar** - Master's student of the 2nd year of study on the educational program "Medicine (Doctor-researcher)", Department of Health Policy and Organization, NAO "Kazakh National University named after Al-Farabi" Almaty, Republic of Kazakhstan, Postal address: 71, Al-Farabi Ave., 050040, E-mail: Zhanara-8383@mail.ru, Mob.phone: 87015700779

**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.

Получена: 12/04/2023/ Принята: 23/10/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 614

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.38.95.026

С.А.ТУКТИБАЕВА<sup>1</sup>, К.Н.РЫСКЕЛЬДИЕВА<sup>1</sup>, Б.Б.БАЙМАХАНОВА<sup>2</sup>, Л.Д.ЖОЛЫМБЕКОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

<sup>2</sup>Оңтүстік Қазақстан Медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан

## COVID-19 ИНФЕКЦИЯСЫНЫҢ ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕГІ БОСАНУ ЖӘНЕ БОСАНҒАННАН КЕЙІНГІ КЕЗЕҢДЕ ЖАҒДАЙЫН БАҒАЛАУ

**Түйін.** COVID-19 вирусының ұрыққа әсері әлі күнге дейін көптеген пікірталастар мен зерттеулердің тақырыбы болып табылады, COVID-19 бар әйелдердің мерзімінен бұрын босану қаупі жоғары екендігі туралы деректер бар; дамып келе жатқан ұрыққа тікелей тератогендік әсері дәлелденбеген. Қазіргі уақытта COVID-19 бар жүкті әйелдің босану кезінде балаға вирус жұқтыруы мүмкін екендігі белгісіз. Бүгінгі күні вирус амниотикалық сұйықтық, плацента және емшек сүтінің үлгілерінде табылған жоқ. Алайда, COVID-19 бар жүкті әйелдердің асқынуларына мыналар жатады: түсік түсіру, ұрықтың өсуінің кешеуілдеуі, мерзімінен бұрын босану.

**Зерттеудің мақсаты:** COVID-19 инфекциясымен ауырған жүкті әйелдерде босанудың ағымы және босанғаннан кейінгі кезеңге баға беру.

COVID-19 ауырған жүкті әйелдерде жүктіліктің және босанудың ағымы бойынша ретроспективті талдау жүргізілді. Жүктілік COVID-19 пандемиясынан кейін әйелдердің 88,1% (53/60), салыстыру тобындағы жүкті әйелдердің 96% (58/60) ( $\chi^2=4,695$ ,  $p=0,030$ ) уақытында босанумен аяқталды. Мерзімінен бұрын босану пандемиялық тұмаумен ауырған жүкті әйелдерде жиі кездеседі. Мерзімінен бұрын босанудың даму жиілігі инфекцияның ауырлығына және гестация кезеңіне тікелей байланысты болды.

**Түйінді сөздер:** COVID-19, амниотикалық сұйықтық, гемостаз, босану кезіндегі асқынулар, эндомиетрит, құрсақ ішілік инфекция.

С.А.Туктибаева<sup>1</sup>, К.Н.Рыскельдиева<sup>1</sup>, Б.Б.Баймаханова<sup>2</sup>, Л.Д.Жолымбекова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Международный казахско-турецкий университет имени Ходжа Ахмеда Ясауи, Туркестан, Казахстан

<sup>2</sup>Ожно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Казахстан

S.A. Tuktibayeva<sup>1</sup>, K.N. Ryskeldieva<sup>1</sup>, B.B. Baimakhanova<sup>2</sup>, L.D. Zholymbekova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan

<sup>2</sup>South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan

### ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У БЕРЕМЕННЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

**Резюме.** Влияние вируса на плод до сих пор является предметом многочисленных дискуссий и исследований, есть данные о том, что женщины с COVID-19 подвержены повышенному риску преждевременных родов; Прямое тератогенное действие на развивающийся плод не доказано. В настоящее время неизвестно, может ли беременная женщина с COVID-19 передать вирус своему ребенку во время родов. На сегодняшний день вирус не обнаружен в амниотической жидкости, плаценте или образцах грудного молока. Однако осложнения у беременных с COVID-19 включают: выкидыш, задержку роста плода, преждевременные роды.

**Цель исследования:** оценка течения родов и послеродового периода у инфицированных женщин с инфекцией COVID-19.

### ASSESSMENT OF DELIVERY AND POSTPARTUM PERIOD IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19 INFECTION

**Resume.** The effect of the virus on the fetus is still the subject of much debate and research, there is evidence that women with COVID-19 are at increased risk of premature birth; A direct teratogenic effect on the developing fetus has not been proven. It is currently unknown whether a pregnant woman with COVID-19 can transmit the virus to her baby during childbirth. To date, the virus has not been detected in amniotic fluid, placenta, or breast milk samples. However, complications in pregnant women with COVID-19 include: miscarriage, fetal growth retardation, preterm birth.

The purpose of the study: assessment of the course of labor and the postpartum period in infected women with COVID-19 infection. A retrospective analysis of the course of pregnancy and childbirth in pregnant women with COVID-19 was performed. After the COVID-19 pandemic, 88.1% of women (53/60) delivered on time, compared to



Проведен ретроспективный анализ течения беременности и родов у беременных с COVID-19. После пандемии COVID-19 88,1% женщин (53/60) родили в срок по сравнению с 96% (58/60) женщин в группе сравнения ( $\chi^2=4,695$ ,  $p=0,030$ ). Частота преждевременных родов у беременных с пандемическим гриппом напрямую связана с тяжестью инфекции и сроком гестации.

**Ключевые слова:** COVID-19, амниотическая жидкость, гемостаз, осложнения во время родов, эндометрит, внутриутробная инфекция.

**Кіріспе:** Қазіргі уақытта ең өзекті тақырыптардың бірі-жаңа SARS-CoV-2 коронавирусынан туындаған инфекция, ол бүгінде медициналық ғана емес, сонымен бірге әлеуметтік маңызға ие. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы 2020 жылғы 11 наурызда COVID-19 пандемиясын жариялады. Бүкіл әлемде патогенез аспектілері, жаңа инфекцияның алдын-алу, диагностикалау және емдеудің мүмкін әдістері белсенді зерттелуде. Әлемдік қоғамдастықтың маңызды және өзекті мәселелері-бұл COVID-19 вакцинасының алдын-алу және дамыту, сондай-ақ бұл инфекцияның жүктілік пен құрсақшілік дамуына ықтимал әсері [1].

Бүгінгі таңда COVID-19 үшін, оның ішінде жүкті әйелдерде нақты емдеу жоқ. Бастапқыда ДДСҰ жүкті әйелдерді SARS-CoV-2 жұқтыру қаупі жоғары топқа бөлмейді [2,3]. Алайда, жүктілікке тән бейімделу өзгерістері, мысалы, айналымдағы қан көлемінің жоғарылауы, оттегінің жоғарылауы, сондай-ақ белгілі бір иммунологиялық өзгерістер инфекцияларға жоғары сезімталдыққа және асқыну қаупінің жоғарылауына ықпал етуі мүмкін. Сонымен қатар, коронавирустық инфекциялардың алдыңғы эпидемиялары - SARS және MERS тәжірибесін ескеру қажет. 2002-2003 жылдары SARS індеті кезінде (ауыр жіті респираторлық дистресс-синдром) ана өлімі, бірінші триместрде өздігінен түсік тастау, ұрықтың құрсақшілік дамуының кідіруі, мерзімінен бұрын босану жағдайлары байқалды [4, 5]. 2012 жылы MERS (Таяу шығыс респираторлық синдромы) эпидемиясы кезінде ана мен перинаталдық өлім-жітім, мерзімінен бұрын босану жағдайлары тіркелді. SARS-CoV және MERS-CoV вирусының тік берілуі расталған жоқ, бірақ жүкті әйелдерде жүкті емес әйелдерге қарағанда инфекциялардың анағұрлым ауыр клиникалық ағымы байқалды. Осы фактілерді ескере отырып, жүкті әйелдерді мұқият қадағалап, барлық алдын-алу шараларының (өзін-өзі оқшаулау, қолды жиі жуу, маска кию, беттерді дезинфекциялау және т.б.) сақталуын бақылау қажет [6].

Кәсіби қауымдастықтардың мәліметтеріне сәйкес, жүктілік кезіндегі барлық тексерулер гестация мерзіміне, әсіресе скринингтік бағдарламалар мен тексерулерге сәйкес уақтылы жүргізілуі керек, олардың қажеттілігі жүктілік ағымына байланысты. Скринингтік бағдарламалардың орындалуын елемей ана мен бала өлімінің

96% (58/60) of women in the comparison group ( $\chi^2=4,695$ ,  $p=0,030$ ). Premature birth is common in pregnant women with pandemic influenza. The incidence of preterm birth was directly related to the severity of the infection and the gestation period.

**Keywords:** COVID-19, amniotic fluid, hemostasis, complications during childbirth, endometritis, intrauterine infection.

жоғарылауына әкелуі мүмкін. Телемедицина ресурстарын пайдалана отырып, консультациялық қабылдауды қашықтықтан жүргізу мүмкіндігі емдеуші дәрігермен талқылануы тиіс.

Жүктілік кезіндегі оттегімен сатурация деңгейі 95% немесе одан жоғары болуы керек. Бұл көрсеткіш төмендеген кезде артериялық қандағы оттегінің парциалды қысымын (PaO<sub>2</sub>) өлшеу үшін қанның газ құрамын тексеру қажет. Плацентаның аналық бөлігінен плацентаның ұрық бөлігіне оттегінің диффузиясының оңтайлы градиентін сақтау үшін PaO<sub>2</sub> деңгейі 70 мм рт.ст. - ден асуы керек [7].

Жүкті әйелдерде COVID-19 асқынбаған ағымы кезінде және жедел босануға медициналық көрсеткіштер болмаған кезде SARS-CoV-2-де талдаудың теріс нәтижесін алғаннан кейін немесе оқшаулау режимі аяқталғаннан кейін босану ұсынылады. Бұл тактика жаңа туған нәрестенің босанғаннан кейінгі инфекция қаупін барынша азайтуға бағытталған [8].

Қазіргі уақытта COVID-19 бар жүкті әйелдің жүктілік немесе босану кезінде балаға вирус жұқтыруы мүмкін екендігі белгісіз. Бүгінгі күні вирус амниотикалық сұйықтық, плацента және емшек сүтінің үлгілерінде табылған жоқ [9].

Зерттеудің мақсаты: COVID-19 инфекциясымен ауырған жүкті әйелдерде босанудың ағымы және босанғаннан кейінгі кезеңге баға беру.

Материалдар мен әдістер: Зерттелетін адамдармен жұмыста Дүниежүзілік Медицина қауымдастығының (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 редакцияланған) Хельсинки декларациясы болып табылатын және Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Медициналық қызмет сапасы жөніндегі біріккен комиссиясы 2021 жылғы 5 тамызда мақұлдаған "жүкті, босанатын және босанған әйелдердегі коронавирустық инфекция (Ковид-19)" клиникалық хаттамасына сәйкес жүргізілді. Клиникалық бақылаулар мен зерттеулер 2020 жылдың сәуір айынан 2021 жылдың қыркүйек айына дейінгі аралықта Түркістан Облысы мен Шымкент қалаларындағы «Перинаталды орталықтарындағы» жүкті және босанған әйелдерге жүргізілді.

Коронавирустық инфекциямен ауырған және дені сау жүкті әйелдерге зерттеудің мақсаты мен зерттеу ди-

зайны туралы ақпараттармен алдын ала түсіндіру жұмыстары жүргізілді және ақпараттық жазбаша келісімдері алынды.

Нәтижелері мен талдаулар: Біз зерттеген барлық әйелдерде босану актісінің ерекшеліктерін байқадық. Жүктілік COVID-19 пандемиясынан кейін әйелдердің 88,1% (53/60), салыстыру тобындағы жүкті әйелдердің 96% (58/60) ( $\chi^2=4,695$ ,  $p=0,030$ ) уақытында босанумен аяқталды. Мерзімінен бұрын босану пандемиялық тұмаумен ауырған жүкті әйелдерде жиі кездеседі (кесте 1). Мерзімінен бұрын босанудың даму жиілігі инфекцияның ауырлығына және гестация кезеңіне тікелей бай-

ланысты болды (кесте 2 және 3).

Пандемиялық тұмаумен ауырған жүкті әйелдер топтарындағы жедел босану көрсеткіші бақылау тобындағы көрсеткіштен айтарлықтай ерекшеленбеді: тиісінше 20% және 16,8% (кесте. 1).

Аурудың жедел кезеңінде жедел кесарь тілігі тек COVID-19 ауыр ағымы бар пациенттерге ауыр полиорганды жеткіліксіздік аясында туындаған асқынуларға байланысты 6% - да жүргізілді. Қалыпты орналасқан плацентаның мерзімінен бұрын ажырауынан 25% (6/24) жағдайларда шұғыл оперативті босануға көрсеткіш 26-шы (1), 31-ші (1), 32-ші (1) және 39-шы (2) апта-

Кесте 1 - COVID-19-бен ауырмаған және ауырған әйелдер арасындағы босану барысы

Босанудағы асқынулар (АХЖ бойынша шифры)	Барлығы n=60	Салыстырмалы топ n=60	V- Крамер критерийі бойынша өлшемдер	$\chi^2$	P
Уақытынан бұрын босану (O60)	11,90%	4%	0,106	4,695	0,030*
Абдоминалды оперативті босандыру (O82)	20%	18%	0,126	0,285	0,594
Қағанақ суының уақытынан бұрын кетуі (O42)	20%	14,80%	-	1,21	0,271
Босану әрекеттерінің бұзылулары(O62)	14,20%	20%	-	2,923	0,087
Патологиялық прелиминарлы кезең (O62.2)	2,80%	2,80%	-	0,058	0,81
Дискоординирленген босану әрекеттері (O62.4)	2,80%	5,90%	-	2,519	0,112
Өлсіз толғату (O62.0; O62.1)	8,40%	8,40%	-	1,277	0,258
Жедел босану (O62.3)	2,80%	8,40%	-	0,589	0,443
Бала жолдасының бөлшектерінің қалып қоюы (O72.0, O73.0)	2,80%	5,60%	-	0,005	0,944

Ескерту: \* - статистикалық сенімділік айырмашылығы ( $p\chi^2<0,05$ )

Кесте 2 - COVID-19 ауырлығына байланысты босанудың асқынуы

Босанудағы асқынулар (АХЖ бойынша шифры)	Жеңіл n=12	Орташа ауыр n=23	Ауыр n=15	$\chi^2$	p
Уақытынан бұрын босану (O60)	7,90%	8,40%	8,50%	9,135	0,010*
Абдоминалды оперативті босандыру (O82)	33,30%	29,40%	33,50%	4,975	0,083
Қағанақ суының уақытынан бұрын кетуі (O42)	7,90%	18%	17%	2,984	0,225
Босану әрекеттерінің бұзылулары(O62)	17,10%	8,40%	8,50%	4,653	0,098
Патологиялық прелиминарлы кезең (O62.2)	7,90%	4,20%	8,50%	0,01	0,995
Дискоординирленген босану әрекеттері (O62.4)	7,90%	4,20%	17%	2,155	0,341
Өлсіз толқату (O62.0; O62.1)	0%	8,40%	8,50%	1,992	0,369
Жедел босану (O62.3)	7,90%	12,60%	8,50%	5,605	0,061
Бала жолдасының бөлшектерінің қалып қоюы (O72.0, O73.0)	7,90%	4,20%	8,50%	0,444	0,801

Кесте 3 - COVID-19 тұмауы триместрге байланысты босанудың асқынуы

Босанудағы асқынулар (АХЖ бойынша шифры)	I триместр n =16	II триместр n =24	III триместр n =20	$\chi^2$	P
Уақытынан бұрын босану (O60)	0	25%	10%	7,965	0,019*
Абдоминалды оперативті босандыру (O82)	18,70%	16,60%	5%	0,994	0,608
Қағанақ суының уақытынан бұрын кетуі (O42)	6,20%	8,30%	15%	25,987	0,000*
Босану әрекеттерінің бұзылулары (O62)	12,40%	4,10%	10%	2,167	0,338
Патологиялық прелиминарлы кезең (O62.2)	0	4,10%	0%		
				2,03	0,362
Дискоординирленген босну әрекеттері (O62.4)	12,40%	16,60%	15%	1,105	0,575
Әлсіз толқату (O62.0; O62.1)	18,70%	8,30%	20%	0,393	0,822
Жедел босану (O62.3)	18,70%	8,30%	15%	1,841	0,398
Бала жолдасының бөлшектерінің қалып қоюы (O72.0, O73.0)	12,40%	8,30%	10%	3,41	0,182

Ескерту: \* - статистикалық сенімділік айырмашылығы ( $p < 0,05$ )

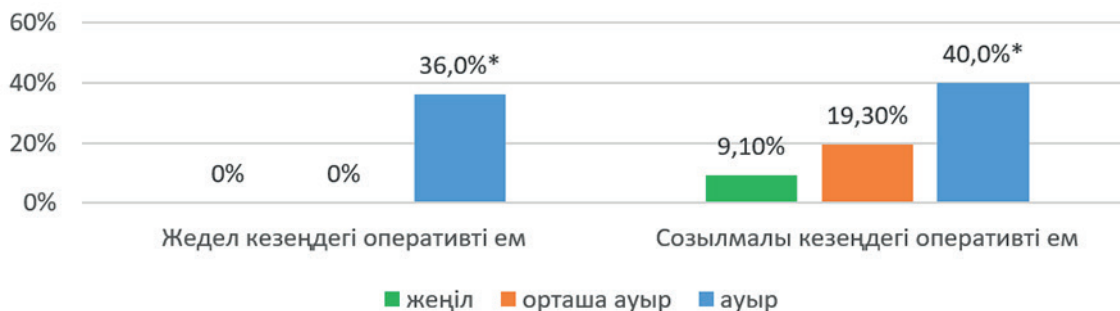
ларда жасалынды. Кесарь тілігі жағдайларының 44,4% - ында (4/9) ауыр полиорганды жеткіліксіздік, ұрықтың құрсақшілік өліміне байланысты 23-27 апта мерзімінде орындалды, бұл ретте олардың біреуінде кесарь тілігі ананың агональды жағдайы кезінде орындалды. Жедел босану кезінде тоғыз жағдайдың екеуінде (22,2%) тамыр ішіндегі шашыранды қан ұю синдромы, коагулопатиялық жатырдан қан кету себебі бойынша жатырды экстирпациялау жүргізілді.

Эпидемиядан кейінгі кезеңде жедел кесарлық тілік жасау жиілігі орташа және жеңіл COVID-19 ағымы бар пациенттерде аурудың ауыр түріне қарағанда жоғары болды (сурет 1). COVID-19 пандемиясымен ауырғаннан кейін жедел босануға арналған көрсеткіштер: ұрықтың гипоксиясы, босану белсенділігінің әлсіздігі, босану әрекеттерінің бұзылулары, өкпенің созылмалы обструктивті ауруы, клиникалық тар жамбас болды. Айта кету керек, ауыр тұмауы бар пациенттерде кесарь тілігінің негізгі көрсеткіші 75% (12/16) босану кезінде ұрықтың прогрессивті гипоксиясы болды; жедел босануға ұқсас көрсеткіш орташа ауыр аналардың 12,9%–да, 22,7%–да COVID-19 ( $\chi^2 = 22,289$ ,  $p = 0,000$ ).

Табиғи босану жолдары арқылы босану пандемиялық тұмаумен ауыратын әйелдердің 80,2%-ында, сырқаттанғандар тобында - жүкті әйелдердің 92,1% - ында болды ( $\chi^2 = 7,093$ ,  $p = 0,008$ ).

COVID-19 және пневмониямен жүктіліктің дамуы кезінде босану ана мен ұрықтың жағдайын бақылау арқылы табиғи босану жолдары арқылы жүргізілді. Детоксикация және бактерияға қарсы терапия, тыныс алуды қолдау жүргізілді. Босанғаннан кейінгі кезеңде ҚР Денсаулық сақтау министрлігі бекіткен клиникалық хаттамаға (2021) сәйкес босанғанға дейін басталған COVID-19 және пневмология терапиясы тағайындалып, жалғастырылды [81].

Амниотикалық сұйықтықтың уақтылы төгілмеуінің жиілігі пандемиялық тұмаумен ауыратын және ауырмайтын әйелдер тобында айтарлықтай ерекшеленбеді (кесте 1). Сондай-ақ, COVID-19 ауырлық дәрежесі әртүрлі әйелдерде бұл асқынудың таралуында топшілік айырмашылықтар табылған жоқ (кесте 2). Алайда, гестацияның III триместрінде берілген COVID-19-дан кейін босануда көбінесе ұрық маңы судың уақтылы сыртық шықпауы қиындады ( $p = 0,000$ ) (кесте 3).



Сурет 1 - Аурудың кейінгі кезеңде жедел Кесарь тілігін жасау көрсеткіштері  
Ескертпе: \* - айырмашылықтар статистикалық тұрғыдан дұрыс ( $p < 0,05$ ).

Босану қызметінің аномалиялары анамнезінде COVID-19 бар босанатын әйелдердің 14,2% – ында босану барысын қиындатты, салыстыру тобында-21,8% - да ( $p=0,087$ ) (кесте 1).

Патологиялық прелимитарлы кезеңнің даму жиілігінде, тұмаумен ауырған жүкті әйелдер мен интактілі әйелдер топтары арасында жылдам және жылдам босануда елеулі айырмашылықтар анықталған жоқ (кесте. 22). COVID-19 ауырлығына және гестация мерзіміне байланысты босануда топ ішіндегі айтарлықтай айырмашылық табылған жоқ (кесте 2, 3).

Босанудың үшінші кезеңінде қан жоғалтуды қатаң есепке алу және утеротониктерді көктамыр ішіне енгізу арқылы қан кетудің алдын алу жүргізілді. Пандемиялық тұмаумен ауырған және эпидемия кезеңінде әйелдер арасында босанудың үшінші кезеңінде (плацента бөліктерінің қидіруі, плацентаның тығыз бекітілуі) асқынулардың жиілігі бойынша айтарлықтай айырмашылықтар анықталған жоқ (кесте 1). Сондай-ақ, бұл асқыну-

дың таралуында гестация триместріне және COVID-19-дан өткен ауырлық дәрежесіне байланысты айырмашылық табылған жоқ (кесте 2, 3).

COVID-19 әртүрлі нысандарымен ауырған босанған әйелдерде босанғаннан кейінгі кезеңнің асқынулары 6 есе жиі анықталды - 2% бақылау тобына қарағанда 12,9% (кесте 5). Пуэрперальды асқынулар гестацияның үшінші триместрінде, яғни аурудың өткір кезеңінде босану қарсаңында COVID-19 көрінісі бар әйелдерде тіркелгенін атап өткен жөн.

Ауыр тұмауы бар пациенттерде гемостаз бен микроциркуляцияның ауыр бұзылулары босанғаннан кейінгі кезеңде әйелдердің 7,9% - ында кіші жамбас гематомалары (кесарь тілігінен кейін) және босану жолдарының жұмсақ тіндері (өз бетінше босанудан кейін) пайда болуына әкелді, бұл ретте бірде-бір жағдайда COVID-19 асқынбаған түрлерінде және ауыр емес әйелдерде тіркелмеген. Сонымен қатар, босану жолдарының гематомалары шұғыл өздігімен босанғаннан кейін жиі пайда

Кесте 4 - COVID-19 инфекциясы бар жүкті әйелдерде босанудан кейінгі кезеңдегі асқынулар

Босанудағы асқынулар (АХЖ бойынша шифры)	Сырақаттанған топ n=60	Салыстырмалы топ n=60	Крамер V-критерий өлшемі	$\chi^2$	p
Кесарь тілігінен кейінгі гематомалар (O90.2)	1,60%	0	-	0,337	0,562
Босану жолдарындағы гематомалар (O71.7)	4,80%	0	-	0,545	0,46
Созылмалы гематометр (O90.9)	8%	0	0,167	5,491	0,019*
Босанғаннан кейінгі эндометрит (O85)	3,20%	0	-	0,337	0,562
Плацентарлы Тіндер қалдығы (O73.1)	8%	0	-	0,079	0,779
Жатыр субинволюциясы (O90.8)	8%	3,20%	-	0,005	0,946

Ескерту: \* - статистикалық сенімділік айырмашылығы ( $p\chi^2<0,05$ )

Кесте 5 - COVID-19 ауырлығына байланысты босанғаннан кейінгі кезеңнің асқынулары

Босанудағы асқынулар (АХЖ бойынша шифры)	Жеңіл n=16	Орташа ауыр n=29	Ауыр n=15	$\chi^2$	p
Кесарь тілігінен кейінгі гематомалар (O90.2)	0	0	3,60%	9,188	0,010*
Босану жолдарындағы гематомалар (O71.7)	0	0	4,30%	11,054	0,004*
Созылмалы гематометр (O90.9)	5,20%	3,40%	10,70%	7,297	0,026*
Босанғаннан кейінгі эндометрит (O85)	0	0	3,60%	9,188	0,010*
Плацентарлы Тіндер қалдығы (O73.1)	0	1,10%	2,10%	1,86	0,395
Жатыр субинволюциясы (O90.8)	1,30%	0,60%	2,10%	1,565	0,457

Ескерту: \* - статистикалық сенімділік айырмашылығы ( $p\chi^2<0,05$ )

Кесте 6 - COVID-19-бен босанғаннан кейінгі кезеңнің триместрге байланысты асқынулары

Босанудағы асқынулар (АХЖ бойынша шифры)	I триместр n =8	II триместр n =26	III триместр n =26	$\chi^2$	P
Кесарь тілігінен кейінгі гематомалар (O90.2)	0	0	2,70%	5,663	0,059
Босану жолдарындағы гематомалар (O71.7)	0	0	3,20%	6,813	0,033*
Созылмалы гематометр (O90.9)	0	0	13,40%	29,436	0
Босанғаннан кейінгі эндометрит (O85)	0	0	2,70%	5,663	0,059
Плацентарлы Тіндер қалдығы (O73.1)	0	0	2,70%	5,663	0,059
Жатыр субинволюциясы (O90.8)	0	0	2,70%	5,663	0,059

Ескерту: \* - статистикалық сенімділік айырмашылығы ( $p\chi^2<0,05$ )

болды. Пандемиялық тұмауы бар әйелдерде пуэрперияның тән ерекшелігі созылмалы гематометрдің пайда болуы болды, босанғаннан кейінгі кезеңді 6,3% жағдайда, салыстырмалы тобында – 0% ( $p=0,019$ ) (кесте 4). Сонымен қатар, бұл асқыну тек COVID-19 ауыр ағымы бар әйелдерде дамыды.

Жедел эндометрит босанғаннан кейінгі кезеңді COVID-19 ауыр ағымы бар әйелдерде ғана қиындаты – 1,3%, салыстыру тобында ешқандай жағдайда тіркелген жоқ – 0% .

Плацентарлы тіндердің қалдықтары тек 1,3% тұмаумен ауырған әйелдерде табылды (кесте 4).

Тұмаумен ауырмаған және ауырмаған әйелдер тобында жатырдың субинволюциясының пайда болу жиілігінде айтарлықтай айырмашылықтар анықталған жоқ. Осылайша, пандемиялық тұмаумен ауырған жүкті әйелдер, COVID-19 ауырлығына және тұмаумен ауырған гестация мерзіміне қарамастан, мерзімінен бұрын босану қаупі бар. Гестацияның III триместрінде тұмау-

мен ауырған пациенттерде босанудың тән асқынуы амниотикалық сұйықтықтың уақтылы сыртқа шықпауы болып табылады (кесте 6). Босанғаннан кейінгі кезеңдегі асқынулардың ең көп саны аурудың өткір кезеңінде тұмаумен асқынған босанған әйелдерде (кесарь тілігінен кейін кіші жамбас гематомаларының және өз бетінше босанудан кейін босану жолдарының жұмсақ тіндерінің қалыптасуы, жедел эндометрит пен созылмалы гематометрдің дамуы) байқалды.

Қорытынды:

Жүкті әйелдердегі COVID-19 ауыр ағымы плацентарлы бұзылулардың, ұрықтың созылмалы гипоксиясының, ұрық маңы су аздықтың, мерзімінен бұрын босанудың, босанғаннан кейінгі геморрагиялық асқынулардың және эндометриттің дамуымен байланысты, олардың жиілігі COVID-19 асқынбаған формалары бар топтарға және салыстырмалы топтағы әйелдерге қарағанда жоғары болды ( $P<0,05$ ).

#### ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Chen S., Liao E., Cao D. et al. Clinical analysis of pregnant women with 2019 novel coronavirus pneumonia. J. Med. Virol. 2020; Mar 28.
- 2 Chen H., Guo J., Wang C., Luo F. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020; 395(10226): 809-15.
- 3 Favre G., Pomar L., Musso D. et al. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? Lancet. 2020; 395(10224): e40.
- 4 Mullins E., Evans D., Viner R.M. et al. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2020; 55(5): 586-92.
- 5 Schwartz D.A., Graham A.L. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. Viruses. 2020; 12(2).
- 6 Panahi L., Amiri M., Pouy S. Risks of novel coronavirus disease (COVID-19) in pregnancy; a narrative review. Arch. Acad. Emerg. Med. 2020; 8(1): e34.
- 7 Chen D., Yang H., Cao Y. et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2020; 149(2): 130-6.
- 8 Davanzo R. Breast feeding at the time of COVID-19: do not forget expressed mother's milk, please. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2020; Apr 6. pii: fetalneonatal-2020-319149.
- 9 Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG), Coronavirus Disease (COVID-19) in Pregnancy: A guide for resource-limited environments. 2020, Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists: Melbourne, Australia.

#### REFERENCES

- 1 Chen S., Liao E., Cao D. et al. Clinical analysis of pregnant women with 2019 novel coronavirus pneumonia. J. Med. Virol. 2020; Mar 28.
- 2 Chen H., Guo J., Wang C., Luo F. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020; 395(10226): 809-15.
- 3 Favre G., Pomar L., Musso D. et al. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? Lancet. 2020; 395(10224): e40.
- 4 Mullins E., Evans D., Viner R.M. et al. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2020; 55(5): 586-92.
- 5 Schwartz D.A., Graham A.L. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. Viruses. 2020; 12(2).
- 6 Panahi L., Amiri M., Pouy S. Risks of novel coronavirus disease (COVID-19) in pregnancy; a narrative review. Arch. Acad. Emerg. Med. 2020; 8(1): e34.
- 7 Chen D., Yang H., Cao Y. et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2020; 149(2): 130-6.
- 8 Davanzo R. Breast feeding at the time of COVID-19: do not forget expressed mother's milk, please. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2020; Apr 6. pii: fetalneonatal-2020-319149.
- 9 Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG), Coronavirus Disease (COVID-19) in Pregnancy: A guide for resource-limited environments. 2020, Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists: Melbourne, Australia.

#### Сведения об авторах

**Туктибаева Сауле Актлеуовна** PhD – декан факультета «Международный казахско-турецкий университет имени Х.А.Ясави». г. Шымкент, Байтурсынова 7/7, ID ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1266-3381>. Saule79s@mail.ru, 87026512379

**Рыскельдиева Кенжегуль Жанысбаевна** – преподаватель кафедры акушерство и гинекологии «Международный казахско-турецкий университет имени Х.А.Ясави». г. Туркестан, Саттарханова 29, ID ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6082-6283>. kenzhe@mail.ru, 87758531272

**Баймаханова Бахтыгуль Бимендиевна** – к.м.н., доцент кафедры Педиатрии 1 «Южно-Казахстанская Медицинская Академия», г. Шымкент, Аль-Фараби 1, ID ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9230-7354>. bahtigul059@mail.ru, 87750713828

**Жолымбекова Лейла Даулетбековна** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии «Южно-Казахстанская Медицинская Академия», г. Шымкент, Аль-Фараби 1, ID ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0388-7164>

Doktorleila01@mail.ru, +77078410803

## Авторлар туралы мәліметтер

**Түктібаева Сәуле Ақтілеуқызы** – PhD докторы – «Х.А.Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті» факультетінің деканы. Шымкент, Байтұрсынова 7/7, ID ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1266-3381>. Saule79s@mail.ru, 87026512379

**Рыскелдиева Кенжегүл Жанысбайқызы** – Х.А.Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің акушерлік және гинекология кафедрасының оқытушысы. Түркістан, Саттарханова 29, ID ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6082-6283>. kenzhe@mail.ru, 87758531272

**Баймаханова Бахтыгүл Бимендиевна** – медицина ғылымдарының кандидаты, «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» 1 педиатрия кафедрасының доценті, Шымкент қ., Өл-Фараби 1, ID ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9230-7354>. bahtigul059@mail.ru, 87750713828

**Жолымбекова Лейла Даулетбековна** – медицина ғылымдарының кандидаты, «Оңтүстік Қазақстан медициналық академиясы» акушерия және гинекология кафедрасының доценті, Шымкент қ., Өл-Фараби 1, ID ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0388-7164>

Doktorleila01@mail.ru, +77078410803

## Information about authors

**Tuktibaeva Saule Aktileuovna** – PhD – Dean of the Faculty of the "International Kazakh-Turkish University named after H.A. Yasawi". Shymkent, Baitursynova 7/7, ID ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1266-3381>. Saule79s@mail.ru, 87026512379

**Ryskeldieva Kenzhegul Zhanysbaevna** – is a teacher at the Department of Obstetrics and Gynecology at the International Kazakh-Turkish University named after H.A. Yasawi. Turkestan, Sattarkhanova 29, ID ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6082-6283>. kenzhe@mail.ru, 87758531272

**Baimakhanova Bakhtygul Bimendievna** – candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Pediatrics 1 "South Kazakhstan Medical Academy", Shymkent, Al-Farabi 1, ID ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9230-7354>. bahtigul059@mail.ru, 87750713828

**Zholymbekova Leila Dauletbekovna** – candidate of medical sciences, associate professor of the department of obstetrics and gynecology "South Kazakhstan Medical Academy", Shymkent, Al-Farabi 1, ID ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0388-7164>

Doktorleila01@mail.ru, +77078410803

**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.

Получена: 05/07/2023/ Принята: 013/10/ 2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 615.22

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.60.34.027

ЗАРИНА Т. ШУЛЬГАУ<sup>1</sup>, АСЕЛЬ С. УРАЗБАЕВА<sup>1</sup>, ШЫҢҒЫС Д. СЕРҒАЗЫ<sup>1</sup>,  
ЖАНЫБЕК Т. БОКЕБАЕВ<sup>2</sup>, ЕРЛАН М. РАМАНКУЛОВ<sup>1</sup>, АЛЕКСАНДР Е. ГУЛЯЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ТОО «Национальный центр биотехнологии», г. Астана, Казахстан

<sup>2</sup>НАО «Астана медицинский университет», г. Астана, Казахстан

## ОБЗОР ВОЗМОЖНОСТЕЙ КОРРЕКЦИИ СИНДРОМА ПОВЫШЕННОЙ ВЯЗКОСТИ КРОВИ

**Резюме:** Синдром повышенной вязкости в последнее время стал рассматриваться как осложнение коронавирусной болезни (COVID-19). Возможным механизмом является повышение уровня фибриногена и иммуноглобулинов. Очевидно, что в этой области необходимы дополнительные исследования.

**Цель:** рассмотреть современное состояние проблем физики кровотока, изучения вязкости крови и патофизиологии нарушений вязкости крови, а также предпринять попытку анализа состояния вязкости крови при некоторых патологических состояниях; рассмотреть перспективы терапевтической коррекции вязкости крови.

**Стратегия поиска.** При подготовке настоящего обзора в качестве поисковых словосочетаний использовали следующие: «вязкость крови, увеличение вязкости крови, синдром гипервязкости крови» для поиска в русскоязычной литературе, а также использовали такие поисковые фразы при поиске литературы в базе «доказательной медицины» PubMed, как: «blood viscosity», «increased blood viscosity» «hyperviscosity syndrome». Глубина литературного поиска составила 20 лет, однако авторы опирались в своем исследовании и на более ранние фундаментальные исследования, используемые в качестве первоисточников информации. В ходе литературного поиска авторами были отобраны 43 литературных источника.

**Заключение:** В последние пять лет, с появлением приборов для относительно точного измерения параметров вязкости крови, феномен вязкости крови начинает становиться мишенью и экспериментальных и клинических исследований. Использование этого феномена в качестве объекта для терапевтического воздействия уже началось и, уверены, сулит благотворные результаты.

**Ключевые слова:** вязкость крови, синдром гипервязкости крови, осложнение коронавирусной болезни, повышение уровня фибриногена.

Zarina T. Shulgau<sup>1</sup>, Assel S. Urazbayeva<sup>1</sup>, Shyngys D. Sergazy<sup>1</sup>,  
Zhanymbek T. Bokebayev<sup>2</sup>, Yerlan M. Ramankulov<sup>1</sup>, Alexander  
E. Gulyayev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>"National Center for Biotechnology" LLP, Astana, Kazakhstan

<sup>2</sup>Astana Medical University", Astana, Kazakhstan

### REVIEW OF THE POSSIBILITIES OF CORRECTING THE SYNDROME OF INCREASED BLOOD VISCOSITY

**Resume:** The syndrome of increased viscosity has recently been considered as a complication of coronavirus disease (COVID-19). A possible mechanism is an increase in the level of fibrinogen and immunoglobulins. Obviously, more research is needed in this area.

#### **Materials and methods.**

**Aim:** to consider the current state of the problems of blood flow physics, the study of blood viscosity and the pathophysiology of blood viscosity disorders, as well as to attempt to analyze the state

Зарина Т. Шутьгау<sup>1</sup>, Асель С. Уразбаева<sup>1</sup>,  
Шыңғыс Д. Серғазы<sup>1</sup>, Жаныбек Т. Бокебаев<sup>2</sup>,  
Ерлан М. Раманкулов<sup>1</sup>, Александр Е. Гуляев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Ұлттық Биотехнология Орталығы»

ЖШС, Астана қ., Қазақстан

<sup>2</sup>«Астана медициналық университеті»

КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан

### ЖОҒАРЫ ҚАН ТҰТҚЫРЛЫҒЫ СИНДРОМЫН ТҮЗЕТУ МҮМКІНДІКТЕРІНЕ ШОЛУ

**Түйін:** Тұтқырлықтың жоғарылау синдромы жақында коронавирустық аурудың (COVID-19) асқынуы ретінде қарастырыла бастады. Мүмкін болатын механизм-фибриноген мен иммуноглобулин деңгейінің жоғарылауы. Бұл салада қосымша зерттеулер қажет екені анық.

**Мақсаты:** қан ағымы физикасы проблемаларының қазіргі жағ-

of blood viscosity in some pathological conditions; to consider the prospects for therapeutic correction of blood viscosity.

**Search strategy.** When preparing this review, the following search phrases were used as search phrases: "blood viscosity, increased blood viscosity, blood hyperviscosity syndrome" for searching in Russian-language literature, and also used such search phrases when searching for literature in the PubMed evidence-based medicine database as: "blood viscosity", "increased blood viscosity" "hyperviscosity syndrome". The depth of the literary search was 20 years, however, the authors relied in their research on earlier fundamental research used as primary sources of information. During the literary search, the authors selected 43 literary sources.

**Conclusion:** In the last five years, with the advent of devices for relatively accurate measurement of blood viscosity parameters, the phenomenon of blood viscosity begins to become the target of both experimental and clinical studies. The use of this phenomenon as an object for therapeutic effects has already begun and, we are sure, promises beneficial results.

**Keywords:** blood viscosity, hyperviscosity syndrome, complication of coronavirus disease, increased fibrinogen levels.

дайын қарастыру, қанның тұтқырлығын және қанның тұтқырлығы бұзылыстарының патофизиологиясын зерттеу, сондай-ақ кейбір патологиялық жағдайларда қанның тұтқырлығы жағдайын талдауға тырысу; қанның тұтқырлығын емдік түзету перспективаларын қарастыру.

**Іздеу стратегиясы:** Осы шолуды дайындау кезінде іздеу тіркестері ретінде мыналар қолданылды: "қанның тұтқырлығы, қанның тұтқырлығының жоғарылауы, қанның гипервискоздық синдромы" орыс тілді әдебиеттерді іздеу үшін, сондай-ақ PubMed-тің "дәлелді медицина" базасынан әдебиеттерді іздеу кезінде келесі іздеу сөз тіркестерін қолданды: " blood viscosity ", " increased blood viscosity "" hyperviscosity syndrome ". Әдеби ізденістің тереңдігі 20 жыл болды, дегенмен авторлар өз зерттеулеріне және бастапқы ақпарат көзі ретінде пайдаланылған бұрынғы іргелі зерттеулерге сүйенді. Әдеби іздеу барысында авторлар 43 әдеби дереккөзді таңдады.

**Қорытынды:** соңғы бес жылда қанның тұтқырлығы параметрлерін салыстырмалы түрде дәл өлшеуге арналған құралдардың пайда болуымен қанның тұтқырлығы құбылысы эксперименттік және клиникалық зерттеулердің мақсатына айнала бастады. Бұл құбылысты терапевтік әсер ету объектісі ретінде пайдалану қазірдің өзінде басталды және жақсы нәтиже беретініне сенімдіміз.

**Түйінді сөздер.** қанның тұтқырлығы, қанның гипервискоздық синдромы, коронавирустық аурудың асқынуы, фибриноген деңгейінің жоғарылауы.

## Введение

Определение вязкости крови неоднозначно с позиций физики, патофизиологии и клиники, потому любые формулировки будут заведомо спорны. Но универсально под вязкостью крови (ВК) в физическом плане понимают величину внутреннего трения, проявляющуюся при перемещении одного слоя крови относительно другого. Соответственно, ВК изменяется в зависимости от силы внутреннего трения на единицу поверхности – напряжения сдвига, и градиента скорости – скорости сдвига. Данное свойство отличает кровь от жидкостей с постоянной вязкостью, которые соответствуют закону Ньютона и дало основание называть ее «неньютоновской жидкостью» [1]. Вязкость крови является мерой сопротивления кровотоку и может также определяться как вязкость и густота крови [2].

Нормальный показатель вязкости крови обычно составляет от 1,4 до 1,8 сантипуаз (сП), а симптомы, связанные с повышенной вязкостью крови, обычно начинают развиваться, когда вязкость крови превышает 4,0 сП [3].

Считаем необходимым сразу ограничить круг рассматриваемых в статье проблем и понятий.

Так, по синдрому гипервязкости крови найдено 5 систематических обзоров, опубликованных в 2022-2023 гг, где рассматриваются значение данного синдрома в онкогематологии и при заболевании Covid-19. Собственно «Синдром повышенной вязкости» представ-

ляет собой онкологическое неотложное состояние, которое классически проявляется триадой неврологического дефицита, изменений зрения и кровотечения из слизистых оболочек. Повышенная вязкость крови является результатом либо деформации формы эритроцитов, либо результатом патологического увеличения сывороточных белков, либо клеток крови - эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов. Наиболее распространенной причиной синдрома является макроглобулинемия Вальденстрема (Waldenström), и поэтому термин «синдром повышенной вязкости» обычно используется для описания увеличения белков сыворотки [4]. Известно, что синдром повышенной вязкости с недавних пор считается одним из осложнений коронавирусной болезни (COVID-19), а также побочным эффектом использования вакцин против COVID-19. Констатируется [5], что собственно заболевание COVID-19 и использование вакцин связано с развитием синдрома повышенной вязкости крови, в основном у пациентов с сопутствующими метаболическими нарушениями. Возможным механизмом является повышение уровня фибриногена и иммуноглобулинов. Обезвоживание, окислительный стресс и воспалительные реакции рассматриваются как дополнительные факторы, способствующие патогенезу синдрома повышенной вязкости. Очевидно, что в этой области необходимы дополнительные исследования.

В отношении иных заболеваний, указанный «синдром



первичной гипервязкости крови» не рассматривается и потому далее в настоящем обзоре представлен анализ материала, связанного с синдромом «вторичной гипервязкости крови» или синдромом повышенной вязкости крови, как нарушения гемореологии при различных сердечно-сосудистых и метаболических заболеваниях

При написании обзора физические понятия, относящиеся к гемореологии, были сознательно ограничены рутинными вещами, способствующие созданию представления о важности и значимости данного состояния в патофизиологии и клинике. Однако, этим рутинным понятиям относительно вязкости крови пришлось предоставить доминирующее положение в обзоре, ввиду стремления сформировать однотипные понятия относительно феномена вязкости, его патофизиологического и клинического значений.

### Результаты поиска и обсуждение

Основные физические и патофизиологические положения, касающиеся феномена вязкости крови Классически основными детерминантами вязкости крови считаются деформируемость эритроцитов, гематокрит, агрегация эритроцитов и вязкость плазмы, которые зависят от макромолекул плазмы и содержания воды. Гематокрит представляет собой основную детерминанту вязкости крови [6]. Например, при повышении гематокрита до 60–70%, как при полицитемии, вязкость крови становится в 10 раз выше, чем у воды, с последующим увеличением сопротивления току крови. Кроме того, повышение температуры тела может вызвать обезвоживание с увеличением вязкости крови [7].

Другие важные переменные включают вязкость плазмы, деформируемость эритроцитов и агрегация (формирование стопок эритроцитов — руло - rouleaux formation). Важно отметить, что вязкость крови также определяется сдвигом скорости [8]. Текущую жидкость, такую как кровь, можно представить как бесконечное число параллельных слоев, скользящих друг против друга. Вязкость возникает в результате трения между соседними слоями. Ножницы скорость жидкости — это разница скоростей между любыми двумя слоями, деленная на расстояние между ними. Вязкость — это от-

ношение напряжения сдвига, определяемое как сила, приложенная к жидкости, деленная на площадь контакта и скорость сдвига (вязкость = напряжение сдвига/скорость сдвига). В жидкости низкой вязкости небольшое напряжение сдвига (и сила) приводит к высокой скорости сдвига (и скорости потока) (рисунок 1). Вообще кровь классифицируется как «неньютоновская» жидкость, потому что ее вязкость зависит от скорости сдвига. Напротив, ньютоновская жидкость, например, такая как вода, имеет постоянную вязкость при всех скоростях сдвига. Очевидно, вязкость крови минимальна при высоких скоростях сдвига и высокой скорости, как это происходит, например, в систоле. Объясняют это тем, что эритроциты обратимо изменяют форму или деформируются, чтобы минимизировать сопротивление потоку. На низкой скорости течения и низкой скорости сдвига, вязкость крови увеличивается из-за обратимой, но и прогрессирующей агрегации эритроцитов или образование руло [9]. Низкие скорости сдвига встречаются в венах и в артериях в зонах разделения потока, вызванного изменением геометрии артерий, например, дилатацией, ответвлениями и изгибами.

При этом, важно помнить, что деформируемость эритроцитов регулируется продукцией оксида азота синтазой оксида азота эндотелиального типа. Донором азота в синтезе оксида азота является аминокислота аргинин. Таким образом, деформируемость эритроцитов и вязкость крови зависят от концентрации аргинина в плазме.

С химической точки зрения кровь представляет собой коллоидную суспензию, то есть смесь твердых частиц (эритроциты, хиломикроны, липопротеины и др.), диспергированные в другом веществе - плазме. Эритроцитам препятствует Спонтанной агрегации эритроцитов препятствует их отрицательная заряженность их поверхности. Это притягивает облака ионов, которые окружают эритроциты, и ограничивают расстояние, на которое они могут приближаться друг к другу. Сочетание поверхностного заряда эритроцита и окружающих ионов определяется как «дзета-потенциал zeta potential». Чем больше абсолютное значение дзета-потенциала, тем менее вероятно спонтанная агрега-



Рисунок 1 - Текущую кровь можно представить, как бесконечное число независимых слоев, скользящих друг по другу. На этом рисунке скорость слоя пропорциональна длине стрелки. Скорость сдвига определяется как разница скоростей между любыми двумя слоями, деленная на расстояние между ними. В жидкости с низкой вязкостью (слева) градиент скорости больше, чем в жидкости с высокой вязкостью (справа).

ция эритроцитов [10].

Понятно, что любая молекула, достаточно большая, чтобы преодолеть межклеточное расстояние и связать два эритроцита может способствовать их агрегации. К таким «мостиковым» молекулам относятся острые фазовые белки - фибриноген, С-реактивный белок, гаптоглобин и церулоплазмин, а также иммуноглобулин М (IgM) и липопроотеины низкой плотности (ЛПНП) [11]. Пример агрегации эритроцитов, вызванной мостиковыми молекулами, — это увеличение эритроцитарной массы - СОЭ у больных с гиперфибриногенемией. Еще одним процессом, вызывающим агрегацию эритроцитов, является «притяжение истощения». Когда два эритроцита очень близко подходят друг к другу, макромолекулы исключены из зоны между ними. Но броуновское движение окружающих макромолекул порождает силу, которая объединяет два эритроцита. Такой тип агрегации эритроцитов наблюдается с повышением концентрации белка, как при воспалении, так и при неопластической гипергаммаглобулинемии и дегидратации [12].

Патофизиологическое значение феномена вязкости крови определяется, в частности, тем, что повышенная вязкость крови снижает сердечный выброс и тканевую перфузию [13].

Совершенно очевидно, что вязкость крови является мощной переменной. Уменьшение потока крови, увеличение вязкости крови закономерно повышает риск тромбоза. Вялый кровоток является одним из трех факторов, вызывающих тромбоз, как определил немецкий патологоанатом Рудольф Вирхов ещё в 19-м веке. Другими факторами являются гиперкоагуляция и аномалии сосудистой стенки. Повышение вязкости крови создает протромботическое состояние, создавая большие области замедления кровотока (скорость сдвига = напряжение сдвига/вязкость). Участки вялого кровотока склонны к тромбозу сосудов по очевидным причинам. Эндотелиальная продукция простациклина и оксида азота, молекул, которые повышают деформируемость эритроцитов, а также снижают агрегационную способность эритроцитов и тромбоцитов, сдвигозависима [14].

Повышенная вязкость крови может вызвать порочный круг: снижается перфузия почек, уменьшается доставка кислорода, который активирует синтез эритропоэтина, еще больше увеличивается кровяное давление, вязкость и снижение почечной перфузии, что приводит к еще большему синтезу эритропоэтина, и т. д. Поскольку непрерывная положительная обратная связь несовместима с жизнью, механизм обеспечения отрицательной обратной связи необходим, чтобы предотвратить этот сценарий. В 1970-е годы пионер геморегуляции Leopold Dintenfass признал это и предположил, что гомеостатический механизм регулирует вязкость крови. Он считал, что многие анемии имеют компенсаторный характер, призванный нормализовать вязкость крови и что нарушение этого механизма может

быть фактором первичной или эссенциальной гипертензии [15]. В 2001 году Walter Reinhart также утверждал, что вязкость плазмы и гематокрит находится под гомеостатическим контролем [16]. Этот контроль обеспечивается недавно описанным механизмом, называемым «системной сосудистой реакцией сопротивления» (SVRR). Повышенная вязкость крови увеличивает сосудистое сопротивление, так как воспринимается рецепторами растяжения в левом желудочке. Это инициирует SVRR, который нормализует сосудистое сопротивление ценой анемии. Одно плечо реакции увеличивает секрецию натрийуретического пептида В-типа (BNP), который вызывает вазодилатацию и натрийурез. G.A.M. For и соавторы продемонстрировали, что снижение вязкости крови и постнагрузки с помощью ЛПНП-афереза снижает секрецию BNP [17]. Другое плечо реакции уменьшает массу эритроцитов за счет снижения активности эритропоэтина. В частности, это достигается экспрессией растворимого рецептора эритропоэтина, который связывает и удаляет циркулирующий эритропоэтин, прежде чем он сможет связаться с предшественниками эритроцитов в костном мозге. Стратегия экспрессии растворимых «рецепторов-приманок», которые не могут трансдуцировать сигнал является обычным явлением в надсемействе рецепторов цитокинов класса I, которые также включает рецептор к интерлейкину 6 [18]. На крысиной модели повышенная вязкость плазмы снижается за счет почечной продукции мРНК эритропоэтина, которая постепенно снижает уровень эритропоэтина в течение длительного времени [19]. Возникающие в результате вазодилатация, натрийурез и анемия, вызванные SVRR, уменьшают сосудистое сопротивление. Уменьшение массы эритроцитов должно быть пропорционально уменьшению объема плазмы для поддержания постоянного гематокрита. уменьшение объема плазмы без уменьшения массы эритроцитов вызовет гемоконцентрацию и увеличение вязкости. Kilbridge и соавторы продемонстрировали эту часть ответа, показав, что повышенная вязкость притупляет реакцию эритропоэтина на гипоксию у мышей [20]. Помимо натрийуретических факторов радиус сосудов определяется вегетативной иннервацией и множеством гормонов и местных факторов, синтезируемых эндотелием. Таким образом, все изменяемые переменные в уравнении Хагена-Пуазейля находятся под физиологическим контролем.

SVRR был наиболее тщательно изучен при анемии космических полетов. Освободившись от гравитации, интерстициальная жидкость из гравитационно-зависимых областей снова поступает в кровоток. Это увеличивает внутрисосудистый объем и конечно-диастолический объем, активируя рецепторы растяжения и инициируя SVRR. Объем плазмы уменьшается в течение нескольких часов с последующим снижением концентрации эритропоэтина. По возвращении в состояние гравитации жидкость возвращается в про-

странства, зависящие от гравитации. Внутрисосудистый объем восстанавливается под действием антидиуретического гормона, что приводит к дилуционной анемии до тех пор, пока восстанавливается эритроцитарная масса [21].

Очевидно, SVRR является физиологическим антагонистом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Натрий- и объемсберегающая, а также сосудосуживающая активность РААС хорошо изучены. Менее известна его эритропоэтическая активность, которая лучше всего проявляется в посттрансплантационном периоде эритроцитозом. Это определяется как гематокрит > 51% или гемоглобин > 17 г/дл после трансплантации по поводу почечной недостаточности. У 10-30% больных развиваются тромботические осложнения, по крайней мере частично, в связи с повышенной вязкостью крови. Их лечат ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [22]. Эти примеры наглядно демонстрируют, что гемореологические параметры играют важную роль в патофизиологии ряда заболеваний, которые проявляются при истощении компенсаторных механизмов организма или нарушении эндотелия сосудов.

Сосудистый эндотелий и NO, происходящие из эритроцитов, взаимодействуют друг с другом, усиливая NO-зависимую деформируемость эритроцитов в микроциркуляторном русле, где эритроциты находятся в тесном контакте с сосудистым эндотелием. Снижение деформируемости эритроцитов наблюдается при заболеваниях, связанных с образом жизни, таких как сахарный диабет, гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия, которые являются патологическими состояниями, связанными с усилением окислительного стресса и снижением биодоступности оксида азота в эндотелии [23].

Логично предполагать, что вязкость крови влияет на функцию эндотелия [24]. Но очевидно взаимосвязь между вязкостью крови и эндотелиальной функцией довольно сложна. На самом деле ВК вносит свой вклад в напряжение сдвига стенки (WSS), также называемое напряжением сдвига эндотелия, представляющее собой механический стимул, который регулирует тонус сосудов и высвобождение оксида азота (NO) [25]. С одной стороны увеличение ВК вызывает увеличение сопротивления кровотоку с отрицательными гемодинамическими эффектами; но с другой стороны, умеренное увеличение ВК вызывает увеличение напряжения сдвига стенки (WSS) и, как следствие, - положительные эффекты.

По сути, эффекты от изменения ВК на функцию эндотелия пока не ясны. Несмотря на это хорошо известное явление, до сих пор ведутся споры о влиянии изменений в ВК и при этом подразумевают, могут ли они быть клинически значимы [26]. Очевидное объяснение этим фактам в том, что измерение ВК стандартно не проводится во многих лабораториях, и его часто заменяют приближенным расчетом [27]. Кроме

того, и это может быть главным, - в настоящее время нет доступных эффективных методов лечения, способных модифицировать ВК. В результате большинство отчетов по этой теме основано на наблюдениях и неинтервенционных исследованиях.

### **Феномен вязкости крови как мишень терапии в клинике сердечно-сосудистых заболеваний**

Совокупное положение, которое мы можем предложить в связи с рассмотрением ниже представленных материалов: гипервязкость крови и нарушение функции эндотелия, как феномены по отдельности и, преимущественно, в совокупности, значимо участвуют в патофизиологии и клинических проявлениях метаболического синдрома, сахарного диабета II типа, артериальной гипертензии, атеросклеротических и иных патологиях сердечно-сосудистой системы. Мета-анализ, проведенный G.D.O. Lowe и соавт. [28] по результатам многолетних исследований (14-26 лет наблюдения за 28 605 пациентами) установлено, что вязкость плазмы крови достоверно ассоциировалась с риском развития ИБС, с риском любых ССЗ, а также и со смертностью от всех причин. Также показано, что повышенная вязкость крови может объяснить избыточное количество смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с употреблением в пищу насыщенных жиров и трансжиров, а также с неэффективностью ингибиторов белка-переносчика эфира холестерина, увеличивающих смертность как от сердечно-сосудистых, так и от других заболеваний, несмотря на повышение уровня концентрации липопротеинов высокой плотности в плазме [29].

Однако использование вязкости крови и функции эндотелия в качестве терапевтической мишени не является стандартом в настоящее время и это направление проходит период инициации.

Так, фармакологические вмешательства у лиц с метаболическим синдромом направленные на гемореологию или факторы, определяющие вязкость крови, находятся на начальной стадии разработки.

Некоторые экспериментальные исследования показали, что полифенолы может быть полезным для подавления возникновения и прогрессирования метаболического синдрома, а также для снижения риска развития диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [30]. Недавние исследования флавоноидов подчеркнули важность троксерутина, тригидроксиэтилированного производного рутина. Показано, что троксерутин, как типичный полифенол, снижает увеличенную вязкость крови и агрегацию тромбоцитов одновременно подавляя окислительный стресс, улучшая метаболизм липидов в печени и восстанавливая чувствительность к инсулину в периферических тканях [31].

Надежда по коррекции гемореологии при метаболическом синдроме можно связывать еще с одним полифенолом. Куркумин, полифенольное соединение, представляет собой оранжево-желтый пигмент, получен-

ный из куркумы [32]. Его полезные эффекты широко изучены. Он обладает антиоксидантным действием, а также противовоспалительными свойствами и увеличивает выработку оксида азота [33]. Эти эффекты могут помочь улучшить артериальную жесткость, вызванную воспалением и повышенным внутрипросветным давлением и уменьшить вязкость крови при метаболическом синдроме [34]. Исследование, проведенное M. Alidadi и соавт. показали, что потребление 500 мг куркумина каждый день в течение 12 недель оказывает благотворное влияние на жесткость артерий и гемореологию и позволяет может контролировать вес людей с метаболическим синдромом [35].

Предварительные данные доклинического анализа, проведенного Fleenor et al. доказали, что куркумин снижают связанную с возрастом жесткость крупных эластических артерий и восстанавливает нормальные показатели гемореологии за счет восстановления биодоступности оксида азота, снижения окислительного стресса и регуляции накопления коллагена I и конечных продуктов гликирования в артериальной стенке [36].

С полифенолами, как средствами, способными корректировать гемореологию и вязкость крови связывают большие надежды в настоящее время. Есть основания говорить о том, что нежелательные последствия оксидативного стресса при метаболическом синдроме, сахарном диабете, ИБС и инсульте для качества эритроцитов, тромбоцитов и гемореологии можно хотя бы частично предотвратить за счет антиоксидантных и цитопротекторных свойств полифенолов [37]. Безусловно стоит расширить экспериментальные исследования полифенолоа при нарушениях вязкости крови, стоит сосредоточиться на проведении исследованиях полифенолов на людях, чтобы установить, какой тип антиоксиданта, в какой концентрации и у каких индивидуумов может оказывать благотворное влияние на организм человека, защищая эритроциты, тромбоциты и эндотелий, нормализуя вязкость крови и гемореологию.

Практически единственный препарат, лицензированный в настоящее время как гемореологическое средство – пентоксифиллин. Пентоксифиллин влияет почти на все факторы, ответственные за вязкость крови, и может рассматриваться как практически полноценный реологический препарат [38].

Неожиданно пентоксифиллин, как препарат модифицирующий гемореологию и нормализующий вязкость крови, проявил новые свойства в эпидемию COVID-19 как иммуномодулятор с противовоспалительными свойствами и перспективный гемореологический препарат, нормализующий вязкость крови, увеличивающий де-

формируемость эритроцитов, повышающий бидоступность NO эндотелием [39]. Как неспецифический ингибитор фосфодиэстеразы, улучшающий реологические свойства крови, пентоксифиллин обладает также полезными противовоспалительными свойствами и может значительно снижать сывороточные уровни провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО-альфа, С-реактивный белок и другие иммунорегуляторы. Также было обнаружено, что он оказывает антиромботическое, антиоксидантное и антифиброгенное действие [40].

Кроме того, пентоксифиллин как модулятор воспаления сочетающий эти свойства со способностью нормализовать вязкость крови успешно тестирован как ренопротектор. Успешное использование пентоксифиллина в качестве ренопротекторной терапии у пациентов с диабетической нефропатией представляет собой новый пример репозиционирования лекарств [41]. Учитывая установленные свойства пентоксифиллина, явно не существует препятствий для тестирования этого препарата при нарушениях вязкости крови при метаболическом синдроме, сахарном диабете или артериальной гипертензии.

### Заключение

Мы полностью согласны с мнением G D Sloop и соавт. [42], сетующих, что как-то так случилось, что роль вязкости крови в патофизиологии практически игнорировалась, хотя повышенная вязкость крови влияет на течение и осложнения многих заболеваний. И только в последние пять лет, с появлением приборов для относительно точного измерения параметров вязкости крови, феномен вязкости крови начинает становиться мишенью и экспериментальных и клинических исследований.

Именно осознание значимости феномена вязкости крови позволяет уточнить представление об анемиях при сердечной недостаточности, о воспалении при почечной недостаточности, о риске гиперкоагуляции во время космических полетах и, очевидно, главное - учет феномена вязкости крови позволяет уточнить патогенез атеротромбоза, сахарного диабета, гипертензии и метаболического синдрома [43].

Использование феномена вязкости крови в качестве мишени для терапевтического воздействия уже началось и, уверенны, сулит благотворные результаты. Данное исследование профинансировано Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, грант «Поиск средств фармакологической коррекции синдрома повышенной вязкости крови, ассоциированного с эндокринной патологией» (ИРН AP09058121).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Beris AN, Horner JS, Jariwala S, Armstrong MJ, Wagner NJ. Recent advances in blood rheology: a review. *Soft Matter*. 2021 Dec 8;17(47):10591-10613. Gonzalo A, García-Villalba M, Rossini L, Durán E, Vigneault D, Martínez-Legazpi P, Flores O, Bermejo J, McVeigh E, Kahn AM, Del Alamo JC. Non-Newtonian blood rheology impacts left atrial stasis in patient-specific simulations. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2022 Jun;38(6):e3597. doi: 10.1002/cnm.3597.
- 2 Kucukal E, Man Y, Hill A, Liu S, Bode A, An R, et al. Whole blood viscosity and red blood cell adhesion: potential biomarkers for targeted and curative therapies in sickle cell disease. *Am J Hematol*. (2020) 95:1246–56.
- 3 Bekelman J, Jackson R, Donehower R. *Oncologic Emergencies*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; (2006).
- 4 Alexis Perez Rogers; Molly Estes. *Hyperviscosity Syndrome Last Update: March 13, 2023*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518963/> Lowe GDO, Harris K, Koenig W, Ben-Shlomo Y, Thorand B, Peters A, Meisinger C, Imhof A, Tunstall-Pedoe H, Peters SAE, Woodward M. Plasma viscosity, immunoglobulins and risk of cardiovascular disease and mortality: new data and meta-analyses. *J Clin Pathol*. 2023 Feb 24;jcpath-2022-208223. doi: 10.1136/jcp-2022-208222.
- 5 Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, El-Bouseary MM, Sonbol FI, Batiha GE. Hyperviscosity syndrome in COVID-19 and related vaccines: exploring of uncertainties. *Clin Exp Med*. 2022 May 24:1–10. doi: 10.1007/s10238-022-00836-x.
- 6 Kim BJ, Lee YS, Zhanov A, Yang S. A viscometer for simultaneous measurement of whole blood viscosity and its determinants: hematocrit and red blood cell deformability. *Analyst*. (2019) 144:3144–57.
- 7 Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Albuhadilly AK. Vinpocetine and pyritinol: a new model for blood rheological modulation in cerebrovascular disorders—A randomized controlled clinical study. *BioMed Res Int*. (2014) 2014:324307. doi: 10.1155/2014/324307.
- 8 Pop GAM, Duncker DJ, Gardien M, Vranckx P, Versluis S, Hasan D, Slager CJ: The clinical significance of whole blood viscosity in (cardio)vascular medicine. *Neth Heart J*. 2002, 10:512- 516.
- 9 Pop GAM, Duncker DJ, Gardien M, Vranckx P, Versluis S, Hasan D, Slager CJ: The clinical significance of whole blood viscosity in (cardio)vascular medicine. *Neth Heart J*. 2002, 10:512- 516.
- 10 Sloop GD, Bialczek JK, Weidman JJ, St Cyr JA: Uric acid increases erythrocyte aggregation: implications for cardiovascular disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016, 63:349-359. doi: 10.3233/CH-152023.
- 11 Sloop GD: An introduction to hemodynamics and hemorheology. *Blood Viscosity: Its Role in Cardiovascular Pathophysiology and Hematology*. Sloop GD (ed): Nova Science Publishers, New York; 2017. 1:17-34
- 12 Marenduzzo D, Finan K, Cook PR: The depletion attraction: an unappreciated force driving cellular organization. *J Cell Biol*. 2006, 175:681-686. doi: 10.1083/jcb.200609066.
- 13 Pop GAM, Duncker DJ, Gardien M, Vranckx P, Versluis S, Hasan D, Slager CJ: The clinical significance of whole blood viscosity in (cardio)vascular medicine. *Neth Heart J*. 2002, 10:512- 516.
- 14 Starzyk D, Korbut R, Gryglewski RJ: Effects of nitric oxide and prostacyclin on deformability and aggregability of red blood cells of rats ex vivo and in vitro. *J Physiol Pharmacol*. 1999, 50:629-637.
- 15 Dintenfass L: Hypothesis of regulation of blood viscosity through visoreceptor mechanism. *Hyperviscosity in Hypertension*. Pergamon Press, Sydney; 1981. 1:93-113.
- 16 Reinhart WH: Molecular biology and self-regulatory mechanisms of blood viscosity: a review. *Biorheology*. 2001, 38:203-212.
- 17 Pop GAM, De Boer M-J, Stalenhoef AFH: Reducing cardiac after-load by lowering blood viscosity in patients with familial hypercholesterolemia - a pilot study. Possible mechanism for occurrence of anemia in chronic heart failure patients? *Cor et Vasa*. 2016, 58:374-378. doi: 10.1016/j.crvasa.2015.10.001.
- 18 Sloop GD: The systemic vascular resistance response. *Blood Viscosity: Its Role in Cardiovascular Pathophysiology and Hematology*. Sloop GD (ed): Nova Science Publishers, New York; 2017. 1:67-82.
- 19 Singh A, Eckardt KU, Zimmerman A, et al.: Increased plasma viscosity as a reason for inappropriate erythropoietin formation. *J Clin Invest*. 1993, 91:251-256. doi: 10.1172/JCI116178.
- 20 Sloop GD: The systemic vascular resistance response. *Blood Viscosity: Its Role in Cardiovascular Pathophysiology and Hematology*. Sloop GD (ed): Nova Science Publishers, New York; 2017. 1:67-82.
- 21 Sloop GD: The systemic vascular resistance response. *Blood Viscosity: Its Role in Cardiovascular Pathophysiology and Hematology*. Sloop GD (ed): Nova Science Publishers, New York; 2017. 1:67-82.
- 22 Sloop GD: The systemic vascular resistance response. *Blood Viscosity: Its Role in Cardiovascular Pathophysiology and Hematology*. Sloop GD (ed): Nova Science Publishers, New York; 2017. 1:67-82.
- 23 Kobayashi J, Ohtake K, Murata I, Sonoda K. Nitric oxide bioavailability for red blood cell deformability in the microcirculation: A review of recent progress. *Nitric Oxide*. 2022 Dec 1;129:25-29.
- 24 Guyton A, Hall J. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company. 2000, Chapters 14-17.
- 25 Kobayashi J, Ohtake K, Murata I, Sonoda K. Nitric oxide bioavailability for red blood cell deformability in the microcirculation: A review of recent progress. *Nitric Oxide*. 2022 Dec 1;129:25-29.
- 26 Fracassi F, Vetrugno V, Mandurino-Mirizzi A, Cosentino N, Panicale S, Caprari P, Niccoli G, Crea F. Effect of hemorheological parameters on myocardial injury after primary or elective percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2018 Dec;29(8):638-646.
- 27 A. Gnasso et al Influence of acute reduction of blood viscosity on endothelial function *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 01 Jan 2019, 72(3):239-245
- 28 Lowe GDO, Harris K, Koenig W, Ben-Shlomo Y, Thorand B, Peters A, Meisinger C, Imhof A, Tunstall-Pedoe H, Peters SAE, Woodward M. Plasma viscosity, immunoglobulins and risk of cardiovascular disease and mortality: new data and meta-analyses. *J Clin Pathol*. 2023 Feb 24;jcpath-2022-208223. doi: 10.1136/jcp-2022-208223.
- 29 Sloop GD, Weidman JJ, St Cyr JA: Perspective: interesterified triglycerides, the recent increase in deaths from heart disease, and elevated blood viscosity. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2018, 12:23-28. doi: 10.1177/1753944717745507
- 30 Sloop GD, Weidman JJ, St Cyr JA: Perspective: the failure of cholesteryl ester transfer protein inhibitors: is it due to increased blood viscosity?. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015, 9:32-35. doi: 10.1177/1753944714566427
- 30 Chiva-Blanch G, Badimon L. Effects of Polyphenol Intake on Metabolic Syndrome: Current Evidences from Human Trials. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017:5812401 doi: 10.1155/2017/5812401
- 31 Malinska H, Hüttl M, Oliyamyk O, Markova I, Poruba M, Racova Z, Kazdova L, Vecera R. Beneficial effects of troxerutin on metabolic disorders in non-obese model of metabolic syndrome. *PLoS One*. 2019 Aug 12;14(8):e0220377. doi: 10.1371/journal.pone.0220377
- 32 Chattopadhyay I, Biswas K., Bandyopadhyay U., Banerjee R.K. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Curr. Sci*. 2004:44–53.
- 33 Hasanzadeh S., Read M.I., Bland A.R., Majeed M., Jamialahmadi T., Sahebkar A. Curcumin: An inflammasome silencer. *Pharmacol. Res*. 2020;159:104921. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104921
- 34 Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, Assi HI. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 12;23(2):786. doi: 10.3390/ijms23020786.
- 35 Alidadi M., Sahebkar A., Eslami S., Vakili F., Jarahi L., Alinezhad-Namaghi M., Arabi S.M., Vakili S., Tohidinezhad F., Nikooiyan Y., et al. The Effect of Curcumin Supplementation on Pulse Wave Velocity in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2021;1308:1–11.
- 36 Fleenor B.S., Sindler A.L., Marvi N.K., Howell K.L., Zigler M.L., Yoshizawa M., Seals D.R. Curcumin ameliorates arterial dysfunction and oxidative stress with aging. *Exp. Gerontol*. 2013;48:269–276.
- 37 Radosinska J, Vrbjar N. Erythrocyte Deformability and Na,K-ATPase Activity in Various Pathophysiological Situations and Their Protection by Selected Nutritional Antioxidants in Humans. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 3;22(21):11924. doi: 10.3390/ijms222111924. Bijak M, Sut A, Kosiorek A, Saluk-Bijak J, Golanski

- J. Dual Anticoagulant/Antiplatelet Activity of Polyphenolic Grape Seeds Extract. *Nutrients*. 2019 Jan 5;11(1):93. doi: 10.3390/nu11010093. Xie Q, Li H, Lu D, Yuan J, Ma R, Li J, Ren M, Li Y, Chen H, Wang J, Gong D. Neuroprotective Effect for Cerebral Ischemia by Natural Products: A Review. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 22;12:607412. doi: 10.3389/fphar.2021.607412.
- 38 Dettelbach H.R., Aviado D.M. Clinical pharmacology of pentoxifylline with special reference to its hemorrheologic effect for the treatment of intermittent claudication. *J. Clin. Pharmacol.* 1985;25:8–26.
- 39 Hendry BM, Stafford N, Arnold AD, Sangwaiya A, Manglam V, Rosen SD, Arnold J. Hypothesis: Pentoxifylline is a potential cytokine modulator therapeutic in COVID-19 patients. *Pharmacol Res Perspect*. 2020 Aug;8(4):e00631. doi: 10.1002/prp2.631.
- 40 González-Pacheco H, Amezcua-Guerra LM, Sandoval J, Arias-Mendoza A. Potential usefulness of pentoxifylline, a non-specific phosphodiesterase inhibitor with anti-inflammatory, anti-thrombotic, antioxidant, and anti-fibrogenic properties, in the treatment of SARS-CoV-2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Jul;24(13):7494-7496.
- 41 Donate-Correa J, Tagua VG, Ferri C, Martín-Núñez E, Hernández-Carballo C, Ureña-Torres P, Ruiz-Ortega M, Ortiz A, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Pentoxifylline for Renal Protection in Diabetic Kidney Disease. A Model of Old Drugs for New Horizons. *J Clin Med*. 2019 Feb 27;8(3):287. doi: 10.3390/jcm8030287. Donate-Correa J, Sanchez-Niño MD, González-Luis A, Ferri C, Martín-Olivera A, Martín-Núñez E, Fernandez-Fernandez B, Tagua VG, Mora-Fernández C, Ortiz A, Navarro-González JF. Repurposing drugs for highly prevalent diseases: pentoxifylline, an old drug and a new opportunity for diabetic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2022 May 19;15(12):2200-2213.
- 42 Sloop G D, De Mast Q, Pop G, et al. (February 24, 2020) The Role of Blood Viscosity in Infectious Diseases. *Cureus* 12(2): e7090. DOI 10.7759/cureus.7090.
- 43 Pop GAM, De Boer M-J, Stalenoef AFH: Reducing cardiac after-load by lowering blood viscosity in patients with familial hypercholesterolemia - a pilot study. Possible mechanism for occurrence of anemia in chronic heart failure patients? *Cor et Vasa*. 2016, 58:374-378. 10.1016/j.crvasa.2015.10.001 Sloop GD: The systemic vascular resistance response. *Blood Viscosity: Its Role in Cardiovascular Pathophysiology and Hematology*. Sloop GD (ed): Nova Science Publishers, New York; 2017. 1:67-82. Sloop GD, Pop GAM, Weidman JJ, St Cyr JA: Why atherothrombosis is in principle a hematologic disease: the effect of disorders and drugs which affect thrombosis on the development of atherosclerotic plaques. *Int Arch Cardiovasc Dis*. 2018, 2:10.23937/iaacd2017/1710012 Harris KM, Arya R, Elias A, Weber T, Green DA, Greaves DK, Petersen LG, Roberts L, Kamine TH, Mazzolai L, Bergauer A, Kim DS, Olde Engberink RH, Zu Eulenber P, Grassi B, Zuccarelli L, Baldassarre G, Tabury K, Baatout S, Jordan J, Blaber AP, Choukér A, Russomano T, Goswami N. Pathophysiology, risk, diagnosis, and management of venous thrombosis in space: where are we now? *NPJ Microgravity*. 2023 Feb 16;9(1):17. doi:10.1038/s41526-023-00260-9.

#### REFERENCES

- 1 Beris AN, Horner JS, Jariwala S, Armstrong MJ, Wagner NJ. Recent advances in blood rheology: a review. *Soft Matter*. 2021 Dec 8;17(47):10591-10613. Gonzalo A, García-Villalba M, Rossini L, Durán E, Vigneault D, Martínez-Legazpi P, Flores O, Bermejo J, McVeigh E, Kahn AM, Del Alamo JC. Non-Newtonian blood rheology impacts left atrial stasis in patient-specific simulations. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2022 Jun;38(6):e3597. doi: 10.1002/cnm.3597.
- 2 Kucukal E, Man Y, Hill A, Liu S, Bode A, An R, et al. Whole blood viscosity and red blood cell adhesion: potential biomarkers for targeted and curative therapies in sickle cell disease. *Am J Hematol*. (2020) 95:1246–56.
- 3 Bekelman J, Jackson N, Donehower R. *Oncologic Emergencies*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; (2006).
- 4 Alexis Perez Rogers; Molly Estes. Hyperviscosity Syndrome Last Update: March 13, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518963/> Lowe GDO, Harris K, Koenig W, Ben-Shlomo Y, Thorand B, Peters A, Meisinger C, Imhof A, Tunstall-Pedoe H, Peters SAE, Woodward M. Plasma viscosity, immunoglobulins and risk of cardiovascular disease and mortality: new data and meta-analyses. *J Clin Pathol*. 2023 Feb 24;jcclinpath-2022-208223. doi: 10.1136/jcp-2022-20822.
- 5 Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, El-Bouseary MM, Sonbol FI, Batiha GE. Hyperviscosity syndrome in COVID-19 and related vaccines: exploring of uncertainties. *Clin Exp Med*. 2022 May 24:1–10. doi: 10.1007/s10238-022-00836-x.
- 6 Kim BJ, Lee YS, Zhanov A, Yang S. A viscometer for simultaneous measurement of whole blood viscosity and its determinants: hematocrit and red blood cell deformability. *Analyst*. (2019) 144:3144–57.
- 7 Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Albuhadilly AK. Vinpocetine and pyritinol: a new model for blood rheological modulation in cerebrovascular disorders—A randomized controlled clinical study. *BioMed Res Int*. (2014) 2014:324307. 10.1155/2014/324307.
- 8 Pop GAM, Duncker DJ, Gardien M, Vranckx P, Versluis S, Hasan D, Slager CJ: The clinical significance of whole blood viscosity in (cardio)vascular medicine. *Neth Heart J*. 2002, 10:512- 516.
- 9 Pop GAM, Duncker DJ, Gardien M, Vranckx P, Versluis S, Hasan D, Slager CJ: The clinical significance of whole blood viscosity in (cardio)vascular medicine. *Neth Heart J*. 2002, 10:512- 516.
- 10 Sloop GD, Bialczek JK, Weidman JJ, St Cyr JA: Uric acid increases erythrocyte aggregation: implications for cardiovascular disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016, 63:349-359. 10.3233/CH-152023.
- 11 Sloop GD: An introduction to hemodynamics and hemorrheology . *Blood Viscosity: Its Role in Cardiovascular Pathophysiology and Hematology*. Sloop GD (ed): Nova Science Publishers, New York; 2017. 1:17-34.
- 12 Marenduzzo D, Finan K, Cook PR: The depletion attraction: an unappreciated force driving cellular organization. *J Cell Biol*. 2006, 175:681-686. 10.1083/jcb.200609066.
- 13 Pop GAM, Duncker DJ, Gardien M, Vranckx P, Versluis S, Hasan D, Slager CJ: The clinical significance of whole blood viscosity in (cardio)vascular medicine. *Neth Heart J*. 2002, 10:512- 516.
- 14 Starzyk D, Korb R, Gryglewski RJ: Effects of nitric oxide and prostacyclin on deformability and aggregability of red blood cells of rats ex vivo and in vitro. *J Physiol Pharmacol*. 1999, 50:629-637.
- 15 Dintenfass L: Hypothesis of regulation of blood viscosity through viscoreceptor mechanism. *Hyperviscosity in Hypertension*. Pergamon Press, Sydney; 1981. 1:93-113.
- 16 Reinhart WH: Molecular biology and self-regulatory mechanisms of blood viscosity: a review. *Biorheology*. 2001, 38:203-212.
- 17 Pop GAM, De Boer M-J, Stalenoef AFH: Reducing cardiac after-load by lowering blood viscosity in patients with familial hypercholesterolemia - a pilot study. Possible mechanism for occurrence of anemia in chronic heart failure patients? *Cor et Vasa*. 2016, 58:374-378. 10.1016/j.crvasa.2015.10.001.
- 18 Sloop GD: The systemic vascular resistance response. *Blood Viscosity: Its Role in Cardiovascular Pathophysiology and Hematology*. Sloop GD (ed): Nova Science Publishers, New York; 2017. 1:67-82.
- 19 Singh A, Eckardt KU, Zimmerman A, et al.: Increased plasma viscosity as a reason for inappropriate erythropoietin formation. *J Clin Invest*. 1993, 91:251-256. 10.1172/JCI116178.
- 20 Sloop GD: The systemic vascular resistance response. *Blood Viscosity: Its Role in Cardiovascular Pathophysiology and Hematology*. Sloop GD (ed): Nova Science Publishers, New York; 2017. 1:67-82.
- 21 Sloop GD: The systemic vascular resistance response. *Blood Viscosity: Its Role in Cardiovascular Pathophysiology and Hematology*. Sloop GD (ed): Nova Science Publishers, New York; 2017. 1:67-82.
- 22 Sloop GD: The systemic vascular resistance response. *Blood Viscosity: Its Role in Cardiovascular Pathophysiology and Hematology*. Sloop GD (ed): Nova Science Publishers, New York; 2017. 1:67-82.
- 23 Kobayashi J, Ohtake K, Murata I, Sonoda K. Nitric oxide bioavailability for red blood cell deformability in the microcirculation: A review of recent progress. *Nitric Oxide*. 2022 Dec 1;129:25-29.
- 24 Guyton A, Hall J. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company. 2000, Chapters 14-17.
- 25 Kobayashi J, Ohtake K, Murata I, Sonoda K. Nitric oxide bioavailability for red blood cell deformability in the microcirculation: A review of recent progress. *Nitric Oxide*. 2022 Dec 1;129:25-29.
- 26 Fracassi F, Vetrugno V, Mandurino-Mirizzi A, Cosentino N, Panicale S, Caprari P, Niccoli G, Crea F. Effect of hemorheological parameters on myocardial

- injury after primary or elective percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis.* 2018 Dec; 29(8):638-646.
- 27 A. Gnasso et al Influence of acute reduction of blood viscosity on endothelial function *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 01 Jan 2019, 72(3):239-245.
- 28 Lowe GDO, Harris K, Koenig W, Ben-Shlomo Y, Thorand B, Peters A, Meisinger C, Imhof A, Tunstall-Pedoe H, Peters SAE, Woodward M. Plasma viscosity, immunoglobulins and risk of cardiovascular disease and mortality: new data and meta-analyses. *J Clin Pathol.* 2023 Feb 24; jclinpath-2022-208223. doi: 10.1136/jcp-2022-208223.
- 29 Sloop GD, Weidman JJ, St Cyr JA: Perspective: interesterified triglycerides, the recent increase in deaths from heart disease, and elevated blood viscosity. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2018, 12:23-28. 10.1177/1753944717745507 Sloop GD, Weidman JJ, St Cyr JA: Perspective: the failure of cholesteryl ester transfer protein inhibitors: is it due to increased blood viscosity?. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2015, 9:32-35. 10.1177/1753944714566427
- 30 Chiva-Blanch G, Badimon L. Effects of Polyphenol Intake on Metabolic Syndrome: Current Evidences from Human Trials. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017:5812401 10.1155/2017/5812401
- 31 Malinska H, Hüttl M, Oliyarnyk O, Markova I, Poruba M, Racova Z, Kazdova L, Vecera R. Beneficial effects of troxerutin on metabolic disorders in non-obese model of metabolic syndrome. *PLoS One.* 2019 Aug 12; 14(8):e0220377. doi: 10.1371/journal.pone.0220377
- 32 Chattopadhyay L, Biswas K., Bandyopadhyay U., Banerjee R.K. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Curr. Sci.* 2004:44–53.
- 33 Hasanzadeh S., Read M.I., Bland A.R., Majeed M., Jamialahmadi T., Sahebkar A. Curcumin: An inflammasome silencer. *Pharmacol. Res.* 2020;159:104921. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104921
- 34 Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, Assi HI. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 12; 23(2):786. doi: 10.3390/ijms23020786.
- 35 Alidadi M., Sahebkar A., Eslami S., Vakilian F., Jarahi L., Alinezhad-Namaghi M., Arabi S.M., Vakili S., Tohidinezhad F., Nikooiyan Y., et al. The Effect of Curcumin Supplementation on Pulse Wave Velocity in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021;1308:1–11.
- 36 Fleenor B.S., Sindler A.L., Marvi N.K., Howell K.L., Zigler M.L., Yoshizawa M., Seals D.R. Curcumin ameliorates arterial dysfunction and oxidative stress with aging. *Exp. Gerontol.* 2013;48:269–276.
- 37 Radosinska J, Vrbjar N. Erythrocyte Deformability and Na,K-ATPase Activity in Various Pathophysiological Situations and Their Protection by Selected Nutritional Antioxidants in Humans. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 3; 22(21):11924. doi: 10.3390/ijms222111924. Bijak M, Sut A, Kosiorek A, Saluk-Bijak J, Golanski J. Dual Anticoagulant/Antiplatelet Activity of Polyphenolic Grape Seeds Extract. *Nutrients.* 2019 Jan 5; 11(1):93. doi: 10.3390/nu11010093. Xie Q, Li H, Lu D, Yuan J, Ma R, Li J, Ren M, Li Y, Chen H, Wang J, Gong D. Neuroprotective Effect for Cerebral Ischemia by Natural Products: A Review. *Front Pharmacol.* 2021 Apr 22; 12:607412. doi: 10.3389/fphar.2021.607412.
- 38 Dettelbach H.R., Aviado D.M. Clinical pharmacology of pentoxifylline with special reference to its hemorrheologic effect for the treatment of intermittent claudication. *J. Clin. Pharmacol.* 1985;25:8–26.
- 39 Hendry BM, Stafford N, Arnold AD, Sangwaiya A, Manglam V, Rosen SD, Arnold J. Hypothesis: Pentoxifylline is a potential cytokine modulator therapeutic in COVID-19 patients. *Pharmacol Res Perspect.* 2020 Aug; 8(4):e00631. doi: 10.1002/prp2.631.
- 40 González-Pacheco H, Amezcua-Guerra LM, Sandoval J, Arias-Mendoza A. Potential usefulness of pentoxifylline, a non-specific phosphodiesterase inhibitor with anti-inflammatory, anti-thrombotic, antioxidant, and anti-fibrogenic properties, in the treatment of SARS-CoV-2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Jul; 24(13):7494-7496.
- 41 Donate-Correa J, Tagua VG, Ferri C, Martín-Núñez E, Hernández-Carballo C, Ureña-Torres P, Ruiz-Ortega M, Ortiz A, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Pentoxifylline for Renal Protection in Diabetic Kidney Disease. A Model of Old Drugs for New Horizons. *J Clin Med.* 2019 Feb 27; 8(3):287. doi: 10.3390/jcm8030287. Donate-Correa J, Sanchez-Niño MD, González-Luis A, Ferri C, Martín-Olivera A, Martín-Núñez E, Fernandez-Fernandez B, Tagua VG, Mora-Fernández C, Ortiz A, Navarro-González JF. Repurposing drugs for highly prevalent diseases: pentoxifylline, an old drug and a new opportunity for diabetic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2022 May 19; 15(12):2200-2213.
- 42 Sloop G D, De Mast Q, Pop G, et al. (February 24, 2020) The Role of Blood Viscosity in Infectious Diseases. *Cureus* 12(2): e7090. DOI 10.7759/cureus.7090.
- 43 Pop GAM, De Boer M-J, Stalenhoef AFH: Reducing cardiac after-load by lowering blood viscosity in patients with familial hypercholesterolemia - a pilot study. Possible mechanism for occurrence of anemia in chronic heart failure patients? *Cor et Vasa.* 2016, 58:374-378. 10.1016/j.crvasa.2015.10.001 Sloop GD: The systemic vascular resistance response. *Blood Viscosity: Its Role in Cardiovascular Pathophysiology and Hematology.* Sloop GD (ed): Nova Science Publishers, New York; 2017. 1:67-82. Sloop GD, Pop GAM, Weidman JJ, St Cyr JA: Why atherothrombosis is in principle a hematologic disease: the effect of disorders and drugs which affect thrombosis on the development of atherosclerotic plaques. *Int Arch Cardiovasc Dis.* 2018, 2:10.23937/iacvd2017/1710012 Harris KM, Arya R, Elias A, Weber T, Green DA, Greaves DK, Petersen LG, Roberts L, Kamine TH, Mazzolai L, Bergauer A, Kim DS, Olde Engberink RH, Zu Eulenberg P, Grassi B, Zuccarelli L, Baldassarre G, Tabury K, Baatout S, Jordan J, Blaber AP, Choukér A, Russomano T, Goswami N. Pathophysiology, risk, diagnosis, and management of venous thrombosis in space: where are we now? *NPJ Microgravity.* 2023 Feb 16; 9(1):17. doi:10.1038/s41526-023-00260-9.

*Сведения об авторах*

**Шульгау Зарина Токтамысовна**, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией токсикологии и фармакологии в ТОО «Национальный центр биотехнологии». Контактная информация: shulgau@biocenter.kz, г. Астана, Казахстан, +7 7172 707 542. ORCID 0000-0001-8148-0816

**Уразбаева Асель Саятовна**, руководитель группы биофармацевтических исследований лаборатории токсикологии и фармакологии в ТОО «Национальный центр биотехнологии». Контактная информация: urazbayeva@biocenter.kz, г. Астана, Казахстан, +7 7172 707 542. ORCID 0009-0003-9555-059X

**Сергазы Шыңғыс Дәулетханұлы**, старший научный сотрудник лаборатории токсикологии и фармакологии в ТОО «Национальный центр биотехнологии». Контактная информация: shynggys.sergazy@gmail.com, г. Астана, Казахстан, +7 7172 707 542. ORCID 0000-0002-6030-620X

**Бокебаев Жаныбек Толепкалиевич**, доцент кафедры хирургических болезней с курсами ангиохирургии и пластической хирургии в НАО Медицинский университет Астана. Контактная информация: bokebayev.zh@gmail.com, г. Астана, Казахстан, +7 707 111 9585. ORCID 0000-0002-3970-8749

**Раманкулов Ерлан Мирхайдарович**, PhD, профессор, ведущий научный сотрудник в ТОО «Национальный центр биотехнологии». Контактная информация: ramanculov@biocenter.kz, г. Астана, Казахстан, +7 7172 707 518. ORCID 0000-0001-6786-3028

**Гуляев Александр Евгеньевич**, доктор медицинских наук, профессор, научный консультант лаборатории токсикологии и фармакологии в ТОО «Национальный центр биотехнологии». Контактная информация: akin@mail.ru, г. Астана, Казахстан, +7 7172 707 542. ORCID 0000-0001-5098-4675

*Author information:*

**Shulgau Zarina Toktamysovna**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Toxicology and Pharmacology at the "National Center for Biotechnology" LLP. Contact information: shulgau@biocenter.kz, Astana, Kazakhstan, +7 7172 707 542.  
ORCID 0000-0001-8148-0816

**Urazbayeva Assel Sayatovna**, Head of the Biopharmaceutical Research Group of the Laboratory of Toxicology and Pharmacology at the "National Center of Biotechnology" LLP. Contact information: urazbayeva@biocenter.kz, Astana, Kazakhstan, +7 7172 707 542.  
ORCID 0009-0003-9555-059X

**Sergazy Shyngys Dauletkhanuly**, Senior Researcher of the Laboratory of Toxicology and Pharmacology at the "National Center of Biotechnology" LLP. Contact information: shyngys.sergazy@gmail.com, Astana, Kazakhstan, +7 7172 707 542.  
ORCID 0000-0002-6030-620X

**Bokebayev Zhanybek Tolepkalievich**, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases with courses in angiosurgery and plastic surgery at NAO "Astana Medical University". Contact information: bokebayev.zh@gmail.com, Astana, Kazakhstan, +7 707 111 9585.  
ORCID 0000-0002-3970-8749

**Ramankulov Yerlan Mirkhaidarovich**, PhD, professor, leading researcher at the "National Center for Biotechnology" LLP. Contact information: ramanculov@biocenter.kz, Astana, Kazakhstan, +7 7172 707 518.  
ORCID 0000-0001-6786-3028

**Gulyayev Alexander Yevgeniyevich**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Consultant of the Laboratory of Toxicology and Pharmacology at the "National Center for Biotechnology" LLP. Contact information: akin@mail.ru, Astana, Kazakhstan, +7 7172 707 542.  
ORCID 0000-0001-5098-4675

*Авторлар туралы ақпарат:*

**Шульгау Зарина Токтамысовна**, медицина ғылымдарының кандидаты, «Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС токсикология және фармакология зертханасының меңгерушісі. Байланыс ақпараты: shulgau@biocenter.kz, Астана, Қазақстан, +7 7172 707 542.  
ORCID 0000-0001-8148-0816

**Уразбаева Асель Саятовна**, «Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС токсикология және фармакология зертханасының биофармацевтикалық зерттеу тобының жетекшісі. Байланыс ақпараты: urazbayeva@biocenter.kz, Астана, Қазақстан, +7 7172 707 542.  
ORCID 0009-0003-9555-059X

**Сергазы Шыңғыс Дәулетханұлы**, «Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС токсикология және фармакология зертханасының аға ғылыми қызметкері. Байланыс ақпараты: shyngys.sergazy@gmail.com, Астана, Қазақстан, +7 7172 707 542.  
ORCID 0000-0002-6030-620X

**Бокебаев Жаныбек Төлепкалиевич**, НАО «Астана медицина университетінің» ангиохирургия және пластикалық хирургия курстары бар хирургиялық аурулар кафедрасының доценті. Байланыс ақпараты: bokebayev.zh@gmail.com, Астана, Қазақстан, +7 707 111 9585.  
ORCID 0000-0002-3970-8749

**Раманкулов Ерлан Мирхайдарович**, PhD, профессор, «Ұлттық биотехнология орталығының» ЖШС жетекші ғылыми қызметкері. Байланыс ақпараты: ramanculov@biocenter.kz, Астана, Қазақстан, +7 7172 707 518.  
ORCID 0000-0001-6786-3028

**Гуляев Александр Евгеньевич**, медицина ғылымдарының докторы, профессор, «Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС токсикология және фармакология зертханасының ғылыми кеңесшісі. Байланыс ақпараты: akin@mail.ru, Астана, Қазақстан, +7 7172 707 542.  
ORCID 0000-0001-5098-4675

**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.

**Финансирование.** Данное исследование профинансировано Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, грант «Поиск средств фармакологической коррекции синдрома повышенной вязкости крови, ассоциированно-го с эндокринной патологией» (ИРН AP09058121).

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

**Мүдделер қақтығысы** – мәлімделген жоқ.

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

**Қаржыландыру.** Бұл зерттеуді Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым комитеті қаржыландырды, "эндокриндік патологиямен байланысты жоғары қан тұтқырлығы синдромын фармакологиялық түзету құралдарын іздеу" гранты (ЖРН AP09058121).

**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.

**Funding.** This study was funded by the Committee of Science of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan, grant "Search for means of pharmacological correction of the syndrome of increased blood viscosity associated with endocrine pathology" (IRN AP09058121).



Получена: 19/05/2023/ Принята: 25/09/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023  
УДК 615.015.8

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.80.40.028

Т.А. АХАЕВА<sup>1</sup>, А.М.СЕЙТАЛИЕВА<sup>1</sup>, А. КУДАЙБЕРГЕНОВА<sup>1</sup>, Г. КАЙРАНОВА<sup>1</sup>,  
Л.К. САРСЕНОВА<sup>1</sup>, Г.Д. ЖУСУПОВА<sup>2</sup>, Ж. МУСАЖАНОВА<sup>3</sup>, З. АЛЬ-ТАМИМИ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>КазНУ им.аль-Фараби, Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>«Медицинский Университет Астана», Астана, Казахстан

<sup>1,3</sup> Университет Нагасаки, Нагасаки, Япония

## РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ E.COLI К АНТИБИОТИКАМ У БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА ПРИМЕРЕ Г.АЛМАТЫ

**Резюме:** Инфекционные заболевания продолжают выявляться у пациентов всего мира, что требует применения антибактериальных препаратов (АБ). А 2021 год сопровождался, ко всему прочему, высокой частотой коронавирусной инфекции. Бактериальный посев мазков остается неизменным методом изучения микрофлоры пациентов, и позволяет наиболее точно оценить чувствительность патогенов к антибиотикам. В этой связи представляется интересным изучить резистентность бактериальной флоры к антибиотикам у пациентов с коронавирусной инфекцией. Наиболее часто высевали *Escherichia coli* (*E.coli*), которая относится к оппортунистической инфекции. Целью этого исследования является оценка чувствительности к антибиотикам бактериальных изолятов у больных с коронавирусной инфекцией в городе Алматы. Были изучены результаты бактериальных посевов мазков, взятых из зева и мокроты у пациентов, госпитализированных с января 2021 по декабрь 2021 года в городской инфекционной больнице г. Алматы. Возраст больных составил от 20 до 76 лет. Из 1897 образцов высеянных микроорганизмов было отобрано 431 образец с *E.coli*. Наиболее распространенными антибиотиками, использованными для микробиологических анализов были бета-лактамы, среди них очень высокую резистентность показал Амоксициллин - 86%, Ампициллин – 87%. Также высокий уровень резистентности выявлен у Доксциклина – 61%. Умеренная устойчивость была выявлена к Левофлоксацину - 19%, Нитрофурантоину – 15%, Амикацину – 11%. Наиболее низкая резистентность наблюдалась к антибиотикам Амикацину и карбапенемам – 2-3%. Полученные данные свидетельствуют, что во многих случаях *E.coli* устойчива ко многим бета-лактамным антибиотикам, даже широкого спектра действия, а также ко многим тетрациклиновым антибиотикам. Наиболее эффективными являются препаратами из группы резерва, например, карбапенемы.  
**Ключевые слова:** *E.coli*, антибиотикорезистентность, COVID-19, оппортунистическая инфекция, бактериологическое исследование

Т.А. Ахаева<sup>1</sup>, А.М.Сейталиева<sup>1</sup>, А. Кудайбергенова<sup>1</sup>,  
Г. Кайранова<sup>1</sup>, Л.К. Сарсенова<sup>1</sup>, Г.Д. Жусупова<sup>2</sup>,  
Ж. Мусажанова<sup>3</sup>, З. Аль-Тамими<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Өл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup> «Астана медицина университеті», Астана, Қазақстан

<sup>3</sup> Нагасаки университеті, Нагасаки, Жапония

АЛМАТЫ МЫСАЛЫНДА ЖҰҚПАЛЫ  
АУРУЛАРМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА  
ІШЕК ТАЯҚШАСЫНЫҢ АНТИБИОТИКТЕРГЕ  
ТӨЗІМДІЛІГІН РЕТРОСПЕКТИВТІ ЗЕРТТЕУ

**Түйін:** Бүкіл әлем бойынша науқастарда жұқпалы аурулардың анықталуы жалғастыруда, бұл бактерияға қарсы препараттардың (АБ) қолданудың талап етеді. Ал 2021 жылы басқа жұқпа ау-

T.A. Akhayeva<sup>1</sup>, A.M. Seitallyeva<sup>1</sup>, A. Kudaibergenova<sup>1</sup>,  
G. Kairanova<sup>1</sup>, L.K. Sarsenova<sup>1</sup>, G.D. Zhussupova<sup>2</sup>,  
Zh. Mussazhanova<sup>3</sup>, Z. Al-Tamimi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>"Astana Medical University", Astana, Kazakhstan

<sup>3</sup>Nagasaki University, Nagasaki, Japan

RETROSPECTIVE STUDY OF E. COLI RESISTANCE  
TO ANTIBIOTICS IN PATIENTS WITH INFECTIOUS  
DISEASES ON THE EXAMPLE OF ALMATY

**Resume:** Infectious diseases continue to be detected in patients around the world, requiring the use of antibacterial drugs (ABs). And the year 2021 was accompanied by a high incidence of coronavirus infection. Bacterial culture of smears remains the unchanged meth-

рулармен қатар, коронавирустық инфекциясы да жиі болды. Жағндылардың бактериялық культурасы пациенттердің микрофлорасын зерттеудің өзгеріссіз әдісі болып қала береді және патогендердің антибиотиктерге сезімталдығын бағалауға мүмкіндік береді. Осыған байланысты, коронавирус инфекциясы бар науқастарда бактериялық флораның антибиотиктерге төзімділігін зерттеу қызығушылық тудырады. Оппортунистік инфекция болып табылатын ішек таяқшасы (*E.coli*) жиі егіліп өсірілді. Бұл зерттеудің мақсаты – Алматы қаласындағы 2021 жылдың қаңтарынан 2021 жылдың желтоқсанына дейінгі коронавирустық инфекциясы бар науқастардың бактериялық изоляттардың антибиотиктеріне сезімталдығын бағалау. 2021 жылдың қаңтарынан 2021 жылдың желтоқсанына дейін Алматы қалалық жұқпалы аурулар ауруханасына жатқызылған науқастардың жұтқыншағынан алынған жағнды мен қақырықтың бактериалды культурасының нәтижелері зерттелді. Науқастардың жасы 20 мен 76 жас аралығында болды. 1897 сынаманың ең көбі, 1431інде *E.coli* өсіріліп жиналды. Микробиологиялық талдаулар бета-лактамды антибиотиктерге жүргізілді, олардың ішінде Амоксициллин – 86%, Ампициллин – 87% өте жоғары тұрақтылық көрсетті. Сондай-ақ тұрақтылықтың жоғары деңгейі доксицилинде анықталды – 61%. Ал орташа төзімділік Левофлоксацинге – 19%, Нитрофурантоинге – 15% және Амикацинге – 11% анықталды. Ең төмен антибиотиктерге төзімділік Амикацин мен карбапенемдерге байқалды – 2-3%. Алынған мәліметтер көптеген жағдайларда *E. coli* көптеген бета-лактамды антибиотиктерге, сонымен қатар кең спектрлі және тетрациклиндік антибиотиктерге де тұрақтылық көрсетеді. Ең тиімдісі - резервтік топтың препараттары, мысалы, карбапенемдер.

**Түйінді сөздер:** *E. coli*, антибиотиктерге төзімділік, COVID-19, оппортунистік инфекция, бактериологиялық зерттеу

od of studying microflora of patients, and allows the most accurate assessment of the sensitivity of pathogens to antibiotics. In this regard, it seems interesting to study antibiotic resistance of bacterial flora in patients with coronavirus infection. *Escherichia coli* (*E.coli*), which belongs to the opportunistic infection, was most frequently isolated. The purpose of this study is to evaluate the sensitivity to antibiotics of bacterial isolates in patients with coronavirus infection in the city of Almaty. The results of bacterial cultures of smears taken from pharynx and sputum from patients hospitalized from January 2021 to December 2021 in Almaty city infectious diseases hospital were studied. The patients ranged in age from 20 to 76 years. From 1897 samples of isolated microorganisms 431 samples with *E.coli* were taken. The most common antibiotics used for microbiological analyses were beta-lactams, among them Amoxicillin showed very high resistance - 86%, Ampicillin - 87%. Doxycycline also showed a high level of resistance at 61%. Moderate resistance was detected to Levofloxacin - 19%, Nitrofurantoin - 15%, Amikacin - 11%. The lowest resistance was observed to the antibiotics Amikacin and carbapenems - 2-3%. The data obtained indicate that in many cases *E.coli* is resistant to many beta-lactam antibiotics, even broad-spectrum ones, as well as to many tetracycline antibiotics. The most effective are drugs from the reserve group, such as carbapenems.

**Keywords:** *E.coli*, antibiotic resistance, COVID-19, opportunistic infection, bacteriological study

**Введение.** Проблема резистентности к антимикробным препаратам является одной из ключевых проблем современной медицины [1]. В Республике Казахстан, в связи с недостаточным контролем за деятельностью аптек, до сих пор сохраняется возможность безрецептурного отпуска многих препаратов, включая антибиотики. Как следствие, отмечается неуклонный рост резистентности многих бактерий.

2021 год был достаточно сложным для врачей всего мира, поскольку сопровождался высокой частотой коронавирусной инфекции. В Казахстане многие стационары были переоборудованы в инфекционные госпитали, а инфекционная больница г.Алматы в этот период принимала только больных с COVID-19.

По результатам бактериальных посевов, наиболее часто выявлялась *E.coli*, которая является возбудителем многих инфекций, особенно органов мочеполовой системы. *E.coli* (кишечная палочка) — факультативно-анаэробные грамотрицательные бактерии, которые являются частью нормального желудочно-ки-

шечного тракта [2].

Однако выделяя патогенные группы *E.coli*, вызывающие диарею (IPES), а те, которые вызывают инфекции вне кишечника, называют внекишечными патогенными *E.coli*. Внутрикишечные *E.coli* могут вызывать различные диарейные заболевания, а также внекишечные синдромы, такие как гемолитико-уремический синдром. Внекишечные *E.coli* вызывают инфекции мочевыводящих путей, тяжелый неонатальный менингит, серьезные внутрибрюшные инфекции и, реже, пневмонию, внутрисосудистые инфекции, остеомиелит, инфекции мягких тканей и бактериемию [3]. Так же *E.coli* чаще всего выделяют у взрослых пациентов с бактериемией [4].

Хотя *E.coli* в первую очередь считается внебольничным патогеном, она также является наиболее часто выделяемой грамотрицательной палочкой, обнаруживаемой в учреждениях длительного ухода и больницах. Тяжелое заболевание и смерть могут возникнуть у здоровых в других отношениях хозяев, но не-

благоприятные исходы значительно более вероятны при сопутствующем заболевании и ослабленной защите хозяина [5].

В статье Европейских партнеров по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, опубликованном за 2019 год в 53 странах региона резистентные бактериальные инфекции стали причиной смерти 457 000 человек [1]. Устойчивость к противомикробным препаратам представляет серьезную угрозу для здоровья человека во всем мире. Резистентность к фторхинолонам и  $\beta$ -лактамным антибиотикам (например, карбапенемам, цефалоспорином и пенициллинам) — которые часто считаются препаратами первой линии для эмпирической терапии тяжелых инфекций, — стала причиной более 70% смертей, связанных с антимикробной устойчивостью патогенов [6]. Было показано ведущими исследователями, что кишечная палочка резистентная к аминопенициллинам преобладала в 47 странах, а также во всем мире *E.coli* является наиболее частым микроорганизмом по показателю смертности, связанной с бета-лактамаза-опосредованной резистентностью [7]. В 2019 г. наибольшее количество смертей, связанных с антимикробной резистентностью, вызвала *E.coli* устойчивая к цефалоспорином третьего поколения и фторхинолонам. Резистентные к цефалоспорином *E.coli*, продуцирующие бета-лактамазу расширенного спектра или плазмид-опосредованную бета-лактамазу, обычно встречаются в медицинских учреждениях, а также в обществе [1, 8]. В литературе имеется ограниченная информация о распространенности резистентности *E.coli* в Республике Казахстан. Однако хорошо известен факт неконтролируемого использования антибиотиков населением Казахстана, вследствие их безрецептурной реализации. Как результат, возможен неуклонный рост резистентности многих бактерий включая *E.coli*. В связи с чем, целью данной работы было изучение выраженности и характерных особенностей чувствительности образцов *E.coli*, выделенных от госпитализированных пациентов в городской инфекционной больнице г. Алматы (Алматы, Казахстан).

#### Материалы и методы

Для исследования были взяты результаты бактериологических посевов, взятых у взрослых больных мужского и женского пола, лечившихся в городской инфекционной больнице г. Алматы за период январь 2021 - декабрь 2021 гг. Из них были отобраны результаты чувствительности *E.coli*. Критерии включения состояли из образцов, взятых у всех пациентов, поступивших в инфекционную больницу г. Алматы, у которых была выявлена коронавирусная пневмония. Критерии исключения включали образцы от одних и тех же пациентов и с одинаковой антимикробной чувствительностью во избежание систематической ошибки.

Клинические образцы были собраны с использованием стандартных методов сбора образцов и соответствовали стандартным операционным процедурам, используемым в лаборатории [9]. Образцы включа-

ли мазки из зева и отделяемого мокроты пациентов. Они были доставлены в лабораторию в течение 1 часа после сбора, и анализ был начат в тот же день. Загрязненные чашки с агаром инкубировали при 37°C в течение 16–48 часов. Посев и идентификация бактерий проводились в соответствии со стандартными операционными процедурами отделения медицинской микробиологии. Культуральная среда, используемая для выделения *E.coli*- агар МакКонки. Предположительная идентификация основывалась на реакции окрашивания по Граму и характеристиках колоний с последующим получением чистой культуры для проведения ферментативных и биохимических тестов.

Клиническая информация была извлечена из лабораторной информационной системы. В исследование были включены АБ, встречавшиеся более, чем в 20 случаях, для минимизации случайных ошибок. Также были собраны данные о возрасте и поле пациентов. Статистический анализ проводили с использованием методов описательной статистики. Категориальные переменные были выражены в виде чисел и процентов. Данное исследование включало анализ результатов исследования бактериологического посева, без использования интервенционных методов на людях или животных, а также без использования конфиденциальных данных пациентов, поэтому наше исследование не требовало разрешения этического комитета.

Результаты и обсуждение

При анализе общего количества исследований (1897 случаев) и отдельно по каждому антимикробному препарату во многих случаях была выявлена *E.coli* (431 случай), и даже выявлена определенная связь между этими показателями (рисунок 1). Чаще всего проводились исследования чувствительности к Цефтриаксону - 1800 из общего количества 1897 (95%). При этом *E.coli* была выявлена в 401 случае из 431 (93%). Данная ранжировка антибиотиков по количеству исследований позволила выделить наиболее часто применяемые антибиотики в Казахстане на 2021 год. После Цефтриаксона наиболее часто исследовали следующие антибиотики: Меропенем, Левофлоксацин, Амикацин, Ципрофлоксацин, Гентамицин, Ампициллин и Амоксилав. В случае Амоксиклава это 48% исследований (таблица 1, рисунок 1).

Распределение по полу было следующим, - 236 женщин и 181 мужчин, то есть отмечается небольшое преобладание пациентов женского пола. Возраст больных составил от 20 до 76 лет.

В целом, полученные данные по резистентности к различным АБ представлены на Рис. 2. Из общего количества случаев, наибольшая резистентность была связана с бета-лактамными антибиотиками. Так, например, резистентность к Амоксиклаву составила 86%, к Ампициллину – 87%, к Пиперациллину – 83%. Из цефалоспоринов наименьшая резистентность отмечена к Цефотаксиму (30%), а самая высокая – к Цефазолину – 82%. И если устойчивость к цефалоспорином 1-го и 2-го поколения (Цефазолин и Цефуросим)

Таблица 1 - Распределение антибиотиков по количеству исследований

№ пп	Антибиотики	Количество исследований на антибиотик, абс.	Количество исследований на антибиотик, в % к общему числу	Количество случаев с E.coli, абс.
1	Цефотаксим	59	3	23
2	Тетрациклин	149	8	39
3	Нитрофурантоин	195	10	74
4	Триметоприм/Сульфаметоксазол	267	14	92
5	Хлорамфениколь	317	17	124
6	Пиперациллин/Тазобактам	389	21	127
7	Фосфомидин	457	24	163
8	Пиперациллин	622	33	168
9	Цефазолин	623	33	176
10	Цефтазидим	676	36	173
11	Цефуросим	743	39	181
12	Доксицилин	748	39	183
13	Амоксилав	907	48	279
14	Ампициллин	1125	59	303
15	Гентамицин	1136	60	140
16	Ципрофлоксацин	1291	68	748
17	Амикацин	1435	76	418
18	Левифлоксацин	1520	80	366
19	Меропенем	1617	85	426
20	Цефтриаксон	1800	95	401

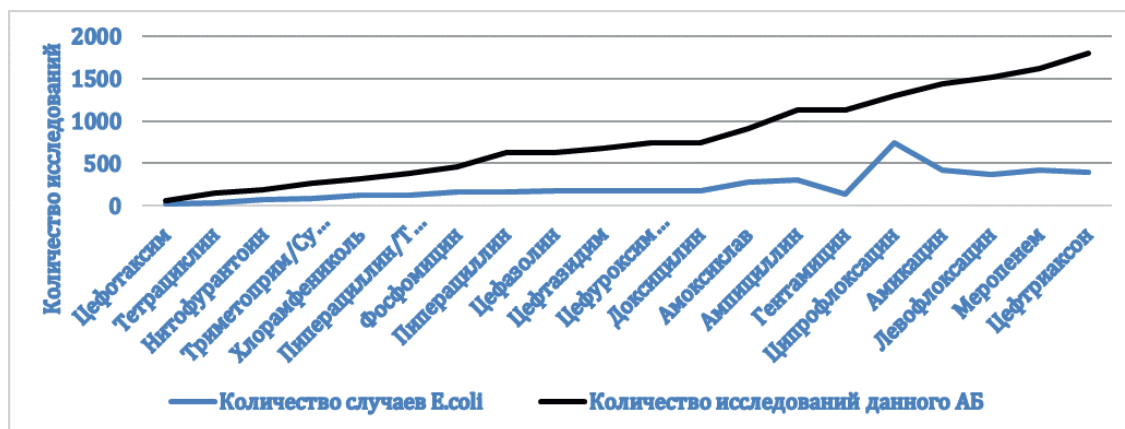


Рисунок 1 - Количество исследований антибиотиков и количество случаев E.coli

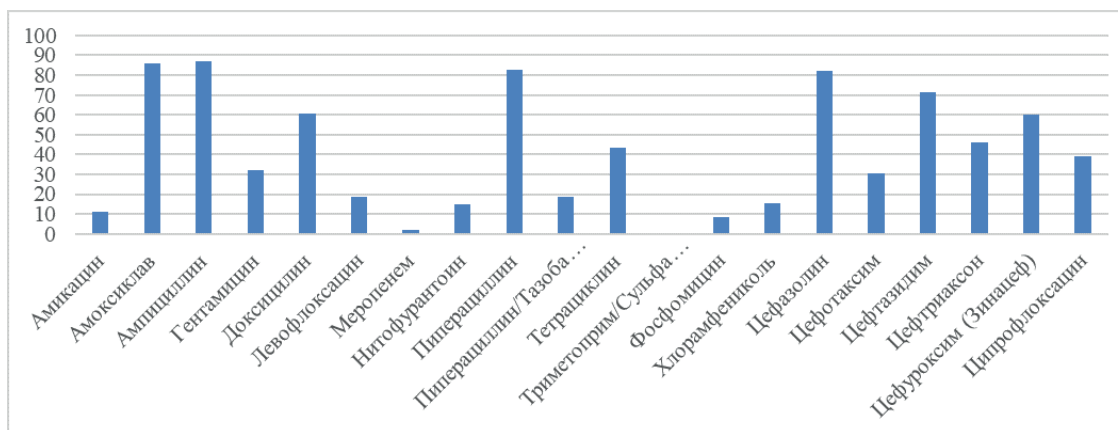


Рисунок 2 - Уровень резистентности E.coli в % к различным АБ

еще можно объяснить, то резистентность к препаратам 3-го поколения (Цефтазидим) не может не наражаться. Низкая резистентность отмечена к комбинированному препарату Пиперациллин/Тазобактам (19%) и к Меропенему (2%) (Рисунок 3).

Что касается АБ из других групп, то наибольшая резистентность была отмечена к препаратам группы тетрациклина (44 и 61%), а наименьшая к Амикацину (11%), Фосфомицину (9%) и Хлорамфениколу (15%) (Рисунок 4).

При анализе результатов по синтетическим препаратам и фторхинолонам было выявлено, что резистентность к Ципрофлоксацину (39%) была выше, чем к Левифлоксацину (19%). Комбинация Триметоприм/Сульфаметоксазол оказалась малоэффективной, тогда как устойчивость к Нитрофурантоину составила всего 15% (Рис 5). Если сравнить средние значения по различным группам АБ, то наибольшая устойчивость проя-

вляется по отношению к бета-лактамам. Нами также было изучено распространение резистентности по возрастным группам. На Рис. 7 показано распределение общего числа исследований, а на Рис. 8 резистентность к АБ. Отмечается примерно одинаковая картина, то есть в различных возрастных группах наибольшая резистентность была к бета-лактамам АБ, а наименьшая – к фторхинолонам и синтетическим антибактериальным препаратам, угнетающим синтез ДНК. Однако есть четкая тенденция к увеличению уровня резистентности с возрастом, особенно в отношении бета-лактамов АБ, - если у молодых он составляет всего 46%, то у пожилых уже 62%.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о высоком уровне ассоциации E.coli с коронавирусной инфекцией, ее устойчивости к различным АБ, в особенности к препаратам из группы бета-лактамов АБ. Высокая резистентность отмечалась к тем препаратам,

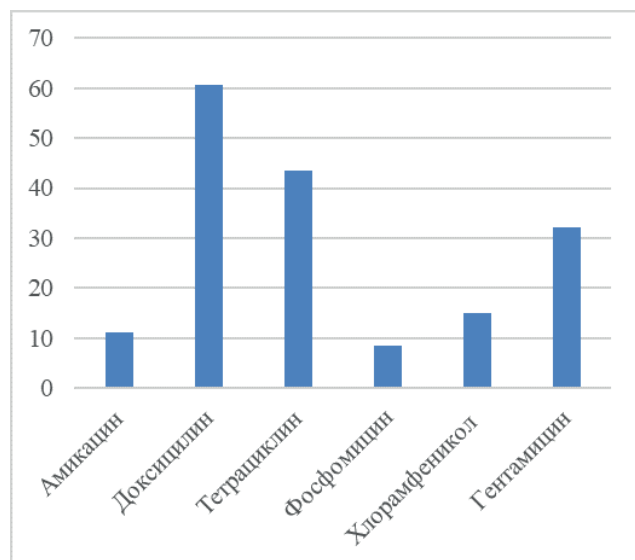


Рисунок 3 -Резистентность E.coli к бета-лактамам АБ в %

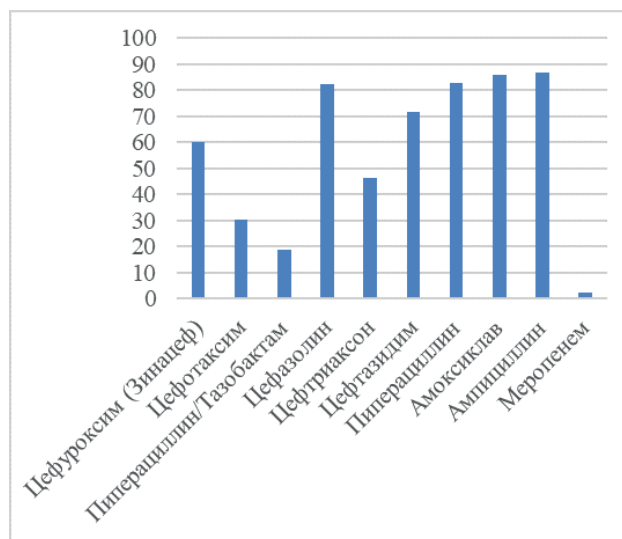


Рисунок 4 - Резистентность E.coli к АБ из других групп в %

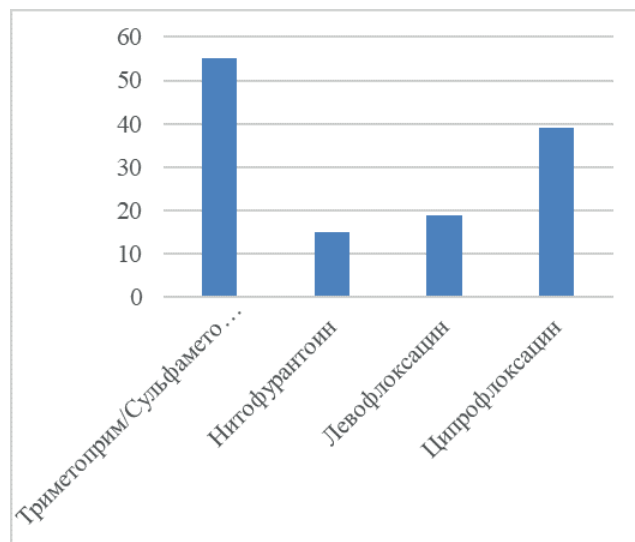


Рисунок 5 - Резистентность E.Coli по отношению к фторхинолонам и синтетическим препаратам в %

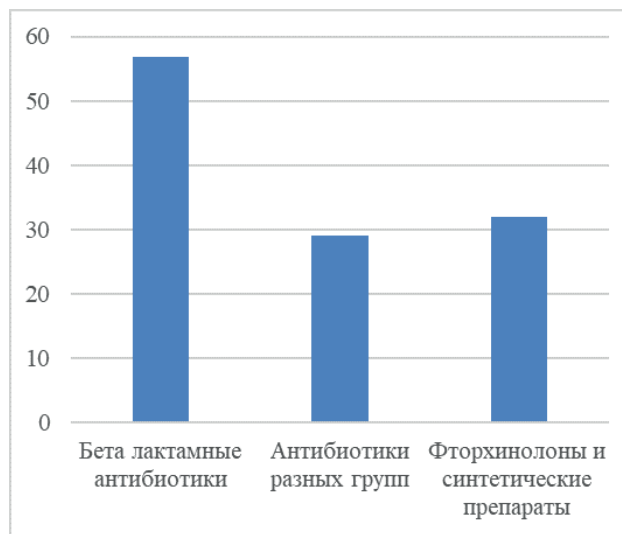


Рисунок 6 - Средняя резистентность E.Coli по отношению к разным группам АБ в %

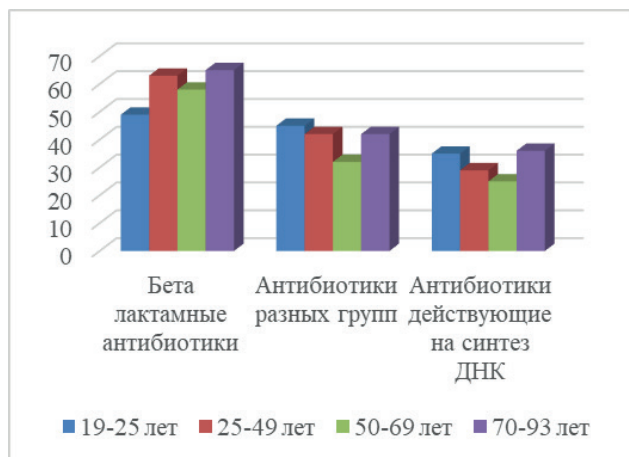


Рисунок 7 - Распределение количества анализов на чувствительность разных групп АБ по возрастным группам

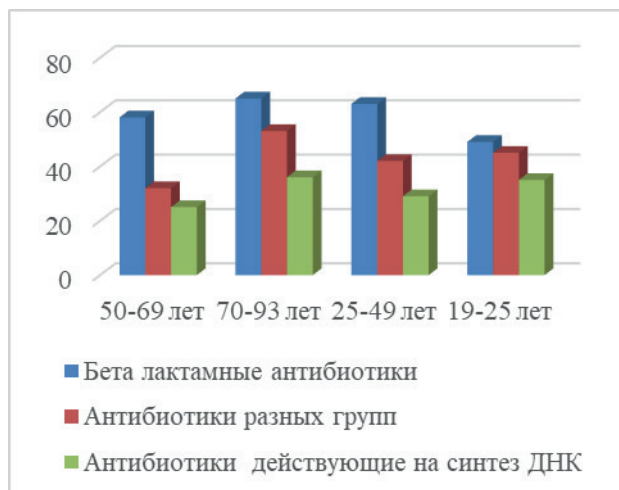


Рисунок 8 - Резистентность к различным АБ в % в разных возрастных группах

которые используются чаще или же их стали использовать раньше. К более новым АБ устойчивость была относительно низкой. Так, в группе бета-лактамов высокая чувствительность была отмечена у карбапенемов (меропенем 2%), из группы фторхинолонов – у левофлоксацина 19%, и из группы аминогликозидов – у амикацина (11%). Особый интерес вызывает достаточно низкий уровень устойчивости E.coli к нитрофурантоину (15%), поскольку это давно известный препарат, который часто использовался ранее, но

в настоящее время его применение ограничено. Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что развитие резистентности в первую очередь связано с частотой применения АБ, чем раньше и чаще начали его применять, тем выше к нему резистентность. Кроме того, в отношении E.coli резистентность растет с возрастом пациентов, что объясняется постепенной выработкой устойчивости к АБ в течение жизни пациентов. В целом, при лечении инфекции, вызванной E.coli, следует предпочитать комбинированные препараты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet (London, England). 2022.399(10325): 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- 2 Mueller M., Tainter C. R. Escherichia coli Infection. StatPearls Publishing. 2023. 221(9):19-34.
- 3 Riley L. Distinguishing Pathovars from Nonpathovars: Escherichia coli. ASM Journals. Microbiology Spectrum 2020.8(4):24-39. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ame-0014-2020>.
- 4 McCowan C., Bakhshi A., McConnachie A. et al. E. coli bacteraemia and antimicrobial resistance following antimicrobial prescribing for urinary tract infection in the community. BMC Infect Dis. 2022.22(805):61-69. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07768-7>
- 5 Russo T. A., Johnson J. R. Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of Escherichia coli: ExPEC. The Journal of infectious diseases. 2000. 181(5): 1753–1754. <https://doi.org/10.1086/315418>
- 6 World Health Organization. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee (Including the 20th WHO model list of essential medicines and the 6th model list of essential medicines for children); World Health Organization. 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259481>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- 7 Lovayová V., Čurová K., Hrabovský V., Nagyová M., Siegfried L., Toporová A., Rimárová K., & Andraščíková Š. Antibiotic resistance in the invasive bacteria Escherichia coli. Central European journal of public health. 2022.30(1):75–80. <https://doi.org/10.21101/cejph.a7384>
- 8 Park Y. S., Adams-Haduch J. M., Shutt K. A., Yarabinec D. M. Clinical and microbiologic characteristics of cephalosporin-resistant Escherichia coli at three centers in the United States. Antimicrobial agents and chemotherapy 2012. 56(4):1870–1876. <https://doi.org/10.1128/AAC.05650-11>
- 9 Tobin E. A., Samuel S. O., Inyang N. J., Adewuyi G. M., Nmema, E. E. Bacteriological Profile and Antibiotic Sensitivity Patterns in Clinical Isolates from the Out-Patient Departments of a Tertiary Hospital in Nigeria. Nigerian journal of clinical practice. 2021. 24(8): 1225–1233. [https://doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_8\\_20](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_8_20)

REFERENCES

- 1 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet (London, England). 2022.399(10325): 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- 2 Mueller M., Tainter C. R. Escherichia coli Infection. StatPearls Publishing. 2023. 221(9):19-34.
- 3 Riley L. Distinguishing Pathovars from Nonpathovars: Escherichia coli. ASM Journals. Microbiology Spectrum 2020.8(4):24-39. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ame-0014-2020>.
- 4 McCowan C., Bakhshi A., McConnachie A. et al. E. coli bacteraemia and antimicrobial resistance following antimicrobial prescribing for urinary tract infection in the community. BMC Infect Dis. 2022.22(805):61-69. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07768-7>
- 5 Russo T. A., Johnson J. R. Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of Escherichia coli: ExPEC. The Journal of infectious diseases. 2000. 181(5): 1753–1754. <https://doi.org/10.1086/315418>
- 6 World Health Organization. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee (Including the 20th WHO model list of essential medicines and the 6th model list of essential medicines for children); World Health Organization. 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259481>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

- 7 Lovayová V., Čurová K., Hrabovský V., Nagyová M., Siegfried L., Toporová A., Rimárová K., & Andraščíková Š. Antibiotic resistance in the invasive bacteria *Escherichia coli*. Central European journal of public health. 2022.30(1):75–80. <https://doi.org/10.21101/cejph.a7384>
- 8 Park Y. S., Adams-Haduch J. M., Shutt K. A., Yarabinec D. M. Clinical and microbiologic characteristics of cephalosporin-resistant *Escherichia coli* at three centers in the United States. Antimicrobial agents and chemotherapy 2012. 56(4):1870–1876. <https://doi.org/10.1128/AAC.05650-11>
- 9 Tobin E. A., Samuel S. O., Inyang N. J., Adewuyi G. M., Nmema, E. E. Bacteriological Profile and Antibiotic Sensitivity Patterns in Clinical Isolates from the Out-Patient Departments of a Tertiary Hospital in Nigeria. Nigerian journal of clinical practice. 2021. 24(8): 1225–1233. [https://doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_8\\_20](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_8_20)

*Сведения об авторах*

- Ахаева Тамила Абдикаликовна**, PhD, и.о. доцента кафедры фундаментальной медицины КазНУ им.аль-Фараби, Алматы, Казахстан. тел +77773060445 Orcid ID: 0000-0003-1929-4494; email: T.akhayeva@gmail.com
- Сейталиева Аида Мурзекеновна**, к.м.н., и.о. доцента кафедры фундаментальной медицины КазНУ им.аль-Фараби, Алматы, Казахстан, Orcid ID: 0000-0003-0177-5599; email: seitalieva@mail.ru
- Кудайбергенова Алия Камаловна**, преподаватель кафедры фундаментальной медицины КазНУ им.аль-Фараби, Алматы, Казахстан, Orcid ID: 0000-0002-9551-3073, email: aliya.kuday@gmail.com
- Кайранова Гульзат Канатовна**, преподаватель кафедры фундаментальной медицины КазНУ им.аль-Фараби, Алматы, Казахстан, Orcid ID: 0009-0002-8063-5403, email: kairanova.gulzat@med-kaznu.com
- Сарсенова Ляззат Кадиргалиевна**, к.б.н., заведующая кафедрой фундаментальной медицины КазНУ им.аль-Фараби, Алматы, Казахстан, Orcid ID: 0000-0001-8643-0703, email: lazzat.sarsenova@kaznu.kz
- Жусупова Гульнара Даригеронова**, к.м.н., и.о. доцента кафедры фармакологии, «Медицинский Университет Астана», Астана, Казахстан Orcid ID: 0000 0002 7326 4002; e mail Ggulnara@yandex.ru
- Мусаханова Жанна Бахытгереевна**, Нагасаки Университет, Нагасаки, Япония, Orcid ID: 0000-0002-7315-7725; email: mussazhanova.zh@gmail.com
- Зайна Эсам Фалех Аль-Тамими**, студентка 3 курса, КазНУ им.аль-Фараби, Алматы, Казахстан, Orcid ID: нет, email: zaina.altamimi12@gmail.com

*Авторлар туралы мәліметтер:*

- Ахаева Тамила Абдикаликовна**, PhD, доцент қ.а. іргелі медицина кафедрасы, әл Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы, Қазақстан. тел +77773060445 Orcid ID: 0000-0003-1929-4494; T.akhayeva@gmail.com
- Сейталиева Аида Мурзекеновна**, к.м.н., доцент қ.а. іргелі медицина кафедрасы, әл Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы, Қазақстан, Orcid ID: 0000-0003-0177-5599; email: seitalieva@mail.ru
- Кудайбергенова Әлия Камалқызы**, әл-Фараби атындағы ҚазҰУ іргелі медицина кафедрасының оқытушысы, Алматы, Қазақстан, Orcid ID: 0000-0002-9551-3073, email: aliya.kuday@gmail.com
- Кайранова Гульзат Канатқызы**, әл-Фараби атындағы ҚазҰУ іргелі медицина кафедрасының оқытушысы, Алматы, Қазақстан, Orcid ID: 0009-0002-8063-5403, email: kairanova.gulzat@med-kaznu.com
- Сарсенова Ляззат Кадиргалиевна**, б.ғ.к., әл-Фараби атындағы ҚазҰУ іргелі медицина кафедрасының меңгерушісі, Алматы, Қазақстан, Orcid ID: 0000-0001-8643-0703, email: lazzat.sarsenova@kaznu.kz
- Жусупова Гульнара Даригеронова**, к.м.н., доцент қ.а. фармакология кафедрасы «Астана Медициналық Университеті», Астана, Қазақстан, Orcid ID: 0000 0002 7326 4002; e mail Zhusupova.gulnara@yandex.ru
- Мусаханова Жанна Бахытгереевна**, Нагасаки Университеті, Нагасаки, Жапония, доцент қ.а. іргелі медицина кафедрасы, әл Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы, Қазақстан. Алматы, Қазақстан. Orcid ID: 0000-0002-7315-7725; email: mussazhanova.zh@gmail.com.
- Әл-Тамими Зайна Эсам Фалех**, әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, 3 курс студенті, Алматы, Қазақстан, Orcid ID: 0009-0000-2354-7875, email: zaina.altamimi12@gmail.com

*Information about authors:*

- Akhayeva T.A.**, Phd, Ass.prof. Department of Fundamental Medicine, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan. +77773060445 Orcid ID: 0000-0003-1929-4494; email: T.akhayeva@gmail.com
- Seitaliyeva A.M.**, Phd, Ass.prof. Department of Fundamental Medicine, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan. Orcid ID: 0000-0003-0177-5599; email: seitalieva@mail.ru
- Kudaibergenova Aliya Kamalovna**, Lecturer, Department of Fundamental Medicine, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, Orcid ID: 0000-0002-9551-3073, email: aliya.kuday@gmail.com
- Kairanova Gulzat Kanatkyzy**, Lecturer, Department of Fundamental Medicine, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, Orcid ID: 0009-0002-8063-5403, email: kairanova.gulzat@med-kaznu.com
- Sarsenova Lyazzat Kadirgalievna**, Ph.D., Head of the Department of Fundamental Medicine, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, Orcid ID: 0000-0001-8643-0703, email: lazzat.sarsenova@kaznu.kz
- Zhusupova G.D.**, Phd Ass.prof. Pharmacology department, «Astana Medicinal University», Kazakhstan, Orcid ID: 0000 0002 7326 4002; email zhusupova.gulnara@yandex.ru
- Mussazhanova Zh.**, Department of Fundamental Medicine, Higher School of Medicine, Faculty of Medicine and Healthcare, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, Nagasaki University, Nagasaki, Japan ID: 0000-0002-7315-7725; e mail mussazhanova.zh@gmail.com.
- Al-Tamimi Zaina Esam Faleh**, 3rd year student, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, Orcid ID: 0009-0000-2354-7875, email: zaina.altamimi12@gmail.com

**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.

Получена: 09/05/2023/ Принята: 28/09/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 616.379-008.61

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.23.68.029

Ж. АБЫЛАЙҰЛЫ<sup>1</sup>, С.В. БОЛЬШАКОВА<sup>1</sup>, Ж.С. ИСТАЕВА<sup>1</sup>, А.М. ИСТАЕВ<sup>1</sup>

Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

Алматы, Республика Казахстан

## РАЗЛИЧИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ИНСУЛИНУ И ФУНКЦИИ БЕТА-КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СРЕДИ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ЭТНОСОВ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

**Резюме:** Исследование этнических различий в распределении тела и метаболических характеристиках имеет важное значение для понимания риска развития диабета и ожирения. В данной научной публикации представлен систематический обзор и мета-анализ, направленные на выявление различий в антропометрических показателях и метаболических параметрах между разными этническими группами. Анализ этих различий поможет лучше понять влияние этнической принадлежности на факторы риска связанные с образом жизни и может способствовать более индивидуализированному подходу к предотвращению и управлению этими заболеваниями.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность,  $\beta$ -клетки, этнические группы, диабет, систематический обзор

Ж. Абылайұлы<sup>1</sup>, С.В. Большакова<sup>1</sup>, Ж.С. Истаева<sup>1</sup>,  
А.М. Истаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> С.Ж. Асфендиярова атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

«ЭТНИКАЛЫҚ ӨКІЛДЕР АРАСЫНДА ИНСУЛИНГЕ СЕЗГІМДІЛІК ЖӘНЕ ҰЙЫҚ БЕТА-КЕЛШЕКТЕРІ ФУНКЦИЯСЫНДАҒЫ АЙРЫМШЫЛЫҚТАР: ЖҮЙЕЛІ ШОЛУ»

**Түйін:** Дененің таралуы мен метаболикалық сипаттамаларындағы этникалық айырмашылықтарды зерттеу қант диабеті мен семіздіктің даму қаупін түсіну үшін өте маңызды. Бұл ғылыми басылымда әртүрлі этникалық топтар арасындағы антропометриялық параметрлер мен метаболикалық параметрлердегі айырмашылықтарды анықтауға бағытталған жүйелі шолу мен мета-талдау ұсынылған. Бұл айырмашылықтарды талдау этникалық топтың өмір салтының қауіп факторларына әсерін жақсырақ түсінуге көмектеседі және осы аурулардың алдын алу мен басқаруға неғұрлым дараланған тәсілге ықпал етуі мүмкін.

**Түйінді сөздер:** инсулинге төзімділік,  $\beta$ -жасушалар, этникалық топтар, қант диабеті, жүйелі шолу.

Abylayuly ZH<sup>1</sup>, Bolshakova S/V<sup>1</sup>, Istayeva Z.S<sup>1</sup>, Istayev A.M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

«DIFFERENCES IN INSULIN SENSITIVITY AND PANCREAS BETA-CELL FUNCTION AMONG ETHNIC REPRESENTATIVES: A SYSTEMATIC REVIEW»

**Resume:** The study of ethnic differences in body distribution and metabolic characteristics is essential for understanding the risk of developing diabetes and obesity. This scientific publication presents a systematic review and meta-analysis aimed at identifying differences in anthropometric parameters and metabolic parameters between different ethnic groups. Analyzing these differences will help to better understand the influence of ethnicity on lifestyle risk factors and may contribute to a more individualized approach to preventing and managing these diseases.

**Keywords:** insulin resistance,  $\beta$ -cells, ethnic groups, diabetes, systematic review.



**Введение.** Ожирение является одним из основных факторов риска развития инсулинорезистентности [1-3]. Инсулинорезистентность и дисфункция островкового аппарата, лежит в основе запуска ранних нарушений углеводного обмена, в частности сахарного диабета 2 типа [4].

В последнем атласе Международной диабетической федерации (IDF) указано, что в 2019 году в Западно-Тихоокеанском регионе насчитывалось 162,6 миллиона человек с диабетом, что составляло 35% от общего числа взрослых с диабетом в мире, занимая первое место среди всех регионов [5-7]. Был предложен «диабет азиатского типа», поскольку у азиатов с диабетом был более ранний возраст начала заболевания, более низкий ИМТ и некоторые уникальные восприимчивые генетические локусы, связанные с диабетом, по сравнению с неазиатскими этносами [8,9]. Исследования показали, что жители Восточной Азии, как с диабетом, так и без него, имели более низкую секреторную функцию  $\beta$ -клеток, чем другие этнические группы, что оценивалось либо с помощью перорального теста на толерантность к глюкозе (ПГТТ), либо с помощью часто проводимых внутривенных тестов на толерантность к глюкозе (FSIGT) [10-15].

Разница во взаимосвязи между функцией  $\beta$ -клеток и резистентностью к инсулину у представителей различных этносов изучалась ранее, однако существует потребность в качественных литературных и систематических обзорах, а также мета-анализе - это имеет практическое значение для определения закономерностей, благодаря которым будет возможна досимптомная диагностика преддиабета [16-32].

**Цель исследования:** Целью данного систематического обзора является анализ различий в чувствительности к инсулину и функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы среди представителей различных этносов.

Материалы и методы исследования. Проведен поиск в базах данных PubMed и Web of Science по ключевым словам и найдены исследования, в которых использовалась модель оценки модели гомеостаза (НОМА) для оценки функции  $\beta$ -клеток (НОМА-B) и чувствительности/резистентности к инсулину (НОМА-S/НОМА-IR) у определенных этнических групп. Использована модель случайного эффекта для объединения данных и проведено сравнение объединенных данных среди трех этнических групп, используя анализ подгрупп. Линейный регрессионный анализ был использован для оценки коэффициента НОМА-S на НОМА-B в этих этнических группах.

Исследования соответствовали следующим критериям включения: 1) возраст участников исследования  $\geq 18$  лет;

2) функцию  $\beta$ -клеток и резистентность к инсулину (или чувствительность к инсулину) измеряли методом НОМА или калькулятором НОМА-2, представленным на веб-сайте Оксфорда.

3) данные НОМА могут быть извлечены по разным

этническим группам у участников с нормальной толерантностью к глюкозе (НГТ).

Исследования были исключены, если у субъектов были другие заболевания, влияющие на гликемический контроль или антигликемическую терапию, исходная информация была недоступна или НОМА были рассчитаны неправильно с использованием неправильной формулы.

**Результаты и обсуждения.** Поиск в PubMed и Web of Science выявил 174 журнальные статьи. После просмотра полного текста и списка литературы каждой статьи 48 исследований, включая 94 когорты, соответствовали нашим критериям отбора и были подвергнуты дальнейшему анализу.

Был использован метод Кана для расчета гиперболической зависимости между чувствительностью к инсулину и реакцией на инсулин. Были использованы средние значения S I и AIR g в когортах, а затем распределены по этническому признаку. Европейские субпопуляции группировались вокруг середины гиперболы, а африканские и восточноазиатские субпопуляции располагались в нестабильных крайних точках. В этих областях небольшое изменение одной переменной связано с большим нелинейным изменением другой переменной.

Затем проведено сравнение средних значений этих параметров между двумя разными этническими группами, используя двусторонний t - критерий Уэлча. Было обнаружено, что у африканцев была значительно более низкая чувствительность к инсулину ( S I ) и более высокая реакция на инсулин ( AIRg ), чем у двух других групп. Чувствительность к инсулину ( S I ) у представителей азиатских этносов была выше, чем у двух других групп, в то время как инсулиновый ответ ( AIRg ) был намного ниже, чем у африканцев, и ниже, чем у европеоидов [ S I ( $\times 10^{-5}$  мин<sup>-1</sup> / ммоль / л ) ], африканцы  $4,4 \pm 0,14$ , европеоиды  $7,1 \pm 0,11$ , восточноазиаты  $11,9 \pm 0,52$ , африканцы и европеоиды  $P = 5,3 \times 10^{-5}$ , африканцы по сравнению с азиатами  $P = 1,9 \times 10^{-4}$  и европейцы по сравнению с азиатами  $P = 0,002$ ; AIR g (ммоль/л), африканцы  $997 \pm 36,2$ , европеоиды  $396 \pm 7,5$ , азиаты  $265 \pm 13,7$ , африканцы и европеоиды  $P = 6,4 \times 10^{-4}$ , африканцы и азиаты  $P = 1,4 \times 10^{-4}$ .

Выводы. Было подтверждено, что существует гиперболическая зависимость между чувствительностью к инсулину и реакцией на инсулин в африканских, кавказских и азиатских когортах. Обнаружены этнические различия в точках стабилизации чувствительности к инсулину и инсулиновой реакции на поддержание нормального уровня глюкозы в крови (канализация). Средние значения роста, веса, ИМТ, состава тела и распределения жира различаются в зависимости от этнической группы. Среди здоровых людей у африканцев меньше площадь висцерального жира, но больше скелетных мышц и минеральной массы костей, чем у европеоидов, в то время как африканцы и европеоиды, как правило, имеют одинаковые размеры тела [33-36].

Азиаты имеют меньший средний рост, вес и ИМТ, а также меньший средний общий объем висцерального жира, чем африканцы и европеоиды [37-40]. Фактически, пороговые значения ИМТ для нормального веса, избыточного веса и ожирения, предложенные для японцев и сингапурцев (большинство которых составляют китайцы), ниже, чем критерии международной классификации [41,42]. Например, Японское общество по изучению ожирения определяет степень ожирения 1 как ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> [43,44].

Возможно, что более низкий уровень AIR у здоровых выходцев из Восточной Азии в нашем мета-анализе может быть обусловлен либо 1) высокой чувствительностью к инсулину из-за низкого содержания висцерального жира у здоровых людей, либо 2) более низкой исходной функцией секреции инсулина или более высоким клиренсом инсулина, достаточным поддерживать меньший размер тела по сравнению с двумя другими этническими группами.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Gibson G. Decanalization and the origin of complex disease. *Nat Rev Genet* 2009;10:134–140. doi: 10.1038/nrg2502
- 2 Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993;42:1663–1672
- 3 Campbell MC, Tishkoff SA. African genetic diversity: implications for human demographic history, modern human origins, and complex disease mapping. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008;9:403–433. doi: 10.2337/diab.42.11.1663
- 4 Chen R, Corona E, Sikora M, et al. Type 2 diabetes risk alleles demonstrate extreme directional differentiation among human populations, compared to other diseases. *PLoS Genet* 2012;8:e1002621. doi: 10.1371/journal.pgen.1002621
- 5 Ruff CB. Variation in human body size and shape. *Annu Rev Anthropol* 2002;31:211–232. [https://www.researchgate.net/publication/228741473\\_Variation\\_in\\_human\\_body\\_size\\_and\\_shape](https://www.researchgate.net/publication/228741473_Variation_in_human_body_size_and_shape)
- 6 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009;6:e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100
- 7 Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979;236:E667–E677. doi:10.1152/ajpendo.1979.236.6.E667
- 8 Pacini G, Bergman RN. MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Comput Methods Programs Biomed* 1986;23:113–122. doi: 10.1016/0169-2607(86)90106-9
- 9 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539–553. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S
- 10 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl. 1):S5–S10. doi: 10.2337/diacare.27.2007.s5
- 11 Seino Y, Nanjo K, Tajima N, et al. Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Investigation* 2010;1:212–228. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00074.x
- 12 Saad MF, Steil GM, Kades WW, et al. Differences between the tolbutamide-boosted and the insulin-modified minimal model protocols. *Diabetes* 1997;46:1167–1171
- 13 Welch S, Gebhart SS, Bergman RN, Phillips LS. Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity in diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1508–1518
- 14 Pacini G, Tonolo G, Sambataro M, et al. Insulin sensitivity and glucose effectiveness: minimal model analysis of regular and insulin-modified FSIGT. *Am J Physiol* 1998;274:E592–E599
- 15 Wells GA, O'Connell D, Pearson J, Welch V, Lossos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [article online], 2011. September 2012
- 16 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926
- 17 Macaskill P, Walter SD, Irwig L. A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. *Stat Med* 2001;20:641–654
- 18 Higgins JPT, Green S; Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5.1.0 [article online], 2011.
- 19 Lovejoy JC, de la Bretonne JA, Klemperer M, Tulley R. Abdominal fat distribution and metabolic risk factors: effects of race. *Metabolism* 1996;45:1119–1124
- 20 Van Horn LV, Ballew C, Liu K, et al. Diet, body size, and plasma lipids-lipoproteins in young adults: differences by race and sex. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Am J Epidemiol* 1991;133:9–23
- 21 Ortiz O, Russell M, Daley TL, et al. Differences in skeletal muscle and bone mineral mass between black and white females and their relevance to estimates of body composition. *Am J Clin Nutr* 1992;55:8–13
- 22 Taaffe DR, Cauley JA, Danielson M, et al. Race and sex effects on the association between muscle strength, soft tissue, and bone mineral density in healthy elders: the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 2001;16:1343–1352
- 23 Wang J, Thornton JC, Russell M, Burastero S, Heymsfield S, Pierson RN Jr. Asians have lower body mass index (BMI) but higher percent body fat than do whites: comparisons of anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1994;60:23–28
- 24 Kagawa M, Kerr D, Uchida H, Binns CW. Differences in the relationship between BMI and percentage body fat between Japanese and Australian-Caucasian young men. *Br J Nutr* 2006;95:1002–1007
- 25 Tanaka S, Horimai C, Katsukawa F. Ethnic differences in abdominal visceral fat accumulation between Japanese, African-Americans, and Caucasians: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2003;40(Suppl. 1):S302–S304
- 26 Kadowaki T, Sekikawa A, Murata K, et al. Japanese men have larger areas of visceral adipose tissue than Caucasian men in the same levels of waist circumference in a population-based study. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1163–1165
- 27 Kanazawa M, Yoshiike N, Osaka T, Numba Y, Zimmet P, Inoue S. Criteria and classification of obesity in Japan and Asia-Oceania. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002;11(Suppl. 8):S732–S737
- 28 Choo V. WHO reassesses appropriate body-mass index for Asian populations. *Lancet* 2002;360:235
- 29 Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:i–xii, 1–253
- 30 Asano T, Yoshida R, Ogata H, et al. Beta-cell function is a major contributor to oral glucose disposition in obese Japanese students. *Endocr J* 2007;54:903–910
- 31 Sakaue S, Ishimaru S, Ikeda D, et al. Estimation of beta-cell function from the data of the oral glucose tolerance test. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E1575–E1580
- 32 Festa A, Williams K, D'Agostino R Jr, Wagenknecht LE, Haffner SM. The natural course of beta-cell function in nondiabetic and diabetic individuals: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2006;55:1114–1120
- 33 Goedecke JH, Dave JA, Faulenbach MV, et al. Insulin response in relation to insulin sensitivity: an appropriate beta-cell response in black South African women. *Diabetes Care* 2009;32:860–865

- 34 Gorie LLT, Darnell BE, Oster RA, Brown MA, Gower BA. Associations of free fatty acids with insulin secretion and action among African-American and European-American girls and women. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:247–253
- 35 Osei K, Schuster DP. Ethnic differences in secretion, sensitivity, and hepatic extraction of insulin in black and white Americans. *Diabet Med* 1994;11:755–762
- 36 Gower BA, Granger WM, Franklin F, Shewchuk RM, Goran MI. Contribution of insulin secretion and clearance to glucose-induced insulin concentration in African-American and Caucasian children. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2218–2224
- 37 Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444:840–846
- 38 Haffner SM. Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl. 3):C3–C6
- 39 Fujimoto WY. Overview of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) in different population groups. *Diabet Med* 1996;13(Suppl. 6):S7–S10
- 40 Yost TJ, Jensen DR, Eckel RH. Weight regain following sustained weight reduction is predicted by relative insulin sensitivity. *Obes Res* 1995;3:583–587
- 41 Swinburn BA, Nyomba BL, Saad MF, et al. Insulin resistance associated with lower rates of weight gain in Pima Indians. *J Clin Invest* 1991;88:168–173
- 42 Quon MJ, Cochran C, Taylor SI, Eastman RC. Non-insulin-mediated glucose disappearance in subjects with IDDM. Discordance between experimental results and minimal model analysis. *Diabetes* 1994;43:890–896
- 43 Finegood DT, Tzur D. Reduced glucose effectiveness associated with reduced insulin release: an artifact of the minimal-model method. *Am J Physiol* 1996;271:E485–E495
- 44 Prigeon RL, Roder ME, Porte D Jr, Kahn SE. The effect of insulin dose on the measurement of insulin sensitivity by the minimal model technique. Evidence for saturable insulin transport in humans. *J Clin Invest* 1996;97:501–507

*Сведения об авторах*

**Абылайұлы Жангентхан** – д.м.н., профессор кафедры «Эндокринология» НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан, <https://orcid.org/0000-0001-5439-5480>

**Большакова Светлана Викторовна**, к.м.н., заведующая кафедры «Эндокринология» НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0002-0337-2753>

**Истаева Жания Сабитқызы**, докторант 1 курса кафедра «Эндокринология» НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан. Почта: [liithiumzinc8@gmail.com](mailto:liithiumzinc8@gmail.com), тел: 87771911247, <https://orcid.org/0000-0003-4890-9697>

**Истаев Абылай Маратович**, магистр по специальности «Менеджмент в здравоохранении» НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан тел: 87476642233, <https://orcid.org/0000-0002-8591-1446>

*Авторлар туралы мәліметтер*

**Абылайұлы Жангентхан** - медицина ғылымдарының докторы, эндокринология кафедрасының профессоры, <https://orcid.org/0000-0001-5439-5480>

**Большакова Светлана Викторовна** - медицина ғылымдарының кандидаты, эндокринология кафедрасының меңгерушісі. <https://orcid.org/0000-0002-0337-2753>

**Истаева Жания Сабитқызы** - «8D10103» «Медицина» факультетінің 1 курс докторанты, эндокринолог, С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті. Пошта: [liithiumzinc8@gmail.com](mailto:liithiumzinc8@gmail.com), тел: 87771911247, <https://orcid.org/0000-0003-4890-9697>

**Истаев Абылай Маратулы** - Денсаулық сақтау менеджменті магистрі, С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті. тел: 87476642233, <https://orcid.org/0000-0002-8591-1446>

*Information about the authors*

**Abylaiuly Zhangenthan**, MD, PhD, professor of the Endocrinology Department of S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University", Almaty, Kazakhstan, <https://orcid.org/0000-0001-5439-5480>,

**Bolshakova Svetlana Viktorovna**, Candidate of Medical Sciences, Head of Endocrinology Department, NAO " S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University", Almaty, Republic of Kazakhstan. <https://orcid.org/0000-0001-5831-7471>

**Istayeva Zhaniya Sabitkyzy**, 1st year doctoral student of the Endocrinology Department, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University ", Almaty, Kazakhstan, Almaty, mail: [liithiumzinc8@gmail.com](mailto:liithiumzinc8@gmail.com), phone number: 87771911247, <https://orcid.org/0000-0003-4890-9697>

**Istayev Abylay Maratovich**, Master in Management in Healthcare, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov". Phone number: 87476642233, <https://orcid.org/0000-0002-8591-1446>

**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.

Получена: 04/05/2023/ Принята: 26/09/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023  
 УДК 616.6.69-008.14:615.254  
[10.53511/PHARMKAZ.2023.47.97.030](https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2023.47.97.030)

Б.У. ШАЛЕКЕНОВ<sup>1</sup>, Е.А. КУАНДЫКОВ<sup>1</sup>, О.М. КУРМАНГАЛИЕВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НАО «Казахский национальный университет имени Аль-Фараби», г. Алматы, Казахстан.

<sup>2</sup>НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет» им. Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОДОЗИРОВАННОГО СИЛДЕНАФИЛА В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Резюме:** Эректильная дисфункция (ЭД) является клинико-социальной проблемой, оказывающей значительное отрицательное влияние на качество жизни мужчин. Результат скринингового исследования 24 369 мужчин Республики Казахстан проведенного Научным центром урологии им. Б.У. Дзарбусынова 2014г. - признаки эректильной дисфункции, выраженные в различной степени, были выявлены у 56,3% мужчин. Для терапии эректильной дисфункции, помимо изменения образа жизни, питания, также рекомендуется медикаментозная терапия препаратами, которые ингибируют фосфодиэстеразу 5-го типа (5ФДЭ). В литературе описываются новые подходы в терапии мужчин с эректильной дисфункцией в виде курсового применения низких доз ингибиторов 5ФДЭ.

**Материал и методы.** В 2021-2022г. проведено наблюдательное, ретроспективное исследование, в которое были включены 100 мужчин в возрасте от 40 до 65 лет с установленным диагнозом «Эректильная дисфункция»; показателями МИЭФ-5  $\geq 8$  баллов; ПСА общего  $\leq 4$  нг/мл и свободного  $\leq 0,93$  нг/мл.

**Результаты.** Целью исследования было оценить эффективность и переносимость низкой дозы силденафила при назначении курсовой терапии у пациентов с психогенной эректильной дисфункцией. Всем пациентам была назначена курсовая терапия силденафилом по схеме 25 мг через 1 день в течение 4 недель. Исследование завершили все 100 пациентов (100%). После курсовой терапии силденафилом 25 мг через 4 недели по МИЭФ прирост  $\geq 6$  баллов наблюдался в 84% случаев, прирост  $\geq 8$  баллов наблюдался у 63% случаев, по СФМ средний прирост  $\geq 11,03$  баллов.

**Выводы.** Длительный, регулярный прием силденафилом 25 мг восстановил естественную эректильную функцию у 86% пациентов с психогенной ЭД.

**Ключевые слова:** эректильная дисфункция, медикаментозное лечение, диагностика, ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа.

Б.У. Шалекенов<sup>1</sup>, Е.А. Куандыков<sup>1</sup>, О.М. Құрманғалиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>КЕАҚ «Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті», Алматы қаласы, Қазақстан

<sup>2</sup>КЕАҚ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті», Ақтөбе қаласы, Қазақстан

B.U. Shalekenov<sup>1</sup>, Y.A. Kuandykov<sup>1</sup>, O.M. Kurmangaliyev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>NJSC «Al-Farabi Kazakh National University»  
Almaty, Republic of Kazakhstan.

<sup>2</sup>NJSC West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

### УРОЛОГИЯЛЫҚ ПРАКТИКАДА ТӨМЕН ДОЗАЛАНҒАН СИЛДЕНАФИЛДІ ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ

**Түйін:** Эректильді дисфункция (ЭД) ерлердің өмір сүру сапасына айтарлықтай теріс әсер ететін клиникалық-әлеуметтік проблема болып табылады. 2014 ж. Б.Ө. Жарбосынов атындағы Урология ғылыми орталығы жүргізген 24 369 ер адамды скринингтік зерттеу нәтижесі - еркектердің 56,3% -ында әртүрлі дәрежеде көрсетілген эректильді дисфункция белгілері анықталған. Эректильді дисфункция терапиясы үшін өмір сүру, тамақтану салтын өзгертуден басқа, 5-типті фосфодиэстеразды (5ФДЭ) ингибациялай-

### EXPERIENCE WITH LOW-DOSE SILDENAFIL IN UROLOGICAL PRACTICE

**Resume:** Erectile dysfunction (ED) is a clinical and social problem that has a significant negative impact on the quality of life of men. The result of a screening study of 24,369 men of the Republic of Kazakhstan conducted by the B.U. Dzhabusynov Urology Research Center in 2014. - signs of erectile dysfunction, expressed in different degrees, were detected in 56.3% of men. For the therapy of erectile dysfunction, in addition to lifestyle changes, nutrition, drug therapy with drugs that inhibit phosphodiesterase type 5 (5FDE) is also rec-

тын препараттармен дәрі-дәрмек терапиясы ұсынылады. Әдебиетте эректильді дисфункциясы бар ерлердің терапиясында 5ФДЭ ингибиторларының төмен дозаларын курстық қолдану түрінде жаңа тәсілдер сипатталады.

**Материал және әдістер.** 2021-2022ж. байқау, ретроспективті зерттеу жүргізілді, оған «Эректильді дисфункция» диагнозы қойылған 40-65 жас аралығындағы 100 ер адам енгізілді; МИЭФ-5 көрсеткіштерімен  $\geq 8$  балл; жалпы  $\leq 4$  нг/мл және бос  $\leq 0,93$  нг/мл.

**Нәтиже.** Зерттеудің мақсаты психогенді эректильді дисфункциясы бар пациенттерде курстық терапияны тағайындау кезінде силденафилдің төмен дозасының тиімділігі мен төзімділігін бағалау болды. Барлық пациенттерге 4 апта ішінде 1 күннен кейін 25 мг сызба бойынша силденафилмен курстық терапия тағайындалды. Зерттеуді 100 пациент (100%) аяқтады. Силденафилмен 25 мг курстық терапиядан кейін 4 аптадан кейін бойынша  $\geq 6$  баллға дейінгі өсім 84% жағдайда байқалды,  $\geq 8$  баллға дейінгі өсім 63% жағдайда байқалды, ал орташа өсім  $\geq 11,03$  баллды.

**Қорытынды.** 25 мг силденафилмен ұзақ, тұрақты қабылдау психогенді ЭД бар пациенттердің 86% табиғи эректильді функцияны қалпына келтірді.

**Түйінді сөздер:** эректильді дисфункция, дәрілік емдеу, диагностика, 5 типті фосфодиэстераз ингибиторы.

ommended. The literature describes new approaches in the therapy of men with erectile dysfunction in the form of the course use of low doses of 5FDE inhibitors.

**Material and methods.** In 2021-2022, an observational, retrospective study was conducted, which included 100 men aged 40 to 65 years with an established diagnosis of erectile dysfunction; indicators MIEF-5  $\geq 8$  points; PSA total  $\leq 4$  ng/mL and free  $\leq 0.93$  ng/mL. Results. The aim of the study was to evaluate the efficacy and tolerability of a low dose of sildenafil in prescribing course therapy in patients with psychogenic erectile dysfunction. All patients were given 25 mg sildenafil course therapy after 1 day for 4 weeks. All 100 patients (100%) completed the study. After course therapy with sildenafil 25 mg after 4 weeks according to MIEF, an increase  $\geq 6$  points was observed in 84% of cases, an increase  $\geq 8$  points was observed in 63% of cases, according to SPM, an average increase  $\geq 11.03$  points. Conclusions. Long-term, regular administration of sildenafil 25 mg restored natural erectile function in 86% of patients with psychogenic ED.

**Keywords:** erectile dysfunction, drug treatment, diagnostics, inhibitor of phosphodiesterase type 5.

**Вступление.** Сексуальная жизнь в современном обществе становится одной из обсуждаемых проблем, не только на страницах «желтой» прессы, но и во всех социальных сетях. Обсуждаются не только «звездами», но и обычными людьми, появляются многочисленные рецепты улучшения интимной жизни, не подкрепленные методами доказательной медицины. Как следствие огромное количество контрафактной или фармацевтической продукции, которая продается, как в аптечной сети, так и в обход последней.

Эректильная дисфункция (ЭД) прогрессивно увеличивается с каждым годом от 13,8% у мужчин 30 лет до 100% в возрасте старше 80 лет [1-4].

По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый десятый мужчина имеет эректильные дисфункции (2020). Пилотное исследование по изучению распространённости эректильной дисфункции в России показало, что из 1225 исследуемых в возрасте от 20 до 75 лет нарушение эрекции выявлено у 1101 мужчин, легкая степень выявлена у 71,3%, средняя степень – 6,6 %, выраженная – 12%, у 115 мужчин сексуальная жизнь прекращена в 69,6% из-за ЭД [5].

В Республике Казахстан скрининговое исследование репродуктивного здоровья проводилось среди 24 369 мужчин в рамках научной программы НЦУ им. Б.У. Джарбусынова, проживающих в 14 областях РК. Выявлена легкая степень ЭД у 56,3%, средняя - 28,06%, среднетяжелая - 8,17%, тяжелая – 7,46%. Нарушение фертильности было выявлено у 30,4% мужчин [6]. Лечение ЭД, является серьезной проблемой, которая

решена не до конца, ввиду ее сложного патогенетического механизма и может быть симптомом различных заболеваний, не связанных с половой сферой мужчины. ЭД может быть проявлением сахарного диабета, гипогонадизма, заболеваний сердечно сосудистой системы, ожирения и множества других заболеваний. Врачи клиницисты чаще всего узнают о проблемах с эрекцией от самих пациентов. По статистике только от 15-20% мужчин предъявляют жалобы на ЭД при визите к врачу. В свете выше изложенного ЭД перестает быть только социальной проблемой, но и значительной клинической, ухудшающей качество жизни мужчины [2].

Для терапии ЭД, помимо изменения образа жизни, питания, также рекомендуется медикаментозная терапия. Эта группа препаратов ингибиторов 5ФДЭ, которые приводят к повышению концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и способствует наступлению эрекции. Из новых подходов в пероральной терапии следует обратить внимание на данные, свидетельствующие о том, что комбинация перманентного приёма тадалафила или силденафила по требованию может привести к улучшению эректильной функции, особенно у мужчин с тяжелой ЭД [7,8]. В литературе описываются данные об эффективном применении ингибиторов ФДЭ 5 в виде курсового применения низкими дозами у пациентов с ЭД [9-11].

Целью исследования было оценить эффективность и переносимость низкой дозы силденафила при назначении курсовой терапии у пациентов с психоген-

ной эректильной дисфункцией. В рамках, которой решались следующие задачи:

1. Изучить динамику изменений показателей международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5), квантификационной шкалы сексуальной формулы мужчины (СФМ) рутинной клинической практике до и после курсовой терапии силденафилом у пациентов с психогенной эректильной дисфункцией.
2. Зарегистрировать все нежелательные явления, известные и предвиденные риски для субъектов исследования.

**Материалы и методы.**

Исследование проводилось в период с 01.07. 2021г. по 01.07.2022г. В него были включены 100 мужчин с диагнозом психогенной эректильной дисфункции, отобранных согласно критерием включения и исключения. Всем пациентам была назначена курсовая терапия силденафилом по схеме 25 мг через 1 день в течение 4 недель.

Данное клиническое исследование было проведено как наблюдательное, и ретроспективное. Полученные результаты непосредственно вносились в электронные индивидуальные регистрационные карты электронной системы ввода данных. Все собираемые данные в рамках индивидуальной регистрационной карты были одобрены локальным этическим комитетом Департамента по Науке и Инновационной Деятельности НАО «Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби» (от 27 июня 2022 года исх.№: 1-19, протокол заседания: IRB-A445 (IRB00010790 al-Farabi Kazakh National University IRB #1).

Критериями включения были: мужчины в возрасте от 40 до 65 лет с установленным диагнозом «Эректильная дисфункция»; оценка которых по шкале МИЭФ-5 составляла  $\geq 8$  баллов; уровень простатического специфического антигена (ПСА) общего был  $\leq 4$  нг/мл и свободного  $\leq 0,93$  нг/мл.

Критериями исключения служили: простатспецифический антиген свободный выше, чем 0,93 нг/мл; простатспецифический антиген общий выше, чем 4 нг/мл; повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ; одновременный прием препаратов, являющихся донаторами оксида азота (амилнитрит) или нитратов в любой форме; одновременный прием со стимуляторами гуанилатциклазы (риоцигуат); потеря зрения на один глаз

вследствие передней неартеритной ишемической нейропатии зрительного нерва, вне зависимости от того, был ли этот эпизод связан с предшествующим применением ингибитора ФДЭ-5 или нет; тяжелая печеночная недостаточность; наследственные дегенеративные заболевания сетчатки глаза (например, наследственный пигментный ретинит (у небольшого числа этих пациентов имеются наследственные нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки)); артериальная гипотензия (АД  $< 90/50$  мм рт. ст.); тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (например, тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия); перенесенный в последние 6 месяцев инфаркт миокарда или инсульт; наследственная непереносимость лактозы, дефицит Lapp (ЛАПП)-лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; фенилкетонурия (из-за содержания аспартама в составе препарата).

**Результаты и обсуждение**

В таблице 1 показаны данные полученные до применения курсового лечения исследования: возраст; индекс массы тела; Международный индекс эректильной функции (Анкета МИЭФ-5); Квантификационная шкала сексуальной формулы мужчины (СФМ); наличие заболеваний предстательной железы (в анамнезе). При сравнении данных в указанных возрастных категориях пациентов статистически значимых различий кроме размера предстательной железы и индекса массы тела не было выявлено. Колебания в размерах предстательной железы связано нами с наличием аденомы простаты и повышенная масса тела в возрастной группе старше 50 лет.

Исследование завершили все 100 пациентов (100%). Контрольное обследование проводилось через 4 недели после окончания курсовой терапии. Проводилась оценка анкеты МИЭФ-5 и Квантификационной шкалы сексуальной формулы мужчины (СФМ), а также оценка уровня безопасности количества нежелательных явлений. Результаты курсового лечения представлены в таблице 2.

Для статистического анализа суммарного прироста баллов по шкале Международного индекса эректильной дисфункции на 6+ и 8+ баллов был использован тест Мак-Немара (McNemar's Chi-Square Test), в связи с тем, что номинальные данные являются парными (зависимыми). Нулевая гипотеза состоит в том, что нет достоверной разницы между баллами МИЭФ-5 до

Таблица 1 - Результаты первичного обследования пациентов с психогенной ЭД до начала курсовой терапии

Возраст	40-50 лет (n=13)	51-60 лет(n=35)	61-65 лет(n=41)
ПСА, нг/мл общий (сред.)	1,13 ± 0,29	1,08 ± 0,27	1,11 ± 0,26
ПСА, нг/мл свободный(сред.)	0,03 ± 0,29	0,08 ± 0,27	0,01 ± 0,26
Индекс массы тела (сред.)	22± 0,29	26± 0,19	27± 0,09
Анкета МИЭФ-5 (сред.) баллы	19± 0,29	18± 0,19	18± 0,09
СФМ (сред.) баллы	20,6± 0,29	20,3± 0,19	20,1± 0,9
Объем предстательной железы, см <sup>3</sup> (сред.)	19,4 ± 1,7	20,4 ± 1,2	26,1 ± 2,1

Таблица 2 – Результаты курсового лечения мужчин с ЭД по анализу суммарного прироста баллов по МИЭФ-5

6+ баллов	До лечения силденафилом	После лечения силденафилом
Отсутствие эффекта	100	16
Наличие эффекта	0	84
McNemar's chi-squared = 14.062 p-value = 0.0001768		
8+ баллов	До лечения силденафилом	После лечения силденафилом
Отсутствие эффекта	100	37
Наличие эффекта	0	63
McNemar's chi-squared = 35.027 p-value = 3.252e-09 (3.252*10 <sup>-9</sup> )		

и после лечения, тогда как альтернативная гипотеза состоит в том, что они различны. По результатам теста для прироста баллов МИЭФ-5 6+ было получено значение  $p=0.0001768$ , которое при уровне значимости 5% указывает на то, что нулевая гипотеза отвергается и делается вывод, что прирост баллов МИЭФ-5 значителен после лечения. При проведении теста для разницы баллов 8+ был получен  $p=0,000000003252$ , что также свидетельствует о значимости прироста баллов после лечения.

Для анализа суммарного прироста баллов по квантификационной шкале сексуальной формулы мужчины был использован двухвыборочный t-тест для связанных выборок, данный выбор обусловлен нормальностью распределения парных разниц ( $p=0,5266$ ). Средний суммарный прирост баллов по квантификационной шкале сексуальной формулы мужчины составил 11,03(СІ:10.36;11.07),  $p > 0,001$ , что говорит о значительном положительном эффекте терапии на прирост баллов по квантификационной шкале сексуальной формулы мужчины.

В данном исследовании в результате мероприятий по сбору нежелательных реакций были зафиксированы 4 нежелательных реакции, по которым были предоставлены отчет в соответствующие органы по фармаконадзору МЗ РК в рамках рутинной практики. Все нежелательные реакции носили не критичный характер, не были непредвиденными, не приводили к остановке приёме терапии серьезных нежелательных явлений зафиксировано не было (таблица 3).

При применении лекарственного средства силденафил по схеме 25 мг через 1 день в течение 4 недель для лечения психогенной эректильной дисфункции был продемонстрирован достоверный прирост в 6 и более баллов МИЭФ-5 и наблюдался в 84% случаев с достоверностью  $p=0.0001768$ , а прирост в 8 и более баллов наблюдался у 63% случаев с достоверностью  $p=3.252e-09$ ; по квантификационной шкале сексуальной формулы мужчины суммарный средний прирост

баллов составил 11,03  $p > 0,001$ .

Установлена связь между суммарным приростом баллов по шкале МИЭФ-5 с наличием или отсутствием сопутствующих заболеваний: наличие сердечно-сосудистых заболеваний достоверно не оказывало влияние на прирост 6+ ( $p=0,05681$ ) и 8+ ( $p=0,099$ ) баллов; наличие сахарного диабета достоверно не оказывало влияние на прирост 6+ (0,6769) и 8+ (0,9639) баллов; в 100% случаев эректильная дисфункция наблюдалась у пациентов с хроническим простатитом, из чего можно сделать вывод, что хронический простатит является не воздействующим фактором, а причинным фактором развития эректильной дисфункции.

Было зарегистрировано 4 нежелательных реакций, которые не вызвали отмены препарата.

Выводы.

Лечение силденафилом при длительном, регулярном приеме курсовой терапии в дозировке 25 мг в течение 4-х недель восстанавливает естественную эректильную функцию у 86% пациентов, улучшая качество жизни мужчин. Основная задача исследования была выполнена, был продемонстрирован достоверный ( $p < 0,05$ ) суммарный прирост баллов по шкале МИЭФ-5 и квантификационной шкале сексуальной формулы мужчины. Вторичные задачи исследования были выполнены, связь между суммарным приростом баллов по шкале МИЭФ-5 с наличием или отсутствием хронического простатита, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета была проанализирована, из чего сделан вывод, что хронический простатит является причинным фактором развития эректильной дисфункции. В рамках исследования не были зарегистрированы непредвиденные нежелательные явления. Таким образом, на сегодняшний день использование лекарственного средства силденафил в дозе 25 мг в режиме курсовой терапии нужно рассматривать как оптимальный вариант лечения у пациентов с хроническим простатитом осложненным психогенной эректильной дисфункции.

Таблица 3 - Частота возникновения нежелательных реакций

	Вид нежелательной реакции	Частота возникновения%(N)
1	Сухость во рту	1% (100)
2	Прилив крови в лицо, головная боль	3% (100)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Burnett AL, Nehra A, Breau RH, Culkun DJ, Faraday MM, Hakim LS, Heidelbaugh J, Khara M, McVary KT, Miner MM, Nelson CJ, Sadeghi-Nejad H, Seftel AD, Shindel AW. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. Journal of Urology. 2018;200(3):633–641. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.05.004>
- 2 Ефремов Е.А., Шеховцов С.Ю., Кастрикин Ю.В., Бутов А.О., Едоян Т.А. Диагностика эректильной дисфункции. Современное состояние проблемы. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(16):38-44. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-16-38-44>
- 3 Yafi FA, Sharlip ID, Becher EF. Update on the Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction. Sexual Medicine Reviews. 2018;6(2):242–252. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.08.001>
- 4 Kizastek SC, Bopp J, Smith RP, Kovac JR. Recent advances in the understanding and management of erectile dysfunction. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-102. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16576.1>
- 5 Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х., Еркович А.А., Коган М.И., Павлов В.Н., Журавлев В.Н., Берников А.Н. Анализ результатов эпидемиологического исследования распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. Урология. 2012;6:5-9. PubMed: 23379231
- 6 Алчинбаев М.К., Арынгазина А.М., Мухамеджан И.Т. Мужское здоровье в Республике Казахстан. Медицина. 2014;12:27-32.
- 7 Yafi FA, Sharlip ID, Becher EF. Update on the Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction. Sexual Medicine Reviews. 2018;6(2):242–252. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.08.001>
- 8 Zhu GQ, Jeon SH, Bae WJ, Choi SW, Jeong HC, Kim KS, Kim SJ, Cho HJ, Ha US, Hong SH, Lee JY, Kwon EB, Kim SW. Efficient Promotion of Autophagy and Angiogenesis Using Mesenchymal Stem Cell Therapy Enhanced by the Low-Energy Shock Waves in the Treatment of Erectile Dysfunction. Stem Cells International. 2018;2018:1302672. <https://doi.org/10.1155/2018/1302672>
- 9 Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Гасанов Н.Г., Наумов Н.А. Применение тадалафила по требованию при эректильной дисфункции у особых категорий пациентов. Андрология и генитальная хирургия. 2018;19(4): 15-20. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-4-15-20>
- 10 Mulhall JP, Chopra I, Patel D, Hassan TA, Tang WY. Phosphodiesterase Type-5 Inhibitor Prescription Patterns in the United States Among Men With Erectile Dysfunction: An Update. J Sex Med. 2020;17(5):941-948. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.01.027>. PMID: 32144034
- 11 Valladales-Restrepo LF, Machado-Alba JE. Pharmacological treatment and inappropriate prescriptions for patients with erectile dysfunction. Int J Clin Pharm. 2021;43(4):900-908. doi: 10.1007/s11096-020-01194-y. PMID: 33180231

REFERENCES

- 1 Burnett AL, Nehra A, Breau RH, Culkun DJ, Faraday MM, Hakim LS, Heidelbaugh J, Khara M, McVary KT, Miner MM, Nelson CJ, Sadeghi-Nejad H, Seftel AD, Shindel AW. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. Journal of Urology. 2018;200(3):633–641. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.05.004>
- 2 Efremov EA, Shekhovtsov SYu, Kastrikin YuV, Butov AO, Edoyan TA. Diagnosis of erectile dysfunction. Current state of the problem. Effective pharmacotherapy. 2019;15(16):38-44. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-16-38-44>
- 3 Yafi FA, Sharlip ID, Becher EF. Update on the Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction. Sexual Medicine Reviews. 2018;6(2):242–252. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.08.001>
- 4 Kizastek SC, Bopp J, Smith RP, Kovac JR. Recent advances in the understanding and management of erectile dysfunction. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-102. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16576.1>
- 5 Pushkar DI, Kamalov AA, Al-Shukri SK, Erkovich AA, Kogan MI, Pavlov VN, Zhuravlev VN, Bernikov AN. Analysis of the results of an epidemiological study on the prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation. Urologia. 2012;6:5-9. (In Russ.) PubMed: 23379231
- 6 Alchinbayev MK, Aryngazina AM, Muhamedzhan IT. Men's health in the republic of Kazakhstan. Medicine. 2014;12:27-32. (In Russ.)
- 7 Yafi FA, Sharlip ID, Becher EF. Update on the Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction. Sexual Medicine Reviews. 2018;6(2):242–252. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.08.001>
- 8 Zhu GQ, Jeon SH, Bae WJ, Choi SW, Jeong HC, Kim KS, Kim SJ, Cho HJ, Ha US, Hong SH, Lee JY, Kwon EB, Kim SW. Efficient Promotion of Autophagy and Angiogenesis Using Mesenchymal Stem Cell Therapy Enhanced by the Low-Energy Shock Waves in the Treatment of Erectile Dysfunction. Stem Cells International. 2018;2018:1302672. <https://doi.org/10.1155/2018/1302672>
- 9 Gamidov SI, Shatylo TV, Gasanov NG, Naumov NA. The use of tadalafil on demand in specific categories of patients. Andrology and Genital Surgery. 2018;19(4):15-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-4-15-20>
- 10 Mulhall JP, Chopra I, Patel D, Hassan TA, Tang WY. Phosphodiesterase Type-5 Inhibitor Prescription Patterns in the United States Among Men With Erectile Dysfunction: An Update. J Sex Med. 2020;17(5):941-948. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.01.027>. PMID: 32144034
- 11 Valladales-Restrepo LF, Machado-Alba JE. Pharmacological treatment and inappropriate prescriptions for patients with erectile dysfunction. Int J Clin Pharm. 2021;43(4):900-908. doi: 10.1007/s11096-020-01194-y. PMID: 33180231

Сведения об авторах

- Шалекинов Булат Уахитович** – доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры клинических дисциплин Высшей школы медицины факультета медицины и здравоохранения КазНУ им. аль-Фараби, Казахстан, Алматы, e-mail: prof.s.bulat@gmail.com
- Куандыков Ерлан Амангелдыұлы** – доктор медицинских наук; профессор кафедры клинических дисциплин Высшей школы медицины факультета медицины и здравоохранения КазНУ им. аль-Фараби, Казахстан, Алматы, e-mail: erlan\_kuandykov@mail.ru
- Курмангалиев Олег Маратович** - доктор медицинских наук; профессор кафедры хирургических болезней № 2 с урологией НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет» им. Марата Оспанова, Казахстан, Актөбе, e-mail: om.kurmangal@mail.ru

Авторлар туралы мәліметтер:

- Шалекинов Булат Уахитович** – медицина ғылымдарының докторы, профессор; клиникалық пәндер кафедрасының профессоры Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті Медицина жоғары мектебі, Қазақстан, Алматы, e-mail: prof.s.bulat@gmail.com
- Куандыков Ерлан Амангелдыұлы** – медицина ғылымдарының докторы; клиникалық пәндер кафедрасының профессоры Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті Жоғары медицина мектебі, Қазақстан, Алматы, e-mail: erlan\_kuandykov@mail.ru
- Курмангалиев Олег Маратович** – медицина ғылымдарының докторы; Марат Оспанов атындағы «Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ № 2 урология курсымен хирургиялық аурулар кафедрасының профессоры, Қазақстан, Ақтөбе, e-mail: om.kurmangal@mail.ru

Information about authors

- Shalekenov Bulat Uakhitovich** - doctor of medical sciences, professor; professor of the department of clinical disciplines Higher School of Medicine Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty, e-mail: prof.s.bulat@gmail.com
- Kuandykov Yerlan Amangeldyuly** - doctor of medical sciences; professor of the department of clinical disciplines Graduate School of Medicine Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty, e-mail: erlan\_kuandykov@mail.ru
- Kurmangaliyev Oleg Maratovich** - doctor of medical sciences; professor of the department of Surgical Diseases №2 with Urology of Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Kazakhstan, Aktobe, e-mail: om.kurmangal@mail.ru
- Б.У. ШАЛЕКЕНОВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4818-7348>
- Е.А. КУАНДЫКОВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3186-6934>
- О.М. КУРМАНГАЛИЕВ<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9098-6592>



**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.

Алынды: 20/04/2023/ Қабылданды: 28/08/2023 / Онлайн жарияланды: 30/10/2023  
ӨОК: 615.357+616.521  
[DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.91.62.031](https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2023.91.62.031)

Д.Ә. МАШРАПОВА, К.С.ЖАКИПБЕКОВ

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

## ЭКЗЕМАСЫ БАР НАУҚАСТАРДЫ ЕМДЕУ ҮШІН СЫРТҚА ҚОЛДАНЫЛАТЫН ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДТЫ ДӘРІЛІК ЗАТТАРҒА ӘДЕБИ ШОЛУ

**Түйін.** Дүниежүзілік Денсаулық сақтау ұйымының мәліметі бойынша экземаға қарсы қолданылатын жергілікті глюкокортикостероидты дәрілік препараттардың тұтыну көрсеткіші артып отыр. Осыған байланысты мақалада Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығына шолу жасалып, ассортименттік зерттеу жүргізілді. Қазақстан Республикасындағы дәрілік заттардың Мемлекеттік тізілімінде тіркелген дәрілік заттарға кешенді талдау нәтижелері төрт негізгі критерий бойынша жүргізілді: халықаралық патенттелмеген атауы, сауда атауы, өндіріс орны, өндіруші ел, көрсетілген. Зерттеу барысында Қазақстан Республикасындағы дәрілік заттардың Мемлекеттік тізілімінде тіркелген экземаға қарсы жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттардың 43 сауда атауы, 12 халықаралық патенттелмеген атауы ұсынылған. Өндіруші елдер бойынша экземаға қарсы жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттардың тек 2 (6%) сауда атауымен отандық өндірушілерге тиесілі екендігін байқауға болады. Бұл өз кезегінде жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттар ассортиментін құрылымдық талдауға мүмкіндік береді. Осы тұста терінің орган ретіндегі артықшылығы-бұл дәрі-дәрмектерді тікелей қолдануға қол жетімді. Сыртқы терапия пациенттердің басым көпшілігінде тез және айқын терапиялық әсер алуға мүмкіндік береді. Сондықтан жергілікті емдеу тері ауруларының клиникалық белгілерін тоқтатуда маңызды, кейде басым рөл атқарады. Рационалды жергілікті терапияның негізгі принциптері дәрілік препаратты, оның концентрациясын, дәрілік формасын (жақпа, крем, лосьон), қолдану әдісін, дозалау жиілігін, терапевтік әсер алу үшін қолдану ұзақтығын және жанама әсерлерді барынша азайтуды қамтиды. Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығында экземаға қарсы жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттардың 95% шетелдік өндірушілер үлесіне тиесілі. Алынған нәтижелер экземаға қарсы жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттар нарығын тереңірек зерттеуге және оның болашақ даму перспективаларын анықтауға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** Қазақстан Республикасы, фармацевтикалық нарық, дәрілік заттар, экзема, мемлекеттік реестр, сауда атауы.

Д.Ә. Машрапова, К.С. Жакипбеков

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

D.A. Mashrapova, K.S. Zhakipbekov

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

**ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР НАРУЖНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭКЗЕМОЙ**

**A LITERARY REVIEW OF EXTERNAL GLUCOCORTICOSTEROID DRUGS USED TO TREAT PATIENTS WITH ECZEMA**

**Резюме.** По данным Всемирной Организации Здравоохранения, увеличивается спрос на лекарственные средства от экземы. В данной статье представлен анализ фармацевтического рынка наружных глюкокортикостероидных лекарственных средств от экземы Республики Казахстан. Результаты комплексного анализа лекарственных средств, зарегистрированных в Государственном реестре Республики Казахстан, проведены по четырем основным критериям: международное непатентованное наименование, торговое наименование, производитель, страна-произво-

**Resume.** According to the World Health Organization, the demand for eczema medicines is increasing. This article presents an analysis of the pharmaceutical market of external glucocorticosteroid drugs for eczema of the Republic of Kazakhstan. The results of a comprehensive analysis of medicines registered in the State Register of the Republic of Kazakhstan were carried out according to four main criteria: international nonproprietary name, trade name, manufacturer, country of origin. The study presented 43 trade names, 12 international nonproprietary names of external glucocorticosteroid drugs

дитель. В ходе исследования представлены 43 торговых наименований, 12 международных непатентованных наименований наружных глюкокортикостероидных лекарственных средств от экземы, зарегистрированных в Государственном реестре в Республике Казахстан. По странам-производителям можно заметить, что только 2 (6%) торговых наименований лекарственных средств от экземы принадлежат отечественным производителям. Это, в свою очередь, дает возможность структурного анализа ассортимента наружных глюкокортикостероидных лекарственных средств от экземы. При этом уникальность кожи как органа заключается в том, что она доступна для непосредственного применения медикаментов. Наружная терапия позволяет получить быстрый и выраженный терапевтический эффект у подавляющего большинства пациентов. Поэтому местное лечение играет важную, а иногда и доминирующую роль в купировании клинических признаков кожных заболеваний. Основные принципы рациональной местной терапии включают лекарственный препарат, его концентрацию, лекарственную форму (мазь, крем, лосьон), способ применения, частоту дозирования, продолжительность применения для получения терапевтического эффекта и минимизацию побочных эффектов. На фармацевтическом рынке Республики Казахстан 95% наружных глюкокортикостероидных лекарственных средств от экземы приходится на долю иностранных производителей. Полученные результаты позволяют глубже изучить рынок наружных глюкокортикостероидных лекарственных средств от экземы и определить перспективы его будущего развития.

**Ключевые слова:** Республика Казахстан, фармацевтический рынок, экзема, лекарственные средства, государственный реестр, торговое наименование.

**Кіріспе:** Дүние жүзі бойынша, 2021 жылғы зерттеулерге сәйкес 2-4% дейін, яғни шамамен 250 миллион адам экземалармен ауырады. Біздің елімізде ауру басқа елдерден қарағанда жоғары болып келеді. Экзема кез-келген жаста пайда болуы мүмкін, бірақ көбінесе 16 жастан 30 жасқа дейінгі адамдар зардап шегеді. Қазақстанда аурудың ресми таралуы 100 мың тұрғынға шаққанда 28,4 жағдай бірінші кезекте науқастарды дәрілік көмекпен қамтамасыз етудің төмен деңгейде болуымен байланысты.

Соңғы онжылдықта дерматологиялық тәжірибеде тері және тері асты клетчаткасының аурулары бар науқастар санының артуы байқалады. Жыл сайын осы топқа кіретін аурулардың 6,4–6,9 млн жаңа жағдайы тіркелді. Жалпы аурушандық 2020-2021 жылдары 100 000 тұрғынға 11,6% - ға өсті, 2022 жылы ол 100 000 тұрғынға 13,5% - ға өсті. Статистикаға сәйкес, экзема және псориазға келеді. Бұл тенденция практикалық дерматологияның дәрілік препараттар жаңа және қолданылатын дәрі-дәрмектерді үнемі іздеудің, қолдану әдістері мен сызбаларын үнемі жетілдірудің күрделі мәселелерін алдына қояды [1].

**Зерттеудің мақсаты.** Алматы қаласында экземасы бар науқастарды емдеу үшін сыртқа қолданылатын глюкокортикостероидты дәрілік заттардың оңтайлы ассортиментін қалыптастыру және сұранысты талдау-

for eczema registered in the State Register in the Republic of Kazakhstan. According to the producing countries, it can be noted that only 2 (6%) of the trade names of eczema medicines belong to domestic manufacturers. This, in turn, makes it possible to structurally analyze the range of external glucocorticosteroid drugs for eczema. At the same time, the uniqueness of the skin as an organ lies in the fact that it is available for direct use of medicines. External therapy allows to obtain a rapid and pronounced therapeutic effect in the vast majority of patients. Therefore, local treatment plays an important and sometimes dominant role in the relief of clinical signs of skin diseases. The basic principles of rational local therapy include the drug, its concentration, dosage form (ointment, cream, lotion), method of application, frequency of dosing, duration of use to obtain a therapeutic effect and minimize side effects. In the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan, 95% of external glucocorticosteroid drugs for eczema account for foreign manufacturers. The results obtained allow us to study the market of external glucocorticosteroid drugs for eczema in depth and determine the prospects for its future development.

**Keywords:** Republic of Kazakhstan, pharmaceutical market, eczema, medicines, state register, trade name.

дың әдістемелік тәсілдерін әзірлеу.

**Материалдар мен әдістер.** Отандық фармацевтикалық нарықта ұсынылған экземаға қарсы дәрілік заттар ассортиментіне жүргізілген талдау нәтижелері берілген. Қазақстан Республикасындағы дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімінде 2023 жылы қаңтарда тіркелген экземаға қарсы дәрілік препараттарға шолу барысында сапалық және сандық деректерді жүйелі түрде жинауға, құрылымдауға және талдауға негізделген.

**Нәтижелер мен талқылаулар.**

Қазақстан Республикасы дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімінің деректері бойынша (26.01.2023ж.) Қазақстан Республикасы фармацевтикалық нарығында тіркелген 7439 дәрілік құралдардың ішінде экземаға қарсы жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттар 43 (0,58%) сауда атауымен берілген.

Отандық нарықта экземаға қарсы жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттардың 43 халықаралық патенттелмеген атауы ұсынылған. Экземаға қарсы жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттар ассортиментіндегі халықаралық патенттелмеген атауына сәйкес келетін сауда атауының үлесі 1-суретте көрсетілген.

Экземаға қарсы жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттар 7 классқа жіктеледі. Кесте-1 бойынша әрбір класс үшін белсенділік дәрежесі

бойынша халқаралық патенттелмеген атауына сәйкес келетін дәрілік заттар атауы келтірілген.

1-Кестеде келтірілген дәрілік заттардың тізімі бойынша барлық класс үшін жақпамай түріндегі жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты препараттар басып болып келеді.

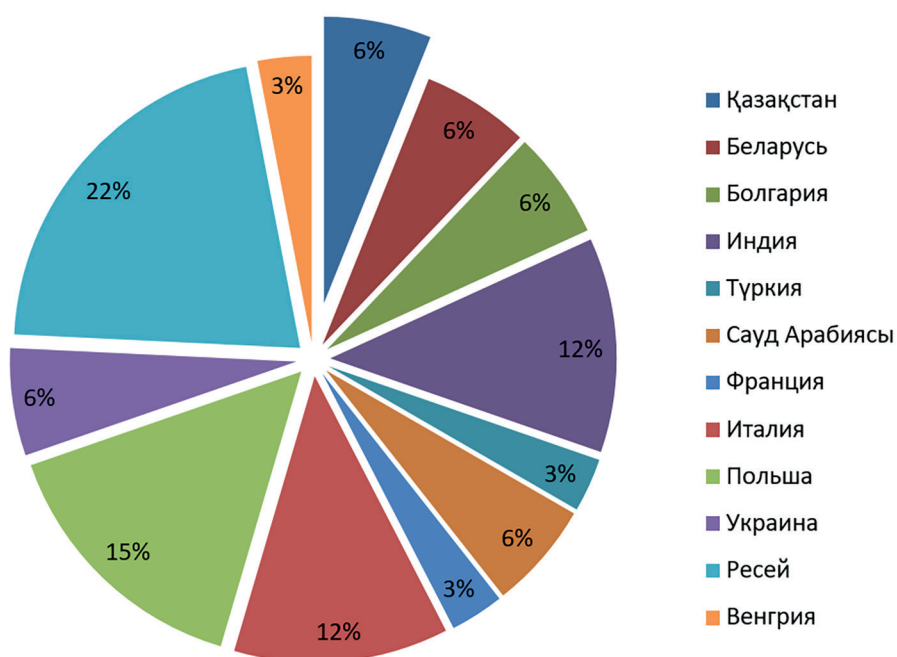
Экземаға қарсы жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттардың ассортиментін өндіруші елдер бойынша талдау барысында, Қазақстандық және шетелдік өндірушілер арақатынасы біркелкі емес екендігі анықталды. 2-ші суретте келтірілген мәліметтерден

Қазақстан Республикасы дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімінде тіркелген сыртқа қолданылатын глюкокортикостероидты дәрілік заттардың тек 2 сауда атауы (СА) отандық өндірушілерге тиесілі екендігін байқауға болады, бұл өз кезегінде глюкокортикостероидты дәрілік заттар ассортиментінің 6% құрайды.

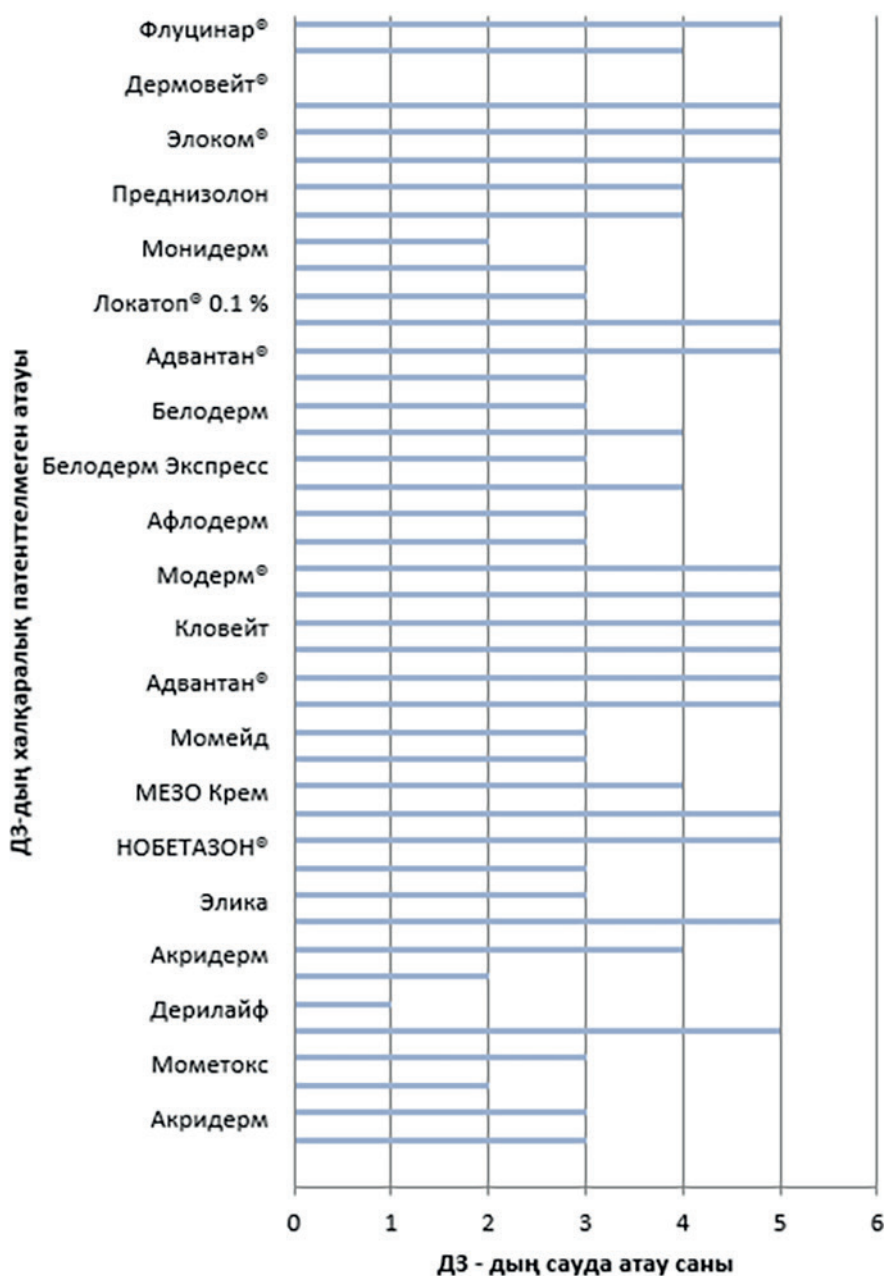
Экземаға қарсы қолданылатын дәрілік заттардың ассортиментін өндіруші елдер бойынша талдау нәтижесінде отандық нарықта шетелдік өндірушілер басып болып табылады. Қазақстан Республикасына 14 мемлекет экземада қолданылатын глюкокортикосте-

1 Кесте - Глюкокортикостероидты препараттардың жіктелуі

Белсенділік дәрежесі	Халқаралық патенттелмеген атауы
I Класс (өте күшті)	клобетазол пропионаты 0,05% жақпамайы, Бетаметазон дипропионаты 0,05% жақпамайы, кремі
II Класс (күшті)	мометазон фууроаты 0,1% жақпамайы Триамцинолон ацетониді 0,5% жақпамайы
III Класс (күшті)	бетаметазон валераты 0,01% жақпамайы Флутиказон пропионаты 0,005% жақпамайы
IV класы (орташа)	ацетонид 0,025% жақпамайы Мометазон фууроаты 0,1% кремі, лосьоны Триамцинолон ацетониді 0,1% жақпамайы Метилпреднизолон ацетонаты 0,1% кремі, жақпамайы, эмульсиясы
V класы (орташа)	7-бутират 0,1% кремі, жақпамайы Бетаметазон валерат 0,01% кремі Флуоцинолон ацетониді 0,025% кремі, гелі
VI Класс (орташа)	флутиказон пропионаты 0,005% кремі Алклометазон дипропионаты 0,05% кремі, жақпамайы
VII Класс (әлсіз)	Гидрокортизон 0,5%, 1%, 2,5% жақпамайы Флуметазон пивалаты 0,02% кремі, жақпамайы



Сурет 2 – Дәріхана ассортиментіндегі экземада қарсы жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты ДЗ өндіруші елдер бойынша үлесі



Сурет 1 – Экземаға қарсы жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттар ассортиментіндегі халықаралық патенттелмеген атауына сәйкес келетін сауда атауының үлесі

роидты дәрілік заттарды импортайтындығы анықталды, оның ішінде отандық өндірушілер 2 СА (6%), Ресей – 7 СА (22%), Беларусь – 2 СА (6%), Индия – 4 СА (12%), Польша – 5 СА (15%), Венгрия – 1 СА (3%), Франция – 1 СА (3%), Болгария – 2 СА (6%), Түркия – 1 СА (3%), Сауд Арабиясы – 2 СА (6%), Италия – 4 СА (12%), Украина – 2 СА (6%), алып отыр.

Шетелдік өндірушілер арасында экземаға қарсы қолданылатын глюкокортикостероидты дәрілік заттарды өндіру бойынша Ресейлік ат «Химико-фармацевтический комбин» компаниялары жетекші орынды алып отыр. Аталған компания Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығында 22%, 7 сауда атауымен экземаға қарсы дәрілік заттар ұсынып, өз кезегін-

де барлық импорттық препараттардың 12,5% құрайды. Қазақстандық фармацевтикалық өндірушілер фармацевтикалық нарыққа экземада жергілікті қолданылатын глюкокортикостероидты дәрілік заттардың 2 сауда атауын ұсына отырып, «Нобель» - 2 СА (4,7%), бұл отандық өндіріс ассортиментінің шамамен 5% құрайды. Дәрілік заттардың мемлекеттік тізіліміндегі деректерге сәйкес, тіркелген 43 экземаға қарсы жергілікті қолданылатын глюкокортикостероидты дәрілік заттардың дәрілік формалары: сыртқа қолданылатын жақпа май – 20 (39,2%), сыртқа қолданылатын крем – 18 (43,1%), спрей - 2 (3,9%), гель – 2 (3,9%), эмульсия – 1 (2%) Талдау нәтижелері 5 - суретте ұсынылған. Алматы қаласы бойынша жергілікті қолданатын глю-

кортикостероидты дәрілік заттардың баға сегментін зерттеу мақсатында үлкен және ең көп тараған дәріхана желілерінің бағалары есептеп алынды және орташа баға көрсеткіші есептелді. Ол дәріхана желілері: «Europharma» [71], «Садыхан» [72], «Аптека со склада» [73], «Аптека №2» [74].

Кесте 1-де көрсетілгендей жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттар Алматы қаласы бойынша орташа баға сегментіне жүргізілген зерттеу бойынша барлық препараттың тек бір препарат қана отандық өнім болды, ол «Набетазон жақпа майы» – 1547,75 тг. Жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттардың орташа баға сегментін салыстыру мынандай нәтижелер берді:

1. Жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттардың ең төменгі баға көрсеткіші «Синафлан жақпа майы» - 200 тг құрады.
2. Жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттардың ең жоғарғы баға көрсеткіші «Адвантан жақпа майы» - 5582 тг құрады.
3. Жалпы жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттардың орташа баға көрсеткіші 2240 тг құрады.

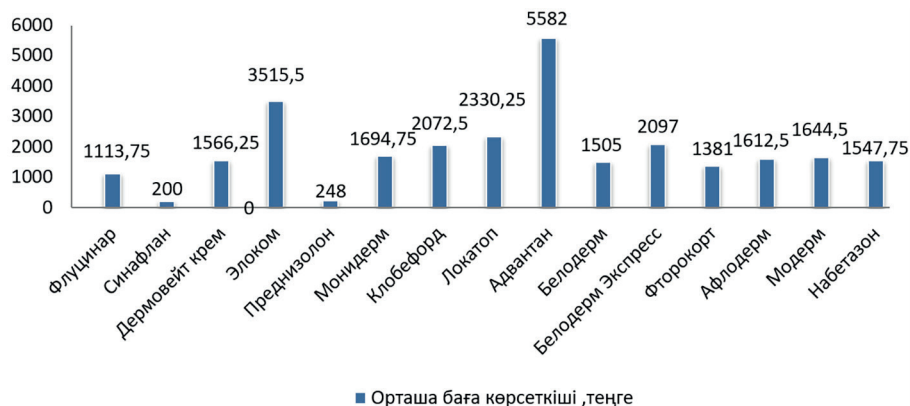
Сурет 4-те көрсетілгендей барлық жергілікті қолданылатын глюкокортикостероидты дәрілік заттардың дәрі-

ханалар желілеріндегі орташа баға көрсеткіші : Флуцинар жақпа майы – 1113,75 теңге, Синафлан жақпа майы – 200 теңге, Дермовеит кремi – 1566,25 теңге, Элоком жақпа майы – 3515,5 теңге, Преднизолон жақпа майы – 248 теңге, Монидерм – 1694,75 теңге, Клобефорд – 2072,5 теңге, Локатоп кремi – 2330,25 теңге, Адвантан жақпа майы – 5582 теңге, Белодерм жақпа майы – 1505 теңге, Белодерм Экспресс жақпа майы – 2094 теңге, Фторокорт жақпа майы – 1381 теңге, Афлодерм жақпа майы – 1612,5 теңге, Модерм жақпа майы – 1644,5 теңге, Набетазон жақпа майы – 1547,75 теңгені құрады.

**Қорытынды.** Қазақстандық фармацевтикалық нарықта экземаға қарсы жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттар сегментіндегі талдау нәтижелері олардың жиынтық саны 2023 жылдың қаңтар айы бойынша 12 халықаралық патенттелмеген атауға сәйкес 43 сауда атауы ұсынылғандығын көрсетті. Экземаға қарсы жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттар бойынша отандық өндірушілердің үлесі 5% құрайды, ал импортталатын жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты препараттардың үлесі тиісінше 41 (95%) сауда атауымен тіркелгендігі анықталды. Бұл еліміздің осы сегмент бойынша импортқа тәуелділігі жайлы қорытынды жасауға мүмкіндік береді. Дәрілік заттардың басым бөлігі импортта-



Сурет 3 –Экземаға қарсы жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттардың формасы



Сурет 4 –Экземаға қарсы жергілікті қолданатын глюкокортикостероидты дәрілік заттардың орташа баға көрсеткіші

латындықтан, отандық фармацевтикалық нарықта экземаға қарсы сыртқа қолданылатын дәрілік заттарды Қазақстан аумағына жеткізуші көшбасшы елдер қатарына Ресей (17%) кіреді.

Зерттеу нәтижесінде экземаға қарсы сыртқа қолданылатын дәрілік заттар нарығына талдау жүргізілді және ассортименттік талдау барысында қазіргі таңда Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығында ұсынылып отырған экземаға қарсы сыртқа қолданыла-

тын дәрілік заттардың тізбесі анықталды. Оларға халықаралық патенттелмеген атауы, сауда атауы, дәрілік заттың шығарылу формасы, фармацевтикалық нарықтағы өндіруші елі бойынша талдау жүргізілді. Бұл жұмыстың нәтижелерін фармацевтикалық ұйымдарда дәрілік заттардың ұтымды ассортиментін қалыптастыру үшін және медициналық оқу орындарында білім алушыларға әдістемелік нұсқау ретінде пайдалануға ұсынылады.

#### ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Заславский Д. В., Туленкова Е. С., Монахов К. Н. и др. Экзема: диагностика и тактика выбора наружной терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2018; 94 (3): 56–66. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-56-66>
- 2 Буттов Ю.С., Потеев Н.Н. Дерматовенерология / Руководство для врачей. 2017.
- 3 Олисова О.Ю., Белоусова Т.А., Каиль-Горячкина М.В. Стратегия и тактика лечения больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями кожи. //Дерматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 1: 42–47.
- 4 Хардикова С.А. Рациональный выбор комбинированного топического глюкокортикостероида в условиях амбулаторного приема врача-дерматовенеролога. Клиническая дерматология и венерология. 2018;2: 67–72.
- 5 Заславский Д. В., Туленкова Е. С., Монахов К. Н. и др. Экзема: диагностика и тактика выбора наружной терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2018; 94 (3): 56–66.
- 6 Государственных Реестр лекарственных средств Республики Казахстан [Электронный ресурс] [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

#### REFERENCES

- 1 Zaslavsky D. V., Tulenkova E. S., Monakhov K. N. and Dr. Eczema: diagnosis and tactics of folk therapy. Vestnik of Dermatology and Venereology. 2018; 94 (3): 56–66. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-56-66>
- 2 Butov Yu. s., Potekaev N. N. Dermatovenerology / management for vrachey. 2017.
- 3 Olisova O. Yu., Belousova T. A., Kail-Goryachkina M. V. strategy and tactics of treatment of patients with infectious diseases. Dermatology (Pryl. K zhurn. Consilium Medicum). 2017; 1: 42–47.
- 4 Hardikova S. A. rational selection of combined group glucocorticosteroids in the conditions of outpatient treatment of the disease-dermatovenerologist. Clinical Dermatology and Venereology. 2018; 2: 67–72.
- 5 Zaslavsky D. V., Tulenkova E. S., Monakhov K. N. and Dr. Eczema: diagnosis and tactics of folk therapy. Vestnik of Dermatology and Venereology. 2018; 94 (3): 56–66.
- 6 State Register of state funds of the Republic of Kazakhstan [electronic resource] [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

Авторлар жайлы мәлімет:

**Машрапова Диана Әбутакирқызы** - С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, 7М10111 «Фармация» мамандығының 2 курс магистранты, Алматы, Қазақстан, [diko.97.kz@mail.ru](mailto:diko.97.kz@mail.ru)

**Жақипбеков Қайрат Сапарханович** - С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасының доценті, ф.ғ.к, Алматы, Қазақстан, <https://orcid.org/0000-0003-3179-9460>, [kairat\\_phd@mail.ru](mailto:kairat_phd@mail.ru)

**Оспанова Сандугаш Иманғалиевна** - С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Фармацевтикалық, токсикологиялық химия, фармакогнозия және ботаника кафедрасының ассистенті, [sandugash.92@mail.ru](mailto:sandugash.92@mail.ru)

Author Information:

**Mashrapova Diana Abutakirkyzy** - Kazakh National Medical University named after S.D.Asfendiyarov, 2nd year master's student of the specialty "Pharmacy", Almaty, Kazakhstan, [diko.97.kz@mail.ru](mailto:diko.97.kz@mail.ru)

**Zhakipbekov Kairat Saparkhanovich** - Kazakh National Medical University named after S.D.Asfendiyarov, Associate professor of the Department "organization, management and economics of Pharmacy and clinical pharmacy", Ph. D., Almaty, Kazakhstan, <https://orcid.org/0000-0003-3179-9460>, [kairat\\_phd@mail.ru](mailto:kairat_phd@mail.ru)

**Ospanova Sandugash Imangalieva** - Kazakh National Medical University named after S.D.Asfendiyarov, Assistant of the Department of Pharmaceutical, Toxicological Chemistry, Pharmacognosy and Botany, Almaty, Kazakhstan, [sandugash.92@mail.ru](mailto:sandugash.92@mail.ru)

Информация об авторах:

**Машрапова Диана Әбутакирқызы** - Қазақхский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, студент 2 курса магистратуры специальности "Фармация", Алматы, Қазақстан, [diko.97.kz@mail.ru](mailto:diko.97.kz@mail.ru)

**Жақипбеков Қайрат Сапарханович** - Қазақхский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, Ph. D. acc. профессор кафедры "Организация, менеджмент и экономика фармации и клинической фармации", Алматы, Қазақстан, <https://orcid.org/0000-0003-3179-9460>, [kairat\\_phd@mail.ru](mailto:kairat_phd@mail.ru)

**Оспанова Сандугаш Иманғалиевна** - Қазақхский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, Ассистент кафедры фармацевтической, токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники, Алматы, Қазақстан, [sandugash.92@mail.ru](mailto:sandugash.92@mail.ru)

**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.



Получена: 17/05/2023/ Принята: 27/10/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 616.12-008

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.47.32.032

М.А. НУРЖАНОВА<sup>1,2</sup>, Д.Т. СЕНКИБАЕВА<sup>1</sup>, А.А. ЯКЪЯР<sup>1</sup>, А.А. ИЛЬЯСОВА<sup>1</sup>,  
Р.Н. ЖАКЫПОВА<sup>1</sup>, А.Т. МУСАГАЛИЕВА<sup>1</sup>, Б.Н. КОЖАБЕКОВА, А.Г.РАКИШЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, г.Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>Казахстанский Медицинский Университет "Высшая школа общественного здравоохранения", г.Алматы, Казахстан

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАНА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ В РАННЕМ ПОСТОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

**Резюме:** Ишемическая болезнь сердца занимает лидирующие позиции среди причин смертности населения во всем мире, а также является наиболее частой причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). На сегодняшний день хирургическая реваскуляризация является методом выбора в лечении 3-х сосудистого поражения коронарного русла и ствола левой коронарной артерии, а ведение пациентов с дисфункцией левого желудочка в послеоперационном периоде имеет свои особенности. Следует отметить, что в настоящее время не было крупных клинических исследований по медикаментозной терапии пациентов с дисфункцией левого желудочка после хирургической реваскуляризации, в связи с тем имеет место изучения данной проблемы с точки зрения современных рекомендации по лечению пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка. **Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность сакубитрил/валсартана у пациентов с ишемической кардиомиопатией в раннем послеоперационном периоде после хирургической реваскуляризации

**Материалы и методы:** в исследование было включено 23 пациента (мужчины -17 (73,9%) с ишемической болезнью сердца с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 45% по Симпсону и стабилизации гемодинамики (систолическое артериальное давление (САД) 100 мм рт. ст. и выше, без инотропной поддержки в течение 12 ч., 24 ч. (без в/в введенных диуретиков) в раннем послеоперационном периоде после хирургической реваскуляризации миокарда. Далее, набранным пациентам назначалась терапия сакубитрил/валсартаном с дальнейшим титрованием, и проводилось проспективное наблюдение в течение 3-х месяцев с оценкой объективных, лабораторных и инструментальных данных.

**Результаты:** по результатам анализа данного исследования, полученные результаты указывает о положительном влиянии сакубитрил/валсартана при раннем назначении данной категории пациентов в виде улучшения систолической функции миокарда с исходной ФВ ЛЖ  $37,7 \pm 4,6\%$  до  $44,08 \pm 9,1\%$  через 3 месяца ( $p=0,01$ ), и улучшения качества жизни в виде увеличения расстояния, пройденного пациентами, при тесте 6 – минутной ходьбы, исходно и через 3 месяца -  $228,5 \pm 77,4$  метров и  $308,1 \pm 82,2$  метров соответственно ( $p=0,005$ ), а также по данным опросника Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, где исходное количество баллов  $42,2 \pm 22,3$  и через 3 месяца  $21,6 \pm 15,6$  баллов ( $p=0,003$ ).

**Выводы:** раннее назначение комбинации сакубитрил/валсартана у пациентов с ишемической кардиомиопатией после хирургической реваскуляризации оказывает положительное влияние на клинические исходы.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, сакубитрил/валсартан, хирургическая реваскуляризация, коронарное шунтирование.

M.A. Nurzhanova<sup>1,2</sup>, D.T. Senkibaeva<sup>1</sup>, A.A. Yakyar<sup>1</sup>,  
A.A. Ilyasova<sup>1</sup>, R.N. Zhakypova<sup>1</sup>,  
A.T. Musagalieva<sup>1</sup>, B.N. Kozhabekova, A.G. Rakisheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кардиология және ішкі аурулар Ғылыми зерттеу институты,  
Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup>Қазақстан медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы, Қазақстан

**ИШЕМИЯЛЫҚ КАРДИОМИОПАТИЯСЫ БАР  
НАУҚАСТАРДА ХИРУРГИЯЛЫҚ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ  
ОПЕРАЦИЯСЫНАН КЕЙІН САКУБИТРИЛ/  
ВАЛСАРТАНДЫ ЕРТЕ ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ**

**Түйін:** Жүректің ишемиялық ауруы бүкіл әлемде өлім себептері арасында жетекші орын алады, сонымен қатар созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің (СЖЖ) ең көп тараған себебі болып табылады. Бүгінгі таңда хирургиялық реvascularизация коронарлық тамырлардың 3 тамырлы зақымдануы мен сол жақ коронарлық тамырдың зақымдануын емдеуде таңдау әдісі болып табылады. Ал операциядан кейінгі кезеңде сол жақ қарыншаның дисфункциясы бар науқастарды емдеудің өзіндік ерекшеліктері бар. Айта кету керек, қазіргі уақытта хирургиялық реvascularизациядан кейін сол жақ қарыншаның дисфункциясы бар науқастарды дәрі-дәрмекпен емдеу бойынша үлкен клиникалық зерттеулер жүргізілмеген, сондықтан СЖЖ және пациенттерді емдеуге арналған заманауи ұсыныстар тұрғысынан бұл мәселені зерттеу керек болып табылады.

**Мақсаты:** хирургиялық реvascularизация отасынан кейінгі ерте кезеңде ишемиялық кардиомиопатиясы бар науқастарда сакубитрил/валсартанның тиімділігі мен қауіпсіздігін зерттеу.

**Материалдар мен әдістер:** Зерттеуге хирургиялық миокард реvascularизациясынан кейінгі операциядан кейінгі ерте кезеңде жүректің ишемиялық ауруы бар 23 пациент (ерлер – 17 (73,9%)) қатысты, оларда сол жақ қарыншаның лақтыру фракциясы Симпсон бойынша 45%-дан төмен және гемодинамиканың тұрақтануы (систолалық қан қысымы 100 мм с.б. жоғары), инотропты қолдаусыз 12 сағат, 24 сағат ішінде (тамырлық диуретиктерсіз) болуы тиіс. Объективті, зертханалық және аспаптық мәліметтерді бағалаумен 3 ай бойына перспективалық бақылау жүргізілді.

**Нәтижелер:** осы зерттеуді талдау нәтижелері бойынша алынған нәтижелер сакубитрил/валсартанның ерте тағайындау кезінде систолалық миокард функциясының жақсаруын көрсетті, сол жақ қарыншаның аластау фракциясы бастапқыда  $37,7 \pm 4,6\%$  және 3 айдан кейін  $44,08 \pm 9,1\%$ -ға көтерілді ( $p = 0,01$ ), сонымен қатар өмір сүру сапасының жақсаруы, 6 минуттық жүру тесті бойынша, пациенттер жүріп өткен қашықтықтың ұлғаюы түрінде, бастапқыда және 3 айдан кейін, тиісінше  $228,5 \pm 77,4$  метр және  $308,1 \pm 82,2$  метр ( $p = 0,005$ ), сондай-ақ Миннесоттық жүрек жеткіліксіздігімен өмір сүру сауалнамасы бойынша да жақсарған, мұнда бастапқы балл  $42,2 \pm 22,3$  және 3 айдан кейін  $21,6 \pm 21,6$  балл болды ( $p = 0,003$ ).

**Қорытынды:** ишемиялық кардиомиопатиясы бар емделушілерде хирургиялық реvascularизациядан кейін сакубитрил/валсартанды ерте қолдану клиникалық нәтижелерге оң әсер етеді.

**Түйінді сөздер:** созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, ишемиялық кардиомиопатия, жүректің ишемиялық ауруы, сакубитрил/валсартан, хирургиялық реvascularизация, коронарлық артерияны шунттау.

M.A. Nurzhanova<sup>1,2</sup>, D.T. Senkibaeva<sup>1</sup>, A.A. Yakyar<sup>1</sup>,  
A.A. Ilyasova<sup>1</sup>, R.N. Zhakypova<sup>1</sup>, A.T. Musagalieva<sup>1</sup>,  
B.N. Kozhabekova<sup>1</sup>, A.G. Rakisheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>KMU Higher School of Public Health Almaty, Kazakhstan

**SACUBITRIL/VALSARTAN USE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC  
CARDIOMYOPATHY AT THE EARLY POSTOPERATIVE  
STAGE AFTER SURGICAL REVASCULARIZATION**

**Resume:** Ischemic heart disease occupies leading position among the causes of death in the population worldwide, and is also the most common cause of chronic heart failure (CHF). Nowadays, surgical revascularization is the method of choice for the treatment of 3-vessel diseases and the left main, and the management of patients with left ventricular dysfunction in the postoperative period has its own characteristics. Present time, there is no large clinical trials on the drug therapy of patients with left ventricular dysfunction after surgical revascularization. Therefore, it is important to conduct the studies to evaluate this problem in terms of modern recommendations for the treatment of patients with HF and low left ventricular ejection fraction.

**Aim:** to study the efficacy and safety of sacubitril/valsartan in patients with ischemic cardiomyopathy in the early postoperative stage after surgical revascularization.

**Materials and Methods:** The study included 23 patients (men - 17 (73.9%)) with ischemic heart disease with a left ventricular ejection fraction (LV EF) below 45% by Biplane Simpson and hemodynamics stabilization (systolic blood pressure 100 mm Hg and above, without inotropic support for 12 hours, and without intravenous diuretics for at least 24 hours in the early postoperative period after surgical myocardial revascularization. The follow up period was 3 months with the clinical, laboratory and echocardiographic assessment during and at the end of the study.

**Results:** the analysis of this study showed a positive effect of sacubitril/valsartan on improvement in systolic function with an initial LV EF of  $37.7 \pm 4.6\%$  to  $44.08 \pm 9.1\%$  after 3 months ( $p = 0.01$ ), and improvement in the quality of life in the form of an increase in the distance with a 6-minute walk test, initially and after 3 months -  $228.5 \pm 77.4$  meters and  $308.1 \pm 82.2$  meters, respectively ( $p = 0.005$ ), as well as the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, where the initial score was  $42.2 \pm 22.3$  and after 3 months  $21.6 \pm 15.6$  points ( $p = 0.003$ ).

**Conclusions:** Early administration of the combination sacubitril/valsartan in patients with ischemic cardiomyopathy after surgical revascularization has a positive effect on clinical outcomes.

**Keywords:** chronic heart failure, ischemic cardiomyopathy, ischemic heart disease, sacubitril/valsartan, surgical revascularization, coronary artery bypass grafting

**Введение:** Сердечная недостаточность является гемодинамическим нарушением, и ее патофизиологической основой являются сердечный выброс, сократительная способность сердца, давление наполнения, напряжение стенки во время систолической и диастолической функции и частота сердечных сокращений [1], и является конечной стадией ряда сердечных заболеваний [2]. Распространенность сердечной недостаточности в развитых странах составляет около 1-2 % в целом, а у пациентов старше 70 лет — более 10 % [1, 3]. К сожалению, в настоящее время отсутствуют точные эпидемиологические данные, отражающие распространенность ХСН в Республике Казахстан [4]. Ишемическая болезнь сердца занимает лидирующие позиции среди причин смертности населения во всем мире, а также является наиболее частой причиной развития хронической сердечной недостаточности [5]. Несмотря на значительные достижения в технике кардиохирургических вмешательств ишемическая кардиомиопатия остается состоянием, обуславливающим высокий уровень смертности, достигающий 62,5% при медиане наблюдения 9,8 лет, даже на фоне терапии, соответствующей принятым международным рекомендациям [6]. С одной стороны, на сегодняшний день реваскуляризация миокарда путем шунтирования коронарных артерий является преимущественной методикой в лечении 3 - х сосудистого поражения коронарного русла и ствола левой коронарной артерии [7]. С другой стороны, современные рекомендации по лечению пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса предполагают обязательное назначение бета блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов SGLT-2 и блокаторов ИАПФ/БРА/АРНИ, при этом предпочтение отдается комбинации блокатора рецепторов ангиотензина и ингибитора неприлизина [8]. При этом, отсутствуют четкие рекомендации по ведению пациентов с дисфункцией левого желудочка в послеоперационном периоде, в виду отсутствия крупных клинических исследований по медикаментозной терапии пациентов после шунтирования коронарных артерий, в том числе исследований по изучению эффективности и безопасности сакубитрил/валсартана у пациентов с ишемической кардиомиопатией в раннем послеоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда.

**Цель исследования:** Целью данного исследования является изучение эффективности и безопасности сакубитрил/валсартана у пациентов с ишемической кардиомиопатией в раннем послеоперационном периоде после хирургической реваскуляризации

**Материалы и методы:** Исследование проводилось в рамках научно-технического проекта (НТП): Разработка и внедрение высокоэффективных, инновационных подходов к диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, фрагмент - Оценка эффективности и безопасности сакубитрил/валсартана при назначении пациентам с хронической сердечной недостаточ-

ностью и низкой фракцией выброса левого желудочка в раннем периоде после хирургической реваскуляризации миокарда. В исследование было включено 23 пациента, где 73,9% составили мужчины с ишемической болезнью сердца с ФВ левого желудочка (ФВЛЖ) менее 45% по Симпсону в раннем послеоперационном периоде после хирургической реваскуляризации миокарда. Другими критериями включения были стабилизация гемодинамики после операции (систолическое артериальное давление (САД) 100 мм рт. ст. и выше, без инотропной поддержки в течение 12 ч., 24 ч. (без в/в диуретиков), значит сразу после стабилизации состояния после операции; критериями исключения были другие ХСН не ишемического генеза, гиперчувствительность к сакубитрилу, иАПФ, БРА или любому компоненту сакубитрил/валсартана, гипотония менее 100 мм.рт.ст., скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (СКД-EPI), гиперкалиемия, тяжелые заболевания легких. Этой когорте назначалась терапия сакубитрил/валсартаном с дальнейшим титрованием до достижения целевых дозировок препарата (102,8/97,2 мг) с повышением или понижением дозы в зависимости от переносимости в соответствии с инструкцией по применению. Наблюдение за пациентами проводилось в течении 3 месяцев и было разделено на несколько визитов. Во время каждого визита обязательным было проведение консультации пациентов, оценки объективных данных и титрование получающей лекарственной терапии, контроль лабораторных показателей (липидный спектр, электролиты крови, креатинин, мочевины, глюкоза, АЛТ, АСТ, билирубин, липидный спектр), дополнительно проведение определения уровня NT-проBNP, оценка систолической функции по данным эхокардиографии (ЭХОКГ), выполнение пациентами теста 6-минутной ходьбы и оценки качества жизни по Миннесотскому опроснику (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – MLWHF), проводимые при включении в исследование и через 3-х месяца проспективного наблюдения после выписки из стационара. Набор и наблюдение пациентов осуществлялся в условиях НИИ кардиологии и внутренних болезней г.Алматы, Казахстан.

**Дизайн исследования:** экспериментальное открытое проспективное исследование.

**Статистический анализ:** для оценки значимости различий средних величин при сравнении между группами использовался непарный t-критерий Стьюдента для признаков с нормальным распределением, а также U критерий Манна-Уитни в случаях, отличающихся от нормального распределения, для оценки динамики лечения или наблюдения использовали критерии непарный t-критерий Стьюдента и критерии Уилкоксона. Оценка ассоциации проводилась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона, показателя Отношения шансов и Доверительного интервала. Статистически достоверным считали различия при  $p < 0,05$ . В том числе отношение шансов (OR) считался статистически значимым,

если 95%-доверительный интервал (CI) для отношения шансов в своем интервале не включал единицу.

**Результаты исследования:** Основная клиническо-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1, которая указывает, что средний возраст пациентов составил 63,2±7,9 лет (мужчины 62,4±9,04 лет, женщины 65,5±3,08 лет) и средний индекс массы тела (ИМТ) пациентов входит в интервал повышенного веса (27,6±4,8), при этом треть пациентов страдает ожирением, среднее САД (118,4±14,2 мм.рт.ст.) свидетельствовало о гемодинамической стабильности пациентов в постоперационном периоде. Тем не менее большинство включенных пациентов (20 (86,9%) относятся к группе с III+IV ФК (функциональным классом) ХСН по NYHA (New York Heart Association), а по данным Миннесотского опросника их качество жизни соответствует умеренно сниженному (Таблица 2). ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, NYHA - New York Heart Association, ХБП – хроническая почечная болезнь, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЭКС - электрокардиостимулятор, ИКД – импланти-

руемый кардиовертер-дефибриллятор, СРТд - кардио ресинхронизирующее устройство, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Также важно подчеркнуть, что выбранная когорта относится к полиморбидным пациентам, где 82.6% имели инфаркт миокарда в анамнезе и почти 70% артериальную гипертонию, а более 40% пациентов страдают сахарным диабетом 2-типа.

Как видно из таблицы 2, уровень NT-proBNP при включении составил 1251,6±183,6 pg/ml, что подтверждает наличие сердечной недостаточности у исследуемых пациентов. По достижении 3-х месячного проспективного наблюдения, статистически значимой динамики лабораторных показателей не наблюдалось, в то время как была отмечена положительная динамика пройденного расстояния пациентами по данным 6 – минутного теста (p=0,005), а также улучшение качества жизни пациентов по данным Миннесотского опросника (таблица 2).

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатели	n 23
Возраст, лет (M±s)	63,2±7,9
Мужчины, n (%)	17 (73,9)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	19 (82,6)
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	10 (43,5)
Артериальная гипертония в анамнезе, n (%)	16 (69,5)
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (8,7)
Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%)	4 (17,4)
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	15 (65,2)
NYHA III+IV	20 (86,9)
ХБП (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м2), n (%)	4 (17,4)
Ожирение, n (%)	7 (30,4)
Имплантируемые устройства (ЭКС, ИКД, СРТд), n (%)	3 (13,1)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м2, (M±s)	27,6±4,8
САД, мм.рт.ст., (M±s)	118,4±14,2
ЧСС, уд/мин., (M±s)	77,6±8,5
Миннесотский опросник, баллы (M±s)	42±22,3

Таблица 2 – Динамика клинико-лабораторных показателей в ходе 3-х месячного наблюдения терапией сакубитрил/валсартаном (M±σ)

Показатели	При включении в исследование (M±s)	Через 3 месяца (M±s)	p
NT pro-BNP, pg/ml	1251,6±183,6	851,9±173,7	>0,05
Креатинин, ммоль/л	80,66±17,7	72,4±12,2	>0,05
СКФ, мл/мин/1,73м2	82,7±16,2	90,6±11,8	>0,05
Калий, ммоль/л	4,6±0,4	4,5±0,4	>0,05
Гликозированный гемоглибин	7,1±1,7	6,9±1,9	>0,05
Тест 6 минутной ходьбы, м	228,5±77,4	308,1±82,2	0,005
Миннесотский опросник, баллы	42,2±22,3	21,6±15,6	0,003

(NT-proBNP - мозговой натрийуретический гормон, СКФ – скорость клубочковой фильтрации)

Анализ ФК ХСН по NYHA продемонстрировал улучшение функционального класса у большинства исследуемых в виду уменьшения количества пациентов III-IV ФК по NYHA по достижении 3 месячного наблюдения на 25.9% (рисунок 1).

Вместе с улучшением клинической симптоматики у пациентов, включенных в исследование, отмечалась положительная динамика ФВЛЖ ( $p=0,01$ ) по данным эхокардиографического исследования (таблица 3), по другим показателям параметры до включения и после окончания наблюдения статистический не различаются ( $p>0,05$ ). Анализ показал, что до начала терапии только у 6 (26,1%) пациентов ФВ ЛЖ была выше 40%, а через 3 месяца терапии количество пациентов с ФВЛЖ свыше 40% стало 12 (52,2%) пациентов. (ЛП – левое предсердие, КДР/КСР – конечно-диастолический/систолический размер, КДО/КСО – конечно-диастолический/систолический объем, ПЖ – правый желудочек, TAPSE - систолической экскурсии кольца трёхстворчатого клапана, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка).

Касательно нежелательных исходов, то в период наблюдения за пациентами случаев смертности и экстренной госпитализации ССЗ не было, учитывая постоперационный период, часть пациентов были госпитализированы для 1-го и 2-го этапа кардиореабилитации после хирургической реваскуляризации. Для оценки полной картины исходов требуется длительное наблюдение за участниками.

Согласно инструкции к препарату сакубитрил/валсартан, лечение пациентов начинали с дозировки 50 мг

по 2 раза в день, однако, из-за склонности к гипотонии 16 пациентам при включении в исследование была назначена меньшая доза 50 мг/сут., с дальнейшим титрованием. К 3 месяцу терапии средняя доза препарата составила  $242,3 \pm 21,9$  мг/сут. (рекомендуемую дозу 400 мг/сут. получали 8 (34,8%) пациентов, остальным пациентам из-за склонности к гипотонии назначены меньшие дозы препарата: 100 мг/сут. - 7 (30,4%) пациентам, 200 мг/сут. – 8 (34,8%) пациентам).

По безопасности препарат, в целом, хорошо переносится, только у одного пациента отмечалась головная боль на фоне приема сакубитрил/валсартана (не связанная с уровнем АД), у одного пациента - отмечена аллергическая реакция в виде высыпаний на коже. В обоих случаях препарат отменен и не включен в статистический анализ. Других нежелательных явлений на данном этапе ведения пациентов не отмечено.

Обсуждение результатов. Как уже было отмечено, отсутствуют крупные исследования, направленные на изучение ишемической кардиомиопатии в раннем послеоперационном периоде. Существующее исследование STICH, где набор пациентов проводился в 2002-2007гг., достоверных различий по числу смертности от всех причин между группой пациентов с коронарной болезнью сердца и низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ на фоне фармакотерапии после хирургической реваскуляризации и группой пациентов, получающих только медикаментозную терапию не получено. Период наблюдения составил 56 месяцев [9]. При дальнейшем наблюдении за этими пациентами установлено, что через 10 лет смертность от всех причин бы-

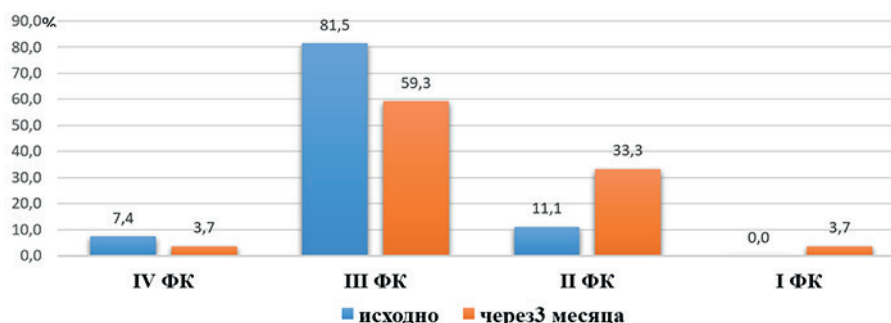


Рисунок 1 – Динамика ФК ХСН по NYHA ФК- функциональный класс, NYHA – New York Heart Association.

Таблица 3 - Динамика показателей ЭХОКГ через 3-х месячной терапии сакубитрил/валсартаном (M±σ)

Показатели	Контрольный период	3 месяца	p
ЛП, см	3,7±0,5	3,7±0,5	>0,05
КДР, см	5,9±0,8	5,7±0,8	>0,05
КСР, см	4,8±0,9	4,4±1,1	>0,05
КДО, мл	144,8±42,4	144,8±54,8	>0,05
КСО, мл	86,9±34,3	83,2±43,3	>0,05
ПЖ, см	3,3±0,4	3,08±0,4	>0,05
TAPSE, см	1,5±0,27	1,5±0,3	>0,05
ФВЛЖ, %	37,7± 4,6	44,08± 9,1	0,01

ла на 16% ниже в группе пациентов, которым выполнена хирургическая реваскуляризация [10]. Стандартная медикаментозная терапия в исследовании STICH включала один антиагрегант, статины, бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокатор рецептора ангиотензина II; антагонисты минералокортикоидных рецепторов не входили в состав терапии.

Основными исследования по изучению применения сакубитрил/валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной ФВЛЖ являются PARADIGM-HF, TRANSITION, PIONEER-HF. В исследовании PARADIGM-HF назначение сакубитрил-валсартана амбулаторным пациентам привело к снижению на 20% комбинированной конечной точки, включающей кардиоваскулярную смерть и госпитализации, на 16% - смертности от всех причин, по сравнению с эналаприлом [11]. В исследование PIONEER-HF включались пациенты с острой сердечной недостаточностью (ОСН), которым препарат назначался в период пребывания в стационаре. В группе сакубитрил/валсартана отмечается снижение риска комбинированной конечной точки, включающей кардиоваскулярную смерть и регоспитализации на 42% [12]. В исследование TRANSITION были включены пациенты с ОСН, систолическим артериальным давлением 100 мм.рт.ст и выше, фракцией выброса ЛЖ 40% и ниже, которым сакубитрил/валсартан назначался в период госпитализации и после выписки из стационара. Исследование показало, что раннее назначение сакубитрил/валсартана при острой сердечной недостаточности не сопряжено с нежелательными последствиями, и сопровождается более выраженным снижением

ем уровня NT - proBNP [13].

Мы впервые публикуем данные проспективного открытого исследования по назначению сакубитрил/валсартану пациентам с дисфункцией левого желудочка в раннем послеоперационном периоде. Несмотря на короткий период наблюдения, который составил 12 недель с момента оперативного вмешательства, что является недостаточным периодом для оценки клинических исходов, таких как смертность, инвалидизация, повторные госпитализации, результаты нашего исследования свидетельствуют об улучшении клинической картины пациентов в виде увеличения расстояния, пройденного во время выполнения 6 минутного теста ходьбы, с 228,5±77,4 метров в момент включения до 308,1±82,2 метров по достижении 12 недель наблюдения ( $p<0,005$ ), а также достоверного снижения количества баллов по данным Миннесотского опросника с 42,2±22,3 до 21,6±15,6 ( $p<0,003$ ), заполняемого вначале исследования и через 12 недель наблюдения. Важным является положительная динамика ФВЛЖ с 37,7±4,6% до 44,08± через 3 месяца наблюдения ( $p=0,01$ ). При этом, следует отметить достаточно хорошую переносимость препарата в виду наличия всего двух событий (8,6%), которые требовали отмену препарата (аллергическая реакция и головная боль). Выводы: Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о положительном влиянии сакубитрил/валсартана при раннем назначении пациентам ХСН с низкой ФВ ЛЖ в раннем периоде после хирургической реваскуляризации в виде положительного влияния как на клиническую картину, так и на эхокардиографические параметры пациентов, включенных в данное исследование.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure. *Vnitř Lek.* 2018 Fall;64(9):834-838. English. PMID: 30441995.
- 2 Skrzypek A, Mostowik M, Szelińska M, Wilczyńska-Golonka M, Dębicka-Dąbrowska D, Nessler J. Chronic heart failure in the elderly: still a current medical problem. *Folia Med Cracov.* 2018;58(4):47-56. PMID: 30745601.
- 3 McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumgartner H, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022 Jun;75(6):523. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2022.05.005. PMID: 35636830.
- 4 Сабитов Е.Т., Дюсупов А.А., Абдрахманов А.С., Орехов А.Ю., Турубаев Е.М. Казахстан Ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности: диагностические и лечебные подходы. Государственный медицинский университет г. Семей, Клинические семинары 2019г. DOI: 10.18087/cardio.2019.12.n391.
- 5 Faisal G. Bakaeen, Mario Gaudino, Glenn Whitman, Torsten Doenst, Marc Ruel David P. Taggart et al. 2021: The American Association for Thoracic Surgery Expert Consensus Document: Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic cardiomyopathy and heart failure //The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. -2021.- Vol. 162, N 3.-P.829-850
- 6 Velazquez E., Kerry L. Lee, Robert H. Jones et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy //N Engl J Med.- 2016.- Vol.374.- P. 1511–1520.
- 7 Dimitriadis S., Evelyn Qian E., Harky A. et al. Secondary Prevention Medications Post Coronary Artery Bypass Grafting Surgery-A Literature Review// J Cardiovasc Pharmacol Ther. -2021.- 26(4).- P. 310-320
- 8 Clyde W., Yancy, BiykemBozkur, JavedButler et. al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America// JACC.-2017.- Vol. 70(6).-P. 776-803
- 9 Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction// N Engl J Med.- 2011.- 364.-P. 1607–16.
- 10 Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy //N Engl J Med.- 2016.- Vol.374.- P. 1511–1520.
- 11 John J.V. McMurray, Milton Packer, Akshay S. Desai et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure // N Engl J Med. - 2018. - 371.- P. 993-1004
- 12 Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Dufy C et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure // N Engl J Med.- 2019.- 380(6).- P.539–548

13 Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, et al. Initiation of sacubitril/ valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study // Eur J Heart Fail. -2019.- 21(8). -P. 998–1007

REFERENCES

1 Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure. Vnitr Lek. 2018 Fall;64(9):834-838. English. PMID: 30441995.

2 Skrzypek A, Mostowik M, Szeliga M, Wilczyńska-Golonka M, Dębicka-Dąbrowska D, Nessler J. Chronic heart failure in the elderly: still a current medical problem. Folia Med Cracov. 2018;58(4):47-56. PMID: 30745601.

3 McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibellund AK; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2022 Jun;75(6):523. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2022.05.005. PMID: 35636830.

4 Сабитов Е.Т., Дюсупов А.А., Абдрахманов А.С., Орехов А.Ю., Турубаев Е.М. Казахстан Ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности: диагностические и лечебные подходы. Государственный медицинский университет г. Семей, Клинические семинары 2019г. DOI: 10.18087/cardio.2019.12.n391.

5 Faisal G, Bakaeen, Mario Gaudino, Glenn Whitman, Torsten Doenst, Marc Ruel David P. Taggart et al. 2021: The American Association for Thoracic Surgery Expert Consensus Document: Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic cardiomyopathy and heart failure //The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. -2021.- Vol. 162, N 3.-P829-850

6 Velazquez E., Kerry L. Lee, Robert H. Jones et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy //N Engl J Med.- 2016.- Vol.374.- P. 1511–1520.

7 Dimitriadis S., Evelyn Qian E., Harky A. et al. Secondary Prevention Medications Post Coronary Artery Bypass Grafting Surgery-A Literature Review// J Cardiovasc Pharmacol Ther. -2021.- 26(4).- P. 310-320

8 Clyde W., Yancy, BiykemBozkur, JavedButler et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America// JACC.-2017.- Vol. 70(6).-P. 776-803

9 Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction// N Engl J Med.- 2011.- 364.-P. 1607–16.

10 Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy //N Engl J Med.- 2016.- Vol.374.- P. 1511–1520.

11 John J.V. McMurray, Milton Packer, Akshay S. Desai et al. Angiotensin–Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure // N Engl J Med. - 2018. - 371.- P. 993-1004

12 Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Dufy C et al. Angiotensin-nepriylsin inhibition in acute decompensated heart failure // N Engl J Med.- 2019.- 380(6).- P.539–548

13 Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, et al. Initiation of sacubitril/ valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study // Eur J Heart Fail. -2019.- 21(8). -P. 998–1007

Сведения об авторах

**Нуржанова Мадина Абдыкадыровна**, <https://orcid.org/0000-0003-2561-8707>, магистр медицинских наук, докторант КМУ «Высшая школа общественного здравоохранения» г.Алматы, Казахстан; врач-кардиолог НИИ кардиологии и внутренних болезней, г.Алматы, Казахстан, [madina.nurzhanova05@gmail.com](mailto:madina.nurzhanova05@gmail.com), телефон: 87074520296

**Сенкибаева Дания Талгатовна**, <https://orcid.org/0009-0009-6245-8336>, врач-кардиолог НИИ кардиологии и внутренних болезней, г.Алматы, Казахстан, [dsenkibaeva2022@mail.ru](mailto:dsenkibaeva2022@mail.ru)

**Якьяр Абдусалам Абдусатаулы**, <https://orcid.org/0009-0008-5396-9225>, врач-кардиолог НИИ кардиологии и внутренних болезней, г.Алматы, Казахстан, [yakyar.abdusalam@yandex.ru](mailto:yakyar.abdusalam@yandex.ru)

**Ильясова Асель Алмасовна**, <https://orcid.org/0000-0003-3459-1120>, врач-кардиолог НИИ кардиологии и внутренних болезней, г.Алматы, Казахстан, [mikvakva@gmail.com](mailto:mikvakva@gmail.com)

**Жакыпова Раушан Нурлановна**, <https://orcid.org/0009-0008-6375-1668>, врач-кардиолог НИИ кардиологии и внутренних болезней, г.Алматы, Казахстана, [r.n.sultangazina@mail.ru](mailto:r.n.sultangazina@mail.ru)

**Мусалиева Айсулу Толекаевна**, <https://orcid.org/0000-0001-6338-8338>, к.м.н. доцент,заведующая кафедры Кардиологии с курсом функциональной диагностики НИИ кардиологии и внутренних болезней, г.Алматы, Казахстан, [aisulu.musagalieva@gmail.com](mailto:aisulu.musagalieva@gmail.com)

**Кожобекова Бибинур Нуракиновна**, <https://orcid.org/0000-0001-9842-962X>, [dr.kozhabekova@gmail.com](mailto:dr.kozhabekova@gmail.com). Руководитель Клинико-диагностической лаборатории с отделом курортологии НИИ кардиологии и внутренних болезней, г.Алматы, Казахстан

**Ракишева Амина Галымжановна**, <https://orcid.org/0000-0001-9842-962X>, PhD заведующая отделением «Хронической сердечной недостаточности», НИИ кардиологии и внутренних болезней, г.Алматы, Казахстан, [amina.grakisheva@gmail.com](mailto:amina.grakisheva@gmail.com), 87017446557

Авторлар туралы мәлімет

**Нуржанова Мадина Абдыкадыровна**, <https://orcid.org/0000-0003-2561-8707>, медицина ғылымдарының магистрі, ҚМУ «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» докторанты, Алматы, Қазақстан; дәрігер-кардиолог, Кардиология және ішкі аурулар ФЗИ, Алматы, Қазақстан, [madina.nurzhanova05@gmail.com](mailto:madina.nurzhanova05@gmail.com), 87074520296

**Сенкибаева Дания Талгатовна**, <https://orcid.org/0009-0009-6245-8336>, дәрігер-кардиолог, Кардиология және ішкі аурулар ФЗИ, Алматы, Қазақстан, [dsenkibaeva2022@mail.ru](mailto:dsenkibaeva2022@mail.ru)

**Якьяр Абдусалам Абдусатаулы**, <https://orcid.org/0009-0008-5396-9225>, дәрігер-кардиолог, Кардиология және ішкі аурулар ФЗИ, Алматы, Қазақстан, [yakyar.abdusalam@yandex.ru](mailto:yakyar.abdusalam@yandex.ru)

**Ильясова Асель Алмасовна**, <https://orcid.org/0000-0003-3459-1120>, дәрігер-кардиолог, Кардиология және ішкі аурулар ФЗИ, Алматы, Қазақстан, [mikvakva@gmail.com](mailto:mikvakva@gmail.com)

**Жакыпова Раушан Нурлановна**, <https://orcid.org/0009-0008-6375-1668>, дәрігер-кардиолог, Кардиология және ішкі аурулар ФЗИ, Алматы, Қазақстан, [r.n.sultangazina@mail.ru](mailto:r.n.sultangazina@mail.ru)

**Мусалиева Айсулу Толекаевна**, <https://orcid.org/0000-0001-6338-8338>, м.ғ.к., доцент, Кардиология және функциональді диагностика курсы кафедрасының меңгерушісі, Кардиология және ішкі аурулар ФЗИ, Алматы, Қазақстан, [aisulu.musagalieva@gmail.com](mailto:aisulu.musagalieva@gmail.com)

**Кожобекова Бибинур Нуракиновна**, <https://orcid.org/0000-0001-9842-962X>, Курортология бөлімімен клиникалық диагностикалық зертхананың меңгерушісі, Алматы, Қазақстан. [dr.kozhabekova@gmail.com](mailto:dr.kozhabekova@gmail.com).

**Ракишева Амина Галымжановна**, <https://orcid.org/0000-0001-9842-962X>, PhD «Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі» бөлімшесінің меңгерушісі, Кардиология және ішкі аурулар ФЗИ, Алматы, Қазақстан, [amina.grakisheva@gmail.com](mailto:amina.grakisheva@gmail.com), 87017446557

## Information about authors

**Nurzhanova Madina**, <https://orcid.org/0000-0003-2561-8707>, Master of Medical Sciences, doctoral student of the Higher School of Public Health of Almaty, Kazakhstan, cardiologist at the Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan, [madina.nurzhanova05@gmail.com](mailto:madina.nurzhanova05@gmail.com), 87074520296  
**Dania Talgatovna**, <https://orcid.org/0009-0009-6245-8336>, cardiologist, Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan, [dsenkibaeva2022@mail.ru](mailto:dsenkibaeva2022@mail.ru)

**Yakyar Abdusalam**, <https://orcid.org/0009-0008-5396-9225>, cardiologist, Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan, [yakyar.abdusalam@yandex.ru](mailto:yakyar.abdusalam@yandex.ru)

**Ilyasova Assel**, <https://orcid.org/0000-0003-3459-1120>, cardiologist, Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan, [mikvakva@gmail.com](mailto:mikvakva@gmail.com)

**Zhakyrova Raushan**, <https://orcid.org/0009-0008-6375-1668>, cardiologist, Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan, [r.n.sultangazina@mail.ru](mailto:r.n.sultangazina@mail.ru)

**Musagalieva Aisulu**, <https://orcid.org/0000-0001-6338-8338> Candidate of Medical Sciences, Head of Department of Cardiology with a course of functional diagnostics, Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan, [aisulu.musagalieva@gmail.com](mailto:aisulu.musagalieva@gmail.com)

**Kozhabekova Bibinur**, <https://orcid.org/0000-0001-9842-962X>, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory with the Balneology Department of the Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan, [dr.kozhabekova@gmail.com](mailto:dr.kozhabekova@gmail.com)

**Rakisheva Amina**, <https://orcid.org/0000-0001-9842-962X>, PhD Head of the Department of Chronic Heart Failure, Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan, [amina.grakisheva@gmail.com](mailto:amina.grakisheva@gmail.com), 87017446557

**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 – Данное исследование было проведено в рамках грантового финансирования Министерства образования и науки Республики Казахстан на 2021-2023 гг.

**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 Бұл зерттеу Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің 2021-2023 жылдарға арналған гранттық қаржыландыруы аясында жүргізілді.

**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 - This research was conducted within the framework of grant funding from the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan for 2021-2023.



Алынды: 04/04/2023/ Қабылданды: 12/10/2023 / Онлайн жарияланды: 30/10/2023  
УДК: 614.253.5:615.371  
[DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.12.12.033](https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2023.12.12.033)

Л.С. ЕРМУХАНОВА, И.Т. АБДИКАДИРОВА, К.М. ШАЙКОВА, Г.Ж. САРСЕНБАЕВА,  
Г.С. ДИЛЬМАГАМБЕТОВА, Т.П. БЕЙСЕНБАЕВ

«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ Ақтөбе қ, Қазақстан Республикасы

## ҚЫЗЫЛОРДА ЖӘНЕ ОРАЛ ҚАЛАСЫ БОЙЫНША 65 ЖАСТАН АСҚАН АДАМДАР АРАСЫНДАҒЫ ПОЛИПРАГМАЗИЯ МӘСЕЛЕЛЕРІН САЛЫСТЫРУ

**Түйін:** Мақалада бірнеше дәрі-дәрмектерді негізсіз бір мезгілде қолдану, ұтымды фармакотерапия қағидаттары қарастырылады. Қазіргі кезде, бір жағынан науқастың жағдайын сауықтыра алатын, екінші жағынан денсаулыққа айтарлықтай зиян келтіретін көптеген дәрі-дәрмектерді жасау саласы қарқынды дамуда. Дүниежүзінде қарт адамдардың көбеюі көптеген аурушаңдықтың өсуіне әкеледі. Көптеген аурушаңдықтың өсуі және бірқатар созылмалы ауруларға арналған аралас терапияны қолдайтын мәліметтер қорының кеңеюі қарт адамдарда полипрагмазияның (бірнеше препараттарды қолдану) жиі болатынын білдіреді.

**Түйінді сөздер:** полипрагмазия, егде жастағы адамдар, фармакотерапия, қауіпсіздік.

Л.С. ЕРМУХАНОВА, И.Т. АБДИКАДИРОВА, К.М. ШАЙКОВА,  
Г.Ж. САРСЕНБАЕВА, Г.С. ДИЛЬМАГАМБЕТОВА,  
Т.П. БЕЙСЕНБАЕВ

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

### СРАВНЕНИЕ ПРОБЛЕМ ПОЛИПРАГМАЗИИ В КЫЗЫЛОРДЕ И УРАЛЬСКЕ У ЛИЦ СТАРШЕ 65 ЛЕТ

**Резюме:** В статье изучается вопрос необоснованного одновременного использования нескольких лекарственных препаратов, принципы рациональной фармакотерапии. В настоящее время стремительно развивается отрасль разработки многих лекарственных препаратов, способных, с одной стороны, оздоровить состояние больного, а с другой-нанести серьезный вред здоровью. Увеличение числа пожилых людей во всем мире приводит к увеличению числа заболеваний. Растущая множественная заболеваемость и расширяющаяся база данных в поддержку комбинированных схем лечения многих хронических заболеваний означают, что полипрагмазия (использование нескольких лекарств) часто неизбежна для пожилых людей.

**Ключевые слова:** полипрагмазия, пожилые люди, фармакотерапия, безопасность.

**Өзектілігі:** Бүгінде бірнеше дәрі-дәрмекті бір уақытта қабылдайтын егде жастағы адамдар саны күн сайын артуда. Бұл әсіресе, жастарға қарағанда, қатар жүретін патология мен физикалық және когнитивті көрсеткіштері жоғары егде жастағы адамдарға қатысты. Науқастардың дәрі дәрмектерді қабылдауы қауіпсіз әрі тиімді болуы өте маңызды [1].

L.S. YERMUKHANOVA, I.T. ABDIKADIROVA, K.M. SHAIKOVA,  
G.ZH. SARSENBAEVA, G.S. DILMAGAMBETOVA,  
T.P. BEISENBAEV

West Kazakhstan Marat Ospanov Medical  
University, Aktobe, Republic of Kazakhstan

### COMPARISON OF POLYPRAGMASY PROBLEMS IN KYZYLORDA AND URALSK IN PERSONS OVER 65 YEARS OLD

**Resume:** The article examines the issue of unjustified simultaneous use of several drugs, the principles of rational pharmacotherapy. Currently, the industry is rapidly developing the development of many drugs that can, on the one hand, improve the patient's condition, and on the other hand, cause serious harm to health. An increase in the number of elderly people around the world leads to an increase in the number of diseases. The growing multiple morbidity and the expanding database in support of combined treatment regimens for many chronic diseases mean that polypragmasia (the use of multiple medications) is often unavoidable for the elderly.

**Key words:** polypharmacy, elderly people, pharmacotherapy, safety.

Полипрагмазия егде жастағы адамдарда, әсіресе көптеген созылмалы аурулардан зардап шегетін науқастарда жиі кездесетін жағдай болып табылады. Бір мезгілде және тұрақты қолдану салдарынан болатын Полипрагмазия бірнеше дәрі-дәрмектерді қатарынан қолдану салдарынан туындайды. Атап айтсақ, тағайындалған дәрі-дәрмектердің сәйкессіздігі, есірткі аралық

өзара әрекеттесулер, дұрыс емес тағайындаулар және т.б. Бірақ әрине, бұл себептермен шектелмейді [2]. Stafford G (2021) өз еңбегінде полипрагмазияның өте жиі кездесетінін әрі оның адамдардың жасына қарай артқанын атап көрсетті [3,4]. Полипрагмазия егде жастағы адамдарда бірқатар дәрі-дәрмектерді қолдану салдарынан және көбіне созылмалы аурулар (мысалы, қант диабеті, артериальды гипертензия, депрессия және т.б) кезінде жиі кездеседі. Сондай-ақ, пациенттердің бірнеше дәрі-дәрмектерді жиі қабылдауынан, уақытында дәріні ішуді ұмытып кету салдарынан немесе есте сақтау қабілетінің төмендігінен туындайтыны анықталды [5]. Қазіргі уақытта полипрагмазия Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДҰ) үшін де өзекті мәселелердің бірі болып отыр. ДДҰ мәліметі бойынша «Полипрагмазия бұл бірнеше дәрі-дәрмектерді бір уақытта, яғни бес немесе одан да көп дәрі-дәрмектерді күнделікті қолдану». Бұған рецептсіз сатылатын препараттар және / немесе қолданылатын дәстүрлі әрі қосымша дәрілер де кіретінін атап көрсетті [6]. Дегенмен полипрагмазия ретінде нені қарастыру керектігі туралы әлі күнге дейін толық мәліметтер жоқ. Бірнеше авторлар пікірінше, науқастың қабылдайтын препараттар санына үлкен мән беру керек. Бұл тұрғыда үрдісті толық түсіну маңызды. Егде жастағы адамдардың фармакокинетикасы мен фармакодинамикасын ескеретін болсақ, биологиялық қартаю көбінесе айтарлықтай өзгерістермен бірге жүреді. Осыған байланысты біздің зерттеу жұмысымыздағы егде жастағы адамдар арасында фармакотерапияны зерттеу бұл жұмыстың өзектілігін айқындайды.

**Материалдар мен әдістер:** сауалнама жүргізу, статистикалық талдау, екі тәуелсіз топты салыстыру. Бірмезетті-көлденең зерттеу 2021 жылдың шілде айында Қазақстанның Қызылорда және Орал қалаларында 65 жастан асқан адамдар арасында фармакотера-

пияны бағалау мақсатында жүргізілді. Іріктеме мөлшері статистикалық қағидаттар бойынша Қызылорда қаласында тұратын қарт адамдардың іріктеме мөлшерін ескере отырып 200 адам, Орал қаласынан 200 адам алынды.

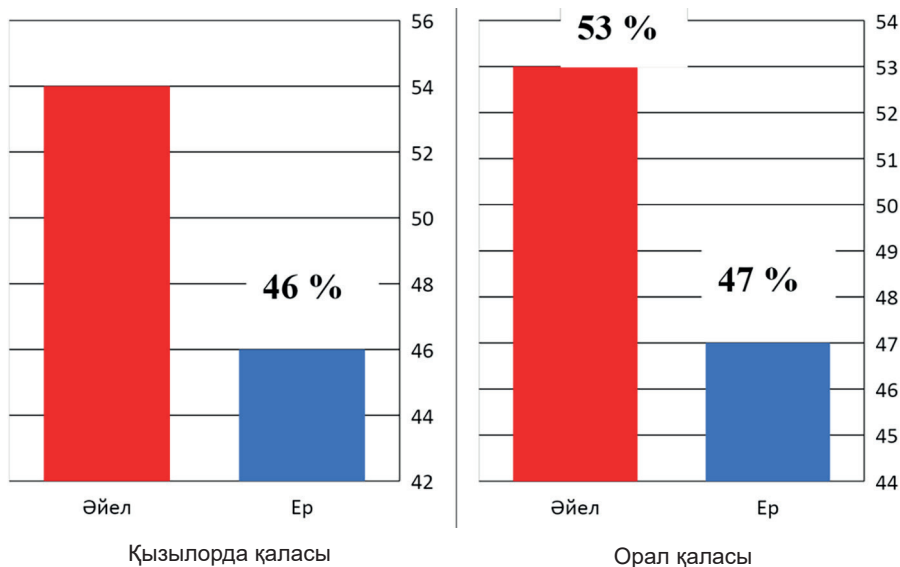
Қатысушылардың қажетті саны емханаларға және отбасылық дәрігерден тіркелген тұрғындар тізімі алынды. Қатысушылар телефон арқылы қатысуға келісім бергеннен кейін және олармен кездесулер сақтық шараларын сақтай отырып өткізілді. Қатысушыларға зерттеудің егжей-тегжейлері мен мақсаты түсіндірілді, сонымен қатар келісім формалары жиналды. Зерттеу Познань қаласындағы (Польша) медициналық ғылымдар университетімен бірлесіп, «Қазақстандағы қарт адамдарға қамқорлық» сауалнамасын пайдалана отырып жүргізілді. Құралды орыс тіліне аудару ДДҰ қағидаттарына сәйкес жүзеге асырылды (2018 ж.). Бұл сауалнаманы осы құралдың авторлары зерттеу мақсатында пайдалануға рұқсат еткен. Бұл сауалнаманың мазмұнына паспорттық бөліктен басқа, дәрігерге бару, дәрілік заттардың немесе биологиялық қоспалардың атауы мен мөлшері көрсетілген дәрі-дәрмектерді үнемі қабылдау, сондай-ақ әртүрлі шығу тегі ауырсыну кезінде ауырсынуды басатын дәрілерді қабылдау секілді 10 сұрақ кіреді.

Мәліметтер базасы құрылды. Статистикалық талдау үшін STATISTICA 13.0 бағдарламалық құралы (TIBCO бағдарламалық қамтамасыз ету, Польша) пайдаланылды.

**Зерттеудің мақсаты:** егде жастағы адамдарда фармакотерапияны зерттеу

**Зерттеу міндеттері:** Қызылорда және Орал қалаларындағы егде жастағы адамдарына сауалнама жүргізу арқылы фармакотерапияның ерекшеліктерін зерттеу.

**Зерттеу нәтижелер және оны талқылау:**



1 сурет - Респонденттердің жынысы бойынша бөлінуі

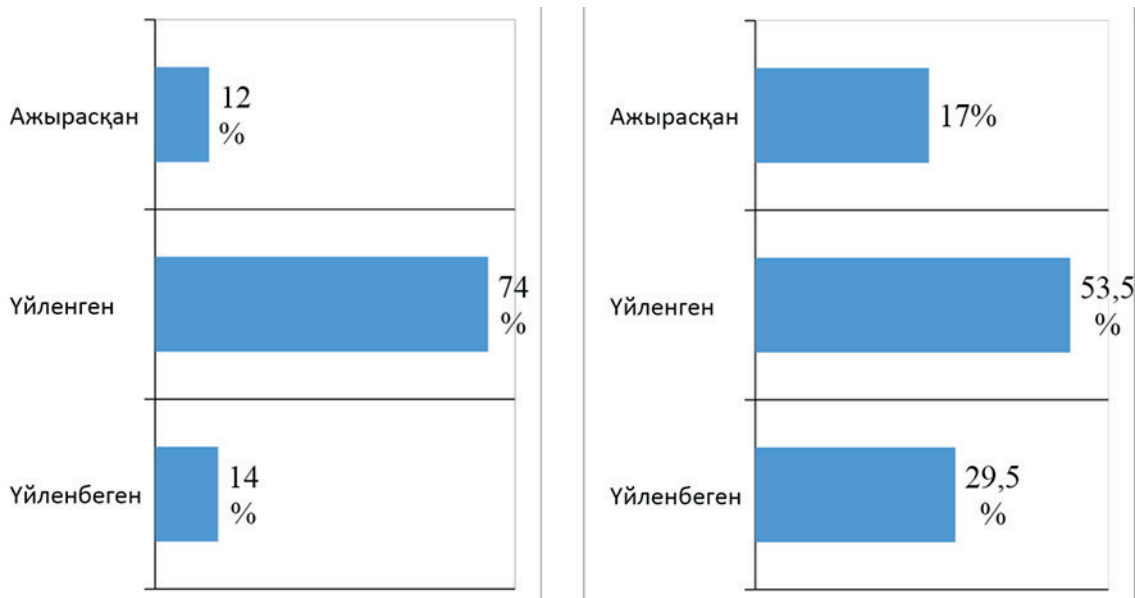
Қызылорда және Орал қалалары бойынша зерттеуге 65 және одан да жоғары жастағы 400 қазақстандықтар қатысқан, Қызылорда қаласы бойынша халықтың басым бөлігін әйел адамдар, яғни, 54%-ды құрады. Сауалнамаға қатысушылардың орта жасы 69 жас, минималды жас – 65, ал максималды жас – 80 жас. Ал, Орал қаласы бойынша халықтың басым бөлігін әйел адамдар, яғни, 53%-ды құрады. Сауалнамаға қатысушылардың орта жасы 72,5 жас, минималды жас – 65, ал максималды жас – 89 жас.

Бұл кестеде Қызылорда және Орал қалалары бойынша сұралған респонденттердің тұрғылықты жері көрсетілген. Екі қала арасындағы айырмашылық азғантай, яғни қала тұрғындарының саны басым.

2-суретте көрсетілгендей сауалнама бойынша тұрғындардан «Отбасылық жағдай» туралы мәліметтер

Кесте 1 - Респонденттердің тұрғылықты жеріне байланысты бөлінуі

Қызылорда қаласы				
Айнымалы	Барлығы	Ер (n; %)	Әйел (n ; %)	Пирсон Хи-квадрат
Ауылдық	6 (3,00%)	3(1,50%)	3(1,50%)	p=0.84179
Қалалық	197(97,00%)	89(44,50%)	105(52,50%)	
Орал қаласы				
Айнымалы	Барлығы	Ер (n; %)	Әйел (n ; %)	Пирсон Хи-квадрат
Ауылдық	14(7,00%)	10 (5,00%)	4(2,00%)	p= 0. 05756
Қалалық	186(93,00%)	84(42,00%)	104 (51,00%)	



2 Сурет - Респонденттердің отбасылық жағдайының көрсеткіші

Кесте 2 - Қызылорда және Орал қалалары бойынша зерттеуге алынған респонденттердің білім деңгейлеріне салыстыру

Қызылорда қаласы				
Айнымалы	Барлығы	Ер (n; %)	Әйел (n ; %)	Пирсон Хи-квадрат
Жалпы орта білім	6(3,00%)	3 (1,50%)	3(1,50%)	p= 0. 84179
Орта кәсіптік	194(97,00%)	89(44,50%)	105(52,50%)	
Жоғары	64 (32,00%)	30(15,00%)	34(17,00%)	
Орал қаласы				
Айнымалы	Барлығы	Ер (n; %)	Әйел (n ; %)	Пирсон Хи-квадрат
Жалпы орта білім	85 (42,50%)	39(19,50%)	46(23,00%)	p= 0.31720
Орта кәсіптік	58(29,00%)	23(11,50%)	35(17,50%)	
Жоғары	57(28,50%)	32(16,00%)	31(7,75)	

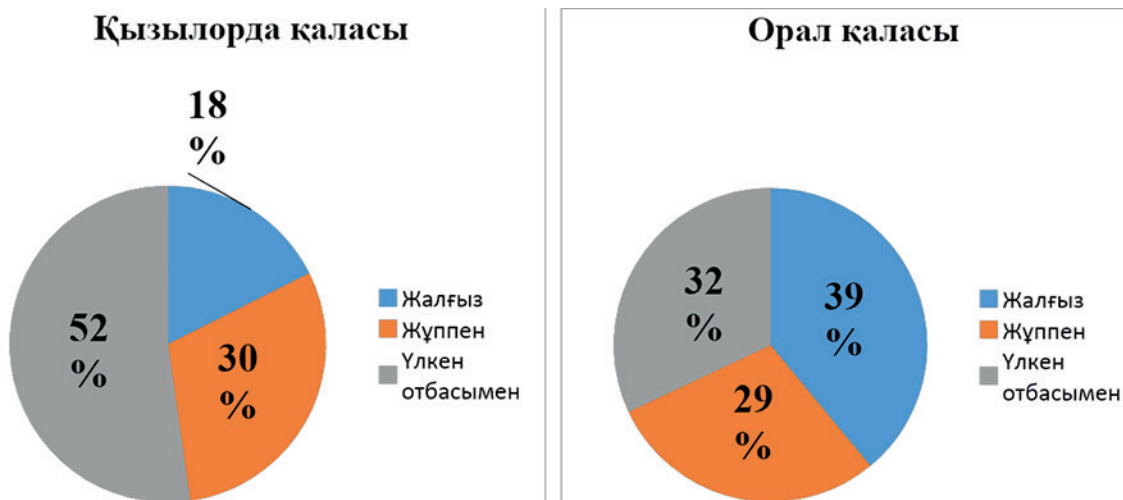
алынған болатын. Сауалнама нәтижесі бойынша Қызылорда тұрғындарынан үйленген/тұрмыста/бірге тұру критерийлерін таңдаған респонденттердің үлесі – 74 %-ды, ал Орал қаласы бойынша 53,50%-ды құрады. 2-кестеде сұрауға қатысқан респонденттердің білім деңгейлері көрсетілген. Зерттеу нәтижелерінің көрсетуі бойынша Қызылорда және Орал қалаларынан қатысқан респонденттердің білім деңгейлері бірдей, яғни, шамамен 75,5%-ы орта немесе жоғары білімі, яғни кәсіби дәрежесі болған.

3-сурет бойынша Қызылорда және Орал қалаларында зерттеуге алынған респонденттердің тұру шарты нәтижелері арасында айырмашылық бар. Қызылорда қаласында 104 қатысушы тек қана жалғыз тұратын 35 адаммен салыстырғанда кеңейтілген отбасыларда тұрады. Ал, Орал қаласына келетін болсақ басым бөлікті

жалғыз тұратын адамдар 39%-ды құрады және олардың көпшілігі (20,50%) әйелдер болғанына қарамастан, 64 қатысушы тек қана жалғыз тұратын 78 адаммен салыстырғанда кеңейтілген отбасыларда тұрады. Орал қаласы бойынша респонденттердің 47,5%-ы, Қызылорда қаласының респонденттеріне (39 %) қарағанда толық және толық емес жұмыс күнімен жұмыс жасайды, дегенмен олардың 44,5% -ы өмір сүруге ақша жетпейтінін атап өтті.

Осы сурет Қызылорда және Орал қаласының қарт адамдары дәрігерге тек қажеттілік туындағанда ғана қаралатынығын көрсетті(41,5%; 42,5%). Тиісінше 20 %-ы жылына 1 рет барса, 17 %-ы жылына тек 2 рет қана дәрігерлік қаралуға баратынын көрсетті.

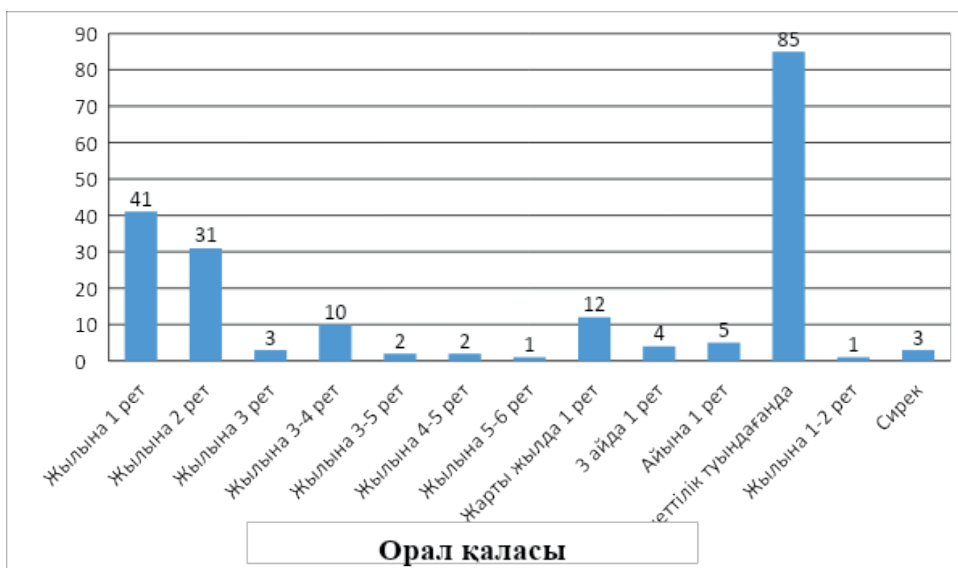
5-суретте көрсетілгендей Қызылорда және Орал қаласының қарт тұрғындары жиі баратын дәрігерлер ретін-



3-сурет - Қызылорда қаласы мен Орал қаласы бойынша зерттеуге алынған респонденттердің тұру шарты

Кесте 3 - Қызылорда және Орал қалалары бойынша зерттеуге алынған респонденттердің жұмыспен қамтылу мәртебесі

Қызылорда қаласы				
Айнымалы	Барлығы	Ер (n; %)	Әйел (n ; %)	Пирсон Хи-квадрат
Толық жұмыс уақыты	63(31.50%)	22(11.00%)	41(20.50%)	p=0. 00452
Толық емес жұмыс уақыты	15(7.50%)	8(4.00%)	7(3.50%)	
Жұмыс жасамайды	14(7.00%)	8(4.00)	6(3.00%)	
Үй шаруасында	13(6.50%)	1(0.50%)	12(6.00%)	
Зейнеткер	92(46.00%)	52(26.00%)	40(20.00%)	
Отставкада	1(0,50%)	1(0,50%)	0 (0%)	
Орал қаласы				
Айнымалы	Барлығы	Ер (n; %)	Әйел (n ; %)	Пирсон Хи-квадрат
Толық жұмыс уақыты	55(27.50%)	25(12.50%)	30(15.00%)	p=0.08561
Толық емес жұмыс уақыты	40(20.00%)	24(12.00%)	16(8.00%)	
Жұмыс жасамайды	16(8.00%)	9(4.50)	7(3.50%)	
Үй шаруасында	5(2.50%)	0(0.00%)	5(2.50%)	
Зейнеткер	83(41.50%)	35(17.50%)	48(24.00%)	
Отставкада	1 (0.50%)	1(0.50%)	0(0%)	



4-сурет - Қызылорда және Орал қалалары бойынша респонденттердің дәрігерге қаралу жиілігі

де кардиолог, окулисті көрсеткен(81,5 %, 83,5 %). Ерлер мен әйелдерің қаралу жиілігі шамалас.

4-кестеде көрсетілгендей респонденттердің ең жиі қолданған дәрілік заттар тізімі шықты. Көріп тұрғанымыздай ең көп қолданыста болған дәрілік зат ол – витаминдер, яғни, Орал қаласы 83,50%, Қызылорда қаласы 82%-ды құрады.

Соңғы айда ауырсыну сезімі болуына қарай Қызылорда қаласының қарт адамдары 50,5 %-ы ауырсыну болмады деп жауап берсе, сәйкесінше 49 %-ы ауырсыну болды деп жауап берген. Ал, Орал қаласының 62,5 %-ы ауырсыну болмады деп жауап берсе, қалған 67,5 %-ы ауырсыну болғанын көрсетті.

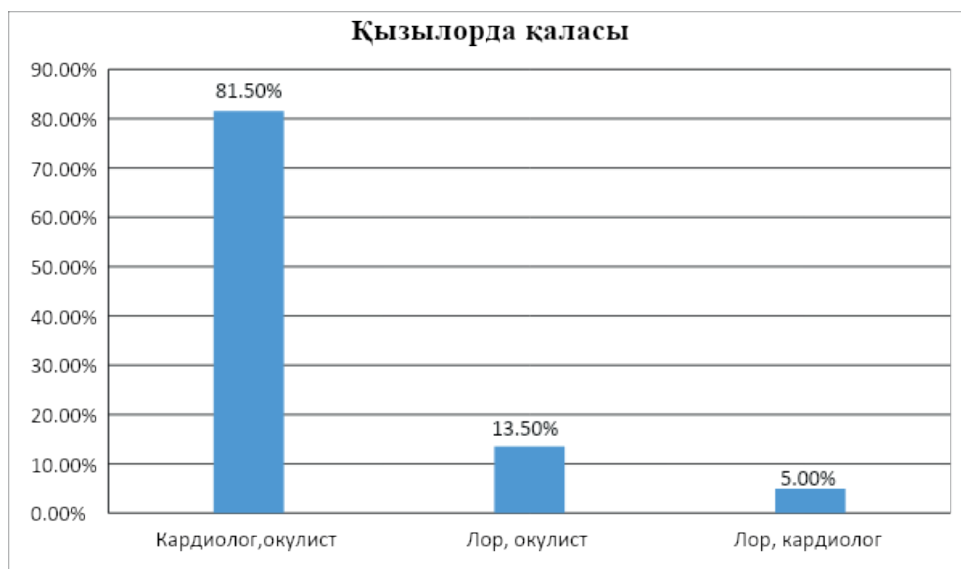
5- кестеде екі қаланың қарт адамдары арасындағы ауырсыну сезімінің көрсеткіші берілген. Бұл жерде Қызылорда қаласының қарт тұрғындарының жартысынан көбі, яғни, 53,5%-ы ауырсыну сезімінің болмаға-

нын көрсетсе, Орал қаласының тұрғындарының 47 %-ы ауырсыну сезімі болмады, 42,5 %-ы аздап ауырсыну барын көрсетті.

7-суретте көрсетілгендей ауырсыну кезінде дәрілерді қолдауы жиілігі төмен, яғни, Орал қаласы 71,50%-ды, Қызылорда қаласы 67%-ды құрады.

6-кестеде көрсетілгендей қарт адамдардың дәрілік заттарды қабылдауы бойынша өзге адамдардың ұсынысын көп тыңдайтындығы және оны орындайтындығы анықталды. Шамамен, 69 %-ы өзге адамдардың кеңесіне сүйенеді және оның 73,5 %-ы әйелдер. Қалған 31%-ы ғана дәрігерлік кеңеске сүйенеді.

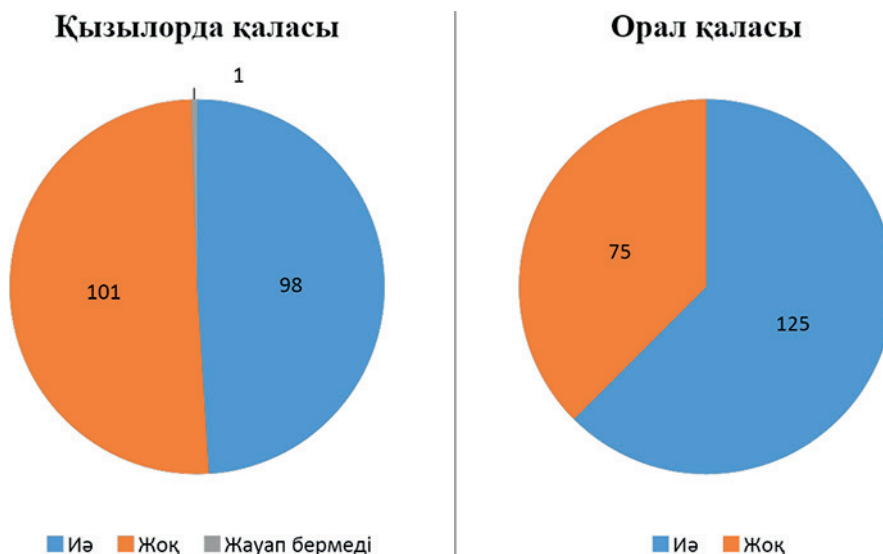
Егер дәрілік затты қабылдағаннан кейін ауырсыну басылмаған жағдайда, Қызылорда және Орал қаласының қарт тұрғындары арасында дәрігерге жүгіну деңгейі жоғары және шамалас (89.5%; 87.5%).



5-сурет - Қызылорда және Орал қалалары бойынша респонденттердің жиі қаралатын дәрігерлер тізімі

Кесте 4 - Қызылорда және Орал қаласы бойынша қабылданған дәрілердің мөлшері

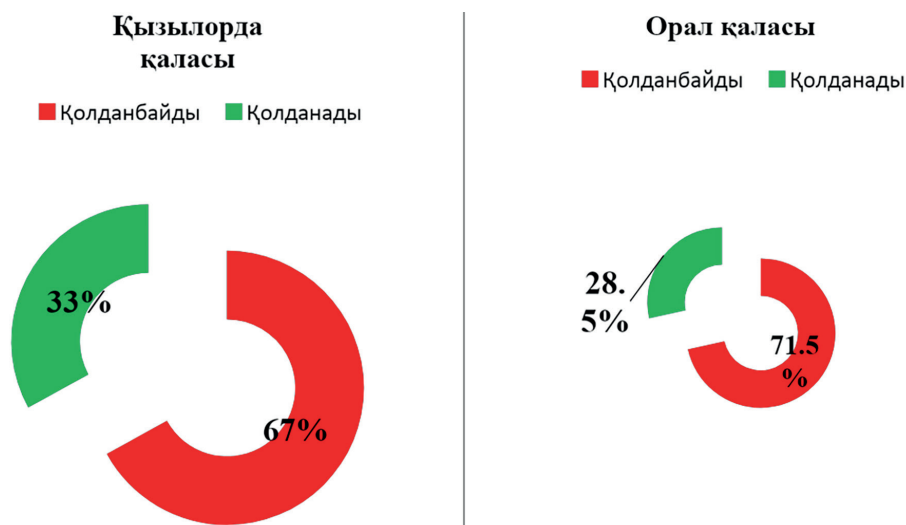
Қызылорда қаласы			
Айнымалы	Барлығы	Ер (n; %)	Әйел (n ; %)
Витаминдер	164(82,00%)	70(42,60%)	94(57,30%)
Витамин+диеталық қоспалар	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)
Витаминдер кешені	11(5,50%)	6(3,66%)	5(3,05%)
Метформин	17(8,50%)	10(6,09%)	7(4,27%)
Сальбутамол	7(3,50%)	5(2,50%)	2(1,00%)
Қабылдамаймын	1(0,50%)	1(0,05%)	0(.00%)
Орал қаласы			
Айнымалы	Барлығы	Ер (n; %)	Әйел (n ; %)
Витаминдер	167(83,50%)	80(40,00%)	87(43,50%)
Витамин+диеталық қоспалар	1(0,50%)	0(0,00%)	1(0,50%)
Витаминдер кешені	10(5,00%)	6(3,00%)	4(2,00%)
Метформин	14(7,00%)	5(2,50%)	9(4,50%)
Сальбутамол	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)
Қабылдамаймын	8(4,00%)	2(1,00%)	6(3,00%)



6-сурет - Соңғы айда ауырсыну сезімі болды ма?

Кесте 5 - Қызылорда және Орал қалалары бойынша зерттеуге алынған респонденттердің арасындағы ауырсыну деңгейі

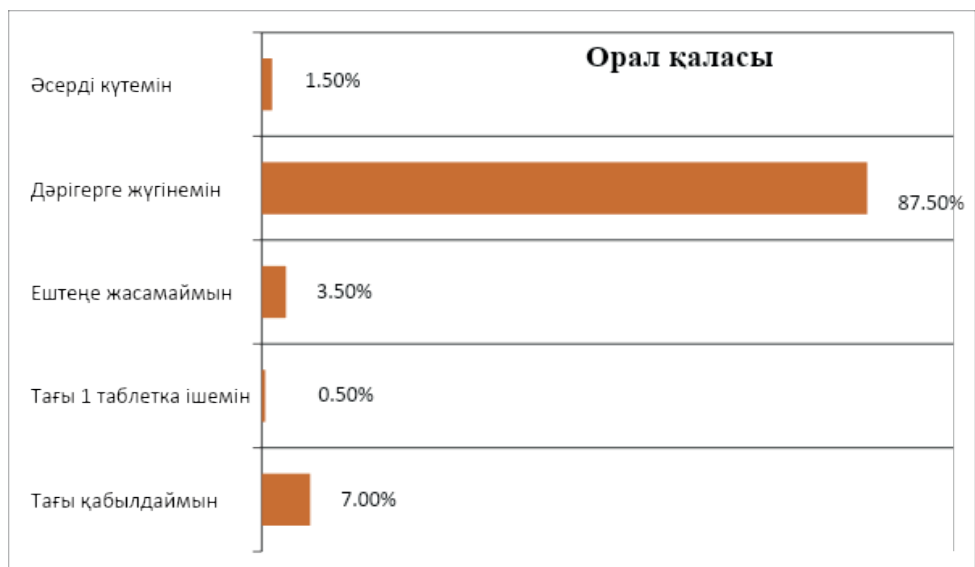
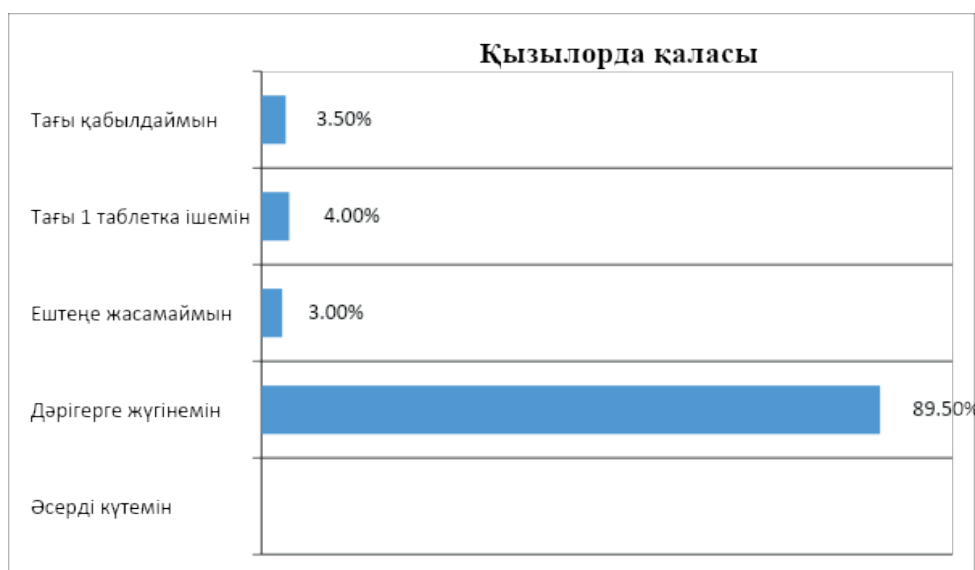
Қызылорда қаласы			
Айнымалы	Барлығы	Ер (n; %)	Әйел (n ; %)
Ауырсыну жоқ	107(53,50%)	49(24,50%)	58(29,00%)
Аздап ауырады	68(34,00%)	34(17,00%)	34(17,00%)
Әдеттегіден көп ауырады	21(10,50%)	8(4,00%)	13(6,50%)
Одан бетер ауырады	2(1,00%)	1(0,50%)	1(0,50%)
Өте қатты ауырады	1(0,50%)	0(0,00%)	1(0,50%)
Ауырсыну сіз ойлағаннан күшті	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)
Орал қаласы			
Айнымалы	Барлығы	Ер (n; %)	Әйел (n ; %)
Ауырсыну жоқ	94(47,00%)	42(21,00%)	52(26,00%)
Аздап ауырады	85(42,50%)	37(18,50%)	48(24,00%)
Әдеттегіден көп ауырады	17(8,50%)	10(5,00%)	7(3,50%)
Одан бетер ауырады	3(1,50%)	2(1,00%)	1(0,50%)
Өте қатты ауырады	1(0,5 %)	1(0,50%)	0(0,00%)
Ауырсыну сіз ойлағаннан күшті	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)



7 сурет - Қатты ауырсыну кезіндегі дәрілік заттардың қолданылу деңгейі

Кесте 6 - Қызылорда және Орал қалалары бойынша зерттеуге алынған респонденттердің дәрілік заттарды қабылдау бойынша кеңесті қабылдау көрсеткіші

Қызылорда қаласы			
Айнымалы	Барлығы	Ер (n; %)	Әйел (n ; %)
Дәрігердің	66(33,00%)	29(14,50%)	37(18.50%)
Өзге адамдардың	133(66,50%)	63(31.50%)	70(35.00%)
Жауап бермеді	1(0,50%)	1(0.50%)	0(0.00%)
Орал қаласы			
Айнымалы	Барлығы	Ер (n; %)	Әйел (n ; %)
Дәрігердің	57(28,50%)	27(13,50%)	30(15.00%)
Өзге адамдардың	143(71,50%)	66(33.00%)	77(38.50%)
Жауап бермеді	0(0,00%)	0(0.00%)	0(0.00%)

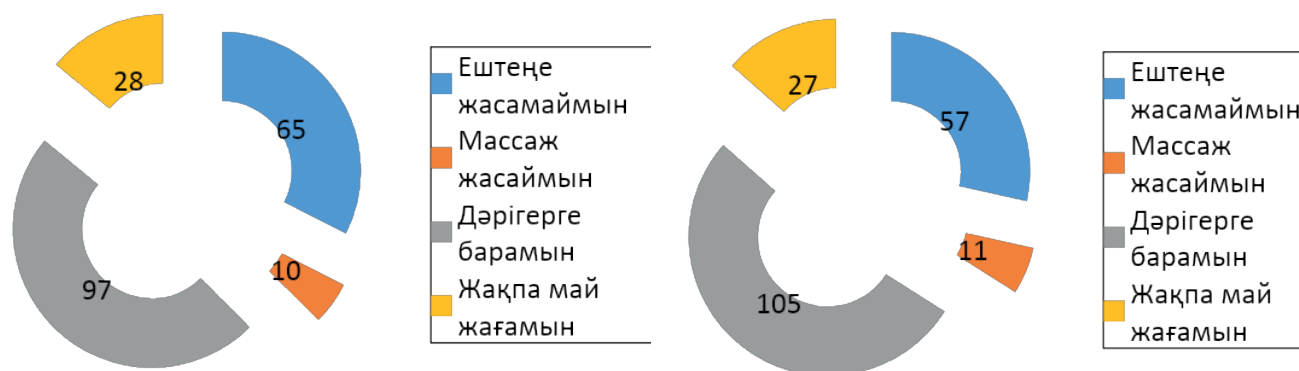


8 сурет - Ауырсынуды басатын дәріні қабылдағаннан кейін ауырсыну сақталса, не істейсіз?



## Кызылорда қаласы

## Орал қаласы



9 сурет - Жедел ауырсыну үшін ауырсынуды басатын дәрілерді қабылдасаңыз не істейсіз?

Бұл суреттен жедел ауырсыну кезінде дәрі қабылдамай, дәрігерлік қызметке жүгіну жоғары көрсеткіште тұрғанын көруге болады. Шамамен 50,5 %-ы дәрігерлік қызметке жүгінсе, 30,5%-ы ештеңе жасамай ауырсыну басылуын күтетінін көрсетті.

Жүргізілген зерттеу барысында төмендегідей қорытынды жасалды:

Орал қаласындағы қарт адамдар Қызылорда қаласының қарт адамдарына қарағанда дәрілік заттарға тәуелді ( $p=0,013$ ). Бұл Қызылорда қаласында респон-

денттердің орташа жасы 69 жасты құраса, Орал қаласында 71 жастан жоғары болуымен байланысты болса керек. Екі қала бойынша да тәуелсіздік индексіні жыныс бойынша зерттеу кезінде біз ерлердің әйелдерге қарағанда тәуелсіздігі туралы мәліметтер алдық.

Қызылорда және Орал қалаларында полипрогмазия зерттелді, онда егде жастағы адамдарда айқын полипрогмазия байқалмайды, бұл терапияның ең аз қауіпсіздігін көрсетеді.

### ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР

- 1 World population prospects the 2017 revision, Key findings & advancetables, UNNY 2017, UN Department of Economic and Social Affairs, 16 Jun 2017.
- 2 Под редакцией А.Султанова. 2013-2017-Статистический ежегодник Кыргызской Республики. – Бишкек.2018;45.
- 3 Boparai MK, Korc-Grodzicki B. Prescribing for older adults. Mt Sinai J Med. 2011;78(4):613-626.
- 4 Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The world report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. Lancet.2016;387(10033):2145-2154.
- 5 Э.С. Ильина . ОТ Богова , С.В. Горбатенко, О.В.Головина, В.А. Шалыгин , Д.В. Иващенко, И.И. Сеницына , М.И. Савельева, В. Н. Потапов, О.В. Гончарова ,ПузинС.Н., Д.А.Сычев Начало фармакотерапии как фактор риска для пожилых пациентов 2021;32(5):781-786.
- 6 Nonzee NJ, Luu TH. The drug shortage crisis in the United States: impact on cancer pharmaceutical safety. Cancer Treat Res. 2022;171:75-2
- 7 Drenthvan Maanen ACC, Wilting I, Jansen P. Prescribing medicines to older people - how to consider the impact of ageing on human organ and body functions. Br J Clin Pharmacol.2019;1:10.
- 8 Gao L, Maidment I, Matthews F, Robinson L, Brayne C.. Medication usage change in older people (65+) in England over 20 years: findings from CFAS I and CFAS II. Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study.2017;47(2):220.
- 9 Под ред. О. Н. Ткачевой. — М. Прометей «Общие принципы фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста: Методические рекомендации».2019:66.
- 10 Van der Stelt CA, Vermeulen Windsant-van den Tweel AM, Egberts AC, et al. The association between potentially inappropriate prescribing and medication-related hospital admissions in older patients: a nested case control study. Drug Saf.2016;39(1):79-87.

### REFERENCES

- 1 World population prospects the 2017 revision, Key findings & advancetables, UNNY 2017, UN Department of Economic and Social Affairs, 16 Jun 2017.
- 2 Pod redakciej A.Sultanova. 2013-2017-Staticheskij ezhegodnik Kyrgyzskoj Respubliki. – Bishkek.2018;45.
- 3 Boparai MK, Korc-Grodzicki B. Prescribing for older adults. Mt Sinai J Med. 2011;78(4):613-626.
- 4 Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The world report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. Lancet.2016;387(10033):2145-2154.
- 5 Je.S. Il'ina . OT Bogova , S.V. Gorbatenko, O.V.Golovina, V.A. Shalygin , D.V. Ivashchenko, I.I. Sinicyna , M.I. Savel'eva, V. N. Potapov, O.V. Goncharova ,PuzinS.N., D.A.Sychev Nachalo farmakoterapii kak faktor riska dlja pozhilogo i starcheskogo vozrasta: Metodicheskie rekomendacii».2019:66.
- 6 Nonzee NJ, Luu TH. The drug shortage crisis in the United States: impact on cancer pharmaceutical safety. Cancer Treat Res. 2022;171:75-92
- 7 Drenthvan Maanen ACC, Wilting I, Jansen P. Prescribing medicines to older people - how to consider the impact of ageing on human organ and body functions. Br J Clin Pharmacol.2019;1:10.
- 8 Gao L, Maidment I, Matthews F, Robinson L, Brayne C.. Medication usage change in older people (65+) in England over 20 years: findings from CFAS I and CFAS II. Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study.2017;47(2):220.
- 9 Pod red. O. N. Tkachevoj. — M. Prometej «Obshhie principy farmakoterapii u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta: Metodicheskie rekomendacii».2019:66.
- 10 Van der Stelt CA, Vermeulen Windsant-van den Tweel AM, Egberts AC, et al. The association between potentially inappropriate prescribing and medication-related hospital admissions in older patients: a nested case control study. Drug Saf.2016;39(1):79-87.

*Сведения об авторах*

**Ермуханова Людмила Сергеевна** – к.м.н., асс., проф., Orcid - 0000-0001-7703-9649, aleka\_2807@mail.ru, НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова» Ақтобе, Республика Казахстан, +7 702 233 04 65

**Абдикадилова Индира Темірхановна** – PhD, доцент, Orcid- 0000-0003-2762-684X, a.indira.t@bk.ru, НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова» Ақтобе, Республика Казахстан, + 7 775 905 47 72

**Шаикова Куралай Маратовна** – магистрант 2-го года обучения, maratki\_k@mail.ru, НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова» Ақтобе, Республика Казахстан.

**Сарсенбаева Гульзат Жанабаевна** – к.м.н., gulzat.1969@mail.ru, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент, Республика Казахстан.

**Дильмагамбетова Гаухар Саруаровна** – к.м.н., Orcid-0000-0002-8123-3476, dilma73@inbox.ru, НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова» Ақтобе, Республика Казахстан.

**Бейсенбаев Талгат Пернебекович** – зав.отделением, Orcid-0009-0002-5819-6176, talgat.b@mail.ru, ГКП «Актюбинский Областной Фтизиопульмонологический Центр», Ақтобе, Республика Казахстан.

*Авторлар туралы ақпарат*

**Ермуханова Людмила Сергеевна** – м.ғ.к., қауымд., проф., Orcid- 0000-0001-7703-9649, aleka\_2807@mail.ru, КеАҚ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» Ақтөбе, Қазақстан Республикасы, +7 702 233 04 65

**Абдикадилова Индира Темірхановна** – PhD, доцент, Orcid- 0000-0003-2762-684X, a.indira.t@bk.ru, КеАҚ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» Ақтөбе, Қазақстан Республикасы, + 7 775 905 47 72

**Шаикова Куралай Маратовна** – 2-ші оқу жылы магистранты, maratki\_k@mail.ru, КеАҚ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» Ақтөбе, Қазақстан Республикасы.

**Сарсенбаева Гульзат Жанабаевна** – м.ғ.к., gulzat.1969@mail.ru, «Оңтүстік Қазақстан медициналық академия» АҚ, Шымкент, Қазақстан Республикасы.

**Дильмагамбетова Гаухар Саруаровна** – м.ғ.к., Orcid-0000-0002-8123-3476, dilma73@inbox.ru, КеАҚ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» Ақтөбе, Қазақстан Республикасы.

**Бейсенбаев Талгат Пернебекович** – бөлім басшысы, Orcid-0009-0002-5819-6176, talgat.b@mail.ru, МКМ «Ақтөбе облыстық Фтизиопульмонологиялық Орталық», Ақтөбе, Қазақстан Республикасы.

*Information about the authors*

**Ermukhanova Lyudmila Sergeevna** – c.m.s., associate professor, Orcid- 0000-0001-7703-9649, aleka\_2807@mail.ru, NCJC «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» Aktobe, The Republic of Kazakhstan, +7 702 233 04 65

**Abdikadirova Indira Temirkhanovna** – PhD, doцент, Orcid- 0000-0003-2762-684X, a.indira.t@bk.ru, NCJC «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» Aktobe, The Republic of Kazakhstan, + 7 775 905 47 72

**Shaikova Kuralai Maratovna** – master of the 2nd year of study, maratki\_k@mail.ru, NCJC «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» Aktobe, The Republic of Kazakhstan.

**Sarsenbaeva Gulzat Zhanabaevna** – c.m.s., gulzat.1969@mail.ru, JSC «South Kazakhstan Medical Academy» Shymkent, The Republic of Kazakhstan.

**Dilmaganbetova Gaukhar Saruarovna** – c.m.s., Orcid-0000-0002-8123-3476, dilma73@inbox.ru, NCJC «NCJC «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» Aktobe, The Republic of Kazakhstan.

**Beisenbaev Talgat Pernebekovich** – head of department, Orcid-0009-0002-5819-6176, talgat.b@mail.ru, PUC «Aktobe Regional Phthisiopulmonological Center», Aktobe, The Republic of Kazakhstan.

**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.

Получена: 12/07/2023/ Принята: 26/09/ 2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 614.2

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.81.11.034

А.Р. АБЗАЛИЕВА<sup>1</sup>, Г.К.КАУСОВА<sup>2</sup>, М.А. БАЙМУРАТОВА<sup>2</sup>, Э. ТАСМАГАМБЕТ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан.

<sup>2</sup>Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г.Алматы, Республика Казахстан

## СОСТОЯНИЕ КАДРОВЫХ РЕСУРСОВ В МИРЕ И РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

**Резюме:** Отмечается глобальный дефицит медицинских кадров во всех регионах мира и к 2030 году по прогнозу ВОЗ ситуация только ухудшится

**Цель исследования:** изучить состояние кадровых ресурсов здравоохранения РКРЗ в мире и Республике Казахстан (обеспеченность врачами и медсестрами в динамике, демографические изменения в РКРЗ, дефицит РКРЗ, миграция, эффективность деятельности)

**Материалы и методы.** Стратегия поиска. Были изучены статьи, находящиеся в открытом доступе, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем глубиной за последние 10 лет: PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, Google Scholar.

**Критерии включения:** Публикации уровня доказательности А, В: мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования.

**Критерии исключения:** мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

**Результаты.** По запросу было найдено 156 публикаций, критериям включения соответствовали 83 из них. По данным крупных исследований во всем мире отмечается нехватка кадров здравоохранения по сравнению с целевым уровнем для успешного достижения ВОУЗ, несмотря на то, что в целом отмечается их прирост. По прогнозам ВОЗ к 2030 году потребуется более 18 миллионов медицинских кадров, в настоящее время эта цифра составляет 7,2 миллиона человек. В Казахстане отмечается такая же тенденция нехватки кадровых ресурсов. Основными причинами является низкая оплата труда, эмоциональное выгорание, стрессы, слабая нормативно-правовая защита медицинского персонала, насилие в отношении медицинских работников, миграция, для Казахстана также дополнительно являются устаревшая инфраструктура и медицинское оборудование, недостаток навыков в отношении бизнес-процесса, не покрытие растущих затрат на здравоохранение государственным бюджетом.

**Заключение.** В целом принимаются меры по расширению образовательного потенциала, финансирования трудоустройства, ориентированность на модель укрепления первичного звена медицинской помощи, а также расширения сферы информационных технологий по сбору и систематизации данных в отношении кадровых ресурсов для обеспечения более точных прогнозов.

**Ключевые слова:** кадровые ресурсы здравоохранения, обеспеченность врачами, обеспеченность медсестрами, дефицит медицинских кадров, миграция медицинский кадров

A.R. Abzaliyeva<sup>1</sup>, G.K. Kausova<sup>2</sup>, M.A. Baimuratova<sup>2</sup>, E. Tasmagambet<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan School of Public Health», Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

### THE STATE OF HUMAN RESOURCES IN THE WORLD AND THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**Resume:**

**Introduction:** There is a global shortage of medical personnel in all regions of the world and by 2030, according to the forecast of the World Health Organization, the situation is only getting worse.

А.Р. Абзалиева<sup>1</sup>, Г.К.Каусова<sup>2</sup>, М.А. Баймуратова<sup>2</sup>, Э. Тасмагамбет<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Қазақстандық медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қ., Қазақстан Республикасы

<sup>2</sup>С.Ж.Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина Университеті., Алматы қ., Қазақстан Республикасы

### ӘЛЕМДЕГІ ЖӘНЕ ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ КАДР РЕСУРСТАРЫНЫҢ ЖАЙ-КҮЙІ

**Түйін:** Барлық өңірлерде медициналық кадрлардың жаһандық тапшылығы байқалады 2030 жылға қарай ДДҰ болжамы бойын-

**The purpose of the study:** to study the state of human resources of healthcare human resources of healthcare in the world and the Republic of Kazakhstan (provision of doctors and nurses in dynamics, demographic changes in HRH, deficit HRH, migration, efficiency of activity).

**Materials and Methods.** Search strategy. The articles in the public domain were studied using the following databases of scientific publications and specialised search engines with a depth of the last ten years: PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, and Google Scholar.

Inclusion criteria: Publications of the level of evidence A, B: meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. Exclusion criteria: expert opinion in short messages and advertising articles.

**Results.** On request, 156 publications were found 83 of them met the inclusion criteria. According to major studies around the world there is a shortage of health personnel compared to the target level for the successful achievement of HEU, despite the fact that in general is an increase in them. According to WHO forecasts, more than 18 million medical personnel will be needed by 2030, currently this figure is 7.2 million people. In Kazakhstan there is a similar trend of shortage of human resources. The main reasons are low wages, emotional burnout, stress, weak regulatory framework protection of medical personnel, violence against medical workers, migration, for Kazakhstan are also additionally outdated infrastructure and medical equipment, lack of skills in relation to the business process, not covering the growing costs of healthcare by the state budget.

**Conclusion.** In general, measures are being taken to expand educational potential, finance employment, focus on the model of strengthening primary care, as well as expanding the scope of information technologies for the collection and systematization of data in relation to human resources to provide more accurate forecasts.

**Keywords:** human resources of healthcare, provision of doctors provision of nurses shortage of medical personnel, migration medical personnel.

ша жағдай тек нашарлай түседі

**Зерттеу мақсаты:** әлемдегі және Қазақстан Республикасындағы 9КРЗ Денсаулық сақтау кадрлық ресурстарының жай-күйін зерттеу (динамикадағы дәрігерлер мен медбикелермен қамтамасыз ету, КРЗ-дағы демографиялық өзгерістер, КРЗ тапшылығы, көші-қон қызмет тиімділігі).

**Іздеу стратегиясы.** Ашық қолжетімді мақалалар соңғы 10 жыл ішінде тереңдетілген ғылыми жарияланымдар мен мамандандырылған іздеу жүйелерінің келесі дерекқорлары арқылы зерттелді: PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, Google Scholar.

**Материалдар мен әдістер.** Қосылу критерийлері: Дәлелдер деңгейі А, В жарияланымдары: мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және қималық зерттеулер.

Алып тастау критерийлері: қысқа хабарламалар, жарнамалық мақалалар түріндегі сарапшылық пікір.

Зерттеу нәтижелері: Сұраныс бойынша 156 басылым табылды олардың 83-і қосу критерийлеріне сәйкес келді Ірі зерттеулердің мәліметтері бойынша, бүкіл әлемде денсаулық сақтау кадрларының жетіспеушілігі жоғары оқу орнына сәтті жетудің мақсаты деңгейімен салыстырғанда байқалады, жалпы олардың өсуі байқалғанына қарамастан ДДҰ 2030 жылға қарай 18 миллионнан астам медициналық қызметкерді қажет етеді деп болжайды, қазіргі уақытта бұл көрсеткіш 7,2 миллион адамды құрайды. Қазақстанда кадр ресурстары тапшылығының осындай үрдісі байқалады. Негізгі себептер еңбекақының төмендігі, эмоционалдық жану, күйзеліс, медицина персоналының нормативтік-құқықтық қорғалуының әлсіздігі, медицина қызметкерлеріне қатысты зорлық-зомбылық, көші-қон, Қазақстан үшін ескірген инфрақұрылым мен медициналық жабдық, бизнес-процеске қатысты дағдылардың болмауы, мемлекеттік бюджеттің өсіп келе жатқан денсаулық сақтау өтемеуі болып табылады

**Қорытынды.** Тұтастай алғанда, білім беру әлеуетін кеңейту, жұмысқа орналастыруды қаржыландыру, медициналық көмектің бастапқы буынын нығайту моделіне бағдарлану, сондай-ақ неғұрлым дәл болжамдарды қамтамасыз ету үшін кадр ресурстарына қатысты деректерді жинау және жүйелеу жөніндегі ақпараттық технологиялар саласын кеңейту жөніндегі шаралар қабылдануда.

**Түйінді сөздер:** денсаулық сақтаудың кадрлық ресурстары, дәрігерлермен қамтамасыз етілуі, медбикелермен қамтамасыз етілуі, медициналық кадрлардың тапшылығы, медициналық кадрлардың көші-қоны

**Введение.** Здравоохранение сталкивается с нехваткой квалифицированных медицинских работников [1]. Пандемия раскрыла существующие проблемы во всех сферах здравоохранения работников [1]. На сегодняшний день нехватка кадровых ресурсов ощущается во всем мире [2]. Важность кадровых ресурсов в системе здравоохранения обусловлена следующими причинами:

- 1) до 80% бюджета сектора здравоохранения приходится на кадровые ресурсы;
- 2) от эффективности и качества кадровых ресурсов зависят доступность, эффективность и качество ме-

дицинской помощи;

3) технологические, организационные, а также демографические и эпидемиологические изменения (старение населения, рост хронической патологии), которые в совокупности с политическими и экономическими приводят к росту потребности в медицинских кадрах [3,4].

Вопросы рынка труда медицинских работников являются наиболее актуальными на сегодняшний день, так как практически все страны мира переживают глобальный кризис кадровых ресурсов. В качестве основных проблем кадрового обеспечения отмечены: не-

равномерность распределения кадров, дефицит кадров, плохие условия труда и слабые базы фактических данных по кадрам здравоохранения [5].

Отличительными особенностями кадровых проблем здравоохранения Казахстана являются: низкий уровень планирования кадров, дефицит многих категорий работников, серьезные диспропорции в их составе, невысокий профессиональный уровень значительной части врачей. Не прекращаются дискуссии в отношении соответствия кадровой политики государства новым вызовам системе здравоохранения, связанным с усложнением медицинских технологий, повышением потребностей населения в качественной и доступной медицинской помощи. На сегодняшний день определяются попытки развития новых инструментов планирования и регулирующих механизмов приема студентов медицинских вузов, распределения мест постдипломного образования и решения проблемы дальнейшего трудоустройства с учётом потребностей отдельных регионов и существующего дефицита отдельных кадров. Планирование и регулирование постдипломной подготовки кадров в условиях действующих методов имеет ряд недоработок в отношении качества обучения и будущих перспектив, что обуславливает дефицит востребованных специальностей и в большей степени удовлетворяет платежеспособный спрос. Последние реформы в системе образования являются попыткой исправить сложившуюся ситуацию путем установления новых рычагов влияния государства на подготовку медицинских кадров, но существующие проблемы пока не решены. Дефицит врачей ПМСП решается за счет возможности выпускникам медицинских вузов работать участковыми врачами без последипломного образования, однако не повлекут ли за собой эти меры к снижению качества оказания медицинских услуг, вопрос остаётся спорным. В последние годы во многих странах наблюдается стойкая тенденция роста предложения труда и занятости, увеличение спроса на медицинское образование, углубление специализации, опережающий рост численности врачей по сравнению со средними медицинскими работниками, географическая неравномерность распределения КРЗ.

Увеличение численности врачей теоретически можно объяснить ростом спроса/предложения, причинами которого являются старение населения и растущие потребности пациентов.

Особенности рынка труда в здравоохранении состоят в уникальности подготовки медицинских кадров, в наличии очень узкой профессиональной специализации работников, в необходимости непрерывного повышения квалификации.

С экономических позиций особенностями рынка труда в здравоохранении являются: 1) неразрывная связь труда со спросом на «продукт» (медицинскую услугу); 2) низкая эластичность спроса в зависимости от цены; 3) заработная плата устанавливается государством, а

не рынком; 4) наукоемкость и высокая трудоемкость; 5) влияние врачей на спрос и цены на свои услуги.

Традиционный подход к планированию КРЗ основан на соотношении работники здравоохранения/численность населения [9, 11].

По прогнозам ВОЗ к 2030 году потребуется более 18 миллионов медицинских кадров, в настоящее время эта цифра составляет 7,2 миллиона человек [12]. Реальная оценка проблем здравоохранения и деятельности медицинских организаций требует преобразований и в подготовке кадров среди организаторов здравоохранения [13]. Для совершенствования кадровой политики также не мало важно учитывать такие важные характеристики как предложение и спрос на труд [14-18].

Цель исследования: изучить состояние кадровых ресурсов здравоохранения (КРЗ) в мире Республике Казахстан (обеспеченность врачами и медсестрами в динамике, демографические изменения в КРЗ, дефицит КРЗ, миграция, эффективность деятельности)

Стратегия поиска. Были изучены статьи, находящиеся в открытом доступе, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем глубиной за последние 10 лет: PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, Google Scholar. Информационный поиск проведен по ключевым словам: кадровые ресурсы здравоохранения, обеспеченность врачами, обеспеченность медсестрами, дефицит медицинских кадров, миграция медицинских кадров.

Критерии включения: Публикации уровня доказательности А, В: систематические обзоры и поперечные исследования.

Критерии исключения: мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

Результаты.

По запросу было найдено 156 публикаций, критериям включения соответствовали 83 из них.

В успешной работе и устойчивом развитии системы здравоохранения кадровые ресурсы (КРЗ) имеют ключевое значение [19 - 22]

ООН подчеркнули важность устойчивого развития, а также стратегия ВОЗ «Кадровые ресурсы здравоохранения 2030» акцентировали значимость КРЗ и эффективной кадровой политики для достижения всеобщего охвата услугами здравоохранения (ВОУЗ), что несомненно является приоритетом на сегодняшний день. [23].

Во всех странах мира для системы здравоохранения отмечается острая необходимость в новом поколении медицинских работников [ 24 ]. Отмечается глобальный дефицит медицинских кадров во всех регионах мира и к 2030 году по прогнозу ВОЗ ситуация только ухудшится [12]. В отчёте ВОЗ (2013 г.) на Третьем глобальном форуме по вопросам кадровых ресурсов было отмечено, что, если не принять адекватные меры, систему здравоохранения ожидают серьезные проблемы в от-

ношении здоровья миллиардов людей по всему миру [25]. Хотя почти 50% населения во всем мире проживает в сельской местности, только 38% медицинских сестёр и 25% врачей работают в этих районах [26].

Причины этого дефицита имеют разные стороны, с одной из них, отмечается глобальное старение населения и соответственно рост хронических заболеваний, в связи с чем и увеличивается потребность населения в медицинской помощи [27]. С другой стороны, возникла проблема удержания работников в сфере здравоохранения, на что сегодня система здравоохранения тратит не мало сил и средств, потому что по мнению молодого поколения медицинские профессии являются непривлекательными в связи с тяжёлыми условиями труда [28-31]. Даже в странах с высоким уровнем дохода, такие как Швейцария, имеется нехватка медицинских кадров [32]. Хотя страна вложила немало средств в медицинское образование [33], также уходят немалые инвестиции для удержания кадров [34]. В 2017 году в Швейцарии разработана национальная научно-исследовательская программа «Стратегия борьбы с нехваткой кадров среди медицинских профессий». В этой программе осуществлялся акцент именно на факторы, способствующие нехватке медицинских кадров, а именно условия труда (стресс на работе, в том числе и работе в команде), сотрудничество (обмен опытом и компетенциями, планирование карьеры), этика и безопасность [35]. В период с 2016 по 2018 год в стране чаще всего уходили из профессии акушерки (43,4%), далее медсестры (42,5%), представители медико-технических профессий (41,9%) и врачи (31,1%) [36]. Результаты исследования Addor V и соавторов показали, что медицинские сестры покидают профессию ещё в начале своей карьеры [37]. Одна из причин была недостаточная подготовка на этапе обучения к фактической трудовой деятельности в медицине, своего рода разрыв между теорией и практикой, отсутствия справедливого разрешения конфликтов [38], а также феномена второй жертвы [39]. В процессе работы медицинский персонал может столкнуться с неумышленными ошибками, которые могут нанести вред пациенту («первые жертвы»), что часто рассматривается как личная неудача и наносит тяжёлые психологические травмы самому медицинскому работнику («вторые жертвы») [40, 41]. Кроме того, студенты-медики сталкиваются с повышенными требованиями как во время учебы, так и во время работы, что мешает продвижению по карьере [42] и может способствовать к эмоциональному выгоранию в дальнейшем [43, 44]. Обучающиеся медицинским профессиям чаще жаловались на проблемы с самочувствием [45], и уровнем стресса [46]. Ещё одной причиной ухода из профессии отмечены этические дилеммы, когда моральные принципы нуждаются в действии, невозможном в связи с общепринятыми институциональными нормами [47]. И наконец острая причина, существующая на сегодняшний день, это

разбор медицинских ошибок и неадекватная законодательно-правовая поддержка медицинских работников, вызванные чем стрессы снижают интерес и возможность профессиональной продуктивности [48]. Нехватка медицинских работников более распространена в развивающихся странах, около 57 стран, большинство из которых находятся в Африке и Азии, сталкиваются с серьёзным кадровым кризисом [49]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), для изменений в сложившейся ситуации требуется не менее 2 360 000 медицинских работников и 1 890 000 работников в системе управления [49].

В Кении общее число кадров в системе здравоохранения составляет 31 412 человек [50], при требуемом 138 266 человек. Результаты исследования Miseda MN и соавторов показали, что нехватка кадров здравоохранения составляет 81% по сравнению с Нормами и стандартами и 60% по сравнению с идеальными цифрами, предложенными Департаментом Здравоохранения Округа, исключая врачей-гинекологов и пластических хирургов. [49]

Проведенные ранее исследования распределения кадровых ресурсов в разных странах показали существенные различия в плотности распределения медицинских работников [51-54]. Результаты исследований, в которых оценивались показатели здоровья населения, акцентируют на необходимости устранения пробелов в кадровых ресурсах [55, 56]. По данным ВОЗ сообщалось, что инвестиции в кадры здравоохранения способствуют экономическому росту [57]. Пандемия COVID-19 показала острую нехватку кадровых ресурсов, а также особую значимость медицинских работников, как основное звено реагирования на пандемию [58].

Несмотря на существующую повсеместно проблему нехватки кадровых ресурсов в сфере здравоохранения, все же не существует единой всеобъемлющей стандартизированной оценки на основе сопоставимых данных. На сегодняшний день проведено множество исследований, посвящённых медицинским кадрам, однако большинство из них не представляют комплексную оценку кадров в исследуемых странах [59-63]. Глобальная статистика кадров здравоохранения является своего хранилищем данных и публикует информацию о численности работников здравоохранения по разным странам и специальностям, включая данные отчётов разных стран, однако отсутствие стандартизации источников ограничивает обобщение и сопоставление этих цифр [64]. Данные отчёты могут не включать информацию о работниках в секторе частной медицины или опираются на списки различных поставщиков, которые могут учитывать одного и того же работника несколько раз [65].

Таким образом из этих ограниченных данных и складывается оценка необходимого количества медицинских работников для успешного достижения цели всеобщего охвата услугами здравоохранения (ВОУЗ) [66]

В 2016 г. ВОЗ приняла новый метод количественного определения необходимого числа медицинских работников для достижения медианных показателей по индексу целей устойчивого развития, который складывается из 12 контрольных показателей [67]. Эти пороговые значения могут быть недостаточно определёнными, так как не учитывают потребность врачей в сестринском и акушерском персонале, а также дополнительные медицинские кадры для достижения эффективности улучшения показателей здоровья. Пороговые значения ВОЗ основаны на грубых показателях охвата населения медицинскими кадрами и не учитывают не качество оказания медицинских услуг, не внешние факторы, которые могут не входить в непосредственную деятельность системы здравоохранения, но при этом влияющие на показатели здоровья населения (алкоголизм, наркомания, табакокурение) [67]

В систематическом обзоре 2022 г оценивались данные плотности нанятых медицинских работников для 16 кадров в 204 странах за период с 1990 по 2019 г [67]. По данным исследования [67] в 2019 г. в мире насчитывалось 104,0 млн (95% ДИ: 83,5–128,0) работающих медицинских кадров. Из них 12,8 млн (9,7–16,6) врачей, 29,8 млн (23,3–37,7) медсестёр и акушерок, 4,6 млн (3,6–6,0) стоматологического персонала и 5,2 млн (4,0–6,7) фармацевтов [67]. В 2019 г. глобальная плотность врачей составляла 16,7 (95% ДИ: 12,6–21,6) на 10 000 населения. Существовала более чем десятикратная разница в медианной плотности врачей между самым низким и самым высоким показателями [67]. В регионах общая плотность колебалась от 2,9 (2,1–4,0) на 10 000 населения в странах Африки к югу от Сахары до 38,3 (29,0–49,3) на 10 000 населения в Центральной Европе, Восточной Европе и Центральной Азии [67]. Плотность врачей составляла 10,8 на 10 000 или ниже в странах Африки к югу от Сахары, Южной Азии, Северной Африке и на Ближнем Востоке, тогда как в остальных четырёх суперрегионах плотность составляла 19,5 на 10 000 или выше. Значительные различия существовали не только между суперрегионами в 2019 году, но и внутри них [67]. В то время как в регионе Восточной Азии плотность врачей составляла 26,5 (19,5–35,1) на 10 000 населения, в Юго-Восточной Азии плотность составляла 7,3 (5,0–10,2) врачей на 10 000 населения и Океания имела плотность 2,3 (1,6–3,3) на 10 000 населения [67]. Кроме того, хотя в Восточной Европе плотность населения составляла 50,6 (38,8–64,2) на 10 000 населения, в Центральной Европе плотность была гораздо ниже — 22,2 (17,2–28,1) на 10 000 населения. Ещё более резкие различия на национальном уровне внутри регионов включали Кубу с плотностью 84,4 (62,8–107,6) на 10 000 населения по сравнению с Гаити с плотностью 2,1 (1,4–2,9) на 10 000 населения, а также Объединённые Арабские Эмираты при плотности 30,4 (21,4–41,9) на 10 000 населения по сравнению с Афганистаном при плотности 3,8 (2,6–5,3) на

10 000 населения [67].

Плотность врачей во всем мире увеличилась в период с 1990 по 2019 год с годовой скоростью изменения 2,0% (95% ДИ от -0,9 до 5,6). С 1990 по 2019 год в суперрегионе, охватывающем Северную Африку и Ближний Восток, наблюдались самые большие годовые темпы изменений (увеличение на 2,7% (от 0,7 до 5,5)), в то время как в суперрегионе с высоким уровнем дохода имел наименьшую годовую скорость изменения (увеличение на 1,5% (от -0,8 до 2,4)) [67].

Такая же ситуация наблюдалась среди среднего медицинского персонала. Общая плотность медсестёр и акушерок в 2019 г. составляла 38,6 (95% UI 30,1–48,8) на 10 000 населения [67]. Более чем десятикратная разница также существовала в средней плотности медсестёр и акушерок между самым низким и самым высоким показателями по регионам. В суперрегионах плотность колебалась от 9,7 (7,3–12,8) на 10 000 человек в Южной Азии до 114,9 (94,7–137,7) на 10 000 населения в суперрегионах с высоким уровнем доходов [67]. Различия внутри суперрегионов были особенно велики в суперрегионе с высоким уровнем доходов, где плотность медсестёр и акушерок на 10 000 человек населения в Австралии составляла 152,3 (116,3–195,9) по сравнению с плотностью 37,4 (30,2–46,3) на 10 000 населения в южной части Латинской Америки в 2019 г. Заметные различия на национальном уровне существовали как в регионах с хорошими, так и с низкими ресурсами [67]. Япония с плотностью 119,2 (94,7–148,8) медсестёр и акушерок на 10 000 населения по сравнению с плотностью в Южной Корее 52,6 (40,7–67,4) на 10 000 населения, Ботсвана плотность 46,5 (33,3–62,2) медсестёр и акушерок на 10 000 населения отличалась от плотности Лесото 32,8 (22,9–44,8) на 10 000 населения, а в Бутане плотность составляла 28,4 (20,1–39,3) медсестёр и акушерок на 10 000 населения по сравнению с Пакистаном [67].

Плотность медсестёр во всем мире увеличилась в период с 1990 по 2019 год с годовой скоростью изменения 2,1% (95% ДИ от -0,7 до 5,5) на 10 000 населения [67]. Как и в случае с врачами, самые большие годовые темпы изменения плотности медсестёр и акушерок на уровне суперрегионов с 1990 по 2019 год были в Северной Африке и на Ближнем Востоке (3,0% (от -0,3 до 5,5) на 10 000 населения), а наименьший годовой показатель был в суперрегионе с высоким уровнем доходов (1,4% (от -0,8 до 2,4) на 10 000 населения) [67].

Для достижения эффективного охвата ВОУЗ 80 из 100 на глобальном уровне минимальное необходимое количество работников здравоохранения на 10 000 населения составляло 20,7 для врачей, 70,6 для медсестёр и акушерок, 8,2 для стоматологического персонала и 9,4 для фармацевтов [67]. Для сравнения, для достижения эффективного охвата ВОУЗ на уровне 90 человек минимальное количество работников зд-

Таблица 1 - Плотность врачей, сестринского и акушерского персонала и других работников здравоохранения в суперрегионах, регионах и некоторых странах и территориях ГББ в 1990 и 2019 гг [67]

	Врачи (95% ДИ)			Акушерки и средний медицинский персонал (95% ДИ)			Другие медицинские работники (95% ДИ)		
	Плотность на 10000 населения в 1990г	Плотность на 10000 населения в 2019г	Годовой темп изменения 1990-2019гг (%)	Плотность на 10000 населения в 1990г	Плотность на 10000 населения в 2019г	Годовой темп изменения 1990-2019гг (%)	Плотность на 10000 населения в 1990г	Плотность на 10000 населения в 2019г	Годовой темп изменения 1990-2019гг (%)
В мире	10,4 (от 7,7 до 13,7)	16,7 (от 12,6 до 21,6)	2,0% (от -0,9 до 5,6)	23,3 (от 17,9 до 29,9)	38,6 (от 30,1 до 48,8)	2,1% (от -0,7 до 5,5)	37,7 (от 30,9 до 45,3)	79,1 (от 65,4 до 95,1)	3,1% (от 0,2 до 6,6)
Казахстан	21,0 (от 15,0 до 28,3)	42,6 (от 29,8 до 58,8)	2,4% (от 0,9 до 4,0)	71,1 (от 51,3 до 96,5)	108,1 (от 79,7 до 143,2)	1,4% (от -0,0 до 2,9)	16,1 (от 12,6 до 19,9)	66,6 (от 52,1 до 83,0)	4,4% (от 2,9 до 6,0)
Кыргызстан	9,9 (от 7,1 до 13,4)	17,1 (от 11,6 до 24,1)	1,8% (от 0,3 до 3,5)	39,4 (от 28,1 до 53,5)	56,4 (от 40,0 до 76,4)	1,2% (от -0,2 до 2,8)	4,6 (от 5,0 до 5,1)	10,4 (от 9,7 до 10,1)	4,1% (от 2,7 до 5,7)
Узбекистан	9,7 (от 6,9 до 13,5)	20,7 (от 14,3 до 28,9)	2,6% (от 1,0 до 4,0)	43,5 (от 31,8 до 59,1)	117,6 (от 87,0 до 153,9)	3,5% (от 2,0 до 4,8)	1,2 (от 0,2 до 3,5)	6,5 (от 5,9 до 7,9)	6,6% (от 5,1 до 8,0)
Беларусь	21,3 (от 15,2 до 29,3)	43,7 (от 31,8 до 58,8)	2,5% (от 0,9 до 4,1)	53,1 (от 38,4 до 72,2)	106,1 (от 79,0 до 140,9)	2,4% (от 0,9 до 3,8)	31,2 (от 25,0 до 39,0)	150,2 (от 125,8 до 181,9)	4,6% (от 3,1 до 6,1)
Россия	42,7 (от 33,7 до 53,5)	58,4 (от 45,4 до 73,2)	1,1% (от -0,1 до 2,2)	31,8 (от 24,0 до 41,5)	52,3 (от 40,1 до 67,7)	1,7% (от 0,4 до 3,0)	116,7 (от 100,3 до 137,3)	183,9 (от 153,7 до 216,8)	1,8% (от 0,8 до 2,8)
Украина	20,3 (от 14,1 до 28,3)	30,3 (от 21,3 до 41,0)	1,4% (от -0,1 до 3,0)	76,3 (от 54,2 до 102,1)	113,5 (от 84,3 до 148,3)	1,4% (от 0,0 до 2,8)	59,0 (от 45,5 до 71,2)	130,4 (от 107,1 до 162,0)	2,4% (от 1,0 до 3,9)
Австралия	31,8 (от 24,6 до 40,5)	41,6 (от 30,7 до 54,4)	1,0% (от -0,3 до 2,4)	175,9 (от 142,7 до 210,6)	152,3 (от 116,3 до 195,9)	-0,2% (от -1,7 до 1,4)	124,3 (от 113,9 до 136,6)	259,1 (от 217,7 до 299,8)	2,5% (от 1,3 до 3,6)
Канада	36,4 (от 27,9 до 47,6)	52,0 (от 38,6 до 68,7)	1,2% (от -0,1 до 2,5)	122,4 (от 96,6 до 150,0)	141,5 (от 108,2 до 180,2)	0,5% (от -0,7 до 1,6)	132,2 (от 110,9 до 152,6)	336,9 (от 268,1 до 421,3)	2,8% (от 1,7 до 3,9)
США	20,5 (от 14,9 до 27,2)	27,2 (от 21,2 до 34,5)	1,0% (от -0,3 до 2,3)	87,2 (от 65,9 до 113,1)	123,2 (от 99,8 до 149,7)	1,2% (от 0,1 до 2,4)	160,8 (от 129,1 до 194,4)	274,2 (от 230,7 до 321,6)	1,6% (от 0,5 до 2,6)
Южная Корея	6,4 (от 4,5 до 9,0)	16,2 (от 12,2 до 21,5)	3,2% (от 1,7 до 4,8)	16,4 (от 11,8 до 22,3)	52,6 (от 40,7 до 67,4)	4,0% (от 2,5 до 5,5)	28,2 (от 21,5 до 37,2)	130,3 (от 105,9 до 157,5)	5,4% (от 4,1 до 6,8)
Бельгия	26,6 (от 22,4 до 31,0)	32,7 (от 27,8 до 37,7)	0,7% (от -0,0 до 1,5)	98,5 (от 85,8 до 111,9)	134,7 (от 118,3 до 154,2)	1,1% (от 0,4 до 1,8)	85,9 (от 81,4 до 91,9)	204,9 (от 193,4 до 217,2)	2,9% (от 2,3 до 3,5)
Финляндия	34,7 (от 27,3 до 44,4)	32,4 (от 26,5 до 39,2)	-0,3% (от -1,3 до 0,9)	182,0 (от 146,0 до 224,0)	150,8 (от 128,0 до 176,7)	-0,6% (от -1,5 до 0,3)	235,6 (от 205,8 до 272,5)	330,9 (от 295,4 до 363,6)	1,4% (от 0,6 до 2,2)
Германия	30,0 (от 26,2 до 34,2)	46,9 (от 41,0 до 53,4)	1,5% (от 0,9 до 2,2)	95,0 (от 83,9 до 106,7)	176,1 (от 155,6 до 196,3)	2,1% (от 1,5 до 2,7)	131,7 (от 120,0 до 144,5)	265,8 (от 244,4 до 290,9)	2,3% (от 1,8 до 2,8)
Испания	19,4 (от 16,0 до 23,0)	46,0 (от 38,9 до 53,0)	3,0% (от 2,2 до 3,8)	33,8 (от 28,2 до 40,1)	86,0 (от 72,6 до 100,0)	3,2% (от 2,3 до 4,1)	52,3 (от 45,2 до 59,5)	180,6 (от 163,9 до 196,6)	4,3% (от 3,6 до 5,1)
Великобритания	16,8 (от 14,5 до 19,3)	35,1 (от 30,0 до 41,1)	2,5% (от 1,8 до 3,3)	113,8 (от 102,3 до 127,4)	130,5 (от 113,7 до 148,3)	0,5% (от -0,1 до 1,0)	101,9 (от 94,1 до 109,5)	300,1 (от 274,3 до 325,8)	3,4% (от 2,9 до 3,9)
Объединенные Арабские Эмираты	13,9 (от 9,4 до 19,2)	30,4 (от 21,4 до 41,9)	2,7% (от 1,2 до 4,3)	49,0 (от 35,4 до 65,9)	88,2 (от 64,8 до 120,0)	2,0% (от 0,5 до 3,6)	44,9 (от 33,4 до 58,7)	203,7 (от 148,8 до 259,9)	4,5% (от 3,1 до 6,0)
Китай	10,0 (от 7,1 до 14,0)	27,2 (от 20,0 до 36,0)	3,5% (от 1,9 до 4,9)	6,3 (от 4,5 до 8,7)	31,6 (от 23,4 до 42,4)	5,6% (от 4,1 до 6,9)	13,7 (от 10,1 до 17,2)	81,1 (от 62,6 до 103,9)	6,3% (от 4,9 до 7,6)
Центральная Африка к югу от Сахары*	3,0 (от 2,0 до 4,4)	4,4 (от 3,0 до 6,1)	2,5% (от -1,1 до 5,9)	22,1 (от 16,2 до 30,2)	35,9 (от 26,7 до 46,9)	2,0% (от -1,2 до 5,0)	9,4 (от 6,7 до 11,5)	22,9 (от 18,5 до 27,9)	3,6% (от 0,5 до 7,7)
Ирландия	6,1 (от 4,7 до 7,8)	25,3 (от 20,9 до 30,3)	4,9% (от 3,8 до 6,0)	79,7 (от 66,0 до 95,5)	147,7 (от 123,4 до 172,3)	2,1% (от 1,3 до 2,9)	44,4 (от 36,0 до 51,6)	213,2 (от 189,4 до 244,8)	5,8% (от 4,9 до 6,6)
Словения	9,5 (от 7,2 до 12,4)	25,3 (от 19,1 до 32,2)	3,4% (от 2,0 до 4,7)	55,2 (от 43,8 до 68,5)	118,0 (от 94,1 до 148,0)	2,6% (от 1,5 до 3,7)	64,6 (от 52,8 до 76,6)	147,1 (от 119,2 до 174,7)	2,9% (от 1,9 до 3,9)
Израиль	31,7 (от 24,2 до 40,7)	42,3 (от 32,9 до 52,8)	1,0% (от -0,3 до 2,2)	44,8 (от 33,8 до 59,1)	62,8 (от 48,3 до 79,0)	1,2% (от -0,1 до 2,5)	94,9 (от 77,8 до 112,8)	245,4 (от 205,8 до 289,7)	3,3% (от 2,2 до 4,5)
Норвегия	26,4 (от 20,4 до 33,6)	36,7 (от 30,1 до 44,0)	1,1% (от 0,1 до 2,2)	166,8 (от 131,9 до 204,7)	211,0 (от 179,8 до 246,7)	0,8% (от -0,1 до 1,8)	329,2 (от 279,6 до 386,1)	471,8 (от 417,1 до 526,5)	1,3% (от 0,5 до 2,1)
Япония	13,9 (от 9,9 до 19,4)	23,5 (от 17,8 до 30,1)	1,9% (от 0,3 до 3,3)	80,0 (от 57,4 до 109,4)	119,2 (от 94,7 до 148,8)	1,4% (от -0,1 до 2,8)	120,9 (от 95,9 до 152,9)	230,9 (от 190,5 до 270,5)	2,9% (от 1,6 до 4,2)
Центральная Европа, Восточная Европа и Центральная Азия *	26,0 (от 19,9 до 33,5)	38,3 (от 29,0 до 49,3)	2,1% (от -0,3 до 3,1)	45,2 (от 33,9 до 59,0)	73,5 (от 55,8 до 94,9)	1,8% (от -0,7 до 2,7)	69,1 (от 58,3 до 81,5)	126,4 (от 105,8 до 150,4)	4,0% (от 1,3 до 5,1)
Северная Африка и Ближний Восток *	4,4 (от 3,0 до 6,0)	10,8 (от 8,0 до 14,3)	2,7% (от 0,7 до 5,5)	9,6 (от 6,8 до 13,1)	25,8 (от 19,6 до 33,5)	3,0% (от -0,3 до 5,5)	6,7 (от 5,5 до 8,3)	30,5 (от 24,7 до 37,1)	4,0% (от 1,9 до 6,9)
Южная Азия *	3,8 (2,7 – 5,2)	6,5 (от 4,8 до 8,5)	2,4% (от 0,6 до 4,3)	3,5 (от 2,4 до 4,8)	9,7 (от 7,3 до 12,8)	3,4% (от 1,5 до 5,3)	9,6 (от 7,3 до 12,5)	30,3 (от 24,5 до 37,3)	3,5% (от 1,5 до 5,2)
Юго-Восточная Азия, Восточная Азия и Океания *	7,9 (от 5,6 до 11,1)	20,3 (от 14,8 до 27,1)	2,1% (от -1,2 до 3,3)	8,4 (от 6,0 до 11,5)	29,9 (от 21,9 до 40,2)	2,3% (от -0,6 до 3,6)	14,9 (от 11,2 до 18,8)	71,1 (от 54,9 до 90,8)	3,1% (от 0,4 до 4,3)
Латинская Америка и Карибский бассейн *	11,1 (7,9–15,0)	19,5 (от 14,6 до 25,5)	2,4% (от -0,6 до 3,7)	17,0 (от 12,3 до 23,1)	44,3 (от 34,5 до 55,9)	2,3% (от -0,9 до 3,4)	33,9 (от 26,9 до 42,3)	81,6 (от 67,6 до 98,2)	3,4% (от 1,0 до 4,2)
Высокий доход *	22,2 (17,4–28,1)	33,4 (от 26,9 до 41,0)	1,5% (от -0,8 до 2,4)	79,7 (от 63,5 до 99,0)	114,9 (от 94,7 до 137,7)	1,4% (от -0,8 до 2,4)	128,0 (от 107,7 до 150,9)	243,9 (от 210,1 до 280,8)	2,6% (от 0,3 до 3,5)
Лесото	0,8 (от 0,5 до 1,2)	1,0 (от 0,6 до 1,5)	0,7% (от -1,1 до 2,4)	9,8 (от 6,7 до 13,6)	32,8 (от 22,9 до 44,8)	4,2% (от 2,6 до 5,7)	8,6 (от 6,7 до 11,2)	9,6 (от 8,4 до 11,0)	0,7% (от -0,8 до 2,2)
Южная Латинская Америка	25,1 (от 18,4 до 34,2)	33,4 (от 25,7 до 42,8)	1,6% (от -0,3 до 3,7)	15,0 (от 11,0 до 20,0)	37,4 (от 30,2 до 46,3)	3,0% (от 1,1 до 5,1)	74,0 (от 58,5 до 95,1)	155,7 (от 131,0 до 187,3)	3,4% (от 0,8 до 4,5)

Данные в скобках представляют собой 95% интервалы неопределенности. ГББ = Исследование глобального бремени болезней, травм и факторов риска.

\* - суперрегион



равоохранения на 10 000 человек населения оценивается в 35,4 для врачей, 114,5 для медсестёр и акушерок, 14,5 для персонала стоматологии и 15,0. 8 для фармацевтического персонала [67].

Что касается эффективного охвата ВОУЗ 80 из 100, то в 2019 г. в 132 из 204 стран и территорий наблюдалась нехватка кадров для врачей, а также в 154 странах и территориях для медсестёр и акушерок, в 131 стране и территориях для стоматологического персонала и в 135 странах для фармацевтов [67]. В абсолютных числах нехватки медицинских кадров это составило примерно 6,4 млн врачей, 30,6 млн медсестёр и акушерок, 3,3 млн стоматологов и 2,9 млн фармацевтов во всем мире [67]. Нехватка медицинских кадров больше всего сконцентрирована в следующих суперрегионах: Африка к югу от Сахары, Южная Азия, Северная Африка и Ближний Восток. Самая острая нехватка медицинского персонала наблюдалась в странах Африки к югу от Сахары (недостающие на 1,9 млн врачей, 5,6 млн медсестёр и акушерок, 824 000 стоматологических работников и 856 000 фармацевтических работников), Юго-Восточной Азии, Восточной Азии, и Океания (недостающая на 995 000 врачей, 8,8 млн медсестёр и акушерок, 745 000 сотрудников стоматологии и 560 000 фармацевтических работников) и Южная Азия (нехватка на 2,6 млн врачей, 11,0 млн медсестёр и акушерок, 1,3 млн работников стоматологии и 971 000 фармацевтов) [67].

Численность кадров здравоохранения имеет динамику роста и в Казахстане, однако наблюдается снижение доли врачей на фоне небольшого роста среднего медицинского персонала (таблица 1). На одного врача приходилось три медицинские сестры в 1991г, в 1995 году показатель снизился до 2,8 с 2018 – 2021г до 2,4 [68]. Динамика роста медицинских работников имела и отрицательные значения в 2014 году, а также была высока доля медицинских работников пенсионного и предпенсионного возраста по регионам [69]. Конечно основная причина кроется в низком финансировании и даже снижении финансирования здравоохранения, с 2010 г по 2019 г, расходы уменьшились с 2,5% до 1,85%, при сравнении с США, где финансирование превышает наши показатели в 7 раз [69]. Все это конечно мешает развитию инновационных технологий, ведёт к дефициту кадров, а такие новейшие инновационные отрасли медицины как трансплантология, трансфузиология, медицина катастроф, медицинская психология и психотерапия на сегодняшний день не имеют возможности к устойчивому развитию. Не смотря на низкий инновационный потенциал перед медицинскими организациями стоит задача увеличения инновационной активности и этот показатель увеличился с 2017 по 2019 гг на 10%, что по мнению А.А. Легостаева, Б.К. Джазыкбаева происходит за счёт частных медицинских организаций [69]. По данным SWOT-анализа системы здравоохранения выявлены следующие недостатки: проблема государственного фи-

нансирования, географический дисбаланс кадров по регионам, нет мотивирующих рычагов для стимула, проблема оснащения медицинской техники и устаревшая инфраструктура, нерациональная нагрузка, система оплаты, отсутствие должного нормативно-правового регулирования медицинской деятельности, растущие затраты на здравоохранение не покрываются государственным бюджетом, миграция медицинских кадров из страны, нарастающее ухудшение эпидемиологической обстановки в мире, низкий уровень навыков в сфере бизнес-процессов, сложности для развития равноправной конкуренции медицинских услуг [69]. На сегодняшний день для развития кадрового потенциала и решения проблем здравоохранения разработана программа развития с 2020-2025 гг План нации «100 конкретных шагов». В данный момент в Казахстане действует ориентированность на модель первичной медико-санитарной помощи. За последние годы количество врачей ПМСП увеличилось на 6%, и сегодня плотность по Республике составляет 57 врачей на 100 000 населения (таблица 3) [70]. Врач общей практики работает 40 часов в неделю, что соответствует 1 эквиваленту полной занятости (ЭПЗ), однако ввиду низкой оплаты труда, врачи вынуждены брать на себя нагрузку больше.

Авторы недавнего исследования, используя прогноз роста населения Казахстана до 2030 г., составленного Министерством экономики и бюджетного планирования Республика Казахстан, для прогнозирования потребности в медицинских работниках первичного звена [70]. На основании используемых данных число ЭПЗ рассчитывался по сравнению с 2018 годом (таблица 4). В соответствии с полученными расчётами было спрогнозировано, что в Казахстане до 2030 года потребность для врачей общей практики будет увеличиваться в среднем на 0,9% (таблица 3) [70]. В таблице 4 представлены сведения о кадрах ПМСП в Казахстане с 2014 по 2018 года, а в таблице 5 о потери медицинского персонала в связи с некоторыми причинами, составленные по данным Департамента науки и человеческих ресурсов Минздрава [70] Среди них: своевременный или досрочный выход на пенсию, эмиграция, смерть и другие причины. В связи с выходом на пенсию ежегодно покидают профессию примерно 1% работников первичного звена, ввиду эмиграции всего 0,1 % составил потери работников, 10% приходится на тех, кто сменил место жительства, ушёл из медицинской практики или вернулся, вышел в декретный отпуск, закончил военную службу и другие [70]. Хотя в период с 1990 по 2019 годы число работников здравоохранения неуклонно росло, сохранялись существенные различия в охвате населения медицинскими кадрами как между суперрегионами, так и внутри регионов. Во всем мире ощущается нехватка кадров по сравнению с целевым уровнем для достижения высоких показателей ВОУЗ 80 из 100. 80 из 100 по прежнему является целевым индексом эффектив-

Таблица 2 - Нехватка медицинских работников для четырех кадровых групп при эффективном охвате ВОУЗ 80 из 100 по индексу эффективного охвата ВОУЗ по суперрегионам ГББ, 2019 г [67]

	Количество стран с дефицитом	Доля стран с дефицитом	Сумма нехватки на уровне страны (количество работников)
<b>Врачи (порог:20,37 на 10 000 населения)</b>			
Всего в мире	132	64,70%	6 410 000
Центральная Европа, Восточная Европа и Центральная Азия	9	31,00%	25 000
Высокий доход	3	8,30%	30 000
Латинская Америка и Карибский бассейн	22	66,70%	238 000
Северная Африка и Ближний Восток	15	71,40%	636 000
Южная Азия	5	100,00%	2 570 000
Юго-Восточная Азия			
Восточная Азия и Океания	32	94,10%	995 000
К Югу от Сахары	46	100,00%	1 920 000
<b>Медсестры и акушерки (порог: на 10 000 населения)</b>			
Всего в мире	154	75,50%	30 600 000
Центральная Европа, Восточная Европа и Центральная Азия	17	58,60%	482 000
Высокий доход	7	19,40%	348 000
Латинская Америка и Карибский бассейн	31	93,90%	1 570 000
Северная Африка и Ближний Восток	18	85,70%	2 760 000
Южная Азия	5	100,00%	11 000 000
Юго-Восточная Азия			
Восточная Азия и Океания	30	88,2%	8 810 000
К Югу от Сахары	46	100-0%	5 640 000
<b>Стоматологический персонал (порог: 8,2 на 10 000 населения)</b>			
Всего в мире	131	64,20%	3 280 000
Центральная Европа, Восточная Европа и Центральная Азия	12	41,40%	38 500
Высокий доход	1	2,80%	1300
Латинская Америка и Карибский бассейн	23	69,70%	32 800
Северная Африка и Ближний Восток	17	81	302 000
Южная Азия	5	100,00%	1 340 000
Юго-Восточная Азия			
Восточная Азия и Океания	27	79,40%	745 000
К Югу от Сахары	46	100,00%	824 000
<b>Фармацевтический персонал (порог: 9,4 на 10 000 населения)</b>			
Всего в мире	135	66,20%	2 890 000
Центральная Европа, Восточная Европа и Центральная Азия	13	44,80%	52 200
Высокий доход	4	11,10%	10 900
Латинская Америка и Карибский бассейн	28	84,80%	263 000
Северная Африка и Ближний Восток	13	61,90%	182 000
Южная Азия	5	100,00%	971 000
Юго-Восточная Азия			
Восточная Азия и Океания	27	79,40%	560 000
К Югу от Сахары	45	97,80%	856 000
ВОУЗ = всеобщий охват услугами здравоохранения, ГББ= исследование глобального бремени болезней, травм и факторов риска			

Таблица 5 - Кадры ПМСП в Казахстане [70]

	Численность населения	Количество врачей	Плотность на 100000	Населения на 1 врача	ЭПЗ на врача	Населения на 1 ЭПЗ	Количество ЭПЗ единиц
2014	17267141	8240	48	2096	1,02	2054	8405
2015	17503080	8805	50	1988	1,02	1949	8981
2016	17735340	9492	54	1868	1,02	1832	9682
2017	17962170	10 279	57	1763	1,02	1728	10394
2018	18182015	10 314	57	1763	1,02	1728	10520

ного охвата ВОУЗ отражает высокий уровень эффективности и является полезным к достижению в целях укрепления системы здравоохранения. Минимальное значения для разных категорий кадровых ресурсов определяется относительно стран достигших высокого уровня ВОУЗ [67].

Страны с быстро растущим населением и нехваткой рабочей силы сталкиваются с более серьёзными проблемами, снижаются показатели охвата и качества медицинских услуг, что может зависеть от спроса и предложения. Пробелы в предложении могут быть связаны и проблемами в сфере образования, нехватки рабочих мест, усугубляясь «утечкой мозгов» [71], невыходом на работу в странах с низким уровнем доходов [72], войной и политическими волнениями [73] насильем в отношении медицинских работников (нападения на врачей и средний медицинский персонал, как словесные угрозы, так и физическое и сексуальное насилие) [74,75], недостаточные финансовые и нефинансовые стимулы [76]

Конечно в долгосрочной перспективе расширение масштабов образования необходимо для кадрового потенциала, однако это может не решить проблему, если сохранится массовый отток медицинских работников. В более краткосрочной перспективе выходом является увеличение финансирования на трудоустройство. Также необходимы меры для укрепления информационных технологий в отношении сбора данных о характеристиках кадров здравоохранения. Таким образом информация о безработице, эмиграции, занятости и других причинах потери кадров может дать возможности понимания механизмов увеличения предложений и образовательного потенциала, а не спроса и удержания [77].

Ещё одним важным этапом для будущего, по мнению разных авторов является оценка вклада специалистов, таких как хирурги, акушеры, педиатры, а также возможность перераспределения кадров, когда избыток одних кадров может компенсировать дефицит других, что на сегодняшний день в Казахстане представляет трудности, ввиду ограничений возможности переквалификации на другие медицинские специальности. Перераспределение задач здравоохранения является более лучшими вариантами для расширения ВО-

УЗ, чем попытки увеличить плотность врачей или других кадров.

Ещё одной проблемой является гендерно обусловленные явления неоплачиваемого труда, потеря работы, неполная занятость, что ставит женщин медицинских работников в невыгодное положение. Однако медсестры и акушерки составляют самый большой штат медицинских работников во всем мире, а в некоторых странах женщины составляют более 90% медсестёр и акушерок. Результаты анализа «Глобальная оценка бесценного» показывают, что на неоплачиваемый труд приходится 31–49% общего вклада женщин в сектор здравоохранения [78]

Женщины вносят непропорционально большой объём неформального неоплачиваемого труда в сектор здравоохранения по сравнению с мужчинами из-за стереотипов домашнего ухода [79].

Отсутствует достаточное количество данных о кадровом наличии геронтологов, психологов и психиатров, что могло бы помочь решать вопросы ухода за стареющим населением, а также проблем депрессий и самоубийств. Важным вопросом также являются исследования того, как размер и состав медицинских работников влияют на готовность к пандемии. Вспышка вируса Эбола в Западной Африке в 2014 г. и недавнее распространение этого заболевания в Демократической Республике Конго показали, как нехватка КРЗ влияет не только на ВОУЗ, но и на глобальную безопасность в области здравоохранения в целом [80, 81]. Пандемия COVID-19 подчеркнула исключительную важность устранения этих недостатков для реагирования на стихийные бедствия и обеспечения устойчивости системы здравоохранения [82].

Также необходимо больше данных о прогнозах тенденций к миграции, развитию технологий, возможностей финансирования и обучения медицинских работников, что поможет вовремя инвестировать в те или иные направления в условиях нехватки ресурсов [83]

**Выводы:**

По данным крупных исследований во всем мире отмечается нехватка кадров здравоохранения по сравнению с целевым уровнем для успешного достижения ВОУЗ, несмотря на то, что в целом отмечается их прирост. По прогнозам ВОЗ к 2030 году потребуется бо-

Таблица 5 - Изменение кадровых ресурсов здравоохранения [70]

	Численность персонала на начало года	Набор персонала (без новых выпускников)	%	Эмиграция	%	Выход на пенсию	%	Потери	%
2014	8240	1057	13	13	0,2	106	1	1190	14
2015	8805	996	11	13	0,1	101	1	1344	15
2016	9492	831	9	9	0,1	127	1	1187	13
2017	10279	871	8	15	0,1	149	1	1632	16
Среднее			10		0,1		1		15

лее 18 миллионов медицинских кадров, в настоящее время эта цифра составляет 7,2 миллиона человек. В Казахстане отмечается такая же тенденция нехватки кадровых ресурсов. Основными причинами является низкая оплата труда, эмоциональное выгорание, стрессы, слабая нормативно-правовая защита медицинского персонала, насилие в отношении медицинских работников, миграция, для Казахстана также дополнительно являются устаревшая инфраструктура и медицинское оборудование, недостаток навыков в

отношении бизнес-процесса, не покрытие растущих затрат на здравоохранение государственным бюджетом. В целом принимаются меры по расширению образовательного потенциала, финансирования трудоустройства, ориентированность на модель укрепления первичного звена медицинской помощи, а также расширения сферы информационных технологий по сбору и систематизации данных в отношении кадровых ресурсов для обеспечения более точных прогнозов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Golz, C., Oulevey Bachmann, A., Defilippis, T.S. et al. Preparing students to deal with the consequences of the workforce shortage among health professionals: a qualitative approach. *BMC Med Educ* 22, 756 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12909-022-03819-4>.
- 2 WHO. State of the world's nursing 2020: investing in education, jobs and leadership In. World Health organization; 2020.
- 3 Стратегия развития кадров здравоохранения в Европейском регионе Доклад о состоянии здравоохранения в мире 2006 ВОЗ Женева 2006
- 4 Перфильева Г.М. Кадровые ресурсы здравоохранения в Европе: проблемы и подходы к решению. - [www.mednet.ru/images/stories/files](http://www.mednet.ru/images/stories/files)
- 5 Кашафутдинова, Рамазанова М.А. и соавт. Эффективность деятельности кадровых ресурсов здравоохранения на примере специалистов сестринского дела. - «Вестник КазНМУ» №4, 2016, С.460-464, ISSN-9965-01-300-4
- 6 Концепция развития кадров здравоохранения РК на 2012-2020 годы, МЗ и СР РК
- 7 Европейский план действий по укреплению потенциала и услуг общественного здравоохранения. – ЕРБ ВОЗ, Женева. – 2012.
- 8 Государственная программа развития здравоохранения РК «Денсаулык» на 2016-2020 годы Кодекс Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения»
- 9 Руководство по мониторингу и оценке кадровых ресурсов здравоохранения, адаптированное для применения в странах с низким и средним уровнем доходов. -ВОЗ, USAID, Всемирный Банк. -2012. -39с.
- 10 Модели и инструменты планирования и прогнозирования потребности в кадровых ресурсах здравоохранения. Обозреватель состояния КРЗ выпуск 3. -ВОЗ. -2010. -17с.
- 11 Оценка будущих потребностей в кадровых ресурсах здравоохранения. – ВОЗ. -2010. -42с.
- 12 WHO. Global strategy on human resources for health: workforce 2030. In. Geneva: World Health Organization; 2016
- 13 Задворная О. Л., Алексеев В. А., Борисов К. Н. Развитие профессионально-субъектной позиции управленческих кадров здравоохранения // МИР (Модернизация. Инновации. Развитие). 2016. Т. 7. № 2. С. 191–197. doi: 10.18184/2079-4665.2016.7.2.191.197
- 14 O'Brien-Pallas L. Integrating workforce planning, human resources, and service planning // WHO Workshop on Global Health Workforce Strategy: France, - 2000. - P. 9-14
- 15 Hansen N., Sverke M., Naswall K. Predicting nurse burnout from demands and resources in three acute care hospitals under different forms of ownership: a cross-sectional questionnaire survey // *Nursing Studies*. - 2009- Vol.46, №1.- P.96–107.
- 16 Турумбетова, Т.Б. Калиева М.А. Абдрахманова А.О. Методика расчета потребности в медицинских кадрах системы здравоохранения РК // Методические рекомендации. – Астана: 2013. – С. 13-17
- 17 Турумбетова, Т.Б., Мусина Г.А. Методы планирования, прогнозирования кадровых ресурсов здравоохранения // Методические рекомендации. – Астана: 2015. – С. 8-10
- 18 Бурменко Т.Д., Даниленко Н.Н., Туренко Т.А. -Сфера услуг в современном обществе: Экономика, менеджмент, маркетинг. – доступно на сайте <http://uchebnik-online.com/soderzhanie/textbook>
- 19 WHO The world health report 2000. Health systems: improving performance. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42281> Date: 2000 Date accessed: March 31, 2022
- 20 WHO Everybody's business. Strengthening health systems to improve health outcomes: WHO's framework for action.<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43918> Date: 2007 Date accessed: April 28, 2022.
- 21 Global Health Workforce Alliance WHO A universal truth: no health without a workforce. November, 2013. World Health Organization, Geneva2013
- 22 Anand S Bärnighausen T Health workers at the core of the health system: framework and research issues.*Health Policy*. 2012; 105: 185-191
- 23 GBD 2019 Human Resources for Health Collaborators. Measuring the availability of human resources for health and its relationship to universal health coverage for 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022 Jun 4;399(10341):2129-2154. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00532-3. Epub 2022 May 23. PMID: 35617980; PMCID: PMC9168805
- 24 WHO. State of the world's nursing 2020: investing in education, jobs and leadership In. World Health organization; 2020
- 25 WHO/3rdGlobal Forum, [www.who.int/workforcealliance/forum/2013/hrh\\_commitments/en/](http://www.who.int/workforcealliance/forum/2013/hrh_commitments/en/)
- 26 United Nations, Population Facts Department of Economic and Social Affairs Population Division (2010). No. 2010/2/E/Ref.
- 27 WHO. State of the world's nursing 2020: investing in education, jobs and leadership In. World Health organization; 2020 3. Merçay C, Burla L, Widmer M: Gesundheitspersonal in der Schweiz. Bestandesaufnahme und Prognosen bis 2030 (Obsan Bericht 71). In. Neuchâtel: Schweizerisches Gesundheitsobservatorium; 2016.
- 28 Aiken LH, Sloane DM, Bruyneel L, Van den Heede K, Sermeus W. Consortium Rc: Nurses' reports of working conditions and hospital quality of care in 12 countries in Europe. *Int J Nurs Stud*. 2013;50(2):143–53.
- 29 Hämmig O. Explaining burnout and the intention to leave the profession among health professionals—a cross-sectional study in a hospital setting in Switzerland. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):785.
- 30 Lee YW, Dai YT, Chang MY, Chang YC, Yao KG, Liu MC. Quality of work life, nurses' intention to leave the profession, and nurses leaving the profession: A one-year prospective survey. *J Nurs Scholarsh*. 2017;49(4):438–44.
- 31 Peter KA, Hahn S, Schols JM, Halfens RJ. Work-related stress among health professionals in Swiss acute care and rehabilitation hospitals—a cross-sectional study. *Journal of Clinical Nursing* 2020.
- 32 Golz, C., Oulevey Bachmann, A., Defilippis, T.S. et al. Preparing students to deal with the consequences of the workforce shortage among health professionals: a qualitative approach. *BMC Med Educ* 22, 756 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12909-022-03819-4>.
- 33 Dolder P, Grünig A. Nationaler Versorgungsbericht für die Gesundheitsberufe 2016. In: In. Bern: Schweizerische Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und -direktoren (GDK) und Nationale Dachorganisationen der Arbeitswelt Gesundheit. OdASanté); 2016.
- 34 WHO. Global strategy on human resources for health: workforce 2030. In. Geneva: World Health Organization; 2016.
- 35 Strategy to Counter Staff Shortage Among Health Professions [[www.cnhw.ch](http://www.cnhw.ch)].
- 36 Golz, C., Oulevey Bachmann, A., Defilippis, T.S. et al. Preparing students to deal with the consequences of the workforce shortage among health

- professionals: a qualitative approach. *BMC Med Educ* 22, 756 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12909-022-03819-4>.
- 37 Addor V, Schwendimann R, Gauthier JA, Wernli B, Jäckel D, Paignon A: «nurses at work» – Studie zu den Laufbahnen im Pflegeberuf über die letzten 40 Jahre in der Schweiz. In: Neuchâtel: Schweizerisches Gesundheitsobservatorium; 2016
- 38 Merga MK. Gaps in work readiness of graduate health professionals and impact on early practice: Possibilities for future interprofessional learning. *Focus on Health Professional Education: A Multi-disciplinary Journal*. 2016;17(3):14
- 39 Burlison JD, Quillivan RR, Scott SD, Johnson S, Hoffman JM. The effects of the second victim phenomenon on work-related outcomes: connecting self-reported caregiver distress to turnover intentions and absenteeism. *J Patient Saf*. 2021;17(3):195–9.
- 40 Wu AW: Medical error: the second victim: the doctor who makes the mistake needs help too. In., vol. 320: British Medical Journal Publishing Group; 2000: 726–727.
- 41 Scott SD, Hirschinger LE, Cox KR, McCoig M, Brandt J, Hall LW. The natural history of recovery for the healthcare provider “second victim” after adverse patient events. *BMJ Qual Saf*. 2009;18(5):325–30.
- 42 Li Z-S, Hasson F. Resilience, stress, and psychological well-being in nursing students: A systematic review. *Nurse Educ Today*. 2020;90:104440.
- 43 Dyrbye LN, Shanafelt TD, Sinsky CA, Cipriano PF, Bhatt J, Ommaya A, West CP, Meyers D. Burnout among health care professionals: a call to explore and address this underrecognized threat to safe, high-quality care. *NAM perspectives* 2017.
- 44 Rudman A, Gustavsson JP. Burnout during nursing education predicts lower occupational preparedness and future clinical performance: a longitudinal study. *Int J Nurs Stud*. 2012;49(8):988–1001.
- 45 Crawford RJ, Volken T, Schaffert R, Bucher T. Higher low back and neck pain in final year Swiss health professions' students: worrying susceptibilities identified in a multi-centre comparison to the national population. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1188
- 46 Bartlett ML, Taylor H, Nelson JD. Comparison of mental health characteristics and stress between baccalaureate nursing students and non-nursing students. *J Nurs Educ*. 2016;55(2):87–90.
- 47 Sasso L, Bagnasco A, Bianchi M, Bressan V, Carnevale F. Moral distress in undergraduate nursing students: A systematic review. *Nurs Ethics*. 2015;23(5):523–34
- 48 Huang H, Chen J, Xiao M, Cao S, Zhao Q. Experiences and responses of nursing students as second victims of patient safety incidents in a clinical setting: A mixed-methods study. *J Nurs Adm Manag*. 2020;28(6):1317–25
- 49 Miseda MH, Were SO, Murianki CA, Mutuku MP, Mutwiwa SN. The implication of the shortage of health workforce specialist on universal health coverage in Kenya. *Hum Resour Health*. 2017 Dec 1;15(1):80. doi: 10.1186/s12960-017-0253-9. PMID: 29191247; PMCID: PMC5710014
- 50 V Bhatt, S Giri and S Koiral (2008). Health workforce shortage: a global crisis. *The Internet Journal of World Health and Societal Politics* Volume 7 Number 1. <http://ispub.com/IJWH/7/1/6202>
- 51 Tangcharoensathien V, Patcharanarumol W, Ir P et al. Health-financing reforms in southeast Asia: challenges in achieving universal coverage. *Lancet*. 2011; 377: 863-873
- 52 Bates I, John C, Bruno A, Fu P, Aliabadi S/ An analysis of the global pharmacy workforce capacity. *Hum Resour Health*. 2016; 14: 61
- 53 Drennan VM, Ross F /Global nurse shortages—the facts, the impact and action for change. *Br Med Bull*. 2019; 130: 25-37
- 54 WHO /State of the world's nursing 2020: investing in education, jobs and leadership. <https://www.who.int/publications/item/9789240003279> Date: April 6, 2020 Date accessed: March 31, 2022
- 55 Anand S, Bärnighausen T/ Health workers and vaccination coverage in developing countries: an econometric analysis. *Lancet*. 2007; 369: 1277-1285.
- 56 Speybroeck N, Kinfu Y, Dal Poz MR, Evans DB/ Reassessing the relationship between human resources for health, intervention coverage and health outcomes. Background paper prepared for the world health report 2006—working together for health. March, 2006 World Health Organization, Geneva[2006]
- 57 WHO / High-Level Commission on Health Employment and Economic Growth. Final report of the expert group. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250040> Date: 2016 Date accessed: April 28, 2022
- 58 Li L, Xv Q, Yan J. COVID-19: the need for continuous medical education and training. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e23. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30125-9. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32192586; PMCID: PMC7104229
- 59 Anand S, Fan V, World Health Organization. The health workforce in India. World Health Organization; 2016.
- 60 Basu S, Berkowitz SA, Phillips RL, Bitton A, Landon BE, Phillips RS. Association of Primary Care Physician Supply With Population Mortality in the United States, 2005-2015. *JAMA Intern Med*. 2019 Apr 1;179(4):506-514. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.7624. PMID: 30776056; PMCID: PMC6450307.
- 61 Karan A, Negandhi H, Nair R, Sharma A, Tiwari R, Zodpey S. Size, composition and distribution of human resource for health in India: new estimates using National Sample Survey and Registry data. *BMJ Open*. 2019 May 27;9(4):e025979. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025979. PMID: 31133622; PMCID: PMC6549895.
- 62 Petterson S, Phillips RL, Bazemore A, Koinis GT. Unequal distribution of the US primary care workforce. *American family physician*. 2013 Jun 1;87(11).
- 63 Zhou K, Zhang X, Ding Y, Wang D, Lu Z, Yu M. Inequality trends of health workforce in different stages of medical system reform (1985-2011) in China. *Hum Resour Health*. 2015 Dec 8;13:94. doi: 10.1186/s12960-015-0089-0. PMID: 26645960; PMCID: PMC4673776
- 64 World Health Organization. WHO Global Health Workforce Statistics. 2014 Update. Geneva: World Health Organization. Saatavissa. 2014;30:2016
- 65 World Health Organization. National Health Workforce Accounts Data Portal.(2022)
- 66 Tomblin Murphy G, Birch S, MacKenzie A, Bradish S, Elliott Rose A. A synthesis of recent analyses of human resources for health requirements and labour market dynamics in high-income OECD countries. *Hum Resour Health*. 2016 Sep 29;14(1):59. doi: 10.1186/s12960-016-0155-2. PMID: 27687611; PMCID: PMC5043532
- 67 GBD 2019 Universal Health Coverage Collaborators. Measuring universal health coverage based on an index of effective coverage of health services in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1250-1284. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30750-9. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32861314; PMCID: PMC7562819
- 68 Statisticheskij byulleten' Ministerstva finansov RK № 12, 2012–2020 gg. URL: <http://www.minfin.gov.kz/irj/servlet/prt/portal> (Accessed 28.07.2021)
- 69 A.A. Легостаева, Б.К. Джазыкбаева/ Кадровая политика в системе здравоохранения Казахстана/ Вестник Российской университета кооперации. 2021. № 3(45)/ DOI: <https://doi.org/10.52623/2227-4383-3-45-6>
- 70 Kharin A, Koichubekov B, Omarikulov B, Sorokina M, Korshukov I, Omarbekova N. First steps in forecasting the health workforce in Kazakhstan: A baseline scenario. *J CLIN MED KAZ*. 2021;18(3):40-5. <https://doi.org/10.23950/jcmk/10980>
- 71 Smith SD. The global workforce shortages and the migration of medical professions: the Australian policy response. *Aust New Zealand Health Policy*. 2008 May 29;5:7. doi: 10.1186/1743-8462-5-7. PMID: 18507867; PMCID: PMC2413249
- 72 Belita A, Mbindyo P, English M. Absenteeism amongst health workers—developing a typology to support empiric work in low-income countries and characterizing reported associations. *Hum Resour Health*. 2013 Jul 17;11:34. doi: 10.1186/1478-4491-11-34. PMID: 23866770; PMCID: PMC3721994.
- 73 Al-Khalisi N. The Iraqi medical brain drain: a cross-sectional study. *Int J Health Serv*. 2013;43(2):363-78. doi: 10.2190/HS.43.2.j. PMID: 23821910.]
- 74 Nowrouzi-Kia B, Chai E, Usuba K, Nowrouzi-Kia B, Casole J. Prevalence of Type II and Type III Workplace Violence against Physicians: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Occup Environ Med*. 2019 Jul;10(3):99-110. doi: 10.15171/ijoom.2019.1573. PMID: 31325293; PMCID: PMC6708400.
- 75 Ferri P, Silvestri M, Artoni C, Di Lorenzo R. Workplace violence in different settings and among various health professionals in an Italian general hospital: a cross-sectional study. *Psychol Res Behav Manag*. 2016 Sep 23;9:263-275. doi: 10.2147/PRBM.S114870. PMID: 27729818; PMCID: PMC5042196.
- 76 Liu JX, Goryakin Y, Maeda A, Bruckner T, Scheffler R. Global Health Workforce Labor Market Projections for 2030. *Hum Resour Health*. 2017 Feb 3;15(1):11. doi: 10.1186/s12960-017-0187-2. Erratum in: *Hum Resour Health*. 2017 Feb 20;15(1):18. PMID: 28159017; PMCID: PMC5291995
- 77 Sousa A, Scheffler RM, Nyoni J, Boerma T. A comprehensive health labour market framework for universal health coverage. *Bull World Health Organ*. 2013 Nov 1;91(11):892-4. doi: 10.2471/BLT.13.118927. Erratum in: *Bull World Health Organ*. 2014 Mar 1;92(3):228. PMID: 24347720; PMCID: PMC3853957
- 78 Langer A, Meleis A, Knaut FM, Atun R, Aran M, Arreola-Ornelas H, Bhutta ZA, Binagwaha A, Bonita R, Caglia JM, Claeson M, Davies J, Donnay FA,

- Gausman JM, Glickman C, Kearns AD, Kendall T, Lozano R, Seboni N, Sen G, Sindhu S, Temin M, Frenk J. Women and Health: the key for sustainable development. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1165-210. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60497-4. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26051370
- 79 Langer A, Meleis A, Knaut FM, Atun R, Aran M, Arreola-Ornelas H, Bhutta ZA, Binagwaho A, Bonita R, Caglia JM, Claeson M, Davies J, Donnay FA, Gausman JM, Glickman C, Kearns AD, Kendall T, Lozano R, Seboni N, Sen G, Sindhu S, Temin M, Frenk J. Women and Health: the key for sustainable development. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1165-210. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60497-4. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26051370
- 80 Wenham C, Katz R, Birungi C, Boden L, Eccleston-Turner M, Gostin L, Guinto R, Hellowell M, Onarheim KH, Hutton J, Kapilashrami A, Mendenhall E, Phelan A, Tichenor M, Sridhar D. Global health security and universal health coverage: from a marriage of convenience to a strategic, effective partnership. *BMJ Glob Health*. 2019 Jan 13;4(1):e001145. doi: 10.1136/bmjgh-2018-001145. PMID: 30713747; PMCID: PMC6340060
- 81 McPake B, Dayal P, Herbst CH. Never again? Challenges in transforming the health workforce landscape in post-Ebola West Africa. *Hum Resour Health*. 2019 Mar 7;17(1):19. doi: 10.1186/s12960-019-0351-y. PMID: 30845978; PMCID: PMC6407225
- 82 Bhaumik S, Moola S, Tyagi J, Nambiar D, Kakoti M. Community health workers for pandemic response: a rapid evidence synthesis. *BMJ Global Health*. 2020 Jun 1;5(6):e002769
- 83 Global Burden of Disease Health Financing Collaborator Network. Past, present, and future of global health financing: a review of development assistance, government, out-of-pocket, and other private spending on health for 195 countries, 1995-2050. *Lancet*. 2019 Jun 1;393(10187):2233-2260. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30841-4. Epub 2019 Apr 25. Erratum in: *Lancet*. 2021 Sep 11;398(10304):956. PMID: 31030984; PMCID: PMC6548764

## REFERENCES

- 1 Golz, C., Oulevey Bachmann, A., Defilippis, T.S. et al. Preparing students to deal with the consequences of the workforce shortage among health professionals: a qualitative approach. *BMC Med Educ* 22, 756 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12909-022-03819-4>.
- 2 WHO. State of the world's nursing 2020: investing in education, jobs and leadership In. World Health organization; 2020.
- 3 Strategija razvitiya kadrov zdravoochranenija v Evropejskom regione Doklad o sostojanii zdravoochranenij v mire 2006 VOZ Zheneva 2006
- 4 Perfil'eva G.M. Kadrovye resursy zdravoochranenija v Evrope: problemy i podhody k resheniju. - [www.mednet.ru/images/stories/files](http://www.mednet.ru/images/stories/files)
- 5 Kashafutidinova, Ramazanova M.A. i soavt. Jeffektivnost' dejatel'nosti kadrovych resursov zdravoochranenija na primere specialistov sestrijskogo dela. - «Vestnik KazNMU» №4, 2016, S.460-464, ISSN-9965-01-300-4
- 6 Konceptija razvitiya kadrov zdravoochranenija RK na 2012-2020 gody, MZ i SR RK
- 7 Evropejskij plan dejstvija po ukrepleniju potentsiala i uslug obshhestvennogo zdravoochranenija. – ERB VOZ, Zheneva. – 2012.
- 8 Gosudarstvennaja programma razvitiya zdravoochranenija RK «Densaulyk» na 2016-2020 gody Kodeks Respubliki Kazhastan ot 18 sentjabra 2009 goda № 193-IV «O zdorov'e naroda i sisteme zdravoochranenija»
- 9 Rukovodstvo po monitoringu i ocenke kadrovych resursov zdravoochranenija, adaptirovanoe dlja primenenija v stranah s nizkim i srednim urovnem dohodov. -VOZ, USAID, Vsemirnyj Bank. -2012. -39s.
- 10 Modeli i instrumenty planirovanija i prognozirovanija potrebnosti v kadrovych resursah zdravoochranenija. Obzrevatel' sostojanija KRZ vypusk 3. -VOZ. -2010. -17s.
- 11 Ocenka budushih potrebnostej v kadrovych resursah zdravoochranenija. – VOZ. -2010. -42s.
- 12 WHO. Global strategy on human resources for health: workforce 2030. In. Geneva: World Health Organization; 2016
- 13 Zadornaja O. L., Alekseev V. A., Borisov K. N. Razvitie professional'no-sub'ektnoj pozicij upravlencheskih kadrov zdravoochranenija // MIR (Modernizacija. Innovacii. Razvitie). 2016. T. 7. № 2. S. 191–197. doi: 10.18184/2079-4665.2016.7.2.191.197
- 14 O'Brien-Pallas L. Integrating workforce planning, human resources, and service planning // WHO Workshop on Global Health Workforce Strategy: France, - 2000. - P. 9-14
- 15 Hansen N., Sverke M., Naswall K. Predicting nurse burnout from demands and resources in three acute care hospitals under different forms of ownership: a cross-sectional questionnaire survey // *Nursing Studies*. - 2009- Vol.46, №1. - R.96–107.
- 16 Turumbetova, T.B. Kalieva M.A. Abdrhmanova A.O. Metodika rascheta potrebnosti v medicinskih kadrah sistemy zdravoochranenija RK // Metodicheskie rekomendacii. – Astana: 2013. – S. 13-17
- 17 Turumbetova, T.B., Musina G.A. Metody planirovanija, prognozirovanija kadrovych resursov zdravoochranenija // Metodicheskie rekomendacii. – Astana: 2015. – S. 8-10
- 18 Burmenko T.D., Danilenko N.N., Turenko T.A. -Sfera uslug v sovremennom obshhestve: Jekonomika, menedzhment, marketing. – dostupno na sajte <http://uchebnik-online.com/soderzhanie/textbook>
- 19 WHO The world health report 2000. Health systems: improving performance. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42281> Date: 2000 Date accessed: March 31, 2022
- 20 WHO Everybody's business. Strengthening health systems to improve health outcomes: WHO's framework for action.<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43918> Date: 2007 Date accessed: April 28, 2022
- 21 Global Health Workforce Alliance WHO A universal truth: no health without a workforce. November, 2013. World Health Organization, Geneva2013
- 22 Anand S Bärnighausen T Health workers at the core of the health system: framework and research issues.*Health Policy*. 2012; 105: 185-191
- 23 GBD 2019 Human Resources for Health Collaborators. Measuring the availability of human resources for health and its relationship to universal health coverage for 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022 Jun 4;399(10341):2129-2154. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00532-3. Epub 2022 May 23. PMID: 35617980; PMCID: PMC9168805
- 24 WHO. State of the world's nursing 2020: investing in education, jobs and leadership In. World Health organization; 2020
- 25 WHO/3rdGlobal Forum, [www.who.int/workforcealliance/forum/2013/hrh\\_commitments/en/](http://www.who.int/workforcealliance/forum/2013/hrh_commitments/en/)
- 26 United Nations, Population Facts Department of Economic and Social Affairs Population Division (2010). No. 2010/2/E/Ref.
- 27 WHO. State of the world's nursing 2020: investing in education, jobs and leadership In. World Health organization; 2020 3. Merçay C, Burla L, Widmer M: Gesundheitspersonal in der Schweiz. Bestandesaufnahme und Prognosen bis 2030 (Obsan Bericht 71). In. Neuchâtel: Schweizerisches Gesundheitsobservatorium; 2016.
- 28 Aiken LH, Sloane DM, Bruyneel L, Van den Heede K, Sermeus W. Consortium Rc: Nurses' reports of working conditions and hospital quality of care in 12 countries in Europe. *Int J Nurs Stud*. 2013;50(2):143–53.
- 29 Hämig O. Explaining burnout and the intention to leave the profession among health professionals—a cross-sectional study in a hospital setting in Switzerland. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):785.
- 30 Lee YW, Dai YT, Chang MY, Chang YC, Yao KG, Liu MC. Quality of work life, nurses' intention to leave the profession, and nurses leaving the profession: A one-year prospective survey. *J Nurs Scholarsh*. 2017;49(4):438–44.
- 31 Peter KA, Hahn S, Schols JM, Halfens RJ. Work-related stress among health professionals in Swiss acute care and rehabilitation hospitals—a cross-sectional study. *Journal of Clinical Nursing* 2020.
- 32 Golz, C., Oulevey Bachmann, A., Defilippis, T.S. et al. Preparing students to deal with the consequences of the workforce shortage among health professionals: a qualitative approach. *BMC Med Educ* 22, 756 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12909-022-03819-4>.
- 33 Dolder P, Grünig A. Nationaler Versorgungsbericht für die Gesundheitsberufe 2016. In: In. Bern: Schweizerische Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und -direktoren (GDK) und Nationale Dachorganisationen der Arbeitswelt Gesundheit. OdASanté; 2016.
- 34 WHO. Global strategy on human resources for health: workforce 2030. In. Geneva: World Health Organization; 2016.
- 35 Strategy to Counter Staff Shortage Among Health Professions [[www.cnhw.ch](http://www.cnhw.ch)].
- 36 Golz, C., Oulevey Bachmann, A., Defilippis, T.S. et al. Preparing students to deal with the consequences of the workforce shortage among health professionals: a qualitative approach. *BMC Med Educ* 22, 756 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12909-022-03819-4>.

- 37 Addor V, Schwendimann R, Gauthier JA, Wernli B, Jäckel D, Paignon A: «nurses at work» – Studie zu den Laufbahnen im Pflegeberuf über die letzten 40 Jahre in der Schweiz. In: Neuchâtel: Schweizerisches Gesundheitsobservatorium; 2016
- 38 Merga MK. Gaps in work readiness of graduate health professionals and impact on early practice: Possibilities for future interprofessional learning. Focus on Health Professional Education: A Multi-disciplinary Journal. 2016;17(3):14
- 39 Burlison JD, Quillivan RR, Scott SD, Johnson S, Hoffman JM. The effects of the second victim phenomenon on work-related outcomes: connecting self-reported caregiver distress to turnover intentions and absenteeism. J Patient Saf. 2021;17(3):195–9.
- 40 Wu AW: Medical error: the second victim: the doctor who makes the mistake needs help too. In., vol. 320: British Medical Journal Publishing Group; 2000: 726–727.
- 41 Scott SD, Hirschinger LE, Cox KR, McCoig M, Brandt J, Hall LW. The natural history of recovery for the healthcare provider “second victim” after adverse patient events. BMJ Qual Saf. 2009;18(5):325–30.
- 42 Li Z-S, Hesson F. Resilience, stress, and psychological well-being in nursing students: A systematic review. Nurse Educ Today. 2020;90:104440.
- 43 Dyrbye LN, Shanafelt TD, Sinsky CA, Cipriano PF, Bhatt J, Ommaya A, West CP, Meyers D. Burnout among health care professionals: a call to explore and address this underrecognized threat to safe, high-quality care. NAM perspectives 2017.
- 44 Rudman A, Gustavsson JP. Burnout during nursing education predicts lower occupational preparedness and future clinical performance: a longitudinal study. Int J Nurs Stud. 2012;49(8):988–1001.
- 45 Crawford RJ, Volken T, Schaffert R, Bucher T. Higher low back and neck pain in final year Swiss health professions’ students: worrying susceptibilities identified in a multi-centre comparison to the national population. BMC Public Health. 2018;18(1):1188
- 46 Bartlett ML, Taylor H, Nelson JD. Comparison of mental health characteristics and stress between baccalaureate nursing students and non-nursing students. J Nurs Educ. 2016;55(2):87–90.
- 47 Sasso L, Bagnasco A, Bianchi M, Bressan V, Carnevale F. Moral distress in undergraduate nursing students: A systematic review. Nurs Ethics. 2015;23(5):523–34
- 48 Huang H, Chen J, Xiao M, Cao S, Zhao Q. Experiences and responses of nursing students as second victims of patient safety incidents in a clinical setting: A mixed-methods study. J Nurs Adm Manag. 2020;28(6):1317–25
- 49 Miseda MH, Were SO, Muriuki CA, Mutuku MP, Mutwiwa SN. The implication of the shortage of health workforce specialist on universal health coverage in Kenya. Hum Resour Health. 2017 Dec 1;15(1):80. doi: 10.1186/s12960-017-0253-9. PMID: 29191247; PMCID: PMC5710014
- 50 V Bhatt, S Giri and S Koiral (2008). Health workforce shortage: a global crisis. The Internet Journal of World Health and Societal Politics Volume 7 Number 1. <http://ispub.com/IJWH/7/1/6202>
- 51 Tangcharoensathien V, Patcharanarumol W, Ir P et al. Health-financing reforms in southeast Asia: challenges in achieving universal coverage. Lancet. 2011; 377: 863-873
- 52 Bates I, John C, Bruno A, Fu P, Aliabadi S/ An analysis of the global pharmacy workforce capacity. Hum Resour Health. 2016; 14: 61
- 53 Drennan VM, Ross F/Global nurse shortages—the facts, the impact and action for change. Br Med Bull. 2019; 130: 25-37
- 54 WHO/State of the world’s nursing 2020: investing in education, jobs and leadership. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240003279> Date: April 6, 2020 Date accessed: March 31, 2022
- 55 Anand S, Bärnighausen T/ Health workers and vaccination coverage in developing countries: an econometric analysis. Lancet. 2007; 369: 1277-1285.
- 56 Speybroeck N, Kinu F, Dal Poz MR, Evans DB/ Reassessing the relationship between human resources for health, intervention coverage and health outcomes. Background paper prepared for the world health report 2006—working together for health. March, 2006 World Health Organization, Geneva 2006]
- 57 WHO / High-Level Commission on Health Employment and Economic Growth. Final report of the expert group. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250040> Date: 2016 Date accessed: April 28, 2022
- 58 Li L, Xu Q, Yan J. COVID-19: the need for continuous medical education and training. Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):e23. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30125-9. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32192586; PMCID: PMC7104229
- 59 Anand S, Fan V, World Health Organization. The health workforce in India. World Health Organization; 2016.
- 60 Basu S, Berkowitz SA, Phillips RL, Bitton A, Landon BE, Phillips RS. Association of Primary Care Physician Supply With Population Mortality in the United States, 2005-2015. JAMA Intern Med. 2019 Apr 1;179(4):506-514. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.7624. PMID: 30776056; PMCID: PMC6450307.
- 61 Karan A, Negandhi H, Nair R, Sharma A, Tiwari R, Zodpey S. Size, composition and distribution of human resource for health in India: new estimates using National Sample Survey and Registry data. BMJ Open. 2019 May 27;9(4):e025979. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025979. PMID: 31133622; PMCID: PMC6549895.
- 62 Petterson S, Phillips RL, Bazemore A, Koinis GT. Unequal distribution of the US primary care workforce. American family physician. 2013 Jun 1;87(11).
- 63 Zhou K, Zhang X, Ding Y, Wang D, Lu Z, Yu M. Inequality trends of health workforce in different stages of medical system reform (1985-2011) in China. Hum Resour Health. 2015 Dec 8;13:94. doi: 10.1186/s12960-015-0089-0. PMID: 26645960; PMCID: PMC4673776
- 64 World Health Organization. WHO Global Health Workforce Statistics. 2014 Update. Geneva: World Health Organization. Saatavissa. 2014;30:2016
- 65 World Health Organization. National Health Workforce Accounts Data Portal. (2022)
- 66 Tomblin Murphy G, Birch S, MacKenzie A, Bradish S, Elliott Rose A. A synthesis of recent analyses of human resources for health requirements and labour market dynamics in high-income OECD countries. Hum Resour Health. 2016 Sep 29;14(1):59. doi: 10.1186/s12960-016-0155-2. PMID: 27687611; PMCID: PMC5043532
- 67 GBD 2019 Universal Health Coverage Collaborators. Measuring universal health coverage based on an index of effective coverage of health services in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020 Oct 17;396(10258):1250-1284. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30750-9. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32861314; PMCID: PMC7562819
- 68 Statisticheskij byulleten` Ministerstva finansov RK № 12, 2012–2020 gg. URL: <http://www.minfin.gov.kz/irj/servlet/prt/portal> (Accessed 28.07.2021)
- 69 A.A. Legostaeva, B.K. Dzhasykbayeva/ Kadrovaja politika v sisteme zdravoohraneniya Kazahstana/ Vestnik Rossijskogo universiteta kooperaci. 2021. № 3(45)/ DOI: <https://doi.org/10.52623/2227-4383-3-45-6>
- 70 Kharin A, Koichubekov B, Omarkulov B, Sorokina M, Korshukov I, Omarbekova N. First steps in forecasting the health workforce in Kazakhstan: A baseline scenario. J CLIN MED KAZ. 2021;18(3):40-5. <https://doi.org/10.23950/jcmk/10980>
- 71 Smith SD. The global workforce shortages and the migration of medical professions: the Australian policy response. Aust New Zealand Health Policy. 2008 May 29;5:7. doi: 10.1186/1743-8462-5-7. PMID: 18507867; PMCID: PMC2413249
- 72 Belita A, Mbindyo P, English M. Absenteeism amongst health workers—developing a typology to support empiric work in low-income countries and characterizing reported associations. Hum Resour Health. 2013 Jul 17;11:34. doi: 10.1186/1478-4491-11-34. PMID: 23866770; PMCID: PMC3721994.
- 73 Al-Khalisi N. The Iraqi medical brain drain: a cross-sectional study. Int J Health Serv. 2013;43(2):363-78. doi: 10.2190/HS.43.2.j. PMID: 23821910.]
- 74 Nowrouzi-Kia B, Chai E, Usuba K, Nowrouzi-Kia B, Casole J. Prevalence of Type II and Type III Workplace Violence against Physicians: A Systematic Review and Meta-analysis. Int J Occup Environ Med. 2019 Jul;10(3):99-110. doi: 10.15171/ijoom.2019.1573. PMID: 31325293; PMCID: PMC6708400.
- 75 Ferri P, Silvestri M, Artoni C, Di Lorenzo R. Workplace violence in different settings and among various health professionals in an Italian general hospital: a cross-sectional study. Psychol Res Behav Manag. 2016 Sep 23;9:263-275. doi: 10.2147/PRBM.S114870. PMID: 27729818; PMCID: PMC5042196.
- 76 Liu JX, Goryakin Y, Maeda A, Bruckner T, Scheffler R. Global Health Workforce Labor Market Projections for 2030. Hum Resour Health. 2017 Feb 3;15(1):11. doi: 10.1186/s12960-017-0187-2. Erratum in: Hum Resour Health. 2017 Feb 20;15(1):18. PMID: 28159017; PMCID: PMC5291995
- 77 Sousa A, Scheffler RM, Nyoni J, Boerma T. A comprehensive health labour market framework for universal health coverage. Bull World Health Organ. 2013 Nov 1;91(11):892-4. doi: 10.2471/BLT.13.118927. Erratum in: Bull World Health Organ. 2014 Mar 1;92(3):228. PMID: 24347720; PMCID: PMC3853957
- 78 Langer A, Meleis A, Knaul FM, Atun R, Aran M, Arreola-Ornelas H, Bhutta ZA, Binagwaho A, Bonita R, Caglia JM, Claesson M, Davies J, Donnay FA, Gausman JM, Glickman C, Kearns AD, Kendall T, Lozano R, Seboni N, Sen G, Sindhu S, Temin M, Frenk J. Women and Health: the key for sustainable

development. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1165-210. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60497-4. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26051370

79 Langer A, Meleis A, Knaut FM, Atun R, Aran M, Arreola-Ornelas H, Bhutta ZA, Binagwaho A, Bonita R, Caglia JM, Claeson M, Davies J, Donnay FA, Gausman JM, Glickman C, Kearns AD, Kendall T, Lozano R, Seboni N, Sen G, Sindhu S, Temin M, Frenk J. Women and Health: the key for sustainable development. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1165-210. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60497-4. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26051370

80 Wenham C, Katz R, Birungi C, Boden L, Eccleston-Turner M, Gostin L, Guinto R, Hellowell M, Onarheim KH, Hutton J, Kapilashrami A, Mendenhall E, Phelan A, Tichenor M, Sridhar D. Global health security and universal health coverage: from a marriage of convenience to a strategic, effective partnership. *BMJ Glob Health*. 2019 Jan 13;4(1):e001145. doi: 10.1136/bmjgh-2018-001145. PMID: 30713747; PMCID: PMC6340060

81 McPake B, Dayal P, Herbst CH. Never again? Challenges in transforming the health workforce landscape in post-Ebola West Africa. *Hum Resour Health*. 2019 Mar 7;17(1):19. doi: 10.1186/s12960-019-0351-y. PMID: 30845978; PMCID: PMC6407225

82 Bhaumik S, Moola S, Tyagi J, Nambiar D, Kakoti M. Community health workers for pandemic response: a rapid evidence synthesis. *BMJ Global Health*. 2020 Jun 1;5(6):e002769

83 Global Burden of Disease Health Financing Collaborator Network. Past, present, and future of global health financing: a review of development assistance, government, out-of-pocket, and other private spending on health for 195 countries, 1995-2050. *Lancet*. 2019 Jun 1;393(10187):2233-2260. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30841-4. Epub 2019 Apr 25. Erratum in: *Lancet*. 2021 Sep 11;398(10304):956. PMID: 31030984; PMCID: PMC6548764

#### Сведения об авторах

**Абдикаримов С.Ж.**, к.м.н., доцент кафедры клинических специальностей КазНУ им Аль-Фараби; serikkali@list.ru тел 87473335498 <https://orcid.org/0000-0003-3097-8002>

**Абдикарим С.С.**, магистр, врач стоматолог клиники «Мой любимый доктор» г Астаны; indox.ru\_san@mail.ru тел 87073271030 ; 87773923296

**Жумабаева К.Ж.**, доцент кафедры клинических специальностей КазНУ им Аль-Фараби; kuralay\_huan@mali.ru тел 87076680035

#### Авторлар туралы мәліметтер

**Әбдікерімов Серікқали Жолдасбайұлы** Өль-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университетінің клиникалық мамандар кафедрасының доценті м.ғ.к, serikkali@list.ru тел 87473335498 <https://orcid.org/0000-0003-3097-8002>

**Әбдікерім Санжар Серікқалиұлы** магистр, Астана қаласы «Мой любимый доктор» дәрігер стоматолог; indox.ru\_san@mail.ru тел 87073271030 ; 87773923296

**Жумабаева Құралай Жұмабайқызы** Өль-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университетінің клиникалық мамандар кафедрасының доценті м.ғ.к, kuralay\_huan@mali.ru тел 87076680035

#### Information about authors

**Abdikarimov S.Zh.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Specialties of Al-Farabi Kazakh National University; serikkali@list.ru tel 87473335498 <https://orcid.org/0000-0003-3097-8002>

**Abdikarim S.S.**, Master's degree, dentist of the clinic "My favorite doctor" of Astana; indox.ru\_san@mail.ru tel. 87073271030 ; 87773923296

**Zhumabayeva K.Zh.**, Associate Professor of the Department of Clinical Specialties of Al-Farabi Kazakh National University; kuralay\_huan@mali.ru phone 87076680035

**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.



Получена: 20/06/2023/ Принята: 14/11/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 615:61:37

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.28.48.035

Ш.С. КАЛИЕВА, А.Х. АБУШАХМАНОВА, Н.К. ДЮСЕМБАЕВА, Ж.В. МЯСНИКОВА, Е.А. ЮХНЕВИЧ, Н.А. СИМОХИНА, Т.В. КИМ

НАО «Медицинский университет Караганды»,

Кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, Караганда, Республика Казахстан

## РОЛЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ В ПРОФИЛЬНОМ ОБУЧЕНИИ СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

**Резюме.** В статье обсуждается роль доказательной медицины в формировании профессиональных навыков у студентов фармацевтического факультета в процессе обучения по дисциплине «Фармакотерапия с основами доказательной медицины» и их соответствии специальности «Фармацевт». На кафедре клинической фармакологии и доказательной медицины НАО МУК разработаны и внедрены в учебный процесс методические рекомендации по выполнению СРС в виде составления формуляра лекарственных средств для фармакотерапии наиболее распространенных заболеваний в соответствии с клиническим диагнозом. С целью формирования профессиональных навыков провизора также используется метод научных проектов в качестве СРСП.

**Ключевые слова:** доказательная медицина, студенты фармацевтического факультета.

Sh.S. Kalieva, A.H. Abushakhmanova, N.K. Dysembaeva, J.V. Myasnikova, E.A. Yukhnevich, N.A. Simokhina, T.V. Kim  
Medical University of Karaganda, Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, Karaganda, Republic of Kazakhstan

### THE ROLE OF EVIDENCE-BASED MEDICINE IN PROFILE LEARNING OF STUDENTS OF THE PHARMACEUTICAL FACULTY

**Resume:** The role of evidence-based medicine in the formation of professional skills among students of the pharmaceutical faculty, in the learning process of the discipline "Pharmacotherapy with the basics of evidence-based medicine" and their compliance with the specialty "Pharmacist" is discussed in this article. Methodological recommendations for the implementation of SIW have been developed and introduced into the educational process in the form of compiling a drug formulary for the pharmacotherapy of the most common diseases in accordance with the clinical diagnosis. The method of scientific projects is used as an SIWT in order to form the professional skills of a pharmacist at the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine of the NAO MUK.

**Keywords:** Evidence based medicine, students of pharmaceutical faculty.

**Введение.** Прогрессивное развитие медицины и фармакологии, непрерывно расширяющееся многообразие лекарственных средств (синтетического, растительного и минерального происхождения) приводят к возрастанию требований к лекарственным препаратам с точки зрения их эффективного и безопасно-

Ш.С. Қалиева, А.Х. Абушахманова, Н.Қ. Дысембаева, Ж.В. Мясникова, Е.А. Юхневич, Н.А. Симохина, Т.В. Ким  
«Қарағанды қаласының медициналық университеті»  
НАО, Клиникалық фармакология және дәлелді медицина кафедрасы, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы

### ФАРМАЦЕВТИКА ФАКУЛЬТЕТІ СТУДЕНТТЕРІН КӘСІБИ ОҚЫТУДА ДӘЛЕЛДІ МЕДИЦИНАНЫҢ РӨЛІ

**Түйін:** Бұл мақалада «Дәлелді медицина негіздерімен фармакотерапия» пәні бойынша оқу процесінде фармацевтика факультеті студенттерінің кәсіби дағдыларын қалыптастыруда және олардың «Фармацевт» мамандығына сәйкестігінің дәлелді медицинаның рөлі талқыланды. Клиникалық диагнозына сәйкес жиі кездесетін аурулардың фармакотерапиясы үшін дәрілік формулярды құрастыру түріндегі СӨЖ енгізу бойынша әдістемелік ұсыныстар әзірленіп, оқу процесіне енгізілді. Ғылыми жоба әдісі КеАҚ ҚМУ клиникалық фармакология және дәлелді медицина кафедрасында фармацевттің кәсіби дағдыларын қалыптастыру мақсатында ОСӨЖ ретінде қолданылады.

**Түйінді сөздер:** дәлелді медицина, фармацевтика факультетінің студенттері.

тального и минерального происхождения) приводят к возрастанию требований к лекарственным препаратам с точки зрения их эффективного и безопасно-

го применения, а также к созданию единой методологии по исследованию фармакокинетики, фармакодинамики, взаимодействия и побочного действия лекарств у больных. Это обосновывает введение в программу подготовки фармацевтов дисциплины «Фармакотерапия с основами доказательной медицины», которая представляет собой интегрированный опыт многих отраслей медико-биологических знаний и, прежде всего, опыта по индивидуализированному применению лекарственных средств с точки зрения доказательной медицины [1 - 8].

Дисциплина «Фармакотерапия с основами доказательной медицины» введена в учебные программы в системе фармацевтического образования с целью обеспечения эффективного сотрудничества фармацевтов и врачей в области рациональной фармакотерапии. Также в процессе изучения курса фармакотерапии студенты закрепляют и пополняют знания по патологии, получают необходимые знания в области клинических дисциплин, знакомятся с основными симптомами и синдромами заболеваний, а также с характером течения и классификацией болезней.

Таким образом, преподавание фармакотерапии с основами доказательной медицины в системе фармацевтического образования, предназначено сближать фармацию и клинику, способствовать тесному сотрудничеству провизоров и врачей в совместном решении основных вопросов эффективной, безопасной и экономически целесообразной фармакотерапии, основанной на принципах доказательной медицины.

Программа профильного обучения студентов фармацевтического факультета НАО МУК построена по нозологическому принципу с учетом применения лекарственных средств с позиции доказательной медицины при конкретных, наиболее распространенных заболеваниях.

К базовым профессиональным навыкам фармацевтов относится принятие решений с позиций доказательной медицины: формулирование медицинской проблемы пациента в клинический вопрос, поиск необходимой информации в современных электронных базах данных, анализ применимости полученной информации в собственной практике, рациональный выбор лекарственных средств с учетом их эффективности и безо-

пасности, а также уровня доказательств.

**Целью настоящей работы** является изучение роли доказательной медицины в формировании профессиональных навыков у студентов фармацевтического факультета в процессе обучения по дисциплине «Фармакотерапия с основами доказательной медицины» и их соответствии специальности «Фармацевт».

**Материал и методы.** В группах студентов факультета «Фармация» внедрены в учебный процесс методические рекомендации по выполнению самостоятельной работы студентов (СРС) в виде составления формуляра лекарственных средств для фармакотерапии наиболее распространенных заболеваний в соответствии с клиническим диагнозом.

Метод научных проектов также используется на кафедре клинической фармакологии и доказательной медицины в качестве самостоятельной работы студентов с преподавателем (СРСП) с целью формирования профессиональных навыков провизора. Для правильного понимания студентами требований к выполнению самостоятельной работы, на кафедре разработана инструкция с подробным их объяснением, аудиозапись которой размещена на платформе электронного обучения MOODLE.

**Результаты и обсуждение.** На кафедре клинической фармакологии и доказательной медицины НАО «Медицинский университет Караганды» для формирования профессиональных навыков у студентов фармацевтического факультета, а именно рационального выбора эффективных лекарственных средств, режимов их дозирования и способов введения с учетом побочных эффектов и опасных взаимодействий, разработаны и внедрены в учебный процесс методические рекомендации по выполнению самостоятельной работы в виде составления формуляра лекарственных средств для фармакотерапии наиболее распространенных заболеваний в соответствии с клиническим диагнозом.

Для составления лекарственного формуляра студенты должны ознакомиться с соответствующими клиническими протоколами диагностики и лечения. Министерства здравоохранения Республики Казахстан, подобрать и изучить необходимые источники литературы по теме, составить библиографию, обработать и

### 2.1 Студенческий лекарственный формуляр

ЛС, используемые для лечения заболеваний ... (например, СД 2 типа)										
Наименование ЛС (МНН)	Торговое наименование, зарегистрированное в РК, производитель	Фармакотерапевтическая группа	Лекарственная форма	Показания	Противопоказания	Побочные действия	Режим дозирования, в т.ч. у детей	Опасные взаимодействия	Преимущества ЛС	Данные по эффективности с указанием степени доказательности уровня рекомендаций
1.										
2.										
...										
ЛС, используемые для лечения заболеваний ... (например, ЖКТ)										
1.										
2.										
...										

систематизировать информацию, внести полученные данные (1 - 2 основных препарата из каждой группы лекарственных средств для лечения указанной нозологии) в таблицу в соответствии с формой лекарственного формуляра. В процессе выполнения самостоятельной работы студенты работают с электронными базами данных, расширяют свой теоретический базис, развивают логическое мышление, учатся анализировать и синтезировать найденную доказательную информацию, рационально выбирать лекарственные препараты с наиболее высоким уровнем доказательств для адекватной фармакотерапии наиболее распространенных заболеваний в соответствии с принципами доказательной медицины. Оценка составленного лекарственного формуляра проводится согласно требованиям оценочного листа, предусматривающего различные критерии выполнения работы и уровни выполнения их в баллах, а именно рациональность выбора лекарственного препарата с указанием показаний и противопоказаний к его назначению, уровня безопасности применения для отдельных категорий больных, клинически значимых и опасных лекарственных взаимодействий, режима дозирования и правил приема, преимуществ назначенного лекарства по сравнению с другими медикаментами из данной фармакотерапевтической группы.

Для формирования профессиональных навыков фармацевта по поиску новейших научно обоснованных данных в области доказательной фармако-терапии на кафедре клинической фармакологии и доказатель-

ной медицины «Медицинского университета Караганды» используется метод научных проектов в качестве самостоятельной работы студентов с преподавателем. Метод научных проектов моделирует исследовательскую работу в условиях, максимально приближенных к тем, с которыми

сегодняшний студент встретится после окончания обучения. Основной целью метода проектов является формирование опыта самостоятельного научного исследования. В ходе учебно - исследовательской работы студенты осваивают методологию организации научного исследования, правила планирования темы научного исследования и его проведения, особенности поиска литературных источников по теме исследования в электронных базах медицинской информации, методы сбора экспериментального и клинического материала, принципы проведения статистической обработки и анализа полученных данных.

Тему научного проекта студент выбирает самостоятельно, но выбранная тема обязательно должна соответствовать темам практических занятий дисциплины. Каждый студент должен индивидуально разместить свой проект на электронной платформе Moodle. Защита научного проекта в рамках самостоятельной работы проводится в конце цикла в виде презентации, выполненной в формате Power Point. Оценка составленного научного проекта проводится согласно требованиям оценочного листа, предусматривающего различные критерии выполнения работы и уровни

Таблица 1 - Оценочный лист «Лекарственный формуляр»

№	Критерий выполнения	Баллы		
		не выполнил	выполнил не в полном объеме	выполнил в полном объеме
	Указана фармакотерапевтическая группа	0	2	4
	Описана фармакокинетика	0	5	10
	Описаны все лекарственные формы	0	2	4
	Описан механизм действия	0	5	10
	Представлены все показания	0	5	10
	Описаны все побочные действия	0	5	10
	Отражены клинически значимые, в том числе опасные лекарственные взаимодействия	0	8	16
	Указаны режимы дозирования: разовая доза, суточная, максимальная; правила приема	0	8	16
	Представлены все противопоказания	0	5	10
	Указана эффективность лекарственных средств со степенью доказательности и уровнем рекомендаций	0	5	10
	Представлены торговые названия с указанием условия отпуска из аптечного учреждения.	0		
	Итого (максимальный балл)	100		

Таблица 2 - Оценочный лист для оценки научного проекта

Оценочный лист для оценки научного проекта					
П/п№	Параметры оценивания	неудовлетв.	удовлетвор.	хорошо	отлично
1.	Соответствие проекта выбранной тематике				
2.	Актуальность выбранной темы.				
3.	Глубина раскрытия темы, привлечение знаний из других областей медицины				
4.	Практическая ценность проекта				
5.	Разработка плана и определение дизайна проекта				
6.	Композиционная стройность Логика изложения				
7.	Соответствие плану				
8.	Правильность и грамотность оформления				
9.	Аккуратность и дизайн оформления				
10.	Самостоятельность при выполнении работы				
11.	Использование собственных (авторских) материалов				
12.	Обоснованность выводов Доказательность принимаемых решений, умение аргументировать свои заключения и выводы				
13.	Содержательность приложений (если имеются)				
14.	Источники и полнота их использования				
15.	Эстетика оформления проекта, в том числе списка литературы в соответствии с требования ГОСТов				
16.	Умение отвечать на вопросы оппонентов				
17.	Умение защищать свою точку зрения				
18.	Итоговая оценка				

выполнения их в баллах.

Конечным результатом обучения студентов фармацевтического факультета является приобретение ими следующих компетентностей:

- 1) Умение идентифицировать клинические проявления заболеваний, знание особенностей фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, назначенных пациенту, с учетом их взаимодействия.
- 2) Рационально выбирать группы лекарственных средств, применяемых для лечения определенного заболевания, исходя из механизма действия препарата и состояния функций организма, с расчетом оптимального режима дозирования, длительности введения, подбором лекарственной формы и рациональной замены при отсутствии препаратов.
- 3) Выбирать методы контроля над безопасностью проводимого лечения и прогнозировать риск развития побочных действий лекарственных средств, оказывать неотложную помощь при их возникновении.
- 4) Разрабатывать лекарственный формуляр лечебного учреждения, формулярный список аналоговой замены.

5) Оказывать информационно-консультативную помощь врачам.

6) Применять принципы фармакотерапии во время обучения по дисциплинам: управление и экономика фармации, технология лекарств, фармацевтическая химия, фармакогнозия.

7) Принятие решений с позиций доказательной медицины: формулирование медицинской проблемы пациента в клинический вопрос, поиск доказательной информации в соответствующих базах данных.

8) Анализ применимости полученных данных в своей практике.

**Выводы.** Таким образом, формирование профессиональных качеств будущего фармацевта происходит в процессе решения комплекса лечебных и научно - исследовательских проблем, что позволяет подготовить квалифицированного специалиста, способного самостоятельно осваивать инновационные и наукоемкие технологии с использованием методов доказательной медицины.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Концепция развития медицинского и фармацевтического образования Республики Казахстан на 2011-2015 годы. <https://kaznmu.edu.kz/rus/wpcontent/uploads/2010/05/%D0%9A%D0%9E%D0%9D%D0>
- 2 Арыстанова Т.А. Актуальные проблемы развития и реформирования фармацевтического образования в Казахстане // Вестник КазНМУ. – 2010. <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-problemy-razvitiya-i-reformirovaniya-farmatsevticheskogo-obrazovaniya-v-kazahstane/viewer>
- 3 Арыстанов Ж.М., Мамытбаева К.Ж., Токсеитова А.Т. Совершенствование системы подготовки фармацевтических специалистов // Вестник КазНМУ. – 2014. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovershenstvovanie-sistemy-podgotovki-farmatsevticheskikh-spetsialistov>
- 4 Дейкало В.П., Коневалова Н.Ю., Кугач В.В. Двухступенчатое фармацевтическое образование: тенденции развития. // Вестник фармации. – 2012.- №1. – С. 55 – 57.
- 5 Лосева И.В., Ахметова С.Б., Абдулина Г.А. Пути повышения эффективности обучения фармацевтов в современных условиях // Медицина и экология. – 2016. - № 1. – С.109 – 111.
- 6 Хамзина Н.К., Кусаинова А.С., Дербисалина Г.А. и соавторы. Реализация концепции реформирования медицинского и фармацевтического образования Республики Казахстан в период с 2006 по 2010 годы. // <https://cyberleninka.ru/article/n/realizatsiya-kontseptsii-reformirovaniya-meditsinskogo-farmatsevticheskogo-obrazovaniya>
- 7 Iordani B., Edwards AS', Segal S.S., Giliun L.H. Effectiveness of a formal post-baccalaureate pre-medicine program for underrepresented minority students. // Acad. Med., 2001 Aug. Vol.76(8). - P.844-848.
- 8 Horsburgh M., Lamdin R., Williamson E. Multiprofessional learning: the attitudes of medical and pharmacy students to shared learning. // Med. Educ., 2010 Sep. Vol.35(9). - P.876-883.

## REFERENCES

- 1 Kontsepsiya razvitiya meditsinskogo i farmatsevticheskogo obrazovaniya Respubliki Kazakhstan na 2011-2015 gody. <https://kaznmu.edu.kz/rus/wpcontent/uploads/2010/05/%D0%9A%D0%9E%D0%9D%D0>
- 2 Arystanova T.A. Aktualnye problemy razvitiya i reformirovaniya farmatsevticheskogo obrazovaniya v Kazakhstane // Vestnik KazNNU. – 2010. <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-problemy-razvitiya-i-reformirovaniya-farmatsevticheskogo-obrazovaniya-v-kazahstane/viewer>
- 3 Arystanov ZH.M., Mamytbaeva K.ZH., Tokseitova A.T. Sovershenstvovanie sistemy podgotovki farmatsevticheskikh spetsialistov // Vestnik KazNNU. – 2014. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovershenstvovanie-sistemy-podgotovki-farmatsevticheskikh-spetsialistov>
- 4 V.P. Deikalo, N.YU. Konevalova, V.V. Kugach Dvukhstupenchatoe farmatsevticheskoe obrazovanie: tendentsii razvitiya. // Vestnik farmatsii. – 2012.- №1. – S. 55 – 57.
- 5 I. V. Loseva, S. B. Akhmetova, G. A. Abdulina Puti povysheniya ehffektivnosti obucheniya farmatsevtov v sovremennykh usloviyakh // Meditsina i ehkologiya. – 2016. - № 1. – S.109 – 111.
- 6 Khamzina N.K., Kusainova A.S., Derbisalina G.A. i soavtory. Realizatsiya kontseptsii reformirovaniya meditsinskogo i farmatsevticheskogo obrazovaniya Respubliki Kazakhstan v period s 2006 po 2010 gody. // <https://cyberleninka.ru/article/n/realizatsiya-kontseptsii-reformirovaniya-meditsinskogo-farmatsevticheskogo-obrazovaniya>
7. Giordani B., Edwards AS', Segal S.S., Giliun L.H. Effectiveness of a formal post-baccalaureate pre-medicine program for underrepresented minority students. // Acad. Med., 2001 Aug. Vol.76(8). - P.844-848.
8. Horsburgh M., Lamdin R., Williamson E. Multiprofessional learning: the attitudes of medical and pharmacy students to shared learning. // Med. Educ., 2010 Sep. Vol.35(9). - P.876-883.

## Сведения об авторах

- Калиева Ш.С.** – к.м.н., ассоциированный профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины НАО МУК, Гоголь к.40. Контактный тел.+7-701-524-2052. E-mail: S.Kalieveva@qmu.kz; ORCID ID:0000-0003-1252- 8657
- Абушахманова А.Х.** – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины НАО МУК, ул.Гоголя 40. Корреспондирующий автор контактный телефон +7-701-472-07-83, E-mail: Abushahmanova@qmu.kz; ORCID ID: 0000-0002-3648-4495
- Дюсембаева Н.К.** – д.м.н., ассоциированный профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины НАО МУК. E-mail:N.Dusembaeva@qmu.kz; ORCID ID:0000-0002-0555-1333
- Мясникова Ж.В.** – PhD докторант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины НАО МУК, ул.Гоголя 40, E-mail: Myasnikova@qmu.kz; ORCID ID: 0000-0001-7826-1647
- Юхневич Е.А.** – PhD, ассоциированный профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины НАО МУК. E-mail:Yukhnevich@qmu.kz; ORCID ID:0000-0001-5992-0336
- Симохина Н.А.** – ассистент профессора кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины НАО МУК, ул.Гоголя 40, E-mail: Simokhina@qmu.kz; ORCID ID:0000-0003-3818-8478
- Ким Т.В.** – к.м.н., ассоциированный профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины НАО МУК, ул.Гоголя 40, E-mail: T.Kim@qmu.kz +7-700-9227742, ORCID ID:0000-0003-3950-8242

## Авторлар туралы мәліметтер

- Қалиева Ш.С.** – м.ғ.к., доцент, клиникалық фармакология және дәлелді медицина кафедрасының меңгерушісі, МУК НАО, Гоголь к.40. Байланыс телефонны: +7-701-524-2052. E-mail: S.Kalieveva@qmu.kz; ORCID идентификаторы: 0000-0003-1252-8657
- Абушахманова А.Х.** – медицина ғылымдарының докторы, МУК НАО клиникалық фармакология және дәлелді медицина кафедрасының профессоры, Гоголь көшесі, 40. Корреспондент автордың байланыс телефонны +7-701-472-07-83, E-mail: Abushahmanova@qmu.kz; ORCID идентификаторы: 0000-0002-3648-4495
- Дюсембаева Н.К.** – медицина ғылымдарының докторы, МУК НАО клиникалық фармакология және дәлелді медицина кафедрасының доценті. E-mail: N.Dusembaeva@qmu.kz; ORCID идентификаторы: 0000-0002-0555-1333
- Мясникова Ж.В.** – МҰҚҰ Клиникалық фармакология және дәлелді медицина кафедрасының PhD докторанты, Гоголь көшесі, 40, E-mail: Myasnikova@qmu.kz; ORCID идентификаторы: 0000-0001-7826-1647
- Юхневич Е.А.** – PhD докторы, НАО МУК клиникалық фармакология және дәлелді медицина кафедрасының доценті. E-mail: Yukhnevich@qmu.kz; ORCID идентификаторы: 0000-0001-5992-0336
- Симохина Н.А.** – НАО МУК Клиникалық фармакология және дәлелді медицина кафедрасының ассистенті, Гоголь к., 40, E-mail: Simokhina@qmu.kz; ORCID идентификаторы: 0000-0003-3818-8478
- Ким Т.В.** – м.ғ.к., МУК НАО клиникалық фармакология және дәлелді медицина кафедрасының доценті, Гоголь көшесі, 40, E-mail: T.Kim@qmu.kz +7-700-9227742, ORCID идентификаторы: 0000-0003-3950-8242

*Information about authors*

**Kalieva Sh.S.1** – candidate of medical sciences, associate professor, head of the department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, NAO MUK, Gogol k.40. Contact phone: +7-701-524-2052. E-mail: S.Kalieva@qmu.kz; ORCID ID:0000-0003-1252-8657

**Abushakhmanova A.Kh.2** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine of NAO MUK, Gogol St. 40.

Corresponding author contact phone +7-701-472-07-83, E-mail: Abushahmanova@qmu.kz; ORCID ID: 0000-0002-3648-4495

**Dyusembayeva N.K.3** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine of NAO MUK. E-mail: N.Dusembayeva@qmu.kz; ORCID ID:0000-0002-0555-1333

**Myasnikova Zh.V.4** – PhD doctoral student of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine of NAO MUK, Gogol St. 40, E-mail: Myasnikova@qmu.kz; ORCID ID: 0000-0001-7826-1647

**Yukhnevich E.A.5** – PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine of NAO MUK. E-mail: Yukhnevich@qmu.kz; ORCID ID:0000-0001-5992-0336

**Simokhina N.A.6** – Assistant Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine of NAO MUK, Gogol St. 40, E-mail: Simokhina@qmu.kz; ORCID ID:0000-0003-3818-8478

**Kim T.V.7** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine of NAO MUK, Gogol St. 40, E-mail: T.Kim@qmu.kz +7-700-9227742, ORCID ID:0000-0003-3950-8242

**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.

Получена: 30/04/2023/ Принята: 06/10/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023  
УДК 615.036.2

[DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.61.33.036](https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2023.61.33.036)

С.А. АЛМАС<sup>1</sup>, Э.А. СЕРИКБАЕВА<sup>1</sup>, У.М. ДАТХАЕВ<sup>1</sup>, Ш.А. ЕГІЗБАЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан

## ABC/VEN-АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ С COVID-19 В СТАЦИОНАРЕ

**Резюме.** Были изучены структуры госпитализации и результаты ABC/VEN-анализом лекарственного обеспечения детей до 18 лет с основным диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19» детской городской инфекционной больницы города Алматы за период с марта месяца 2020 года по октябрь 2021 года. Структура госпитализации в изучаемом периоде характеризуется преобладанием обструктивных заболеваний. Результаты проведенного анализа показали эффективность применения метода ABC/VEN-анализа для контроля за эффективностью и рациональностью расходования средств стационара. Данная методика дает возможность оптимизировать ассортимент лекарственных средств, обеспечить первоочередное финансирование закупок жизненно важных лекарственных средств, повысить эффективность использования финансовых ресурсов стационара.

**Ключевые слова:** лекарственное обеспечение, педиатрия, COVID-19, оптимизация, ABC/VEN анализ.

С.А. АЛМАС<sup>1</sup>, Э.А. СЕРИКБАЕВА<sup>1</sup>, У.М. ДАТХАЕВ<sup>1</sup>, Ш.А. ЕГІЗБАЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«С. Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан

### COVID -19 БАР БАЛАЛАРДЫ АУРУХАНАДА ДӘРІ-ДӘРМЕКПЕН ҚАМТАМАСЫЗ ЕТУДІҢ ABC/VEN-ТАЛДАУЫ

**Түйін.** 2020 жылдың наурыз айынан 2021 жылдың қазан айына дейінгі кезеңде Алматы қаласы балалар қалалық жұқпалы аурулар ауруханасының "COVID-19 коронавирустық инфекциясы" негізгі диагнозы бар 18 жасқа дейінгі балаларды дәрі-дәрмекпен қамтамасыз етудің ABC/VEN-талдауының ауруханаға жатқызу құрылымдары мен нәтижелері зерттелді. Зерттелетін кезеңдегі ауруханаға жатқызу құрылымы обструктивті аурулардың басым болуымен сипатталады. Жүргізілген талдау нәтижелері стационар қаражатын жұмсаудың тиімділігі мен ұтымдылығын бақылау үшін ABC/VEN-талдау әдісін қолданудың тиімділігін көрсетті. Бұл әдістеме дәрілік заттардың ассортиментін оңтайландыруға, өмірлік маңызды дәрілік заттарды сатып алуды бірінші кезекте қаржыландыруды қамтамасыз етуге, стационардың қаржы ресурстарын пайдалану тиімділігін арттыруға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** дәрі-дәрмекпен қамтамасыз ету, педиатрия, COVID-19, оңтайландыру, ABC/VEN талдау.

**Введение.** Внедрение принципов рационального использования лекарственных препаратов является одной из целей глобальной политики Всемирной орга-

S.A. ALMAS<sup>1</sup>, E.A. SERIKBAEVA<sup>1</sup>, U.M. DATHAEV<sup>1</sup>, SH.A. YEGIZBAYEVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>"Asfendiyarov KazNMU", Almaty, Kazakhstan

### ABC/VEN-ANALYSIS OF DRUG PROVISION FOR CHILDREN WITH COVID-19 IN THE HOSPITAL

**Resume.** The structures of hospitalization and the results of ABC/VEN analysis of drug provision for children under 18 years of age with the main diagnosis of "COVID-19 coronavirus infection" of the Children's City Infectious Diseases Hospital of Almaty for the period from March 2020 to October 2021 were studied. The structure of hospitalization in the studied period is characterized by the predominance of obstructive diseases. The results of the analysis showed the effectiveness of the ABC/VEN-analysis method for monitoring the efficiency and rationality of spending hospital funds. This technique makes it possible to optimize the range of medicines, provide priority financing for the procurement of vital medicines, and increase the efficiency of using the financial resources of the hospital.

**Keywords:** drug provision, pediatrics, COVID-19, optimization, ABC/VEN analysis.

низации здравоохранения (ВОЗ). Под рациональным использованием принято понимать то, что пациенты получают лекарственные препараты согласно кли-

ническим показателям, в дозах, отвечающих их индивидуальным потребностям, на протяжении необходимого времени [4] В качестве наиболее простого и информативного метода, позволяющего оценить рациональность использования лекарственных препаратов, ВОЗ рекомендует ABC/VEN-анализ, позволяющий при сравнительно небольших усилиях изучить качество фармакотерапии и лекарственного обеспечения той или иной медицинской организации [5]. Метод является ретроспективным, не требует организации специального исследования и достаточно широко распространен во всем мире.

Актуальным вопросом регулирования деятельности медицинских организаций является рациональное использование лекарственных средств и безопасная фармакотерапия. Необоснованное назначение лекарственных препаратов, в том числе и антибактериальных препаратов, как в амбулаторной практике, так и в стационаре, по самым скромным подсчетам может достигать 50%. [6] Особенно важная проблема фармакотерапии – лекарственные препараты, применяемые для лечения детей с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, которая приобрела глобальные масштабы в последние годы. В связи с распространением коронавирусной инфекции у детей выросла потребность научного обоснования выбора методов лечения и лекарственных препаратов, имеющих доказанную клиническую эффективность и безопасность.

Фармакоэкономический анализ, позволяющий четко обосновывать использование лекарственных средств в медицинской организации, это основной механизм регулирования и эффективного использования средств, выделяемых на лекарственное обеспечение. Для ретроспективной оценки расходования ресурсов и для расчета потребности в финансовых средствах может быть использован ABC/VEN анализ. [1]

**Целью данного исследования** является анализ расходов на лекарственное обеспечение стационара города Алматы для детей с COVID-19. Для достижения данной цели использовались методы ABC/VEN-анализа, анализ расходов на лекарственные препараты с целью оптимизации лекарственного обеспечения медицинского учреждения для лечения детей с COVID-19.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование историй болезней в сопоставлении с ABC/VEN-анализом лекарственного обеспечения детей до 18 лет с основным диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19» детской городской инфекционной больницы города Алматы. Основная задача проведенного исследования заключается в изучении и оценке применяемых в стационаре лекарственных средств (по данным периода с марта 2020 по октябрь 2021 года) для детей с COVID-19 с использованием методов ABC/VEN-анализа, с целью оптимизации лекарственного обеспечения медицинского учреждения. Работа включает в себя анализ расходов на лекар-

ственные препараты в отделении педиатрии для лечения детей с COVID-19. Стоимость лекарственных средств рассчитывались исходя из средней цены, по которой они приобретались в предшествующий анализу календарный период, по прайс-листам производителей или поставщиков продукции.

ABC-анализ проводился по международным непатентованным наименованиям (МНН). Общее количество проанализированных лекарственных средств составило 32, из них в группу А вошли 6 препаратов (18,75%), в группу В – 6 препаратов (18,75%), в группу С – 20 препаратов (62,5%). На все препараты анализируемого перечня было израсходовано 1 820 571 тенге. В шестерку лидеров по расходам (группа А – 83,98%) вошли сальбутамол, цефуроксим, азитромицин, проторгол, меропенем и цефтриаксон, на которые было потрачено 1 528 990 тенге. В группе В (11,71%) оказались такие препараты, как цефтазидим, цефазолин, эноксапарин, ибупрофен, фурацилин, виферон, на которые стационар израсходовал 213 101 тенге. Самая мало-затратная группа С (4,31%) включила в себя натрия хлорида, пульмикорт, лацидофил, амикацин, линкомицин, полисорб, глюкозы, раствор рингера, ампициллин, панкреатин, флуконазол, омепразол, альдарон, калия хлорид, новокаин, аскорбиновая кислота, магния сульфат, анальгин, димедрол, парацетамол. На эти препараты было потрачено 78 480 тенге. VEN-анализ был основан на рекомендациях Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и на количествах назначения в стационаре. Лекарственные препараты, используемые в данной инфекционной больнице, были поделены на три группы (таблица 1): V – препараты первой линии (препараты выбора при лечении распространенных инфекций и профилактики бактериальных заболеваний), E – препараты резерва, а также лекарственные средства, имеющие серьезные побочные действия и различные ограничения к применению, N – препараты, с низкой эффективностью. В настоящее время в клинической практике существуют три принципа назначения лекарственных препаратов для лечения детей с COVID-19: этиологическое, патогенетическое и симптоматическое. [2] Учитывая использование всех трех принципов в практике данного стационара, допускается широкий спектр закупаемых лекарственных средств.

Для расчета окончательного результата ABC/VEN-анализа было необходимо в каждой группе А, В и С суммировать процент затрат на лекарственные препараты одинаковой категории важности. Такой анализ позволил оценить рациональность затрат на лекарственные средства (таблица 3). В нашем примере полученный результат свидетельствует о рациональности затрат на лекарственные препараты, так как основная доля затрат (50,37%) приходится на жизненно важные препараты с доказанной эффективностью, на антибактериальные препараты. Также по международно-непатентованным наименованиям, большая



Таблица 1 - VEN-анализ лекарственных препаратов на основе стационара Алматинской области

Группа	V	E	N
Список лекарственных средств	Фурацилин Цефуроксим Ибупрофен Цефазолин Натрия хлорид Цефтриаксон Азитромицин Беродуал	Эноксапарин Проторгол Цефтазидим Виферон Глюкоза, Омес	Полисорб Раствор Рингера Новокаин Аскорбиновая кислота Лацидофил Амикацин Калия хлорид Магния сульфат Ампициллин Панкреатин Альдарон Меропенем Пульмикорт Линкомицин Флуконазол Анальгин Димедрол Парацетамол

Таблица 2 - Результаты ABC/VEN-анализа затрат на лекарственные препараты

МНН	Затраты тенге	%	Группа	Категория
Сальбутамол	613830	33,72	A	E
Цефуроксим	360240	19,79		V
Азитромицин	261770	14,38		V
Проторгол	115230	6,33		E
Меропенем	108000	5,93		V
Цефтриаксон	69920	3,84		V
Цефтазидим	51450	2,83		B
Цефазолин	47600	2,61	V	
Эноксапарин	46360	2,55	E	
Ибупрофен	29816	1,64	E	
Фурацилин	19935	1,09	N	
Виферон	17940	0,99	E	
Натрия хлорид	14400	0,79	N	
Пульмикорт	11193	0,61	C	E
Лацидофил	9990	0,55		E
Амикацин	9880	0,54		V
Линкомицин	5280	0,29		V
Полисорб	5160	0,28		N
Глюкоза	5000	0,27		N
Рингера раствор	4400	0,24		N
Ампициллин	2880	0,16		V
Панкреатин	2853	0,16		E
Флуконазол	2250	0,12		N
Омепразол	2164	0,12		E
Альдарон	680	0,04		E
Калия хлорид	640	0,04		N
Новокаин	480	0,03		N
Аскорбиновая кислота	455	0,02		N
Магния сульфат	300	0,02		N
Анальгин	215	0,01		E
Димедрол	200	0,01	E	
Парацетамол	60	0	E	
ИТОГО	1820571	100	-	-

ABC/VEN-анализы затрат на лекарственные препараты отделения педиатрии, изложенного выше, представлены в таблице 2.

Таблица 3 - Результаты ABC/VEN-анализа затрат на лекарственные препараты

	Доля затрат		
	V	E	N
A	43,94	40,05	0
B	5,44	5,17	1,09
C	0,99	1,5	1,82
Итого	50,37	46,72	2,91

доля затрат ушло на препарат Сальбутамол (33,72%) из категории «Е» (препараты резерва). Этот показатель самый высокий из всех наименований, и говорит о том, что нужно выбрать наиболее подходящий аналогичный эффективный и безопасный препарат с низкой стоимостью. При этом затраты на второстепенные препараты с низкой эффективностью составляют менее 25% денежных средств.

Выводы. Результаты проведенного анализа показали эффективность применения метода ABC/VEN-анализа для контроля за эффективностью и рациональностью расходования средств стационара. Данная методика дает возможность оптимизировать ассортимент лекарственных средств, обеспечить первоочередное финансирование закупок жизненно важных лекарствен-

ных средств, повысить эффективность использования финансовых ресурсов стационара.

В заключение необходимо отметить, что данная работа будет продолжаться и в дальнейшем планируется провести следующие мероприятия:

- анализ лекарственных препаратов, вошедших в группу А, выявление высокочастотных препаратов и проведение их замены более дешевыми аналогами на основании результатов фармакоэкономического анализа;
- определение частоты закупки;
- составление перечня закупаемых лекарственных препаратов по принципу «1 МНН – 1 препарат», с исключением дублирующих препаратов, не имеющих доказательной базы, результатов биоэквивалентности и достоверного профиля безопасности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Л.Е. Зиганшина, Р.Р. Ниязов, Е.И. Полубенцева, К.И. Сайткулов Методические рекомендации по проведению ABC-, VEN- и частотного анализа потребления отдельными категориями граждан лекарственных средств, при помощи информационных систем. – М.: 2007. – 126 с.  
 2 С.В. Дьяченко, Е.В. Слободенюк, В.Г. Дьяченко. Организация антибактериальной терапии распространенных заболеваний. Учебное пособие. – М.: ГОУ ВПО ДВГМУ, 2010. - 475 с.  
 3 Г.Н. Андрианова, А.А. Каримова, Ф.И. Бадаев. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Учебное пособие.– М.: УГМУ, 2017. – 85с.  
 4 Shaydullina LYa, Ziganshina LE. Rational use of medicines: a contribution to the development of health systems. Ka-zan medical journal. 2012;(5):803-806  
 5 Шаповалова МА, Корецкая ЛР. ABC- и VEN-анализы затрат на лекарственные средства и медицинских затрат на лечение пациента. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014;7(1):19-21  
 6 В.П.Яковлев, С.В. Яковлев, И. А. Александрова и др. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Рук.для практикующих врачей. - М.: Литтерра, 2003. - 1004 с.

REFERENCES

1 L.E. Ziganshina, R.R. Nijazov, E.I. Polubenceva, K.I. Sajtkulov Metodicheskie rekomendacii po provedeniju ABC-, VEN- i chastotnogo analiza potreblenija otдельnymi kategorijami grazhdan lekarstvennyh sredstv, pri pomoshhi informacionnyh sistem. – М.: 2007. – 126 с.  
 2 S.V. D'jachenko, E.V. Slobodenjuk, V.G. D'jachenko. Organizacija antibakterial'noj terapii rasprostranennyh zaboolevanij. Uchebnoe posobie. – М.: GOU VPO DVGMU, 2010. - 475 s.  
 3 G.N. Andrianova, A.A. Karimova, F.I. Badaev. FARMAKOJEKONOMIKA. Uchebnoe posobie.– М.: UGMU, 2017. – 85s.  
 4 Shaydullina LYa, Ziganshina LE. Rational use of medicines: a contribution to the development of health systems. Ka-zan medical journal. 2012;(5):803-806  
 5 Shapovalova MA, Koreckaja LR. AVS- i VEN-analzy zatrat na lekarstvennyye sredstva i medicinskih zatrat na lechenie pacienta. Farmakojekonomika. Sovremennaja farmakojekonomika i farmakojepidemiologija. 2014;7(1):19-21  
 6 V.P.Jakovlev, S.V. Jakovlev, I. A. Aleksandrova i dr. Racional'naja antimikrobnaja farmakoterapija: Ruk.dlja praktikujushhih vrachej. - М.: Litterra, 2003. - 1004 s.

Авторлар туралы мәлімет:

**Алмас Сара Алмасқызы** – «С. Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» КЕАҚ 2 курс магистранты, Алматы қ., Қазақстан. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7251-7020> e-mail: sara25\_01@mail.ru

**Серикбаева Эльмира Асилбековна** - «ҚазҰМУ» КЕАҚ, КФЖФЭБҰК кафедрасының доценті, PhD, Алматы қ., Қазақстан. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3576-0993> e-mail: elmira.asyl@mail.ru

**Датхаев Убайдилла Махамбетович** - «ҚазҰМУ» КЕАҚ, КФЖФЭБҰК кафедрасының профессоры, фарм.ғ.д.. Алматы қ., Қазақстан. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2322-220X> e-mail: u.datxaev@mail.ru

**Блатов Равиль Мустафаевич** - «ҚазҰМУ» КЕАҚ, КФЖФЭБҰК кафедрасының PhD, Алматы қ., Қазақстан. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8573-7818> e-mail: r.blatov02@gmail.com

**Егізбаева Шынар Амангелдіқызы** – «ҚазҰМУ» КЕАҚ, КФЖФЭБҰК кафедрасының ассистенті, PhD, техника және технология магистрі, Алматы қ., Қазақстан. ORCID <https://orcid.org/0009-0008-0357-4997> e-mail: shynarik@list.u

## Сведения об авторах:

**Алмас Сара Алмасқызы** – магистрант 2 года обучения НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7251-7020> e-mail: sara25\_01@mail.ru

**Серикбаева Эльмира Асилбековна** – PhD, доцент кафедры ОУЭФ НАО «КазНМУ», г. Алматы, Казахстан ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3576-0993> e-mail: elmira.asyl@mail.ru

**Датхаев Убайдилла Махамбетович** – д. фарм.н. профессор кафедры ОУЭФ НАО «КазНМУ», г. Алматы, Казахстан ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2322-220X> e-mail: u.datxaev@mail.ru

**Блатов Равиль Мустафаевич** – PhD кафедры ОУЭФ НАО «КазНМУ», г. Алматы, Казахстан ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8573-7818> e-mail: r.blatov02@gmail.com

**Егізбаева Шынар Амангелдіқызы** – магистр техники и технологии, ассистент кафедры ОУЭФ НАО «КазНМУ», г. Алматы, Казахстан ORCID <https://orcid.org/0009-0008-0357-4997> e-mail: shynarik@list.ru

## Author Information:

**Almas Sara Almaskyzy** – 2-year master's student of NAO "KazNMU named after S.D. Asfendiyarov", Almaty, Kazakhstan ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7251-7020> e-mail: sara25\_01@mail.ru

**Serikbayeva Elmira Asilbekovna** – PhD, Associate Professor of the Department of the OEF of the NAO "KazNMU", Almaty, Kazakhstan ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3576-0993> e-mail: elmira.asyl@mail.ru

**Datkhaev Ubaidilla Makhambetovich** – D. Pharm.N. Professor of the Department of the OEF of the NAO "KazNMU", Almaty, Kazakhstan ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-220X> e-mail: u.datxaev@mail.ru

**Blatov Ravil Mustafaevich** – PhD of the Department of the OEF of the NAO "KazNMU", Almaty, Kazakhstan ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8573-7818> e-mail: r.blatov02@gmail.com

**Egizbaeva Shynar Amangeldikyzy** – Master of Engineering and Technology, Assistant of the Department of OEF NAO "KazNMU", Almaty, Kazakhstan ORCID <https://orcid.org/0009-0008-0357-4997> e-mail: shynarik@list.ru

**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.

Получена: 18/08/2023/ Принята: 05/10/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК: 616-036.21:338.14

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.95.10.037

К.М. АХМЕТОВА<sup>1</sup>, З.Б. ЖУМАДИЛОВА<sup>1</sup>, Ж.И. ШАЙДУЛЛИНА<sup>1</sup>, М.Б. ЖУМАДИЛОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«QazBioPharm» Ұлттық холдингі» АҚ, Астана, Қазақстан,

<sup>2</sup>Есенов атындағы Каспий технологиялар және инжиниринг университеті, Ақтау, Қазақстан

## ЭНДЕМИЯЛЫҚ АУРУЛАРҒА ЭКОНОМИКАЛЫҚ ЗИЯНДЫ БАҒАЛАУ ӘДІСТЕМЕСІН ӘЗІРЛЕУ

**Түйін.** Денсаулық халықтың жағдайын анықтайтын фактор ретінде елдің жоғарғы көрсеткіштерін ғана емес, оның әл-ауқатын да көрсетеді. Ал халықтың денсаулығын сақтау мен қамтамасыз етуге байланысты шығындар мемлекет міндеттерінің бірі болып табылады. Салым мен шығынның тиімділігі денсаулықты жоғалтудан келтірілген экономикалық зиянмен анықталады. Экономикалық залалды бағалау экономика, қаржы және тәуекелдерді басқару саласында жоспарлау мен шешім қабылдаудың маңызды құралы болып табылады. Өзінің географиялық орналасу жағдайына байланысты Қазақстанда аса қауіпті инфекциялардың эндемиялық табиғи ошақтары бар. Үлкен қаржылық шығындарды және аса қауіпті инфекциялар салдарының ел экономикасына тигізетін әсерін ескере отырып, эндемиялық аурулардан болатын экономикалық зиянды есептеу әдістемесін әзірлеу маңызды бағыт болып табылады.

Әдістеме тікелей және жанама әдістермен жасалды. Экономикалық залалды бағалаудың тікелей әдісі пациенттерді емдеуге және күтуге байланысты шығындарды, соның ішінде медициналық қызметке, дәрі-дәрмекке, құрал-жабдыққа, тасымалдауға және т.б. шығындарды тікелей қосуға негізделген. Жанама әдіс инфекциямен байланысты, халықтың өнімділігін жоғалту және мемлекеттік кірісті жоғалту шығындарды бағалау үшін қолданылады. Әзірленген әдістеме бюджет қаражатын жұмсаудың ұтымдылығы мен мақсаттылығын арттыруға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** эндемиялық ауру, аса қауіпті инфекциялар, әдістеме, экономикалық зиян, экономика, денсаулық сақтау.

К.М. Ахметова<sup>1</sup>, З.Б. Жумадилова<sup>1</sup>, Ж.И. Шайдуллина<sup>1</sup>,  
М.Б. Жумадилова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>АО «Национальный холдинг «QazBioPharm», Астана, Казахстан,

<sup>2</sup>Каспийский университет технологий и инжиниринга им. Есенова, Ақтау, Казахстан

K.M. Akhmetova<sup>1</sup>, Z.B. Zhumadilova<sup>1</sup>, Zh.I. Shaidullina<sup>1</sup>,  
M.B. Zhumadilova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>JSC "National holding "QazBioPharm", Astana, Kazakhstan,

<sup>2</sup>Caspian University of Technology and Engineering named after Esenov, Aktau, Kazakhstan

### РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ ЭКОНОМИЧЕСКОГО УЩЕРБА ОТ ЭНДЕМИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Резюме:** Здоровье как фактор благосостояния населения, определяет не только показатели страны, но и его благополучие. И затраты, связанные с сохранением и обеспечением здорового населения, является одной из задач государства. Эффективность затрат, направленных на профилактику и/или восстановление здоровья населения, определяется путем соотношения экономического ущерба, наносимого в случае возникновения заболевания, с затратами, вызвавшими этот результат (эффект). Оценка экономического ущерба является важным инструментом для планирования и принятия решений в области экономики, финансов и управления рисками. В силу своего географического положения в Казахстане имеются эндемичные природ-

### DEVELOPMENT OF A METHODOLOGY FOR ASSESSING THE ECONOMIC DAMAGE FROM ENDEMIC DISEASES

Resume. Health as a factor in the well-being of the population determines not only the performance of the country, but also its well-being. And the expenditure associated with maintaining and providing a healthy population is one of the tasks of the state. The efficacy of the expenditure directed for prevention and restoration of the health of population is determined by the correlation of economic damage inflicted in case of disease, with the expenditure caused this result. Economic damage assessment is an important tool for planning and decision-making in the field of economics, finance and risk management. Due to its geographical position, Kazakhstan has endemic natural foci of extremely dangerous infections. Taking into account the large financial costs and the impact of the consequences of extremely dangerous infections on the country's economy, the devel-

ные очаги особо опасных инфекций. Учитывая большие финансовые расходы и влияние последствий особо опасных инфекций на экономику страны, разработка методики расчета экономического ущерба от эндемичных заболеваний является актуальным направлением.

Методика построена прямыми и косвенными методами. Прямой метод оценки экономического ущерба основан на непосредственном суммировании потерь и затрат, связанных с лечением и уходом за пациентами, включая стоимость медицинских услуг, лекарств, оборудования, транспортировки и т.д. Косвенный метод используется для оценки затрат, связанных с заболеванием, например, возможной потери производительности населения и доходов государства. Разработанная методика позволит оценить рациональность и целесообразность расходования бюджета.

**Ключевые слова:** эндемическое заболевание, особо опасные инфекции, методика, экономический ущерб, экономика, здравоохранение.

**Introduction.** In the conditions of modern development of the country's economy, social indicators are important, including health as a factor in the well-being of the population. The health of a population can be represented by epidemiological parameters such as prevalence, morbidity or mortality. Also, additional health-related indicators can be measured, such as disability-adjusted life years and the socioeconomic costs of illness [1]. Cost of illness studies can give a quantity estimation of the socioeconomic costs associated with illness and indicate the maximum costs that could potentially be reduced if the illness were prevented [2]. Thus, such studies serve as the important purpose of providing evidences for the logical allocation of scarce resources during various decision-making processes in the health sector, especially in the direction of high-risk infections.

In the Republic of Kazakhstan, due to its geographical location, there are endemic natural foci of especially dangerous infections of plague, tularemia, hemorrhagic fevers (Crimean-Congo hemorrhagic fever, hemorrhagic fever with renal syndrome), anthrax and other zoonotic infections.

In Kazakhstan, natural foci of especially dangerous infections occupy significant areas. For example, The area of natural plague foci in Kazakhstan exceeds 1,117,000 km<sup>2</sup>, which is equal to approximately 41% of the country's territory and this is 50,7% of the entire enzootic territory of the Commonwealth of Independent States. Endemic for Crimean-Congo hemorrhagic fever, the territory occupies the southern part of Kazakhstan with a tendency of being increased annually [3].

Methods for calculating the economic burden of different diseases vary greatly between studies. Some studies include only medical indicators in the methodology, while other methods use a human resources approach to calculate indirect costs. Thus, estimates of the economic bur-

den of disease can vary between studies by a factor of 2-10 in cost. Because of these differences in methodology, it is difficult to directly compare the economic burden of outcomes for each disease across studies [4].

Therefore, it is necessary to develop a methodology for calculating the economic damage to assess the socio-economic burden of diseases in Kazakhstan of diseases caused by especially dangerous infections. Such standardized approach is needed to unify the calculation and analysis of the burden of endemic diseases.

**Materials and methods.** Considering international experience, as well as a number of existing methods for assessing the economic damage from diseases of especially dangerous infections, the model is built on the basis of direct and indirect methods using the example of Crimean-Congo hemorrhagic fever and anthrax.

The direct method of assessing economic damage is based on the direct summation of losses and costs associated with the treatment and care of patients, including the cost of medical services, medicines, equipment, transportation, etc.

The indirect method of estimating the economic impact of endemic diseases in Kazakhstan is used to estimate the costs associated with the consequences of the disease, for example, the potential risk of loss of productivity of the population and loss of government revenue.

Thus, the general system or algorithm for constructing a model for assessing economic damage, taking into account all factors and structured data, looks like this (Figure 1).

Several groups of indicators related to the calculation of economic damage were identified. The basis for the calculation is the original basic rate that determines the entire calculation. When calculating by the direct method, the tariffing of medical services is used, approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Kazakh-

stan.

den of disease can vary between studies by a factor of 2-10 in cost. Because of these differences in methodology, it is difficult to directly compare the economic burden of outcomes for each disease across studies [4].

Therefore, it is necessary to develop a methodology for calculating the economic damage to assess the socio-economic burden of diseases in Kazakhstan of diseases caused by especially dangerous infections. Such standardized approach is needed to unify the calculation and analysis of the burden of endemic diseases.

**Materials and methods.** Considering international experience, as well as a number of existing methods for assessing the economic damage from diseases of especially dangerous infections, the model is built on the basis of direct and indirect methods using the example of Crimean-Congo hemorrhagic fever and anthrax.

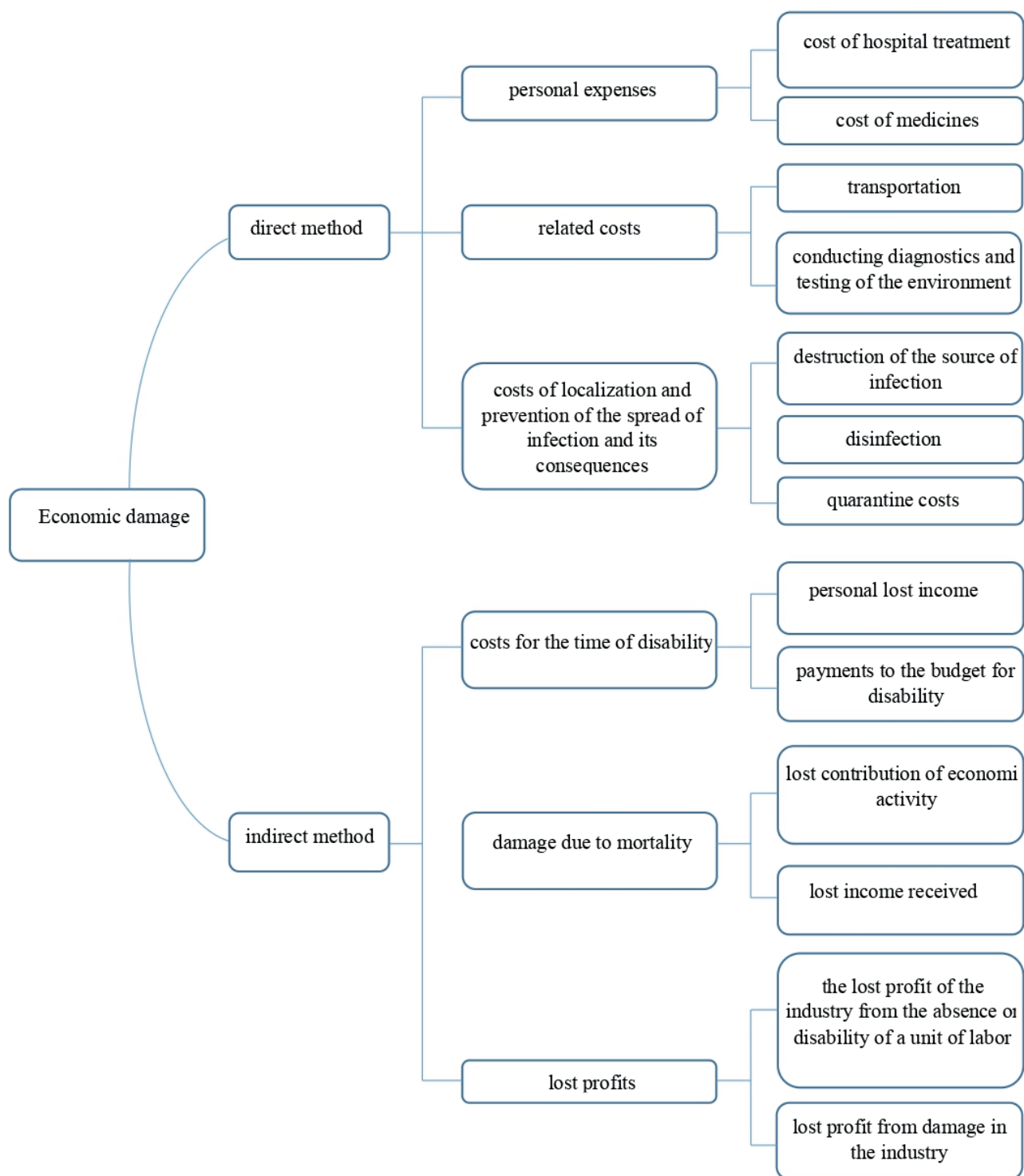


Figure 1 - Algorithm for building a model for assessing economic damage

stan dated October 30, 2020 No. ҚР ДСМ-170/2020 «On approval of tariffs for medical services provided within the guaranteed volume of free medical care and in the system of compulsory social health insurance». The costs of treating a patient in healthcare entities providing specialized medical care in inpatient and inpatient-substituting conditions within the guaranteed volume of free medical

care or the mandatory social health insurance system are determined by the established rate for one treated case for clinical and cost groups, which includes the costs of treating a patient in a hospital (outpatient), the costs of medicines, medical devices, etc. medical services, salaries of the main medical workers involved in the treatment of one case, expenses for taxes and other manda-

tory payments to the budget for one case, expenses for the patient's meals in the hospital.

In the indirect method, the main indicator is disability and the average salary of the population. Due to the large spread of indicators, the size of the average salary is made by region.

Based on the recommendations of the World Health Organization [5], as well as the experience of other countries in assessing the economic damage from diseases, mathematical approaches were used aimed at isolating and integrating values, summing and correlating of the data to determine the level of their impact.

Official statistical data on the economic and epidemiological situation in the country for the period from 2018 to 2022 were taken as initial indicators. Along with this, the legislative framework was considered, which defines the basic principles of building a model and which has related regulatory norms.

These factors determined the approaches and principles of constructing a model for assessing economic damage from extremely dangerous infections in Kazakhstan. Results. As a result of integration, as well as analysis of available methods for calculating statistical and other information necessary to obtain relevant data, the economic damage assessment model is presented in the form of the following formulas:

$$ED = Cdm + Cim$$

(1)

Where, ED – economic damage;  
Cdm – direct method calculation;  
Cim – calculation by indirect method.

$$Cdm = PC + AC + LC$$

(2)

Where, PC – personal expenses;  
AC – related costs;  
LC – costs of localization and prevention of proliferation and its consequences.  
Personal expenses (PC) are calculated according to the formula:

$$PC = \sum i((K_i * C_{hi}) + C_{di})$$

(3)

Where,  $K_i$  – the number of days of treatment according to the protocol depending on the type of disease and severity (based on the conclusion of a medical organization);  
 $C_{hi}$  – the cost of treatment per day depending on the type of disease and severity (according to approved rates);  
 $C_{di}$  – the cost of medicines depending on the type of disease and severity;  
 $i$  – a certain type of disease;

$\sum i$  – the sum of cases of infection of a certain type of

infection.

The associated costs (AC) are calculated according to the formula:

$$AC = \sum i(T + R_i * A_i)$$

(4)

Where, T – the costs associated with the transportation of patients according to tariffs, including emergency ambulance;

$R_i$  – the costs of tests per person or diagnostic object (according to the approved tariffs and the procedure for conducting diagnostics);

$A_i$  – the number of environments or samples.

The costs of localization and prevention of proliferation and its consequences (LC) are calculated using the formula:

$$LC = \sum i((S_d * C_d) + C_q + L)$$

(5)

Where, L – the costs of destroying the sources of infection (according to the approved procedure for sanitary and preventive measures);

$S_d$  – disinfection area depending on the spread and types of disinfection object (according to sanitary and epidemiological rules);

$C_d$  – the cost of disinfection per square meter (according to approved tariffs);

$C_q$  – costs of quarantine measures depending on the area and structure of the spread of infection.

The calculation by the indirect method (Cim) is presented in the form of the following formula:

$$Cim = Cto + Cd + LP$$

(6)

Where,  $Cto$  – costs for the time of disability (disability);  
 $Cd$  – damage due to mortality;  
LP – lost profit.

The costs for the time of disability ( $Cto$ ) are calculated according to the formula:

$$Cto = \sum i((K_i * P_{id}) + (K_i * B_d) + (D_s - D_n) * B_e)$$

(7)

Where,  $K_i$  – the number of days of treatment according to the protocol, depending on the type of disease and severity;

$P_{id}$  is the average salary per day in the region, calculated based on the average number of working days per year – 246 days;

$B_d$  – payments to the budget per day (tax and other payments to the budget);

$D_s$  – date of establishment of disability or recognition of disability;

$D_n$  – average age of life expectancy;

Be – payments from the state due to disability or invalid.  
Damage due to mortality (Cd) is calculated by the formula:

$$Cd = \sum i ((D_d - D_n) * P_{iy} + (D_d - D_n) * B_y)$$

(8)

Where, Dd – date of death;

Dn – average age of life expectancy;

Piy – average salary in the region per year;

By – payments to the budget per year.

The calculation of the lost profit (LP) is carried out on the formula:

$$LP = \sum i ((K_i + K_{qi}) * U_e) + L$$

(9)

(9)

Where, Ki – the number of days of treatment according to the protocol depending on the type of disease and severity;

Kqi – the number of days of quarantine measures depending on the type of disease;

Ue – productivity per day;

L – loss of life, including forced slaughter, alienation and destruction of animals.

Discussion. As part of the ongoing research, a methodology for assessing economic damage has been developed that meets the initially set conditions and has practical application.

The WHO recommendations and world experience in the field of assessing not only economic damage, but also calculating indicators adopted in healthcare [6, 7], including indicators such as DALY [8], disease assessment and others, were considered.

Along with this, the accepted models for assessing economic damage in other countries were considered [9-11]. On the basis of which it can be noted that to a greater extent, the accepted models comply with WHO recommendations and have the same structure. The difference is the indicators used in the calculation.

As a result, the basic principles of the methodology development were formed that meet the current legislation of the Republic of Kazakhstan, as well as the current sanitary and epidemiological situation and the adopted regulations on particularly dangerous infections. The models developed and proposed for implementation also comply with WHO recommendations and internationally accepted approaches.

The methodology is a dynamic formula, adaptive to specific situations and cases of endemic especially dangerous infectious diseases in Kazakhstan. Along with this, the proposed model has a risk indicator, which is the coefficient of influence of the previous period on the calculated assessment of economic damage.

In the proposed model, the risk is presented in the form of a coefficient and is formed depending on the severity of the disease and the amount of measures taken for its diagnosis and treatment. Previously, this approach to as-

sessing economic damage has not been applied either in Kazakhstan or in international practice.

As a result, the accepted results have wider opportunities for further application in the development of programs for both the healthcare system and other related industries. However, for a full-fledged calculation, additional work is required to obtain statistical data that allows you to get a more accurate result and increase the efficiency of the model.

So, for the calculation, indicators of lost profits are taken, which form a forecast of damage for a long-term period. This indicator is based on the productivity of the sectors of the economy and specifically the current economic entity. Currently, due to the lack of a single standard within the country for the output of finished agricultural products, as well as productivity indicators for the industry and for a specific market, the calculation results have a relative error, or require high detail when considering each case. To ensure this indicator, it is necessary to conduct research on accounting and monitoring of relevant indicators in the field of agriculture and animal husbandry, using digital and innovative solutions.

When considering the data forming economic damage, the use of a billing system and statistical extrapolation of data is noted, which does not allow for variability with different degrees of severity of the disease, the timing of identification and the additional treatment methods used in case of complications.

Along with this, when establishing disability, there is no diagnosis of particularly dangerous infections as the root causes of disability, since in some cases the outcome of the disease depends on the state of the body at the time of infection (the presence of concomitant diseases, age, immune status, etc.). As a result, statistical information for assessing economic damage is incomplete and does not reflect the details of the picture of damage (consequences) to public health.

It should be noted that there is no legislative framework for taking into account the risk of particularly dangerous infections and assessing their impact on the country's economy. In this connection, within the framework of ensuring biological safety, as well as in connection with the dependence of economic indicators on cases of particularly dangerous infections, it is necessary to adopt a number of regulatory documents in this area.

Based on the problems identified during the study, in order to increase the usefulness of the calculation of economic damage, it is recommended:

1. Adopt at the legal level the proposed methodology for assessing economic damage from particularly dangerous diseases endemic to Kazakhstan;
2. To improve the efficiency of accounting for statistical data, it is necessary to develop and implement a system for monitoring the cost of agricultural products (by region), taking into account the changing market situation;
3. In order to increase efficiency, it is necessary to develop a dynamic accounting methodology;



4. Introduction of a system of additional diagnostics for particularly dangerous infections when making a decision on disability and determining the causes of death.

In general, the developed methodology for assessing economic damage is integrated, has an applied nature, is relevant and ready for implementation.

Conclusion. Thus, the proposed model provides:

Unification of calculations of economic damage from particularly dangerous infections (by excluding certain groups of indicators that do not depend on the methodology and are of exceptional importance);

The calculation of economic damage varies depending on regional indicators (average salary), which makes it possible to assess the amount of economic damage in

different regions;

The construction of the model is based on direct and indirect methods, but differs from the accepted calculation methods in greater detail, which significantly increases its accuracy and efficiency.

The indicators used and the result obtained correspond to the accepted country data and the system of macroeconomic calculation, and can also be used both to adjust and calculate forecasts, and to assess the effectiveness of budgeting preventive measures.

As a result, the model can be used and adapted, both in Kazakhstan and in other countries, if appropriate statistical data and methods for calculating macroeconomic indicators are available.

#### REFERENCES

- Oh I.H., Yoon S.J., Kim E.J. The burden of disease in Korea. *J Korean Med Assoc.* 2011;54(6):646–652.
- Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin Mol Hepatol.* 2014;20(4):327–37. doi: 10.3350/cmh.2014.20.4.327.
- Nurmakanov T., Sansyzybaev Y., Atshabar B., Deryabin P., Kazakov S., Zholshorinov A., et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Kazakhstan (1948–2013). *Int J Infect Dis.* 2015;38:19–23. doi: 10.1016/j.ijid.2015.07.007
- Tarricone R. Cost-of-illness analysis. What room in health economics? *Health Policy.* 2006;77(1):51–63.
- World Health Organization. WHO guide to identifying the economic consequences of disease and injury. 2009; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/137037>
- Kim Y.A., Oh I.H., Yoon S.J., Kim H.J., Seo H.Y., Kim E.J., et al. The Economic Burden of Breast Cancer in Korea from 2007–2010. *Cancer Res Treat.* 2015;47(4):583–590. doi: 10.4143/crt.2014.143.
- Lee Y.R., Kim Y.A., Park S.Y., Oh C.M., Kim Y.E., Oh I.H. Application of a Modified Garbage Code Algorithm to Estimate Cause-Specific Mortality and Years of Life Lost in Korea. *J Korean Med Sci.* 2016;31(Suppl 2):121–128. doi: 10.3346/jkms.2016.31.S2.S121.
- WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000–2019 || [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghes2019\\_daly-methods.pdf?sfvrsn=31b25009\\_7](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghes2019_daly-methods.pdf?sfvrsn=31b25009_7).
- Kim T.E., Lee R.G., Park S.Y., Oh I.H. Measuring Trends in the Socioeconomic Burden of Disease in Korea, 2007–2015. *J Prev Med Public Health.* 2022;55(1):19–27. doi: 10.3961/jpmph.21.594.
- Bloom D.E., Kuhn M., Pretorius K. Modern Infectious Diseases: Macroeconomic Impacts and Policy Responses. *Journal of economic literature.* 2022;60(1):85–131. doi: 10.1257/jel.20201642
- The monetary impact of zoonotic diseases on society: The Turkish Case. *Ankara Univ Vet Fak Derg.* 2022;69(1):9–15. doi:10.33988/auvfd.789598

#### Сведения об авторах

**Ахметова Камшат Мусахановна** – <https://orcid.org/0000-0001-5215-5117>, PhD, Руководитель управления формирования, анализа и обработки данных информационной системы биологической безопасности АО «Национальный холдинг «QazBioPharm», [Kamshat2016a@gmail.com](mailto:Kamshat2016a@gmail.com), Астана, Казахстан, +77022302223

**Жумадилова Зауреш Бапановна** – кандидат медицинских наук, заместитель Генерального директора по биологической безопасности, АО «Национальный холдинг «QazBioPharm», [z.zhumadilova@qbp-holding.kz](mailto:z.zhumadilova@qbp-holding.kz), Астана, Казахстан.

**Шайдуллина Жанар Ибраевна** - <https://orcid.org/0000-0003-4223-0181>, директор департамент биологической безопасности, АО «Национальный холдинг «QazBioPharm», [zh.shaydullina@qbp-holding.kz](mailto:zh.shaydullina@qbp-holding.kz), Астана, Казахстан.

**Жумадилова Мереке Бапановна** – <https://orcid.org/0000-0001-7998-6711>, кандидат технических наук, профессор, заведующая кафедрой «Компьютерные науки», Каспийский университет технологий и инжиниринга им. Есенова, [merke.zhumadilova@yu.edu.kz](mailto:merke.zhumadilova@yu.edu.kz), Актау, Казахстан

#### Авторлар туралы мәліметтер:

**Ахметова Камшат Мусахановна** – <https://orcid.org/0000-0001-5215-5117>, PhD, QazBioPharm Ұлттық холдингі АҚ биологиялық қауіпсіздік ақпараттық жүйесін қалыптастыру, талдау және деректерді өңдеу бөлімінің басшысы, [Kamshat2016a@gmail.com](mailto:Kamshat2016a@gmail.com), Астана, Қазақстан, +77022302223

**Жумадилова Зауреш Бапанқызы** – медицина ғылымдарының кандидаты, «QazBioPharm» Ұлттық холдингі АҚ бас директорының биологиялық қауіпсіздік жөніндегі орынбасары, [z.zhumadilova@qbp-holding.kz](mailto:z.zhumadilova@qbp-holding.kz), Астана, Қазақстан.

**Шайдуллина Жанар Ибраевна** - <https://orcid.org/0000-0003-4223-0181>, QazBioPharm Ұлттық холдингі АҚ Биологиялық қауіпсіздік департаментінің директоры, [zh.shaydullina@qbp-holding.kz](mailto:zh.shaydullina@qbp-holding.kz), Астана, Қазақстан.

**Жумадилова Мереке Бапанқызы** – <https://orcid.org/0000-0001-7998-6711>, техника ғылымдарының кандидаты, профессор, Каспий технологиялар және инжиниринг университеті информатика кафедрасының меңгерушісі. Есенова, [merke.zhumadilova@yu.edu.kz](mailto:merke.zhumadilova@yu.edu.kz), Актау, Қазақстан

#### Information about authors:

**Akhetmetova Kamshat Musakhanovna** – <https://orcid.org/0000-0001-5215-5117>, PhD, Head of the Department of Formation, Analysis and Data Processing of the Biological Safety Information System of JSC National Holding QazBioPharm, [Kamshat2016a@gmail.com](mailto:Kamshat2016a@gmail.com), Astana, Kazakhstan, +77022302223

**Zhumadilova Zauresh Bapanovna** – Candidate of Medical Sciences, Deputy General Director for Biological Safety, JSC National Holding QazBioPharm, [z.zhumadilova@qbp-holding.kz](mailto:z.zhumadilova@qbp-holding.kz), Astana, Kazakhstan.

**Shaydullina Zhanar Ibraevna** - <https://orcid.org/0000-0003-4223-0181>, Director of the Department of Biological Safety, JSC National Holding QazBioPharm, [zh.shaydullina@qbp-holding.kz](mailto:zh.shaydullina@qbp-holding.kz), Astana, Kazakhstan.

**Zhumadilova Merike Bapanovna** – <https://orcid.org/0000-0001-7998-6711>, Candidate of Technical Sciences, Professor, Head of the Department of Computer Science, Caspian University of Technologies and Engineering. Yesenova, [merke.zhumadilova@yu.edu.kz](mailto:merke.zhumadilova@yu.edu.kz), Aktau, Kazakhstan

**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.

Получена: 13/06/2023/ Принята: 25/09/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК: 614.253.52+616-053.9

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.54.81.038

**B.K. ISENOVA, G.E. AIMBETOVA**

*Asfendiyarov Kazakh National medical university, Almaty, Kazakhstan*

## MODERN ASPECTS OF THE ORGANIZATION OF NURSING CARE TO ENSURE THE QUALITY OF LIFE AND HEALTH OF ELDERLY PATIENTS

**Resume:** Currently, the country is actively undergoing health care reform, its modernization. Nursing is the most important component of the healthcare system, which has significant human resources and real potential opportunities for reforms in market conditions. Trends in the development of nursing significantly strengthen the role of the nurse in the modern healthcare system. Initially, the nurse belonged to the average medical staff, was considered a doctor's assistant and provided nursing care as prescribed by a doctor. Currently, modern theories of nursing, based on a scientific approach and evidence-based practices, represent a nurse as an equal partner of a doctor who makes independent nursing decisions, plans and carries out evidence-based nursing care, reflecting it in nursing documentation. Now the partnership of a doctor and a nurse is that a doctor provides medical care to a patient, and a nurse provides nursing care, working within a multiprofessional team of healthcare professionals to improve the effectiveness of the quality of medical care at all levels of the healthcare system.

**Keywords:** patient, health, quality of life, medical care, mental health, nursing care, public health, aging, age.

**Б.К. Исенова, Г.Е. Аимбетова**

*Казахский Национальный медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан*

### СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ СЕСТРИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

**Резюме:** В настоящее время в стране активно проходит реформа здравоохранения, его модернизация. Сестринское дело – важная составная часть системы здравоохранения, располагающая значительными кадровыми ресурсами и реальными потенциальными возможностями для проведения реформ в условиях рыночных отношений. Тенденции развития сестринского дела значительно усиливают роль медсестры в современной системе здравоохранения. Первоначально медсестра относилась к среднему медицинскому персоналу, считалась помощником врача и осуществляла сестринский уход по назначению врача. В настоящее время современные теории сестринского дела, основанные на научном подходе и доказательных практиках, представляют медсестру в качестве равноправного партнера врача, который принимает самостоятельные сестринские решения, планирует и осуществляет доказательный сестринский уход, отражая его в сестринской документации. Сейчас партнерство врача и медсестры заключается в том, что врач оказывает пациенту врачебную помощь, а медсестра – сестринскую помощь, рабо-

**Б.К. Исенова, Г.Е. Аимбетова**

*КЕАҚ. С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы*

### ЕГДЕ ЖАСТАҒЫ ПАЦИЕНТЕРДІҢ ӨМІР СҰРУ САПАСЫ МЕН ДЕНСАУЛЫҒЫН ҚАМТАМАСЫЗ ЕТУ ҮШІН МЕЙІРБИКЕЛІК КӨМЕКТІ ҰЙЫМДАСТЫРУДЫҢ ЗАМАНАУИ АСПЕКТІЛЕРІ

**Түйін:** қазіргі уақытта елімізде денсаулық сақтау реформасы, оны жаңғырту белсенді жүргізілуде. Денсаулық сақтау мейірбикесі - бұл нарықтық қатынастар жағдайында реформалар жүргізу үшін айтарлықтай кадрлық ресурстар мен нақты әлеуетті мүмкіндіктерге ие. Денсаулық сақтау жүйесінің маңызды құрамдас бөлігі. Мейірбике ісінің даму тенденциялары мейірбикенің қазіргі денсаулық сақтау жүйесіндегі рөлін айтарлықтай арттырады. Бастапқыда мейірбике орта медициналық персоналға қатысты, дәрігердің көмекшісі болып саналды және дәрігердің нұсқауы бойынша мейірбикелік күтімді жүзеге асырды. Қазіргі уақытта ғылыми көзқарас пен дәлелді тәжірибеге негізделген мейірбике ісінің заманауи теориялары мейірбикені тәуелсіз мейірбикелік шешімдер қабылдайтын, дәлелді мейірбикелік күтімді жоспарлайтын және жүзеге асыратын дәрігердің тең серіктесі ретінде ұсынады, оны мейірбикелік құжаттамада көрсетеді. Қазір дәрігер мен мейірбикенің серіктестігі-дәрігер пациентке дәрігерлік көмек көрсетеді, ал мейірбике - денсаулық сақтау жүйесінің барлық деңгейлерінде медициналық көмек сапасының тиімділігін арттыру үшін денсаулық сақтау мамандарының көпбейінді тобы аясында жұмыс

тая в рамках мультипрофессиональной команды специалистов здравоохранения для повышения эффективности качества медицинской помощи на всех уровнях системы здравоохранения. **Ключевые слова:** пациент, здоровье, качества жизни, медицинская помощь, ментальное здоровье, сестринская помощь, общественное здравоохранение, старение, возраст.

**Introduction:** Nowadays, aging makes up a rapidly growing population. Understanding how older people perceive old age is the first step towards developing optimal care for an aging population [1]. The American Geriatric Society and the World Health Organization define the elderly as persons over the age of 80, while the British Community uses 85 years as the threshold. In recent publications, the threshold was fixed at the level of 85 or 90 years and older [2,3]. According to the authors, the underestimated importance of the role of nurses led to a decrease in the social status of nurses [4].

**The purpose of the study:** To review the literature on the problem of the organization of nursing care in ensuring the quality of life and mental health of elderly and senile patients.

**Results:** Contrary to popular belief, modern palliative care is applicable to all people with incurable diseases, not only to oncological diseases, and elderly patients belong to this category [5,6].

The decline in mortality in old age has led to a recent increase in life expectancy, but there is no consensus on trends in the age structure of mortality in old age. Some argue that mortality in old age should decrease, others argue that mortality in old age should increase with age, and still others argue that mortality in old age corresponds to small changes in distribution. However, a direct analysis of mortality in old age presents unusual problems: mortality rates in old age are always off the scale, published life expectancy tables should assume an asymptotic age structure of mortality, and the definition of "old age" changes as life expectancy increases [7,8]. As the number of the elderly population continues to increase, the maintenance of health and physical independence of this population group have become widely discussed topics in the literature. An important component in determining the state of human health, especially in the aging process, is the quality of life (QoL). However, the concepts of quality of life are very common and diverse [9,10].

It is estimated that the number of people aged 60 and older will increase to 1.2 billion in 2025, and then to 2 billion in 2050 [11].

According to world forecasts, in the next 30 years, the number of elderly people is likely to increase from 126.5 million to 446.6 million [12]. This trend can be explained by changes in socio-environmental factors and health behaviors. Factors such as diet, having a guardian, and economic status correlate with better aging. As for biological factors, genetic signatures may be associated with long-

істейтін мейірбикелік көмек.

**Түйінді сөздер:** пациент, денсаулық, өмір сапасы, медициналық көмек, психикалық денсаулық, мейірбикелік көмек, денсаулық сақтау, қартаю, жас.

lived people [13,14].

The experience of aging depends on personal and environmental factors. This experience depends on a person's state of health and his perception of his state of health and, more generally, on his inner ability. The environment in the broadest sense affects aging. The position of the elderly in society, depending on the local culture and place of residence, also has a great influence on the perception of aging among the elderly [15].

There are various models of nursing care in geriatric oncology. In them, nurses play a key role in the management and coordination of an individual care program for elderly people with oncological diseases [16,17].

In France, there is an academic degree in the specialty "Nursing in geriatric oncology" [18]. Nurses trained in this specialty are trained to manage and coordinate a nursing program in geriatric oncology that includes various nursing roles in nursing, research, and education. They receive special training in creating and managing individual action plans for elderly people with cancer, as well as ensuring compliance with these plans in various care facilities. Australia includes three approaches to clinical policy in geriatric oncology. Three models match, including a consultant nurse in geriatric oncology. Its main function is to evaluate elderly cancer patients before medical consultation and identify those who need support during cancer treatment [19,20].

In the United States, there is a figure of a nurse practitioner in geriatric oncology responsible for evaluating and developing an individual care plan for each elderly person with cancer. The scope of their functions varies depending on research projects. The Sloan-Kettering Memorial Cancer Center has a team of consulting nurses in the inpatient department, and the James P. Wilmot University of Rochester Medical Center has a geriatric oncology outpatient clinic combined with a primary oncology clinic [21]. And the main task of these nurses in oncology and geriatrics is to maximize the independence of older people by assessing and eliminating key areas in which they may have real or potential deficits, based on a holistic approach that allows for continuous care, including prevention, early detection, evaluation, treatment and follow-up of elderly people with cancer [22].

As of September 1, 2018, 18,311.7 thousand people lived in the Republic of Kazakhstan, and the number of elderly people reached 2 million. 148 thousand people.

A study was conducted in Kazakhstan on the introduction of new nursing technologies. The research was con-

ducted in the cities of Astana, Semey in order to study the readiness of the secondary medical personnel of the primary health care service of Kazakhstan to introduce new technologies for nurses. Thus, the survey sample consisted of 168 nurses who were interviewed. According to the results of a survey in health schools, 27.9 % were ready for a traditional appointment, and 83.9 % were ready for an independent appointment. Thus, the authors came to the conclusion that medical workers engaged in self-admission are more ready to introduce innovative technologies, while respondents engaged in traditional admission are more wary of innovative technologies and less ready for independent decision-making [23].

Also, Kazakh researchers conducted a study to analyze the morbidity of palliative patients in the nursing hospital in Almaty. According to the authors, the survey showed that all patients were hospitalized according to the profile of the nursing hospital. Also, according to the authors, the study showed the need to develop and implement an effective state program of palliative care for the development of high-quality hospice palliative care in all cities of Kazakhstan with a population of more than 100 thousand people [24].

Palliative care is an evidence-based model that improves the results of treatment of people with serious illnesses, but it is not used enough in many regions of the country [25].

In addition to expanded access to palliative care specialists, older people need first-line clinicians with adequate training in "primary palliative care skills" with an emphasis on communication and disease management. In addition, all palliative care specialists must be trained in accordance with all requirements [26].

Nursing is an integral and essential part of healthcare. Consequently, the quality of medical care is largely determined by the degree of development of nursing, professionalism of nursing staff, responsibility for the results of their work [27].

Beyond that, the most important method in providing medical care is:

- 1) Teaching patients self-help, counseling, distribution of training materials
- 2) Provision of medical care by multidisciplinary teams
- 3) Clinical decision support
- 4) Clinical information systems

This model is based on the use of highly qualified clinical practice nurses who monitor and coordinate the process of medical care for patients and patients at risk, based on individual treatment plans. This approach helps to improve the functional status and quality of life of the patient [28,29,30].

Improving the quality of medical care and increasing patient satisfaction with this approach is largely due to the frequency of contacts with patients, regular referral opportunities to specialists.

Care management programs have become more widespread as health systems try to improve the coordina-

tion and integration of services across the care continuum, especially for frail elderly patients. Some care models involve the involvement of registered nurses and social workers to assist activities [31].

Besides, early care management programs focused on patients who used a large volume of services or whose care was at the highest cost level, especially on weakened elderly patients who are at increased risk of adverse health outcomes, hospitalization, falls with injuries and mortality, as well as other complex comorbidities [32]. When predicting the future needs of a growing elderly population for medical care, even if older people will be healthier as they reach old age, there is evidence that they will experience some period of functional decline before death [33]. Certified nurses have played an important role in the development and implementation of care management programs in hospitals and healthcare systems that meet the needs of patients with complex chronic disease, weakness or comorbidities in the transition from hospital to society. Leading researchers in the primary and geriatric care groups also contributed to the development of partnerships between doctors and nurses in community practice [34].

Nursing is the essence of nursing, but there is a new, emerging context in health services, namely the increased demand of older people for care in this sector [35]. The growing interest in assessing social needs (financial, housing and food security) and behavioral health needs has led to a wider inclusion of social workers, public health workers and to assess and meet social and behavioral health needs [36]. Almost all nurses take care of elderly patients during their career: they conduct preventive and wellness programs, helping patients cope with multiple chronic diseases [37].

In the USA, there is a program called NursingClinicsof-North, which is aimed at practicing nurses, in particular, 400,000 registered nurses who belong to specialized nursing associations. These professional nurses have experience in areas such as oncology, emergency department, rehabilitation and intensive care, which have a direct impact on the elderly [38].

Besides, over the past 6 years, significant efforts have been made to ensure the geriatric competence of all students who have graduated from the nursing program. According to the authors, the student training program has significantly improved its curricula [39].

For 35 years, nursing has been focused on meeting the needs of the elderly, striving to train a cadre of advanced specialists-geriatric nurses. Numerous studies highlight the national need for nurses with best practices ready to care for elderly patients in America [40].

It is also worth noting that, mostly elderly people suffer from dementia. Specialized nursing needs for elderly people with dementia have long been recognized and are the focus of nursing researchers. New research shows that dementia not only has a direct impact on the health of older people, but also exacerbates the negative conse-

quences for older people suffering from chronic diseases in combination with dementia [41].

A disease of extreme old age, 30% of people over 80 have dementia. It is believed that in long-term care institutions, more than 50% of residents suffer from dementia. Also, the predominant form of dementia is Alzheimer's disease, followed by dementia with multiple heart attacks [42].

In addition, there are elderly patients with cognitive impairments, hospitalized patients who are 85 years old and older. Older people have higher rates of hospitalization than other age groups [43]. One of the hospital departments where elderly patients are often admitted is the intensive care unit, which is one of the expensive, invasive and intensive departments in hospitals [44].

Caring for elderly patients admitted to the intensive care unit is fundamentally different from caring for younger patients, since caring for them requires special knowledge and skills. They need more complex care than other patients due to the existence of several chronic diseases [45]. The available data suggest that old age is associated with worsening outcomes and increased mortality in critically ill patients admitted to the intensive care unit [46]. Prolonged hospitalization is associated with the occurrence of new complications and disorders therefore, extended care is required, which can increase the cost of treatment [47].

Among the caregivers in the intensive care unit, nurses play a key role in maintaining and strengthening the health

of various groups of patients in critical condition, including the elderly, by providing advanced care [48].

Improving the quality of care for elderly patients requires an understanding of the problems and obstacles faced by the staff of the intensive care unit in providing medical care. In addition, understanding the experience of care can help in the development of measures to improve the care of elderly patients as well as improve the quality of life of elderly patients [49].

The most important problems in the care of elderly patients may be factors such as:

Poor attitude of nurses to their work

The complexity and labor intensity of the work of nurses

Prolonged hospitalization as well as more likely mortality of an elderly patient

Unfavorable atmosphere for patient care

Untimely and incomplete care

Resource constraints

Such factors can affect the quality of care for elderly patients. In addition, the main task is explanatory work with nurses as well as understanding their work [50].

#### Conclusions and recommendations:

The analysis of international and domestic experience of nursing care to ensure the quality of life and health of elderly and senile patients, a study of medical and social problems, needs and features in nursing care to ensure the quality of life and mental health of elderly and senile patients.

#### REFERENCES

- 1 Sena AC, Alvarez AM, Nunes SFL, Costa NPD. Nursing care related to fall prevention among hospitalized elderly people: an integrative review. *Rev Bras Enferm.* 2021 Jul 5;74(Suppl 2(Suppl 2)):e20200904. English, Portuguese. doi: 10.1590/0034-7167-2020-0904. PMID: 34231780.
- 2 Luzia MF, Argenta C, Almeida MA, Lucena AF. Conceptual definitions of indicators for the nursing outcome "Knowledge: Fall Prevention". *Rev Bras Enferm.* 2018 Mar-Apr;71(2):431-439. English, Portuguese. doi: 10.1590/0034-7167-2016-0686. PMID: 29412303.
- 3 Marik PE. The Cost of Inappropriate Care at the End of life: Implications for an Aging Population. *Am J Hosp Palliat Care.* 2015 Nov;32(7):703-8. doi: 10.1177/1049909114537399. Epub 2014 Jun 5. PMID: 24907121.
- 4 Chaney, P., Electoral Competition, Issue Salience and Public Policy for Disabled People: Westminster and Regional UK Elections 1945-2011 // *Parliamentary Affairs.* – 2013. – №66 (2). – pp. 364-383. DOI: 10.1093/pa/gsr062.
- 5 Sobanski PZ, Alt-Epping B, Currow DC, Goodlin SJ, Grodzicki T, Hogg K, Janssen DJA, Johnson MJ, Krajnik M, Leget C, Martínez-Sellés M, Moroni M, Mueller PS, Ryder M, Simon ST, Stowe E, Larkin PJ. Palliative care for people living with heart failure: European Association for Palliative Care Task Force expert position statement. *Cardiovasc Res.* 2020 Jan 1;116(1):12-27. doi: 10.1093/cvr/cvz200. PMID: 31386104.
- 6 Rodríguez Villar S, Barrientos Yuste RM. Long-term admission to the intensive care unit: a cost-benefit analysis. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2014 Nov;61(9):489-96. doi: 10.1016/j.redar.2014.02.008. Epub 2014 Apr 26. PMID: 24780651.
- 7 Cruz RAO, Filgueiras TF, Pereira MA, Agra G, Oliveira JDS, Costa MML. Construction validation of an instrument for nursing care related to cutaneous xerosis. *Rev Bras Enferm.* 2020;73 Suppl 3:e20190777. Portuguese, English. doi: 10.1590/0034-7167-2019-0777. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32785420.
- 8 Pintado MC, Villa P, Luján J, Trascasa M, Molina R, González-García N, de Pablo R. Mortality and functional status at one-year of follow-up in elderly patients with prolonged ICU stay. *Med Intensiva.* 2016 Jun-Jul;40(5):289-97. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2015.08.002. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26706825.
- 9 de Kleijn R, Uyl-de Groot C, Hagen C, Franssen C, Schraa J, Pasker-de Jong P, Ter Wee P. CHANGING NURSING CARE TIME AS AN EFFECT OF CHANGED CHARACTERISTICS OF THE DIALYSIS POPULATION. *J Ren Care.* 2020 Sep;46(3):161-168. doi: 10.1111/jorc.12326. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32212255.
- 10 Villa P, Pintado MC, Luján J, González-García N, Trascasa M, Molina R, Cambronero JA, de Pablo R. Functional Status and Quality of Life in Elderly Intensive Care Unit Survivors. *J Am Geriatr Soc.* 2016 Mar;64(3):536-42. doi: 10.1111/jgs.14031. PMID: 27000326.
- 11 Kválø K, Bondevik M. Patients' perceptions of the importance of nurses' knowledge about cancer and its treatment for quality nursing care. *Oncol Nurs Forum.* 2010 Jul;37(4):436-42. doi: 10.1188/10.ONF.436-442. PMID: 20591803.
- 12 Felsenstein DR. Providing Culturally Sensitive Nursing Care for Vulnerable Immigrant Populations. *Creat Nurs.* 2019 May 1;25(2):133-137. doi: 10.1891/1078-4535.25.2.133. PMID: 31085666.
- 13 Araújo ESS, Silva LFD, Moreira TMM, Almeida PC, Freitas MC, Guedes MVC. Nursing care to patients with diabetes based on King's Theory. *Rev Bras Enferm.* 2018 May;71(3):1092-1098. Portuguese, English. doi: 10.1590/0034-7167-2016-0268. PMID: 29924160.
- 14 Sacanella E, Pérez-Castejón JM, Nicolás JM, Masanés F, Navarro M, Castro P, López-Soto A. Functional status and quality of life 12 months after discharge from a medical ICU in healthy elderly patients: a prospective observational study. *Crit Care.* 2011;15(2):R105. doi: 10.1186/cc10121. Epub 2011 Mar 28. PMID: 21443796; PMCID: PMC3219378.
- 15 Li XQ. Effects of high-quality nursing care on psychological outcomes in patients with chronic heart failure. *Medicine (Baltimore).* 2019 Oct;98(41):e17351. doi: 10.1097/MD.00000000000017351. PMID: 31593085; PMCID: PMC6799375.
- 16 McFarland MR. Transcultural nursing care of the elderly is a worldwide imperative. *J Transcult Nurs.* 1997 Jan-Jun;8(2):2-4. doi: 10.1177/104365969700800201. PMID: 9369659.

- 17 Bradley CF, Kozak C. Nursing care and management of the elderly hip fractured patient. *J Gerontol Nurs.* 1995 Aug;21(8):15-22. doi: 10.3928/0098-9134-19950801-07. PMID: 7650300.
- 18 Gill KP, Ursic P. The impact of continuing education on patient outcomes in the elderly hip fracture population. *J Contin Educ Nurs.* 1994 Jul-Aug;25(4):181-5. doi: 10.3928/0022-0124-19940701-12. PMID: 8046057..
- 19 Butler R. Evaluating an education project in mental health of older people. *Nurs Times.* 2004 Aug 31-Sep 6;100(35):38-40. PMID: 15471271.
- 20 Khoulil H, Astua A, Dombrowski W, Ahmad F, Homel P, Shapiro J, Singh J, Nallamothu R, Mahbub H, Eden E, Delfiner J. Changes in health-related quality of life and factors predicting long-term outcomes in older adults admitted to intensive care units. *Crit Care Med.* 2011 Apr;39(4):731-7. doi: 10.1097/CCM.0b013e318208edf8. PMID: 21263318.
- 21 Smith S. Raising the profile of older people's care in hospital through training. *Nurs Older People.* 2007 Apr;19(3):27-31. doi: 10.7748/nop2007.04.19.3.27.c4368. PMID: 17476858.
- 22 Butler-Williams C, Snelling P, Duffy L. Implementing a multidisciplinary approach to comprehensive critical care. *Nurs Stand.* 2005 Jan 5-11;19(17):33-8. doi: 10.7748/ns2005.01.19.17.33.c3780. PMID: 15658836.
- 23 Iskakova AM, Abzalova RA, Shalgumbaieva GM, Yuodaite-Rachkauskene A, Akhmetova AK, Sundeieva EA, Kuluspaiev ES. [The implementation of new nursing technologies in the Republic of Kazakhstan]. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniia Istor Med.* 2016 May-Jun;24(3):182-5. Russian. PMID: 29553626.
- 24 Kausova GK, Nuftieva AI. [About palliative assistance for elderly patients (review)]. *Georgian Med News.* 2014 Feb;(227):62-6. Russian. PMID: 24632650.
- 25 Williams E, Giger JN, Wykle M, Brannon CB, Blanchard M. Care of the Frail Elderly, the Mentally Ill, and the Disabled in Nursing Homes: A Clarion Call to Arms. *J Natl Black Nurses Assoc.* 2018 Dec;29(2):vi-viii. PMID: 31022332.
- 26 Vogel CH, Mercier J. The effect of institutionalization on nursing home populations. *J Gerontol Nurs.* 1991 Mar;17(3):30-4. doi: 10.3928/0098-9134-19910301-13. PMID: 2005366.
- 27 Granja C, Amaro A, Dias C, Costa-Pereira A. Outcome of ICU survivors: a comprehensive review. The role of patient-reported outcome studies. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012 Oct;56(9):1092-103. doi: 10.1111/j.1399-6576.2012.02686.x. Epub 2012 Apr 4. PMID: 22471617.
- 28 Beard JR, Officer AM, Cassels AK. The World Report on Ageing and Health. *Gerontologist.* 2016 Apr;56 Suppl 2:S163-6. doi: 10.1093/geront/gnw037. PMID: 26994257.
- 29 Lee EA, Gibbs NE, Fahey L, Whiffen TL. Making hospitals safer for older adults: updating quality metrics by understanding hospital-acquired delirium and its link to falls. *Perm J.* 2013 Fall;17(4):32-6. doi: 10.7812/TPP/13-065. PMID: 24361018; PMCID: PMC3854806.
- 30 Rockwood K, Noseworthy TW, Gibney RT, Konopad E, Shustack A, Stollery D, Johnston R, Grace M. One-year outcome of elderly and young patients admitted to intensive care units. *Crit Care Med.* 1993 May;21(5):687-91. doi: 10.1097/00003246-199305000-00011. PMID: 8482089.
- 31 Husband A. Application of King's Theory of Nursing to the care of the adult with diabetes. *J Adv Nurs.* 1988 Jul;13(4):484-8. doi: 10.1111/j.1365-2648.1988.tb02854.x. PMID: 3221021.
- 32 de Bruin J, Doodkorte R, Sinervo T, Clemens T. The implementation and outcomes of self-managing teams in elderly care: A scoping review. *J Nurs Manag.* 2022 Nov;30(8):4549-4559. doi: 10.1111/jonm.13836. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36192833.
- 33 Tuncbilek Z, Senol Celik S. Nursing diagnoses and interventions in the care of elderly patients undergoing surgery. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016;16(1):17-22. doi: 10.1586/14737167.2016.1136789. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26707552.
- 34 Siewert JS, Alvarez AM, Santos SMAD, Brito FA, Hammerschmidt KSA. Institutionalized elderly people with dementia: an integrative review on nursing care. *Rev Bras Enferm.* 2020;73 Suppl 3:e20180419. Portuguese, English. doi: 10.1590/0034-7167-2018-0419. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32756799.
- 35 Jongenelis K, Pot AM, Eisses AM, Beekman AT, Kluiters H, Ribbe MW. Prevalence and risk indicators of depression in elderly nursing home patients: the AGED study. *J Affect Disord.* 2004 Dec;83(2-3):135-42. doi: 10.1016/j.jad.2004.06.001. PMID: 15555706.
- 36 Sullivan T. The subculture of the aging and its implications for health and nursing care to the elderly. *Curr Pract Gerontol Nurs.* 1979;1:91-104. PMID: 380922.
- 37 Smalbrugge M, Jongenelis L, Pot AM, Beekman AT, Eefsting JA. Comorbidity of depression and anxiety in nursing home patients. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005 Mar;20(3):218-26. doi: 10.1002/gps.1269. PMID: 15717344.
- 38 Schoevers RA, Beekman AT, Deeg DJ, Jonker C, van Tilburg W. Comorbidity and risk-patterns of depression, generalised anxiety disorder and mixed anxiety-depression in later life: results from the AMSTEL study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003 Nov;18(11):994-1001. doi: 10.1002/gps.1001. PMID: 14618550.
- 39 Wing S. Pleural effusion: nursing care challenge in the elderly. *Geriatr Nurs.* 2004 Nov-Dec;25(6):348-52; quiz 353. doi: 10.1016/j.gerinurse.2004.09.016. PMID: 15592251.
- 40 Basso I, Bonaudo M, Dimonte V, Campagna S. Le Missed Care negli ospiti delle residenze sanitarie per anziani: risultati di uno studio pilota [The missed care in Nursing Homes: a pilot study]. *Assist Inferm Ric.* 2018 Jul-Sep;37(3):136-143. Italian. doi: 10.1702/2996.29982. PMID: 30303194.
- 41 Ward KT, Bates-Jensen B, Eslami MS, Whiteman E, Dattoma L, Friedman JL, DeCastro Mariano J, Moore AA. Addressing delays in medication administration for patients transferred from the hospital to the nursing home: a pilot quality improvement project. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2008 Oct;6(4):205-11. doi: 10.1016/j.amjopharm.2008.10.001. PMID: 19028376.
- 42 Piredda M, Bartiromo C, Capuzzo MT, Matarese M, De Marinis MG. Nursing care dependence in the experiences of advanced cancer inpatients. *Eur J Oncol Nurs.* 2016 Feb;20:125-32. doi: 10.1016/j.ejon.2015.07.002. Epub 2015 Jul 11. PMID: 26174067.
- 43 Griffiths N, Houghton K. The development and implementation of a hospital based paediatric orthopaedic nursing transition program. *J Pediatr Nurs.* 2013 Nov-Dec;28(6):e50-6. doi: 10.1016/j.pedn.2012.12.009. Epub 2013 Jan 31. PMID: 23376207.
- 44 Valentin A, Ferdinande P, ESICM Working Group on Quality Improvement. Recommendations on basic requirements for intensive care units: structural and organizational aspects. *Intensive Care Med.* 2011 Oct;37(10):1575-87. doi: 10.1007/s00134-011-2300-7. Epub 2011 Sep 15. PMID: 21918847.
- 45 Lee EA, Gibbs NE, Fahey L, Whiffen TL. Making hospitals safer for older adults: updating quality metrics by understanding hospital-acquired delirium and its link to falls. *Perm J.* 2013 Fall;17(4):32-6. doi: 10.7812/TPP/13-065. PMID: 24361018; PMCID: PMC3854806.
- 46 de Rooij SE, Abu-Hanna A, Levi M, de Jonge E. Factors that predict outcome of intensive care treatment in very elderly patients: a review. *Crit Care.* 2005 Aug;9(4):R307-14. doi: 10.1186/cc3536. Epub 2005 May 17. PMID: 16137342; PMCID: PMC1269437.
- 47 Nguyen YL, Angus DC, Boumendil A, Guidet B. The challenge of admitting the very elderly to intensive care. *Ann Intensive Care.* 2011 Aug 1;1(1):29. doi: 10.1186/2110-5820-1-29. PMID: 21906383; PMCID: PMC3224497.
- 48 Mick DJ, Ackerman MH. Critical care nursing for older adults: pathophysiological and functional considerations. *Nurs Clin North Am.* 2004 Sep;39(3):473-93. doi: 10.1016/j.cnur.2004.02.007. PMID: 15331298.
- 49 Fowler RA, Sabur N, Li P, Juurlink DN, Pinto R, Hladunewich MA, Adhikari NK, Sibbald WJ, Martin CM. Sex-and age-based differences in the delivery and outcomes of critical care. *CMAJ.* 2007 Dec 4;177(12):1513-9. doi: 10.1503/cmaj.071112. Epub 2007 Nov 14. PMID: 18003954; PMCID: PMC2096494.
- 50 Smeulens M, Lucas C, Vermeulen H. Effectiveness of different nursing handover styles for ensuring continuity of information in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 24;2014(6):CD009979. doi: 10.1002/14651858.CD009979.pub2. PMID: 24957503; PMCID: PMC38483264.

### Сведения об авторах

**Б.К. Исенова** - PhD докторант, 3 курс. «Сестринская наука» НАО КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан, e-mail: isenova.balday@mail.ru, тел: 87082763397. <https://orcid.org/0000-0003-2719-8945>

**Г.Е. Аимбетова** - асс.проф. кафедры «Общественное здоровье» НАО КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан, e-mail: agulshara@yandex.ru тел: +7 7013561128. <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>

### Авторлар туралы мәліметтер:

**Б.К. Исенова** - PhD докторант, 3 курс. "Мейірбике ғылым" ҚазҰМУ КЕАҚ. С. Д. Асфендияров, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, e-mail: isenova.balday@mail.ru, тел: 87082763397. <https://orcid.org/0000-0003-2719-8945>

**Г.Е. Аимбетова** - АҚС.ҚазҰМУ КЕАҚ "Қоғамдық денсаулық" кафедрасының профессоры. С. Д. Асфендияров, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, e-mail: agulshara@yandex.ru тел: +7 7013561128. <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>

### Information about authors:

**Isenova B.K.** - 1PhD doctoral student, 3rd year. "Nursing science" Asfendiyarov KazNMU, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: isenova.balday@mail.ru, Phone: 87082763397. <https://orcid.org/0000-0003-2719-8945>

**Aimbetova G.E.** - Ass.prof. of the Department of "Public Health" Asfendiyarov KazNMU, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: agulshara@yandex.ru Phone: 87013561128. <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>

**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.



Получена: 19/06/2023/ Принята: 25/08/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 614.7:632.95

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.37.41.039

Ж.Е. НАМАЗБАЕВА<sup>1</sup>, Д.С. СМАИЛОВА<sup>2</sup>, С.У. УМАРОВА<sup>2</sup>, М.К. КУЛЬЖАНОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», Алматы, Казахстан

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ В ЖАМБЫЛСКОЙ ОБЛАСТИ

**Резюме:** В статье представлен сравнительный анализ динамики заболеваемости в Жамбылской области по данным многолетнего статистического материалы показателей заболеваемости городского и сельского населения по возрастным группам Жамбылской области по классам болезни органов пищеварения за 2011-2020 годы. Актуальность проблемы заболеваний органов пищеварения определяется их широкой распространенностью и весомой социальной и экономической значимостью. Следовательно, результаты исследования позволят углубить понимание проблемы заболеваемости болезнями органов пищеварения, расширить знания об эпидемиологических особенностях и оптимизировать меры эпидемиологического надзора.

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ динамики заболеваемости органов пищеварения в Жамбылской области по возрастным категориям населения и территориальному признаку.

**Материалы и методы.** В настоящем исследовании были использованы многолетние статистические материалы показателей заболеваемости городского и сельского населения по возрастным группам Жамбылской области по классам БОП. Выбор используемого метода основан на теоретических (обобщения, сравнительный анализ) и практических (наблюдение, расчеты и измерения, описание) методов исследования. Сбор данных проводился путем количественных (цифры, таблицы) и качественных (сравнительный анализ, описание) исследований БОП в Жамбылской области по данным статистического сборника Министерства здравоохранения Республики Казахстан «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения за 2011-2020 годы».

**Обсуждение и результаты.** Результаты исследования первичной заболеваемости БОП населения Жамбылской области за 2011-2020 годы показал их рост - на 29,2% с 3607,0 - в 2011 году, до 4662,2 на 100000 населения - в 2020 году. Сокращение показателя заболеваемости по БОП отмечено среди детского населения - на 23,5%, то есть с 6070,9 до 4643,8 на 100000 детей до 14 лет. Среди подросткового населения области изучаемый показатель снизился на 11,2% с 6061,0 - в 2011 году, до 5385,0 на 100000 подросткового населения - в 2020 году.

В повышении общей заболеваемости БОП наибольший вклад внесли показатели взрослого населения. Так, данный показатель увеличился за исследуемый период в 2 раза (на 102,%) с 2280,3 (как самый низкий показатель) - в 2011 году, до 4616,9 на 100000 взрослого населения - в 2020 году (как самый высокий показатель). Удельный вес за весь период исследования синхронно увеличивался, за исключением 2018 года по отношению к 2017 году, где отмечено снижение на 11,3%.

**Выводы.** Сравнительный анализ динамики заболеваемости органов пищеварения в Жамбылской области выявил рост первичной заболеваемости БОП в Жамбылской области - на 29,2%. Наибольший вклад в повышении общего показателя БОП внесли показатели, как городского, так и сельского взрослого населения - на 89,2% (с 2280,2 до 4616,9 на 100000 взрослого населения). Тогда как в других категорий городского и сельского населения выявлено снижение общего показателя заболеваемости: у детей - на 23,5% (с 6070,9 до 4643,8 на 100000 детского населения) и у подростков - на 11,2% (с 6061,0 до 5385,0 на 100000 подросткового населения).

**Ключевые слова:** болезни органов пищеварения, эпидемиологический анализ, первичная заболеваемость, городское и сельское население.

Zh.Y. Namazbayeva<sup>1</sup>, D.S. Smailova<sup>2</sup>, S.U. Umarova<sup>2</sup>,  
M.K. Kulzhanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan School of Public Health», Almaty, the Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup>NCJSC «Asfendiyarov Kazakh national medical University», Almaty, the Republic of Kazakhstan

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF MORBIDITY DIGESTIVE ORGANS IN ZHAMBYL REGION

**Resume:** The article presents a comparative analysis of the dynamics of morbidity in the Zhambyl region according to long-term statistical data of morbidity indicators of urban and rural population by age groups of the Zhambyl region by classes of digestive diseases for 2011-2020. The relevance of the disease of the digestive organs is indicated and is a problem. as a domestic. so has world health care for a long time. Consequently, the results of the study will deepen the understanding of the problem of the incidence of diseases of the digestive system, expand knowledge about epidemiological features and optimize epidemiological surveillance measures.

The aim of the study to conduct a comparative analysis of the dynamics of the incidence of digestive organs in the Zhambyl region by age categories of the population and territorial characteristics.

**Materials and methods.** In the present study, long-term statistical materials of morbidity rates of the urban and rural population by age groups of the Zhambyl region by diseases of digestive system classes were used. The choice of the method used is based on theoretical (generalizations, comparative analysis) and practical (observation, calculations and measurements, description) research methods. Data collection was carried out through quantitative (numbers, tables) and qualitative (comparative analysis, description) studies of the diseases of digestive system in the Zhambyl region according to the statistical collection of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan "Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations for 2011-2020".

**Discussion and results.** The results of the study of the primary incidence of diseases of the digestive system in the population of Zhambyl region for 2011-2020 showed their growth - by 29.2% from 3607.0 in 2011, to 4662.2 per 100,000 population in 2020. A decrease in the incidence of diseases of the digestive system was noted among the child population - by 23.5%, that is, from 6070.9 to 4643.8 per 100,000 children under 14 years of age. Among the adolescent population of the region, the studied indicator decreased by 11.2% from 6061.0 - in 2011, to 5385.0 per 100,000 adolescent population - in 2020.

The indicators of the adult population made the greatest contribution to the increase in the overall incidence of diseases of the digestive system. Thus, this indicator increased by 2 times during the study period (by 102%) from 2280.3 (as the lowest indicator) in 2011, to 4616.9 per 100,000 adults in 2020 (as the highest indicator). The specific weight for the entire period of the study increased synchronously, with the exception of 2018 in relation to 2017, where a decrease of 11.3% was noted.

**Conclusions.** A comparative analysis of the dynamics of the incidence of digestive organs in the Zhambyl region revealed an increase in the primary incidence of diseases of the digestive system in the Zhambyl region - by 29.2%. The greatest contribution to the increase in the overall diseases of the digestive system index was

Ж.Е. Намазбаева<sup>1</sup>, Д.С. Смаилова<sup>2</sup>, С.У. Умарова<sup>2</sup>, М.К. Кульжанов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Қазақстандық медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қ., Қазақстан Республикасы

<sup>2</sup>«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

## ЖАМБЫЛ ОБЛЫСЫНДА АСҚОРЫТУ ЖҮЙЕСІ СЫРҚАТТАНУШЫЛЫҚ ДИНАМИКАСЫН САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУ

**Түйін:** Мақалада көп жылдық статистикалық деректер арқылы 2011-2020 жылдар арасындағы асқорыту жүйесі аурулары бойынша Жамбыл облысының жас топтарына қарай, қала және ауыл тұрғындарының аурушандық көрсеткіштері мен сырқаттанушылық динамикасына салыстырмалы талдау ұсынылған. Ұзақ уақыт бойы отандық және әлемдік денсаулық сақтау жүйесінде, асқорыту жүйесі аурулары өзекті мәселе екені көрсетілген. Демек, зерттеу нәтижелері асқорыту жүйесі аурулары өзектілігін түсінуді тереңдетуге, эпидемиологиялық ерекшеліктер туралы білімді кеңейтуге және эпидемиологиялық қадағалау шараларын оңтайландыруға мүмкіндік береді.

**Зерттеу мақсаты.** Жамбыл облысында халықтың жас санаттары мен аумақтық белгілері бойынша асқорыту жүйесі сырқаттанушылық динамикасына салыстырмалы талдау жүргізу.

**Материалдар мен әдістер.** Осы зерттеуде Жамбыл облысының жас топтары, қала және ауыл тұрғындарының асқорыту жүйесі аурулары сыныптары бойынша аурушандық көрсеткіштерінің ұзақ мерзімді статистикалық материалдары пайдаланылды. Қолданылатын әдісті таңдау теориялық (жалпылау, салыстырмалы талдау) және практикалық (бақылау, есептеулер мен өлшеулер, сипаттау) зерттеу әдістеріне негізделді. Мәліметтерді жинау Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің «Қазақстан Республикасының халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының 2011-2020 жылдарға арналған қызметі» статистикасы негізінде жүргізілді.

**Талқылау және нәтижелері.** Жамбыл облысы халқының 2011-2020 жылдардағы алғашқы аурушандығын зерттеу нәтижелері олардың 2011 жылғы 3607,0 - ден 29,2% - ға, 2020 жылы 100000 тұрғынға шаққанда 4662,2 - ге дейін өскенін көрсетті. Асқорыту жүйесі аурулары бойынша сырқаттанушылық көрсеткішінің төмендеуі балалар арасында - 23,5% - ға, яғни 14 жасқа дейінгі 100000 балаға 6070,9-дан 4643,8-ге дейін байқалды. Облыстың жасөспірімдер арасында зерттелетін көрсеткіш 2011 жылы 6061,0 - ден 11,2% - ға, 2020 жылы 100 000 жасөспірім халқына 5385,0-ге дейін төмендеді.

Асқорыту жүйесі аурулары жалпы аурушандығын арттыруға ересек халықтың көрсеткіштері үлкен үлес қосты. Мәселен, бұл көрсеткіш 2011 жылы - 2280,3 - тен (ең төменгі көрсеткіш ретінде) зерттелетін кезеңде 2 есеге (102% - ға), 2020 жылы-100000 ересек тұрғынға шаққанда 4616,9-ға дейін (ең жоғары көрсеткіш ретінде) өсті. Зерттеудің бүкіл кезеңіндегі үлес салмағы 2018 жылға қарағанда 2017 жылмен синхронды түрде өсті, онда 11,3% - ға төмендеу байқалды.

**Тұжырымдар.** Жамбыл облысындағы асқорыту жүйесі сырқаттанушылық динамикасын салыстырмалы талдау барысында, Жамбыл облысындағы асқорыту жүйесі аурулары бастапқы сырқат-

made by indicators of both urban and rural adults - by 89.2% (from 2280.2 to 4616.9 per 100,000 adults). Whereas in other categories of urban and rural population, a decrease in the overall incidence rate was revealed: in children - by 23.5% (from 6070.9 to 4643.8 per 100,000 children) and in adolescents - by 11.2% (from 6061.0 to 5385.0 per 100,000 adolescent population).

**Keywords:** diseases of the digestive system, epidemiological analysis, primary morbidity, urban and rural population.

**Введение.** В Казахстане, как и во многих странах, здравоохранение является одной из приоритетных отраслей, которой государство уделяет особое внимание [1]. При этом, хронические неинфекционные заболевания в настоящее время представляют важнейшую проблему медицины в связи с высокой заболеваемостью, инвалидностью и смертностью среди наиболее трудоспособной части населения [2,3].

Болезни органов пищеварения (БОП) являются проблемой отечественного и мирового здравоохранения на протяжении длительного времени. При этом актуальность проблемы заболеваний органов пищеварения определяется их широкой распространенностью и весомой социальной значимостью. Так, согласно статистическому сборнику Министерству здравоохранения Республики Казахстан «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2020 году», болезни органов пищеварения занимают третье место по данным общей заболеваемости (7835,5 на 100000 человек), уступая лишь болезням органов дыхания (27796,8 на 100000 человек) и болезням системы кровообращения (17799,7 на 100000 человек) [4].

Следовательно, для повышения качества жизни, необходимым условием является создание современной комплексной многоуровневой системы [5] профилактики патологии органов пищеварения, включающей формирование приверженности населения к сохранению собственного здоровья.

Анализ многолетней динамики первичной заболеваемости преследует изучение направленности, выявления закономерностей циклических изменений, обоснования влияющих причин, определяющих тенденции и периодические колебания заболеваемости на территориях и в отдельных группах населения.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ динамики заболеваемости органов пищеварения в Жамбылской области по возрастным категориям населения и территориальному признаку.

Материалы и методы. В настоящем исследовании были использованы многолетние статистические материалы показателей заболеваемости городского и сельского населения по возрастным группам Жамбылской

танушылығының 29,2% - ға өскенін анықтады. Асқорыту жүйесі аурулары жалпы көрсеткішін арттыруға қалалық және ауылдық ересек тұрғындардың көрсеткіштері ең үлкен үлес қосты-89,2% (100 000 ересек адамға шаққанда 2280,2-ден 4616,9-ға дейін). Ал қалалық және ауылдық тұрғындардың басқа санаттарында сырқаттанушылықтың жалпы көрсеткіші төмендегені анықталды: балаларда - 23,5% - ға (100000 балаға шаққанда 6070,9-дан 4643,8-ге дейін) және жасөспірімдерде-11,2% - ға (100000 жасөспірімге шаққанда 6061,0-ден 5385,0-ге дейін).

**Түйінді сөздер:** асқорыту жүйесі аурулары, эпидемиологиялық талдау, бастапқы сырқаттанушылық, қала және ауыл тұрғындары.

области по классам БОП. Выбор используемого метода основан на теоретических (обобщения, сравнительный анализ) и практических (наблюдение, расчеты и измерения, описание) методов исследования. Сбор данных проводился путем количественных (цифры, таблицы) и качественных (сравнительный анализ, описание) исследований БОП в Жамбылской области по данным статистического сборника Министерства здравоохранения Республики Казахстан «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения за 2011-2020 годы» [4, 6-14]. Результаты и обсуждение. Результаты исследования первичной заболеваемости БОП населения Жамбылской области за 2011-2020 годы (таблица 1) показал рост заболеваемости на 29,2% с 3607,0 - в 2011 году, до 4662,2 на 100000 населения - в 2020 году. Низкий показатель был отмечен в 2013 году - 3089,1, а высокий - в 2017 году - 5977,2 на 100000 детского населения. В 2018 году по сравнению с 2017 года отмечено максимальное снижение темпа прироста - на 32,5%, а увеличение в 2017 году по сравнению с предыдущим годом -на 35,9%.

Сокращение показателя заболеваемости по БОП среди детского населения на 23,5% было отмечено в 2011 году - 6070,9 и в 2020 году - 4643,8 на 100000 детей до 14 лет. Высокий интенсивный показатель данной патологии был зарегистрирован в 2017 году - 9165,5, и низкий - в 2014 году 4144,7 на 100000 соответствующего населения. Наибольший темп прироста был установлен в 2017 году по отношению к 2016 году - на 49,7%, и снижение было отмечено в 2018 году по сравнению с 2017 годом - на 46,6%.

Среди подросткового населения области изучаемый показатель снизился на 11,2% с 6061,0 - в 2011 году, до 5385,0 на 100000 подросткового населения - в 2020 году. При этом низкий показатель установлен в 2019 году - 4757,2, и высокий в 2017 году - 10832,0 на 100000 соответствующего населения. Максимальный темп прироста обнаружен в 2017 году - на 73,3% и наименьший в 2018 году - на 55,0%.

В повышении общей заболеваемости БОП наибольший вклад внесли показатели взрослого населения. Так, данный показатель увеличился за исследуемый

Таблица 1 - Первичная заболеваемость населения по болезням органов пищеварения в Жамбылской области за 2011-2020 годы (на 100000 населения)

Годы	Болезни органов пищеварения			
	Всего	Возрастная группа населения		
		до 14 лет	15-17 лет	от 18 и старше
2011 г.	3607	6070,9	6061	2280,3
2012 г.	3169,4	4409,5	6650,9	2316,4
Темп прироста, %	87,9	72,6	109,7	101,6
2013 г.	3089,1	4198,9	6639,9	2300,2
Темп прироста, %	97,5	95,2	99,8	99,3
2014 г.	3095,5	4144,7	6940,2	2315,7
Темп прироста, %	100,2	98,7	104,5	100,7
2015 г.	3830,4	5232,5	5747,4	2994
Темп прироста, %	123,7	126,2	82,8	129,3
2016 г.	4397	6122,1	6251,6	3378,3
Темп прироста, %	114,8	117	108,8	112,8
2017 г.	5977,2	9165,5	10832	3960,1
Темп прироста, %	135,9	149,7	173,3	117,2
2018 г.	4031,7	4890,2	4876,3	3511,3
Темп прироста, %	67,5	53,4	45	88,7
2019 г.	4492,6	5038,8	4757,2	4176,1
Темп прироста, %	111,4	103	97,6	118,9
2020 г.	4662,2	4643,8	5385	4616,9
Темп прироста, %	103,8	92,2	113,2	110,6

Таблица 2 - Первичная заболеваемость городского населения по болезням органов пищеварения в Жамбылской области за 2011-2020 годы (на 100000 населения)

Годы	Болезни органов пищеварения			
	Всего	Возрастная группа населения		
		до 14 лет	15-17 лет	от 18 и старше
2011 г.	4294,2	10094,1	4377,9	1988,2
2012 г.	3607,8	5936,7	7645,6	2352,8
Темп прироста, %	84	58,8	174,6	118,3
2013 г.	3601	5684,9	8047,4	2410,5
Темп прироста, %	99,8	95,8	105,3	102,5
2014 г.	3565,1	5477,4	7989	2432,5
Темп прироста, %	99	96,3	99,3	100,9
2015 г.	4341,4	6699,8	9122,9	2952,1
Темп прироста, %	121,8	122,3	114,2	121,4
2016 г.	4658,7	7030,6	5797,8	3444,1
Темп прироста, %	107,3	104,9	63,6	116,7
2017 г.	7820,2	13619,5	16594	4393,3
Темп прироста, %	167,9	193,7	286,2	127,6
2018 г.	4822	6793,8	6316,4	3717
Темп прироста, %	61,7	49,9	38,1	84,6
2019 г.	4718,7	6152	6090,1	3858,5
Темп прироста, %	97,9	90,6	96,4	103,8
2020 г.	4772,4	5110,9	6048,6	4498,3
Темп прироста, %	101,1	83,1	99,3	116,6

период в 2 раза (на 102,%) с 2280,3 (как самый низкий показатель) - в 2011 году, до 4616,9 на 100000 взрослого населения - в 2020 году (как самый высокий показатель). Удельный вес за весь период исследования синхронно увеличивался, за исключением 2018 года по отношению к 2017 году, где отмечено снижение на 11,3%.

Показатели первичной заболеваемости БОП городского и сельского населения Жамбылской области дает общее представление об уровне организации и динамического наблюдения за состоянием здоровья населения области по территориальному признаку. Следовательно, мониторинг и анализ уровня жизни горожан и сельчан представляется особенно актуальным, поскольку, помимо оценки текущего уровня жизни, стоит еще одна задача – сравнительная оценка эффективности проводимых мероприятий по месту проживания. В таблице 2 представлена первичная заболеваемость городского населения по БОП в Жамбылской области за 2011-2020 годы на 100000 соответствующего населения.

Из таблицы видно, что отмечен рост заболеваемости БОП на 11,2% с 4294,2 - в 2011 году на 100000 городского населения, до 4772,4 - в 2020 году. При этом низкий показатель выявлен в 2014 году - 3565,1, и высокий - в 2017 году - 7820,2 на 100000 городского населения. В 2018 году по сравнению с 2017 годом отме-

чено высокое снижение темпа прироста - на 38,3%, а увеличение установлено в 2017 году по с 2016 годом - на 67,9%.

При увеличении общего показателя первичной заболеваемости по БОП городского населения за исследуемый период, отмечено снижение показателя среди детского городского населения области на 49,3%. Следовательно, если в 2011 году данный показатель был на уровне 10094,1, то в 2020 году он сократился до 5110,9 (низкий показатель за период исследования) на 100000 городских детей. Наибольший показатель данной патологии был зарегистрирован в 2017 году - 13619,5 на 100000 городских детей, низкий - в 2020 году. Максимальный темп прироста был установлен в 2017 году по отношению к 2016 году - рост на 93,7%, и минимальный - в 2018 году по сравнению с 2017 годом - убыль на 50,1%.

Анализ десятилетнего периода исследования данной патологии среди взрослого сельского населения установил рост БОП на 89,2%: с 2481,6 - в 2011 году, до 4696,3 на 100000 взрослого сельского населения - в 2020 году (как самый высокий показатель). При этом низкий показатель был обнаружен в 2013 году - 2221,8 на 100000 соответствующего населения. Отмечено наибольшее уменьшение темпа прироста в 2018 году по сравнению с 2017 годом - на 7,9%, и увеличение - в 2015 года по отношению к 2014 году - на 35,4%

Таблица 3 - Первичная заболеваемость сельского населения по болезням органов пищеварения в Жамбылской области за 2011-2020 годы (на 100000 населения)

Годы	Болезни органов пищеварения			
	Всего	Возрастная группа населения		
		до 14 лет	15-17 лет	от 18 и старше
2011 г.	3166	3832,3	7040,2	2481,6
2012 г.	2877,2	3509	6055,2	2290,6
Темп прироста, %	90,9	91,6	86	92,3
2013 г.	2746,2	3303,3	5806,9	2221,8
Темп прироста, %	95,4	94,1	95,9	97
2014 г.	2779	3327,5	6310,2	2232,6
Темп прироста, %	101,2	100,7	108,7	100,5
2015 г.	3484,4	4319,9	3706,1	3023,9
Темп прироста, %	125,4	129,8	58,7	135,4
2016 г.	4220,1	5550,8	6525,4	3331,8
Темп прироста, %	121,1	128,5	176,1	110,2
2017 г.	4748,8	6368	7470	3659,6
Темп прироста, %	112,5	114,7	114,5	109,8
2018 г.	3511	3691,1	4048,7	3371,2
Темп прироста, %	73,9	58	54,2	92,1
2019 г.	4328,7	4290	3772	4394,1
Темп прироста, %	123,3	116,2	93,2	130,3
2020 г.	4589,4	4337,9	4997,9	4696,3
Темп прироста, %	106	101,1	132,5	106,9

**Выводы.** Сравнительный анализ динамики заболеваемости органов пищеварения в Жамбылской области выявил рост первичной заболеваемости БОП - на 29,2% (с 3607,0 до 4662,2 на 100000 населения). Наибольший вклад в повышении общего показателя БОП внесли показатели, как городского, так и сельского взрослого населения - на 89,2% (с 2280,2 до 4616,9

на 100000 взрослого населения). Тогда как в других категориях городского и сельского населения выявлено снижение общего показателя заболеваемости: у детей - на 23,5% (с 6070,9 до 4643,8 на 100000 детского населения) и у подростков - на 11,2% (с 6061,0 до 5385,0 на 100000 подросткового населения).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- 1 Абилкайыр Н.А. Реформирование системы здравоохранения Казахстана: основные проблемы, пути решения // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - Алматы, 2019. - №2. - С.206-210.
- 2 Турдалиева Б.С., Байсугурова В.Ю., Мейрманова Ж.М. и др. Анализ заболеваемости и смертности от основных хронических неинфекционных заболеваний населения Республики Казахстан // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - Алматы, 2016. - №4. - С.485-487.
- 3 Палевская С.А., Касымжанова А.Т., Мокляченко А.В., Блашнцев М.К. Современные подходы к профилактике неинфекционных заболеваний в государственной программе развития здравоохранения Республики Казахстан // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. - 2021. - №11(6). - С.86-93.
- 4 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2020 году: Стат. сборник. - Нур-Султан, 2021. - 324 с.
- 5 Калматаева Ж.А., Бекботаев Е.К., Омарова А.Э., Скаков А.Б., Арыспаев Б.Е. Изучение качества жизни: опыт для Казахстана // Сборник научных статей по итогам международной заочной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной науки: экономика, управление проектами, политология, психология, право, педагогика, социология, медицина, философия». (29-30 марта 2013г., Санкт-Петербург). – СПб., 2013. – С.85-88.
- 6 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2011 году: Стат.сб. - Астана, 2012. - 320 с.
- 7 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2012 году: Стат.сб. - Астана, 2013. - 316 с.
- 8 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2013 году: Стат.сб. - Астана, 2014. - 356 с.
- 9 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2014 году: Стат.сб. - Астана, 2015. - 360 с.
- 10 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2015 году: Стат.сб. - Астана, 2016. - 358 с.
- 11 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2016 году: Стат.сб. - Астана, 2017. - 354 с.
- 12 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году: Стат.сб. - Астана, 2018. - 354 с.
- 13 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2018 году: Стат.сб. - Нур-Султан, 2019. – 324 с.
- 14 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2019 году: Стат.сб. - Нур-Султан, 2020. - 324 с.

## REFERENCES:

- 1 Abilkaiyr N.A. Reformirovanie sistemy zdavookhraneniya Kazakhstana: osnovnyye problemy, puti resheniya // Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta. - Almaty, 2019. - №2. - S.206-210.
- 2 Turdalieva B.S., Baisugurova V.Yu., Meirmanova Zh.M. i dr. Analiz zaboлеваемости i smertnosti ot osnovnykh khronicheskikh neinfektsionnykh zaboлевanii naseleniya Respubliki Kazakhstan // Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta. - Almaty, 2016. - №4. - S.485-487.
- 3 Palevskaya S.A., Kasymzhanova A.T., Moklyachenko A.V., Blashentsev M.K. Sovremennyye podkhody k profilaktike neinfektsionnykh zaboлевanii v gosudarstvennoi programme razvitiya zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan // Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ». Reabilitatsiya, Vrach i Zdorov'e. - 2021. - №11(6). - S.86-93.
- 4 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdavookhraneniya v 2020 godu: Stat. sbornik. - Nur-Sultan, 2021. - 324 s.
- 5 Kalmataeva Zh.A., Bekbotaev E.K., Omarova A.E., Skakov A.B., Aryspaev B.E. Izuchenie kachestva zhizni: opyt dlya Kazakhstana // Sbornik nauchnykh statei po itogam mezhdunarodnoi zaочноi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Aktual'nye voprosy sovremennoi nauki: ekonomika, upravlenie proektami, politologiya, psikhologiya, pravo, pedagogika, sotsiologiya, meditsina, filosofiya». (29-30 marta 2013g., Sankt-Peterburg). – SPb., 2013. – S.85-88.
- 6 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdavookhraneniya v 2011 godu: Stat.sb. - Astana, 2012. - 320 s.
- 7 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdavookhraneniya v 2011 godu: Stat.sb. - Astana, 2013. - 316 s.
- 8 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdavookhraneniya v 2011 godu: Stat.sb. - Astana, 2014. - 356 s.
- 9 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdavookhraneniya v 2011 godu: Stat.sb. - Astana, 2015. - 360 s.
- 10 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdavookhraneniya v 2011 godu: Stat.sb. - Astana, 2016. - 358 s.
- 11 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdavookhraneniya v 2011 godu: Stat.sb. - Astana, 2017. - 354 s.
- 12 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdavookhraneniya v 2011 godu: Stat.sb. - Astana, 2018. - 354 s.
- 13 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdavookhraneniya v 2011 godu: Stat.sb. - Astana, 2019. - 324 s.
- 14 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdavookhraneniya v 2011 godu: Stat.sb. - Astana, 2020. - 324 s.

Сведения об авторах

**Намазбаева Ж.Е.**, докторант по специальности «Общественное здравоохранение» Казахского медицинского университета «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Казахстан, aelita1811.85@mail.ru, +77017866641, <https://orcid.org/0000-0001-7333-5088>

**Смаилова Д.С.**, PhD, руководитель Департамента науки НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан, dari1904\_90@mail.ru, +7705558468, <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

**Умарова С.У.**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан, sofaumarova@mail.ru, +77017479701, <https://orcid.org/0000-0003-3539-3863>

**Кульжанов М.К.**, д.м.н., профессор, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан, mkkutzhana@gmail.com, +7772277682, <https://orcid.org/0000-0002-9701-4016>

## Авторлар туралы мәліметтер:

**Намазбаева Ж.Е.**, қоғамдық денсаулық сақтау мамандығы бойынша докторанты Қазақстандық медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қ., Қазақстан, aelita1811.85@mail.ru, +77017866641, <https://orcid.org/0000-0001-7333-5088>

**Смаилова Д.С.**, PhD, Ғылым департаменті басшысы «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан, dari1904\_90@mail.ru, +7705558468, <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

**Умарова С.У.** м.ғ.к., ішкі аурулар кафедрасының доценті «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, sofyaumarova@mail.ru, +77071479701, <https://orcid.org/0000-0003-3539-3863>

**Кульжанов М.К.**, м.ғ.д., профессор, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан, mkkutzhan@gmail.com, +77772277682, <https://orcid.org/0000-0002-9701-4016>

## Author Information:

**Zhanar Y. Namazbayeva** PhD student of specialty "Public Health" Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan School of Public Health», Almaty, Kazakhstan, aelita1811.85@mail.ru, +77017866641, <https://orcid.org/0000-0001-7333-5088>

**Dariga S. Smailova** PhD, Head of the Research Department NCJSC «Asfendiyarov Kazakh national medical University », Almaty, Kazakhstan, dari1904\_90@mail.ru, +7705558468, <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

**Sofya U. Umarova** c.m.s., associate Professor of the Department of Internal Diseases NCJSC «Asfendiyarov Kazakh national medical University », Almaty, Kazakhstan, +77071479701, <https://orcid.org/0000-0003-3539-3863>

**Maksut K. Kulzhanov**, MD, Full-Professor, NCJSC «Asfendiyarov Kazakh national medical University», Almaty, Kazakhstan, mkkutzhan@gmail.com, +77772277682, <https://orcid.org/0000-0002-9701-4016>

**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.

Получена: 07/04/2023/ Принята: 28/09/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 340.62

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.14.74.040

**М.Г. СВЕРЕДУК<sup>1</sup>, А.Т. МУСАЕВ<sup>2</sup>, А.К. ТУРЛАНОВА<sup>2</sup>, А.Б. ХАБИЖАНОВ<sup>2</sup>, МУСАЕВ А.А., К.Н. КАЛДАР<sup>4</sup>, С.М. ТОКБЕРГЕНОВА<sup>3</sup>, Ж.С. ШАЙКЕН<sup>5</sup>, Ж.Б. РАХИМБАЕВА<sup>3</sup>, Д.С. ОШАКБАЙ<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края Хабаровск, Россия

<sup>2</sup> «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» Алматы, Казахстан

<sup>3</sup> «Международный казахско-турецкий университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, Россия,

<sup>5</sup> «Международная медицинская школа UIB», г. Алматы, Казахстан,

<sup>6</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Казахстан.

## ПРАВОВЫЕ РИСКИ И МЕДИЦИНА: ПРОБЛЕМА ПОНИМАНИЯ, ТОЧКИ СОПРИКОСНОВЕНИЯ

**Резюме.** Оказание медицинской помощи всегда сопряжено с постоянным риском: манипуляция, вызвавшая осложнения, летальный исход и повлекшая за собой правовые и финансовые риски, «грубое отношение, обращение», врачебный осмотр, сопровождающийся причинением физических или психических страданий, которые могут повлечь за собой риск потери деловой репутации, незнание, как пациентом, так и медицинским работником своих прав и обязанностей. Т.е. ни одно вмешательство врача не свободно от угрозы возникновения правовых последствий. При этом обязательно нужно учитывать, что врачебное действие, направленное на восстановление здоровья, не должно расцениваться как причинение вреда. И причинами возникновения подобных «рисковых» ситуаций могут быть, как объективные факторы: уровень развития медицинской науки, несовершенство законодательной системы, регулирующей правоотношения между пациентом и медицинским работником, отсутствие современной технической оснащённости медицинских учреждений, физиологические особенности человеческого организма, особенности течения заболевания, так и субъективные обстоятельства, преимущественно связанные с познавательной деятельностью медицинских работников при оказании пациенту медицинской помощи. Правовой риск представляет наибольший интерес, так как вызывает наступление разных видов юридической ответственности.

**Ключевые слова:** риск, правовой риск, общество, риски в здравоохранении.

**М.Г. Свередюк<sup>1</sup>, А.Т. Мұсаев<sup>2</sup>, А.Қ. Тұрланова<sup>2</sup>, А.Б. Хабижанов<sup>2</sup>, А.А. Мұсаев<sup>3</sup>, Қ.Н. Қалдар<sup>4</sup>, С.М. Тоқбергенова<sup>3</sup>, Ж.С. Шайкен<sup>5</sup>, Ж.Б. Рахимбаева<sup>3</sup>, Д.С. Ошақбай<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> Хабаровск өлкесінің Денсаулық сақтау министрлігінің «Денсаулық сақтау мамандарының біліктілігін арттыру институты» Хабаровск, Ресей,

<sup>2</sup> «С.Д. атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті. Асфендияров» Алматы, Қазақстан,

<sup>3</sup> Халықаралық қазақ-түрік университеті. ХА. Ясауи, Түркістан, Қазақстан

<sup>4</sup> Академик Е.Н. атындағы Ұлттық медициналық ғылыми орталықтың Федералдық мемлекеттік бюджеттік мекемесі. Мешалкин РФ Денсаулық сақтау министрлігі, Новосибирск, Ресей

<sup>5</sup> «International Medical School UIB», Алматы, Қазақстан,

<sup>6</sup> «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Астана, Қазақстан.

**M.G. Sveredyuk<sup>1</sup>, A.T. Musaev<sup>2</sup>, A.K. Turlanova<sup>2</sup>, A.B. Khabizhanov<sup>2</sup>, A.A. Musayev<sup>3</sup>, K.N. Kaldar<sup>4</sup>, S.M. Tokbergenova<sup>3</sup>, Zh.S. Shaiken<sup>5</sup>, Zh.B. Rakhimbayeva<sup>3</sup>, D.S.Oshakbai<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> "Institute for Advanced Training of Healthcare Professionals" of the Ministry of Health of the Khabarovsk Territory Khabarovsk, Russia,

<sup>2</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University Almaty, Kazakhstan,

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution of the National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia,

<sup>4</sup> "International Kazakh-Turkish University named after. HA. Yasawi, Turkestan, Kazakhstan,

<sup>5</sup> International Medical School UIB", Almaty, Kazakhstan,

<sup>6</sup> NJSC "Astana Medical University", Astana, Kazakhstan



## ЗАҢДЫҚ ТӘУЕКЕЛДЕР ЖӘНЕ МЕДИЦИНА: ТҮСІНУ МӘСЕЛЕСІ, ЖАЛПЫ НҰСҚАУЛАР

**Түйін.** Медициналық көмек көрсету әрқашан тұрақты тәуекелмен байланысты: асқынуларға, өлімге әкеп соқтырған және құқықтық және қаржылық тәуекелдерге әкеп соқтырған манипуляциялар, «дәрекі қатынас, емдеу», жоғалту қаупін тудыруы мүмкін физикалық немесе психикалық азаппен бірге жүретін медициналық тексеру. іскерлік беделі, пациенттің де, медицина қызметкерінің де өз құқықтары мен міндеттерін білмеуі. Анау. ешбір медициналық араласу құқықтық салдар қаупінен бос емес. Бұл ретте денсаулықты қалпына келтіруге бағытталған медициналық іс-әрекетті зиян келтіру деп санауға болмайтынын ескеру қажет. Ал мұндай «қауіпті» жағдайлардың туындау себептері ретінде объективті факторлар да болуы мүмкін: медицина ғылымының даму деңгейі, пациент пен медицина қызметкері арасындағы құқықтық қатынастарды реттейтін заңнамалық жүйенің жетілдірілмегендігі, қазіргі заманғы емдеу мекемелерінің техникалық жабдықталуы, адам ағзасының физиологиялық ерекшеліктері, аурудың ағымының ерекшеліктері және негізінен науқасқа медициналық көмек көрсетудегі медицина қызметкерлерінің танымдық белсенділігіне байланысты субъективті жағдайлар. Құқықтық тәуекел ең үлкен қызығушылық тудырады, өйткені ол заңды жауапкершіліктің әртүрлі түрлерінің басталуын тудырады.

**Түйінді сөздер:** тәуекел, заңды тәуекел, қоғам, денсаулыққа қауіп төндіреді.

**Введение. Актуальность исследования.** В настоящее время вопросы управления рисками приобретают межотраслевое значения и весьма актуальны для медицины, в том числе в аспекте соотношения медицины и права.

Медицина как риск-определяющая сфера деятельности сопряжена с риском причинения вреда жизни и здоровью человека. Любое медицинское вмешательство, включая консультацию может привести к причинению вреда жизни и здоровью человека.

В этой связи актуальным является исследование рисков в медицине, включая аспект правовых рисков.

В настоящее время, с учетом трансформации взаимоотношений врач-пациент с патерналистического на пациент-ориентированный, медицинской помощи в медицинскую услугу, роль права в медицине существенно возросла. Соответственно возросли и правовые риски в данной сфере.

В современной науке выдвигается концепция "общества риска (risk society)" [1], которую можно выразить фразой - "не существует свободного от риска поведения" [2,3].

При этом необходимо отметить, что этимологический анализ термина «риск» позволяет сделать вывод о разном смысловом значении, содержащемся в данном слове, и в настоящее время, происхождение понятия «риск» является предметом научной дискуссии. Имеют место несколько версий. По латыни - «*rescum*»

## LEGAL RISKS AND MEDICINE: TROUBLE UNDERSTANDING, COMMON GROUND

**Resume.** The provision of medical care is always associated with a constant risk: manipulation that caused complications, death and entailed legal and financial risks, "rude attitude, treatment", medical examination, accompanied by physical or mental suffering, which may entail the risk of losing business reputation, ignorance, both by the patient and the medical worker of their rights and obligations. Those no medical intervention is free from the threat of legal consequences. At the same time, it must be taken into account that a medical action aimed at restoring health should not be regarded as causing harm. And the reasons for the emergence of such "risk" situations can be, both objective factors: the level of development of medical science, the imperfection of the legislative system that regulates the legal relationship between the patient and the medical worker, the lack of modern technical equipment of medical institutions, the physiological characteristics of the human body, the characteristics of the course of the disease, and subjective circumstances, mainly related to the cognitive activity of medical workers in the provision of medical care to the patient. Legal risk is of the greatest interest, as it causes the onset of various types of legal liability.

**Key words:** risk, legal risk, society, health risks.

означает непредсказуемость, опасность, риск на море или нечто разрушающее. В греческом языке «*ridsikon*» и «*ridsa*» – утес, скала. Если отталкиваться от старомальского глагола «*risicare*», то термин «риск» будет означать - «отваживаться».

Риск, по мнению Э. Гидденса, может быть двух видов: во-первых, риск внешний, находящийся за пределами деятельности человека; во-вторых, риск, который формирует сам человек в результате познания, преобразования окружающего мира [4].

Понятие "риск" предстает одним из необходимых существенных компонентов и факторов бытия индивида и общества. Риск пронизывает временные и пространственные характеристики бытия. Он многомерен и не прекращаем, как цивилизационное явление. В то же время риск имеет самые различные формы и уровни проявления, поэтому он может пониматься различно представителями различных отраслей знания, сфер практической деятельности.

В науке встречаются разные подходы к определению понятия «риск».

"Риск" - обобщающая категория, обозначающая сложное и многоплановое явление. Объем понятий, охватываемых этим словом неодинаков, а толкования, даваемые различными авторами, зачастую неполны и противоречивы.

М.С. Гринберг понятие «риск» трактует как «правомерное опасное действие» [5]. Я.М. Магазинер по-

нимал под риском угрозу для различных благ, всякую возможность нанесения ущерба, возможность зла [6]. Для юридического осмысления проблемы риска принципиально то, что цели, объекты, субъекты и структура рискованных последствий оказываются совсем не одинаковыми не только по субъективным и объективным элементам риска, но также по объему этих последствий.

Перед юридической наукой все более явно встанут вопросы системного исследования риска в сфере права и роли права в минимизации, предсказуемости, возможного устранения причин риска. Учитывая объекты медицинской деятельности – жизнь, здоровье людей, исследование правовых рисков в медицине представляется весьма актуальной и значимой задачей.

Риск в праве имеет двойственную природу. Право, с одной стороны, является регулятором риска и направлено на его наиболее справедливое распределение между сторонами либо на его минимизацию и устранение; с другой – право само порождает риск, поскольку правовые конструкции некоторых частноправовых институтов способствуют возникновению различных ситуаций риска (например, заключение договора об оказании медицинских услуг, оформление информированного добровольного согласия, отказа от медицинского вмешательства).

В теории правовых рисков имеется множество не разрешенных наукой вопросов: об определении понятия правового риска, соотношении его с категорией ответственности, классификациях различных видов правового риска, факторах возникновения и способах минимизации.

**Цель исследования:** определить проблемы понимания правовых рисков и их точки соприкосновения в медицине.

**Задачи исследования:**

1. Определить проблему понимания правовых рисков;
2. Провести анализ точек соприкосновения правовых рисков с различными факторами, в т.ч. и медицинскими;
3. Определить правовые риски в здравоохранении.

**Материалы и Методы исследования.** Были проведены аналитический и сравнительный метод исследования литературных источников по теме исследования в базах данных РИНЦ, ВАК, КОКРНВО.

**Основная часть. Результаты и обсуждение.** В праве проблема рисков наиболее последовательно разработана представителями цивилистической науки. При этом выделяются три основных подхода к вопросу [7]. В рамках первого подхода риск рассматривается как психическое отношение лица к объективно случайным последствиям своего поведения, то есть как допущение (субъективный момент) в том числе и неблагоприятных последствий [8].

Другой подход выделяет в риске, прежде всего, объективную (вероятностную) составляющую, сводя понимание риска к самой потенциальной возможности

наступления случаев, влекущих за собой неблагоприятные последствия [9].

Еще одним подходом к пониманию риска является учет одновременно вероятностного характера событий, связанных с достижением желаемого результата (в том числе событий, зависящих от воли третьих лиц) и возможности выбора лицом варианта поведения на основании оценки сложившейся ситуации [10]. Учитывая разные концепции мнения ученых о дефиниции данного понятия, также разнятся.

По мнению Р.А. Крючкова в правовом значении риск — это свойственная человеческой деятельности объективно существующая и в определенных пределах поддающаяся оценке и волевому регулированию вероятность несения субъектами правоотношений негативных последствий, наступления неблагоприятных событий, закономерно связанных с разнообразными предпосылками (факторами риска) [11].

Тихомиров Ю.А. представляет риски как вероятное неправоное отклонение от намеченной правовой модели (концепции) и действующих законов. Если риск негативного отклонения больше позитивного отклонения, то риск недопустим [12]. Риски, по его мнению, представляют собой:

- a) возможность прямого или косвенного нарушения правовых норм;
- b) отчуждение граждан от законодательства ввиду низкой правовой культуры и юридической компетентности;
- c) ошибки в определении статусов субъектов права и выборе правовых методов регулирования;
- d) угрозу увеличения объема юридических коллизий;
- e) провоцирование конфликта интересов;
- f) возникновение разрыва системно-правовых связей в правовой системе;
- g) нарушение корреляции между способом правового регулирования и мерой отражения экономических, социальных и политических процессов [13].

Как и общенаучное понимание риска, правовое значение данного термина помимо различных причин возникновения, имеет определенные сопоставления с рядом иных понятий.

Так, в науке ведутся дискуссии о соотношении правовых рисков (legal risk) и комплексных рисков (compliance risk). В специальной литературе отсутствует единое мнение на этот счет [14]. Наиболее распространенной точкой зрения является то, что правовой и комплексный риски пересекаются, при этом объем различия зависит от того, насколько широко понимается комплексный риск. В зарубежных источниках обычно используется максимально широкое понимание термина «комплајнс», сводимое к «обеспечению того, что требования законодательства, нормативных актов, внутренних стандартов организаций выполняются» [15]. По сути, в широком смысле — это обеспечение соответствия компании всему, что она обязана соблюдать, начиная от требований законодательства и кончая стандартами делового общения. Исследова-

ние рисков с позиции «комплайнс» представляется актуальным для медицинской деятельности.

Поскольку причиной многих правовых рисков является несоблюдение организацией каких-либо требований или несоответствие каким-либо положениям (например, оформление бланков информированных добровольных согласий, организация ненадлежащего ведения медицинской документации), в большинстве случаев правовой и комплексный риски совпадают. Однако к правовым рискам также можно отнести риски, вызванные внешними факторами, не связанными с несоблюдением компанией каких-либо требований, например, несовершенство действующего законодательства, некомпетентность юристов, ошибки в практике отправления правосудия и пр.

Дискуссионным является вопрос о соотношении правового риска и неопределенности. Тихомиров Ю.А. видит связь с правовой неопределенностью в поведенческом аспекте. Ряд ученых видят отличия в том, что при риске известно количество вариантов и вероятность их наступления [16], то есть имеется некий набор бифуркаций, предполагающих выбор из определенного количества вариантов. Власенко Н.А. утверждает, что природа рисков заключается в альтернативе результатов, а их обозначенность говорит об отсутствии неопределенности [17].

Правовые риски актуальны для всех сфер общественных отношений. Не является исключением и сфера охраны здоровья, в частности медицинская деятельность [18].

Говоря непосредственно про медицину, можно отметить, что существо риска в сфере медицины исследовано весьма недостаточно. Учитывая многообразие профессиональных и морально-этических особенностей клинической деятельности врачей, а также крайнюю сложность, а порой ограниченность условий и возможностей при оказании медицинской помощи даже при самом добросовестном отношении врача к своим обязанностям, высоком уровне квалификации, риски возникновения ошибок в диагностике и лечении весьма вероятны. Вопрос заключается в тяжести последствий для пациента от допущенных ошибок, возможностях контролирующих технологий активно их предупреждать. Дальнейшее исследование данной проблемы позволит создать систему здравоохранения с минимальным количеством рисков.

Основываясь на вышеизложенном, ученые А.И. Вялкова и В.З. Кучеренко [19], выделяют следующие виды правовых рисков в здравоохранении:

1. Риски, связанные с управлением здравоохранения:
  - риск соблюдения рационального времени пациента при оказании медицинской помощи из-за неправильного выбора стратегии;
  - соблюдение алгоритма оказания медицинской помощи персоналом, в т.ч. наблюдения и лечения пациента.
2. Риски, связанные с гражданско-правовой ответственностью:
  - надлежащее оформление информированного добро-

вольного согласия, отказа от оказания медицинской помощи, а также фиксация информации при отказе пациента от подписания данных документов;

- оказание медицинской помощи с учетом дееспособности пациента в сфере охраны здоровья;
- условия выбора врача, с учетом норм трудового законодательства;
- допустимые случаи оказания медицинского вмешательства без оформления информированного добровольного согласия;
- осуществление медицинской помощи при конфликте интересов законных представителей;
- вопросы правового регулирования режима врачебной тайны;
- алгоритм поведения при потребительском экстремизме;
- уголовно-правовой риск неоказания помощи больному (понимание уважительности причин неоказания помощи больному как основания для исключения уголовной ответственности).

### 3. Социально-политические риски:

- внесения изменений в законодательство по вопросам форм и методов организации медицинской помощи населению;
- изменения системы финансирования здравоохранения;
- организация юридической базы;
- приватизация или национализация субъектов здравоохранения.

### 4. Риски, связанные с угрозой здоровью медицинских работников, исходящие от:

- пациентов, в т.ч. с особо опасными инфекциями;
- криминальных структур;
- наркоманов и т.д.

### Выводы.

Проблема понимания правовых рисков состоит в том, что это представляет собой совокупность субъективных и объективных факторов, направленных на правовую регламентацию отношений, связанных с рисковыми явлениями, правовой контроль над рисками и оперативное воздействие на риски [20].

Проведенный анализ точек соприкосновения правовых рисков с различными факторами показал, что с целью их минимизации при осуществлении медицинской деятельности целесообразно сформировать адекватную систему управления правовыми рисками деятельности медицинской организации. Достижение подобного возможно только при продолжении поиска точек соприкосновения, особенно в сфере охраны здоровья и медицинской деятельности, в частности [21]. Здравоохранение — это риск-определяющая сфера. Врач при оказании медицинской помощи рискует как пациентом, так и собой. На 100% благоприятный результат гарантировать никто не сможет. В этой связи, минимизация рисков медицинской деятельности есть необходимые условия надлежащего функционирования, как медицинской организации, на локальном уровне, так и в целом системы здравоохранения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Beck U. World at Risk. Cambridge: Polity Press, 2010;1 - 10;24 – 46.
- 2 Луман Н. Понятие риска. // Альманах THESIS. - 1994. - N 5. - С. 155.
- 3 Sveredyuk M.G. Updating the Range of Problems Within Legal Risks in Healthcare Through the Analysis of Judicial Practice (Актуализация проблематики правовых рисков в медицине, посредством анализа судебной практики) / BLF 2020: Baltic Legal Forum «Law and order in the third Millenium» серия SHS Web of Conferences (eISSN22612424-France).
- 4 Гидденс Э. Ускользящий мир: как глобализация меняет нашу жизнь. - М., 2004. - С. 43.
- 5 Гринберг М.С. Проблема производственного риска в уголовном праве. - М., 1963. - С. 12.
- 6 Магазинер Я.М. Советское хозяйственное право. - 1928г. – С. 578.
- 7 Болобонова М.О. Понятие гражданско-правового риска.//Право и экономика. - 2016. - №10. - С. 13 - 20/СПС "КонсультантПлюс" (дата обращения 05.03.2019)
- 8 Ойгензихт В.А. Категория "риска" в советском гражданском праве. // Правоведение. - 1971. - №5. - С. 67.
- 9 Собчак А.А. О некоторых спорных вопросах общей теории правовой ответственности // Правоведение. - 1968. - N 1. С. 55; Малеин Н.С. Вина - необходимое условие имущественной ответственности. // Советское государство и право. - 1971. - №2. - С. 33.
- 10 Мезрин Б.Н. О юридической природе риска в советском гражданском праве. //Гражданское право и способы его защиты: Сб. науч. тр. Свердловск: СГУ, 1974. - С. 48.
- 11 Крючков Р.А. Риск в праве: генезис, понятие и управление: автореф. дис. ... канд. юрид. наук. - Н. Новгород, 2011. - 27 с.
- 12 Тихомиров Ю.А. Риск и право / науч. ред. Ю.А. Тихомиров, С.М. Шахрай. – М., 2012. – С.9.
- 13 Тихомиров Ю.А. Риск в фокусе правового регулирования // Риск в сфере частного и публичного права. Коллективная монография / под науч. ред. Ю.А. Тихомирова, М.А. Лапиной; Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации. – М., 2014. – С. 6-9.
- 14 Бондаренко Ю. Эффективное управление compliance-рисками: системный подход и критический анализ. // Корпоративный юрист. - 2008. - № 6. - С. 29—32.
- 15 Dorian J., Marcelo Halpern. The Language of Compliance: a glossary of acronyms, and extended definitions. - Network Frontiers, 2006. - 592 p.
- 16 Фролов И.В. Система управления в условиях юридической неопределенности и правовых рисков // Законы России. – 2011. - № 1. – С. 164.
- 17 Власенко Н.А. Разумность и определенность в правовом регулировании: монография. – М., 2014. – С. 79.
- 18 Sveredyuk M.G. Updating the Range of Problems Within Legal Risks in Healthcare Through the Analysis of Judicial Practice (Актуализация проблематики правовых рисков в медицине, посредством анализа судебной практики) / BLF 2020: Baltic Legal Forum «Law and order in the third Millenium» серия SHS Web of Conferences (eISSN22612424-France).
- 19 Вялков, А.И. Организационно-методические аспекты снижения рисков в медицинской практике / А.И. Вялков, В.З. Кучеренко // ГлавВрач. – 2006. - № 2. – С. 1-10 .
- 20 Крючков Р.А. Риск в праве: генезис, понятие и управление: дис. ... канд. юрид. наук: Н. Новгород, 2011. С. 124 – 125.
- 21 Свередюк М.Г. Судебная практика по реализации законодательства об охране здоровья граждан / Российский судья. - 2021. - № 11. - С. 13.

## REFERENCES

- 1 Beck U. World at Risk. Cambridge: Polity Press, 2010;1 - 10;24 – 46.
- 2 Luman N. Ponyatie riska. // Al'manah THESIS. - 1994. - N 5. - S. 155.
- 3 Sveredyuk M.G. Updating the Range of Problems Within Legal Risks in Healthcare Through the Analysis of Judicial Practice (Aktualizaciya problematiki pravovyh riskov v medicine, posredstvom analiza sudebnoj praktiki) / BLF 2020: Baltic Legal Forum «Law and order in the third Millenium» seriya SHS Web of Conferences (eISSN22612424-France).
- 4 Giddens E. Uskol'zayushchij mir: kak globalizaciya menyaet nashu zhizn'. - M., 2004. - S. 43.
- 5 Grinberg M.S. Problema proizvodstvennogo riska v ugovnomn prave. - M., 1963. - S. 12.
- 6 Magaziner YA.M. Sovetskoe hozyajstvennoe pravo. - 1928g. – S. 578.
- 7 Bolobonova M.O. Ponyatie grazhdansko-pravovogo riska.//Pravo i ekonomika. - 2016. - №10. - S. 13 - 20/SPS "Konsul'tantPlyus" (data obrashcheniya 05.03.2019)
- 8 Ojgenziht V.A. Kategoriya "riska" v sovetskom grazhdanskom prave. // Pravovedenie. - 1971. - №5. - S. 67.
- 9 Sobchak A.A. O nekotoryh spornyh voprosah obshchej teorii pravovoj otvetstvennosti // Pravovedenie. - 1968. - N 1. S. 55; Malein N.S. Vina - neobhodimoe uslovie imushchestvennoj otvetstvennosti. // Sovetskoe gosudarstvo i pravo. - 1971. - №2. - S. 33.
- 10 Mezrin B.N. O yuridicheskoj prirode riska v sovetskom grazhdanskom prave. //Grazhdanskoe pravo i sposoby ego zashchity: Sb. nauch. tr. Sverdlovsk: SGU, 1974. - S. 48.
- 11 Kryuchkov R.A. Risk v prave: genезis, ponyatie i upravlenie: avtoref. dis. ... kand. yurid. nauk. - N. Novgorod, 2011. - 27 s.
- 12 Tihomirov YU.A. Risk i pravo / nauch. red. YU.A. Tihomirov, S.M. SHahraj. – M., 2012. – S.9.
- 13 Tihomirov YU.A. Risk v fokuse pravovogo regulirovaniya // Risk v sfere chastnogo i publicnogo prava. Kollektivnaya monografiya / pod nauch. red. YU.A. Tihomirova, M.A. Lapinoj; Finansovyj universitet pri Pravitel'stve Rossijskoj Federacii. – M., 2014. – S. 6-9.
- 14 Bondarenko YU. Effektivnoe upravlenie compliance-riskami: sistemnyj podhod i kriticheskij analiz. // Korporativnyj yurist. - 2008. - № 6. - S. 29—32.
- 15 Dorian J., Marcelo Halpern. The Language of Compliance: a glossary of acronyms, and extended definitions. - Network Frontiers, 2006. - 592 p.
- 16 Frolov I.V. Sistema upravleniya v usloviyah yuridicheskoj neopredelennosti i pravovyh riskov // Zakony Rossii. – 2011. - № 1. – S. 164.
- 17 Vlasenko N.A. Razumność i opredelennost' v pravovom regulirovanii: monografiya. – M., 2014. – S. 79.
- 18 Sveredyuk M.G. Updating the Range of Problems Within Legal Risks in Healthcare Through the Analysis of Judicial Practice (Aktualizaciya problematiki pravovyh riskov v medicine, posredstvom analiza sudebnoj praktiki) / BLF 2020: Baltic Legal Forum «Law and order in the third Millenium» seriya SHS Web of Conferences (eISSN22612424-France).
- 19 Vyalkov, A.I. Organizacionno-metodicheskie aspekty snizheniya riskov v medicinskoj praktike / A.I. Vyalkov, V.Z. Kucherenko // GlavVrach. – 2006. - № 2. – S. 1-10 .
- 20 Kryuchkov R.A. Risk v prave: genезis, ponyatie i upravlenie: dis. ... kand. yurid. nauk: N. Novgorod, 2011. S. 124 – 125.
- 21 Sveredyuk M.G. Sudebnaya praktika po realizacii zakonodatel'stva ob ohrane zdorov'ya grazhdan / Rossijskij sud'ya. - 2021. - № 11. - S. 13.

*Сведения об авторах*

**Свередюк Максим Геннадьевич** – доцент кафедры «Организации здравоохранения и медицинского права» КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края, заместитель директора по правовым вопросам Института инновационных медико-эстетических технологий «Биарриц», <https://orcid.org/0000-0003-2480-8605>, г. Хабаровск, РФ. Электронный адрес автора для переписки: [maximus56796@mail.ru](mailto:maximus56796@mail.ru).

**Мусаев Абдугани Тажибайевич** - доктор медицинских наук РФ и РК, профессор кафедры «Скорой и неотложной медицинской помощи» НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», <https://orcid.org/0000-0003-0443-129X>, г. Алматы, Республика Казахстан.

Электронный адрес автора для переписки: [musaev.dr@mail.ru](mailto:musaev.dr@mail.ru).

**Турланова Асем Куанышевна** - магистр юриспруденции, ассистент кафедры «Скорой и неотложной медицинской помощи» НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Хабижанов Аскар Болатович** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой дерматовенерологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Мусаев Абдужалил Абдуганиевич** – магистр медицины, ассистент кафедры акушерства и гинекологии «Международный казахско-турецкий университет им. Х.А. Ясави», <https://orcid.org/0000-0002-2270-1727>, г. Шымкент, Казахстан

**Калдар Кайсар Нурланулы** - клинический ординатор федерального государственного бюджетного учреждения Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, РФ.

**Токбергенова Света Менлитаевна** – заведующая кафедрой «Педиатрии» «Международный казахско-турецкий университет им. Х.А. Ясави», <https://orcid.org/0000-0002-2727-1981>, г. Туркестан, Казахстан.

**Шайкен Жазира Серікқызы** – магистр кафедры «Клинических дисциплин» «Международная медицинская школа UIB», <https://orcid.org/0009-0003-8069-9439>, г. Алматы, Казахстан.

**Рахимбаева Жанна Бекжановна** – магистр медицины, преподаватель кафедры «Педиатрии» «Международный казахско-турецкий университет им. Х.А. Ясави», <https://orcid.org/0000-0001-5282-1319>, г. Туркестан, Казахстан.

**Ошакбай Даурен Сайынұлы** – интерн кафедры «Общая врачебная практика» НАО «Медицинский университет Астана», <https://orcid.org/0009-0000-1855-4237>, г. Астана, Казахстан.

*Авторлар туралы мәліметтер:*

**Свередюк Максим Геннадьевич** - Хабаровск өлкесі Денсаулық сақтау министрлігінің "Денсаулық сақтау мамандарының біліктілігін арттыру институты" КГБОУ ДПО "Денсаулық сақтау және медициналық құқық ұйымы" кафедрасының доценті, "Биарриц" инновациялық медициналық-эстетикалық технологиялар институты директорының құқықтық мәселелер жөніндегі орынбасары, <https://orcid.org/0000-0003-2480-8605>, Хабаровск қ., РФ. Хат алмасу үшін автордың электрондық мекен-жайы: [maximus56796@mail.ru](mailto:maximus56796@mail.ru).

**Мусаев Абдугани Тажибайұлы** - РФ және ҚР медицина ғылымдарының докторы, "Асфендияров атындағы ҚазҰМУ" КЕАҚ "жедел және шұғыл медициналық көмек" кафедрасының профессоры, <https://orcid.org/0000-0003-0443-129X>, Алматы қ., Қазақстан Республикасы. Хат алмасу үшін автордың электрондық мекен-жайы: [musaev.dr@mail.ru](mailto:musaev.dr@mail.ru).

**Турланова Әсем Қуанышқызы** - заңтану магистрі, "С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ" КЕАҚ "жедел және шұғыл медициналық көмек" кафедрасының ассистенті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Аскар Болатұлы Хабижанов** - медицина ғылымдарының кандидаты, доцент, "С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ" КЕАҚ дерматовенерология кафедрасының меңгерушісі, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Мусаев Абдужалил Абдуганиевич** – медицина магистрі, Акушерлік және гинекология кафедрасының ассистенті, Х.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, <https://orcid.org/0000-0002-2270-1727>, Шымкент қ., Қазақстан

**Калдар Кайсар Нурланулы** - Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің Академик Е. Н. Мешалкин атындағы Ұлттық медициналық зерттеу орталығының федералды мемлекеттік бюджеттік мекемесінің клиникалық ординаторы, Новосибирск қ., РФ.

**Токбергенова Света Менлитаевна** - "педиатрия" кафедрасының меңгерушісі, Х. А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, <https://orcid.org/0000-0002-2727-1981>, Түркістан қ., Қазақстан.

**Шайкен Жазира Серікқызы** - "UIB Халықаралық Медицина мектебі" "клиникалық пәндер" кафедрасының магистрі, <https://orcid.org/0009-0003-8069-9439>, Алматы қ., Қазақстан.

**Рахимбаева Жанна Бекжановна** - медицина магистрі, "педиатрия" кафедрасының оқытушысы, Х. А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті <https://orcid.org/0000-0001-5282-1319>, Түркістан қ., Қазақстан.

**Ошакбай Даурен Сайынұлы** - "Астана медицина университеті "КЕАҚ" Жалпы дәрігерлік практика " кафедрасының интерні, <https://orcid.org/0009-0000-1855-4237>, Астана қ., Қазақстан.

*Author Information:*

**Maksim Gennadyevich Sveredyuk** - Associate Professor, Department of "Health Care Organisation and Medical Law", KGBOU DPO "Institute for Advanced Training of Health Care Professionals", Ministry of Health of Khabarovsk region, Deputy Director for Legal Affairs, Institute of Innovative Medical and Aesthetic Technologies "Biarritz", <https://orcid.org/0000-0003-2480-8605>, Khabarovsk, Russian Federation.

Author's e-mail address for correspondence: [maximus56796@mail.ru](mailto:maximus56796@mail.ru).

**Musaev Abdugani Tadjibaevich** - Doctor of Medical Sciences, Russian Federation and Republic of Kazakhstan, Professor of the Department of "Emergency and urgent medical care", Asfendiyarov Kazakh National medical university, <https://orcid.org/0000-0003-0443-129X>, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Author's e-mail address for correspondence: [musaev.dr@mail.ru](mailto:musaev.dr@mail.ru).

**Turlanova Asem Kuanyshevna** - Master of Jurisprudence, assistant of the department of "Emergency and urgent medical care", Asfendiyarov Kazakh National medical university, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Khabizhanov Askar Bolatovich** - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Asfendiyarov Kazakh National medical university, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Musaev Abdujalil Abduganievich** - Master of Medicine, assistant of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Yasavi International Kazakh-Turkish University, Almaty, Republic of Kazakhstan. <https://orcid.org/0000-0002-2270-1727>, Shymkent, Kazakhstan.

**Kaldar Kaisar Nurlanuly** - clinical resident of the Federal State Budgetary Institution of the National Medical Research Centre named after Academician E.N. Meshalkin of the Ministry of Health of the Russian Federation. Meshalkin National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation.

**Tokbergenova Sveta Menlitaevna** - Head of the Department of "Paediatrics", Yasavi International Kazakh-Turkish University, <https://orcid.org/0000-0002-2727-1981>, Turkestan, Kazakhstan.

**Shayken Zhazira Serikyzy** - Master of Clinical Disciplines Department "International Medical School UIB", <https://orcid.org/0009-0003-8069-9439>, Almaty, Kazakhstan.

**Rakhimbayeva Zhanna Bekzhanovna** - Master of Medicine, lecturer of the Department of Paediatrics, Yasavi International Kazakh-Turkish University, Almaty, Kazakhstan. <https://orcid.org/0000-0001-5282-1319>, Turkestan, Kazakhstan.

**Oshakbai Dauren Sayynuly** - intern of the department "General medical practice", Astana Medical University, <https://orcid.org/0009-0000-1855-4237>, Astana, Kazakhstan.

**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.

Получена: 29/09/2023/ Принята: 27/09/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023  
УДК: 614.2 (576)

[DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.98.97.041](https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2023.98.97.041)

МАНШУК РАМАЗАНОВА <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0893-9007>  
ГУЛЬШАРА АИМБЕТОВА <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>  
ФАТИМА БАГИЯРОВА <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0000-1321>  
АНАР ТУРСЫНБЕКОВА <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0248-5174>  
АДЕМА ЖУНУСОВА <sup>1</sup> [https://orcid.org/8775\\_0936667](https://orcid.org/8775_0936667)

<sup>1</sup>НАО Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Ж.Асфендиярова

<sup>2</sup>ГКП на ПХВ городская клиническая больница №5

## ОПЫТ РЕГУЛИРОВАНИЯ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НА ПРИМЕРЕ СТРАН ОЭСР: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

**Актуальность.** Организация оказания качественной медицинской помощи населению является глобальным вызовом системам здравоохранения. Вопросы обеспечения качества и безопасности медицинской деятельности требуют мультидисциплинарного подхода. Основным путем развития качества и безопасности медицинской деятельности является создание динамической модели управления рисками для предотвращения нежелательных событий при оказании медицинской помощи. Важно иметь валидный инструмент оценки качества и безопасности медицинской помощи. В данной статье рассматриваются опыт регулирования качества и безопасности медицинской деятельности на примере стран ОЭСР.  
**Ключевые слова:** качество медицинской помощи, безопасность медицинской помощи, риски.

Мәншүк Рамазанова <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0893-9007>  
Гүлшара Айымбетова <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>  
Фатима Баширова <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0000-1321>  
Анара Тұрсынбекова <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0248-5174>  
Адема Жанасова <sup>1</sup> [https://orcid.org/8775\\_0936667](https://orcid.org/8775_0936667)

<sup>1</sup> С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті

<sup>2</sup> ШЖҚ МКК № 5 Қалалық клиникалық аурухана

**ЭКОНОМИКАЛЫҚ ҮНТЫМАҚТАСТЫҚ ЖӘНЕ ДАМУ ҰЙЫМЫ ЕЛДЕРІНІҢ МЫСАЛЫНДА МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚЫЗМЕТТІҢ САПАСЫ МЕН ҚАУІПСІЗДІГІН РЕТТЕУ ТӘЖІРИБЕСІ: ӘДЕБИ ШОЛУ**

**Түйін.**

**Өзектілігі.** Халыққа сапалы медициналық көмек көрсетуді ұйымдастыру Денсаулық сақтау жүйелеріне жаһандық сын болып табылады. Медициналық қызметтің сапасы мен қауіпсіздігін қамтамасыз ету мәселелері көпсалалы тәсілді талап етеді. Медициналық қызметтің сапасы мен қауіпсіздігін дамытудың негізгі жолы медициналық көмек көрсету кезінде жағымсыз оқиғалардың алдын алу үшін тәуекелдерді басқарудың динамикалық моделін құру болып табылады. Медициналық көмектің сапасы мен қауіпсіздігін бағалаудың сенімді құралы болуы маңызды. Бұл мақалада экономикалық ынтымақтастық және даму ұйымы елдерінің мысалында медициналық қызметтің сапасы мен қауіпсіздігін реттеу тәжірибесі қарастырылады.

**Түйінді сөздер:** медициналық көмектің сапасы, медициналық көмектің қауіпсіздігі, тәуекелдер.

Ramazanova Manshuk A. <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0893-9007>  
Aimbetova Gulshara E. <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>  
Bagiyarova Fatima A <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0000-1321>  
Tursynbaeva Anar E. <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0248-5174>  
Zhunussova Adema U <sup>1</sup> [https://orcid.org/8775\\_0936667](https://orcid.org/8775_0936667)

<sup>1</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University

<sup>2</sup> City Clinical Hospital №5

**THE EXPERIENCE OF REGULATING THE QUALITY AND SAFETY OF MEDICAL ACTIVITIES ON THE EXAMPLE OF THE COUNTRIES OF THE ORGANIZATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT: LITERARY REVIEW.**

**Abstract.** The organization of providing high-quality medical care to the population is a global challenge to health systems. The issues of ensuring the quality and safety of medical activities require a multidisciplinary approach. The main way to develop the quality and safety of medical activities is to create a dynamic risk management model to prevent undesirable events in the provision of medical care. It is important to have a valid tool for assessing the quality and safety of medical care. This article examines the experience of regulating the quality and safety of medical activities on the example of OECD countries.

**Keywords:** quality of medical care, safety of medical care, risks.

**Актуальность**

По данным Всемирной организации здравоохранения повышение качества и увеличение продолжительности жизни человека ускоряет экономическое развитие страны [1]. Однако рост продолжительности жизни не может быть без создания результативной системы оказания качественной медицинской помощи [2]. Формирование системы управления качеством в системе здравоохранения является поэтапным и длительным процессом, который требует пересматривать сложившихся стереотипов качества оказания медицинских услуг и подходов к реформированию системы оказания медицинской помощи населению [3, 4]. Для достижения определенного уровня качества и безопасности медицинских услуг и удовлетворения потребностей потребителя используют систему менеджмента качества, гармонизированная с требованиями международных стандартов ИСО9001:2008 [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Авторы научных публикации считают внедрение системы менеджмента качества основной задачей современности.

По суждению некоторых исследователей существенными задачами системы менеджмента качества, стоящими перед медицинскими организациями могут быть [11, 12]: упорядочение всех процессов; повышение удовлетворенности потребителя качеством оказываемой медицинской помощи; уменьшение всех видов издержек и потерь; реализация долгосрочных стратегии развития медицинской организации; повышение технологической и исполнительской дисциплины; постоянное совершенствование системы управления и подъем ее результативности.

Многие авторы рассматривают различные аспекты результативного использования менеджмента качества в учреждениях, это: лабораторная служба [13], медицинская экспертиза [14], вспомогательные процессы в медицинских организациях [15], диспансеризация [16], виды и профили медицинской помощи [17, 18, 19, 20], лекарственное обеспечение [21, 22].

Каждый год в мире случаются более 4,8 млн случаев смерти, которые можно было предупредить, а их суммарные потери достигают практически до 28 млн лет трудоспособности. Затраты на борьбу с последствиями некачественной и небезопасной медицинской помощи составляет 15% от бюджетов здравоохранения стран ОЭСР [23].

**Цель.** Провести анализ методов регулирования качества и безопасности медицинской помощи по результатам материалов европейского опыта.

**Материалы и методы исследования.** Был проведен поиск и анализ научных публикаций в базах данных Web of Science (Clarivate Analytics), MEDLINE, e-library, PubMed, Google Scholar с использованием комбинаций медицинских тематических заголовков и ключевых слов. Глубина поиска составила более 15 лет. Из всех отобранных статей для последующего анализа было включено 30 источников, в соответствии с критериями включения. Критериями включения: явились клю-

чевые слова, срок издания 2007- 2022 годы. Критерием исключения явились публикации, которые не соответствовали ключевым словам, литература до 2007 года. Статьи отбирали, по ключевым словам, согласно следующему алгоритму: медицинская помощь, качество медицинской помощи, безопасность медицинской помощи, риски.

**Опыт регулирования в Великобритании.**

Полномочиями по развитию и совершенствованию государственной политики в сфере здравоохранения в Великобритании даны Парламенту, Председателю кабинета Министров и Министерству здравоохранения [24, 25].

Министерство здравоохранения Великобритании выполняет стратегическое управление всей системой здравоохранения [26]. А оперативную деятельность в стране выполняет Национальная служба здравоохранения (National Health Service, NHS), в функцию которой входит управление бюджетом, проводить лицензионный контроль в отношении организации первичной медицинской помощи и выполнение стратегических задач, поставленных Министерством здравоохранения.

Местные органы власти держат региональный бюджет здравоохранения и вместе с Советами по общественному здоровью и благополучию занимаются координацией оказания медицинской помощи в регионе, также работают по обеспечению доступности и уменьшению различий в уровнях оказания медицинской помощи в регионе [27].

Национальный институт здравоохранения и совершенства медицинской помощи (The National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) оценивает руководящие принципы для клинической эффективного лечения, новые технологии здравоохранения, их эффективность и рентабельность.

NICE разрабатывает стандарты качества, охватывающие наиболее распространенные условия первичной, стационарной и социальной помощи. В Англии имеются национальные стандарты для основных групп заболеваний и манипуляции [28].

В Великобритании есть Комиссия по качеству обслуживания (CQC), которая занимается инспекционным контролем за соблюдением стандартов лечения и лицензированием медицинских организации посредством стандартов безопасности и качества. CQC свои отчеты по результатам проверки качества оказываемой медицинской помощи выкладывает на открытый доступ [29]. National Health Service занимающиеся совершенствованием качества выдает лицензии на осуществление медицинской деятельности поставщиков услуг, которые финансируются этой организацией. А также расследует нарушения правил сотрудничества и конкуренции NHS [30].

В Англии существует служба обеспечения интересов пациентов (Healthwatch England) занимается защитой интересов пациентов на национальном уровне. Население может сообщить про все нарушения качества



медицинской помощи в Healthwatch England, которая рекомендует Комиссии по качеству обслуживания принять меры по устранению [31].

Комиссия по качеству медицинской помощи проводит контрольные мероприятия в медицинских организациях следующих типов:

А. Организация оказывающая ПМСП:

- 1) медицинские организации и специалисты общей практики;
- 2) независимые врачи и клиники;
- 3) организации скорой медицинской помощи и дежурные специалисты;
- 4) стоматологические организации.

Б. Медицинские организации, утвержденные Трестами национальной службы здравоохранения:

- 1) больницы скорой медицинской помощи;
- 2) организации по поддержанию общественного здоровья;
- 3) организации, оказывающие психиатрическую помощь;
- 4) организации, оказывающие медицинскую помощь при борьбе со злоупотреблением наркотическими средствами;
- 5) организации, оказывающие медицинскую помощь взрослому населению (представляют персональный уход, которые не могут обслуживать себя в связи с преклонным возрастом, серьезным заболеванием или инвалидностью).

В. Независимые медицинские службы и хосписы.

Г. Иные специальные организации: 1) организации, оказывающие медицинскую помощь в местах лишения свободы и учреждениях государственной безопасности; 2) организации, оказывающие медицинскую помощь детям и молодежи [32].

Соответственно национальному законодательству Англии, все медицинские организации должны быть зарегистрированы в Комиссии, в функции которой входит контроль качества оказываемой медицинской помощи. Существенным аспектом деятельности надзорных

органов является формирование рейтинга медицинских организаций, который складывается из результатов проверок и учитывает ответы на ключевые вопросы, характеризующие уровень качества оказываемой медицинской помощи (таблица 1) [33].

Формирование рейтинга медицинских организаций выполняется с учетом многоуровневой оценки качества медицинской помощи по ниже следующим параметрам: ответ на каждый из ключевых вопросов качества: безопасность, эффективность, забота о пациенте, отзывчивость персонала, компетентность руководства относительно каждой службы медицинской организации (основных или сопутствующих профилей), суммарная оценка каждого проверенного структурного подразделения, суммарная оценка медицинской организации, состоящая из оценок каждого структурного подразделения по ключевым вопросам качества, общий суммарный рейтинг медицинской организации (на уровне трестов используют дополнительные уровни), суммарная оценка Треста по ключевым вопросам качества (используют для трестов имеющих несколько медицинских организаций, ответы суммируются), общая оценка Треста по ключевым вопросам (оценка складывается из результатов оценки пятого уровня, а также результатов анализа эффективности ресурсов). В право Комиссии входит вопрос приостановления позиции медицинской организации в рейтинге при обнаружении значительных нарушений, которые могут быть основанием для пересмотра позиции.

Информация о действии которые должны выполнить медицинские организации зависят от рейтинга, присваемого медицинской организации (таблица 2).

По результатам проверки медицинская организация разрабатывает план корректирующих мероприятий и реализует его при поддержке сотрудников Комиссии. С 2003 г в рамках развития культуры безопасности при оказании медицинской помощи в Англии существует база образовательной и отчетной информации, где собираются все данные об инцидентах в области без-

Таблица 1 - Ключевые вопросы качества

Вопросы	Пояснения
Оказываемые услуги являются безопасными? (safe)	Пациент должен быть защищен от злоупотреблений и вреда, которых можно избежать
Оказываемые услуги являются эффективными? (effective)	Уход, лечение и сопровождение процесса лечения, основанные на наилучших доказательных данных (best available evidence), ведут к положительным результатам, поддерживают и повышают качество жизни
Внимателен ли персонал? (caring)	Персонал вовлекает пациента в процесс лечения и относиться к нему с состраданием, добротой, достоинством и уважением
Быстро ли персонал реагирует на изменения? (responsive)	Оказание медицинской помощи организовано таким образом, что максимально соответствует потребностям пациента
Эффективно ли управление организацией? (well led)	Руководство организации, используя принципы лидерства и современных управленческих практик, обеспечивает предоставление высококачественной медицинской помощи, основанной на индивидуальных потребностях пациента, стимулирует обучение, развитие и использование инноваций, а также поощряет открытую и справедливую культуру в организации

опасности пациента. Например, с октября 2017 г по март 2018 г были поданы 984665 обращений об инцидентах, также в этот период на сайте были размещены два предупреждения о безопасности пациентов.

**Опыт регулирования в Канаде.**

За последнее десятилетие в Канаде произошли важнейшие структурные изменения, связанные в основ-

ном с повышением роли высокотехнологичных отраслей использованием практик контрольно-надзорной деятельности.

В таблице 3 представлены функции и полномочия ведомств и организации системы здравоохранения Канады [34].

Таблица 2 - Меры, предпринимаемые по результатам проверки

Присвоенный уровень	Предпринимаемые действия
Превосходный уровень	Корректирующие действия не требуются
Надлежащий уровень	В отчете может быть указано, как улучшить работу по тем или иным направлениям. Выполнение предписаний должно быть проверено в ходе очередной плановой проверки
Требуются улучшения	Письмо с описанием мер по улучшению ситуации. Запланировано проверка в целях контроля выполнения предписаний. При невыполнении предписаний применяются меры административного воздействия в соответствии со степенью серьезности нарушения
Не отвечает требованиям	Административные меры в соответствии со степенью серьезности нарушения

Таблица 3 - Ведомства и организации здравоохранения Канады в системе контроля качества

Орган	Функции	Предметы проверок	Полномочия
Здоровье Канады (Health Canada)	Общая идеология и руководство системой здравоохранения.  Аудиторские проверки в особых случаях	Соблюдение законности действий в стране в целом и в регионах (в особых случаях); комплексный надзор за хроническими заболеваниями ( в т.ч. диабетом, заболеваниями молочной железы, заболеваниями ССС)	Оценка, отчеты, взаимодействие в Федеральным Правительством. Инициация проведения специального расследования в отношении причин заболеваемости и смерти
Агентство общественно-го здравоохранения Канады (Public Health Agency of Canada)	Контроль общественного здравоохранения, мониторинг санитарно-эпидемиологической ситуации, контроль готовности к ЧС	Соблюдение установленных законодательством условий и обязательных требований	Запрещение/ приостановление деятельности, выдача предписаний
Министры и Министерства/	Руководство на региональном уровне (с широкими правами).	Соблюдение законности действий в регионе; комплексный надзор за хроническими заболеваниями (диабет, заболевания молочной железы, ССС)	Лицензирование деятельности;
Департаменты здравоохранения провинций и территорий	Идеология.  Аудиторские проверки		запрещение/ приостановление деятельности; выдача предписаний; дополнительное финансирование программ при возникновении ЧС
Канадский институт исследований в области здравоохранения	Исследования в области здравоохранения	Непосредственно проверки (инспекцию) не осуществляет	Распространяет фундаментальные знания для повышения эффективности медицинских услуг
Канадский институт медицинской информации	Сбор, обработка и предоставление данных и информации	Непосредственно проверки (инспекцию) не осуществляет	Разработка и внедрение оценочных критериев для мониторинга
Офис генерального аудитора Канады	Проведение оценочного аудита федерального уровня	В зависимости от задач, поставленных Федеральным Правительством	Выдача рекомендаций для Федерального Правительства
Канадский совет по аккредитации	Проведение мероприятий по аккредитации организаций	Соблюдение критериев международных стандартов	Проводиться на добровольной основе

Таблица 4 - Ранжирование организаций, выполняющих медицинскую деятельность

Категория риска	Частота проверок	Уровень риска
I	Один раз в 3 – 6 мес	Высокий
II	Один раз в 6 – 12 мес	Средний
III	Один раз в 12 – 18 мес	Низкий

Контрольные мероприятия в области здравоохранения проводятся в виде плановых и внеплановых проверок.

При проведении проверок медицинских организаций осуществляют осмотр по минимальному перечню: соблюдение санитарно-гигиенических требований, а также по обеспечению эпидемиологической безопасности, соблюдение стандартов оказания медицинской помощи и ухода за пациентом, соблюдение лицензионных требований, обращение лекарственных средств в организациях, соблюдение установленных инструкции и руководств для персонала, качество ведения установленной документации и своевременность отчетности, соблюдение требований к организации питания пациентов.

При поступлении жалоб со стороны пациентов, их родственников, практикующих врачей в государственные и региональные организации, возможно проведение внеплановых проверок.

В Канаде для каждого учреждения здравоохранения, получающие лицензию на медицинскую деятельность, рассчитывают риск и периодичность проведения плановых контрольных мероприятий (таблица 4).

Как показано в таблице в Канаде все организации, осуществляющие медицинскую деятельность разделены на три категории по уровню потенциального риска.

С 2017 года аккредитационная система Канады ин-

тегрирована с лучшими международными практиками. Миссия аккредитационной системы — это продвижение безопасной медицинской помощи высокого качества.

Другим инструментом для осуществления контрольной функции в области здравоохранения является мониторинг по специально разработанным и выбранным критериям. Углубленный мониторинг предусматривает оценку по 130 управляемым индикаторам, которые показывают эффективность системы здравоохранения (HSP). Отчеты публикует Канадский институт информации, цель которой как измерить и улучшить работу системы здравоохранения [35].

**Заключение.** Проведенный анализ регулирования и практики контрольно-надзорной деятельности в области здравоохранения стран Организации экономического сотрудничества и развития свидетельствует о наличии общих тенденции в формировании и развитии контроля: наличие разрешительных процедур (лицензирование), риск-ориентированный подход, постоянное совершенствование специализированных инструментов управления качеством и безопасностью медицинской деятельности, их ориентация на непрерывное повышение качества и безопасности медицинской деятельности, обеспечение единства требований и стандартов качества и безопасности в медицинских организациях.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Suhrcke M. The economic costs of ill health in the European. WHO Regional Office for Europe, European Observatory on Health Systems and Policies, Suhrcke, Marc, Sauto Arce, Regina, McKee, Martin. et al. (2008): – 24 p.
- 2 Investing in Health Key to the Successful Economic Development of Eastern Europe and Central Asia [Electronic Resource] / M. Suhrcke, V. McKee, L.Rocco. – WHO, 2008. – 249 p.- Fccess mode.
- 3 Трещутин В.А., актуальные вопросы организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности // Заместитель главного врача, 2013. - №9. – С. 54-63
- 4 Гайфуллин Р.Ф. Модернизация внутреннего контроля качества оказания медицинской помощи в системе оперативного управления крупной многопрофильной организацией // Практическая медицина. – 2013. - №1-2 (69). – С. 26-31
- 5 Андреева И.И. Современные подходы к повышению качества управления санаторно-курортной организации //Экономист лечебного учреждения. – 2012. - №5
- 6 Князюк Н.Ф. Совершенствование деятельности медицинской организации на основе интегрированной системы менеджмента качества /Н.Ф.Князюк // Роль здравоохранения в охране общественного здоровья: матер. Междунар.научно-практ.конф. (Москва, 11-12 апреля 2012 г). – 2012. -С. 65-68
- 7 Лудупова Е.Ю. Внутренний аудит как один из инструментов управления медицинской организацией / Е.Ю.Лудупова, М.А. Денисова // Вестник Росздравнадзора. – 2014. - №6. -С.9-11
- 8 Дьяченко В.Г. Качество в современной медицине / Дьяченко В.Г. – Хабаровск: Изд-во Дальневосточного государственного медицинского университета. – 2015. -415 с.
- 9 Дьяченко В.Г. Экспертиза качества медицинской помощи [Электронный ресурс] /Дьяченко В.Г. – 2015. – Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/sections.php?op=listarticles&secid=95>
- 10 Кицун И.С. Внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности [Электронный ресурс] / Кицун И.С // Контроль в ЛПУ Электронная справочная система. – М.: Актион, 2014. – Режим доступа: <http://vip.llepu.ru/>
- 11 Артамонова Г.Н. Современные принципы управления в научно-исследовательской медицинской организации / Артамонова Г.Н., Баженова Т.С., Карась Д.В. //Менеджер здравоохранения. – 2012. -№7. -С.41-47.
- 12 Горбунова И.Б. Разработка системы оценивания качества деятельности преподавателей вуза [Электронный ресурс] / Горбунова И.Б., Лямзин М.А., Кузнецова А.С. // Врач скорой помощи. – 2012. - №8 - Режим доступа: <http://panor.ru/>
- 13 Загоруйченко А.А. Совершенствование качества и эффективности планирования деятельности лаборатории как отдельного структурного подразделения медицинского учреждения /А.А.Загоруйченко, Н.В. Иванец // Роль здравоохранения в охране общественного здоровья: матер.

- международ.научно-практ.конф. (Москва, 11-12 апреля 2012 г.). – Бюлл. Национального НИИ общественного здоровья РАМН. Вып.1.- Москва, 2012. -С.60-62
- 14 Перминов В.А. оценка качества предоставления государственной услуги по проведению медико-социальной экспертизы в Томской области / Перминов В.А., куликов С.К. //Здравоохранение РФ. – 2011. -№6. – С.52-53.
- 15 Гроздова Т.Ю. Качество организации лечебного питания в медицинских учреждениях при оказании стационарной помощи [Электронный ресурс] / Гроздова Т.Ю. // Главный врач. – 2012. - №12. -С.12-19 - Режим доступа: <http://panog.ru/>
- 16 Дмитроченков А.В. К вопросу контроля качества организации и эффективности диспансеризации военнослужащих / Дмитроченков А.В., Вавильчев А.С.// Актуальные проблемы управления здоровьем населения: Тематич.сб.науч.тр.Всероссийской научно-практ.конф.Вып.5 /под общ. ред. И.А.Камаева. – Н. Новгород: Изд-во ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрав России, 2012. – С. 39-41
- 17 Лактионов Л.В. оценка врачами стационара качества восстановительного лечения /Л.В. Лактионов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2012. -№1. – С. 43-44
- 18 Сенченко И.К. Повышение качества и доступности офтальмологической медицинской помощи пожилым в рамках программы модернизации здравоохранения Саратовской области /И.К. Сенченко, И.Г. Новокрещенова, В.Ю. Максимов и др // Общественное здоровье и здравоохранение ХХ1 века: проблемы, пути решения, подготовка кадров: Сб. тезисов конф., посвящ. 90-летию общественного здоровья и здравоохранения Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (Москва, 3-4 октября 2012г) – Москва, 2012. – С.443-445.
- 19 Чесноков П.Е. Проблемы качества стоматологической помощи в условиях муниципального образования и управление социально-экономическими результатами /П.Е. Чесноков, В.Б. Ермаков, Ю.Е. Антоненков // Роль здравоохранения в охране общественного здоровья: матер.международ.научно-практ.конф. (Москва, 11-12 апреля 2012 г.). – Бюлл. Национального НИИ общественного здоровья РАМН. Вып.3.- Москва, 2012. -С.142-144
- 20 Шигаев Н.Н. Сравнительный анализ качества оказания помощи при дневном и круглосуточном пребывании в стационаре / Шигаев Н.Н., Еругина М.В.// Экономика здравоохранения. – 2011. -№9-10. С. 332-36
- 21 Зиганшина Л.Е. Ограничительные списки лекарственных средств, действующих на территории Республики Татарстан / Зиганшина Л.Е., Хазиахметова В.Н., Абакумова Т.Р. //Здравоохранение. - 2012. - №2. – С.68-79.
- 22 Луговкина Т.К. Системный подход к управлению качеством лекарственной помощи в лечебно-профилактической организации / Луговкина Т.К., Тютюкова Н.А.// заместитель главного врача. – 2012. - №10. – С60-67
- 23 Ten facts health on patient safety [Electronic resource] / Australian Government Department of Health. – Access mode: <http://www.international.commonwealthfund.org/countries/canada/> (date of request 13.05.2020)
- 24 The English Health Care System [Electronic Resource] / International Health Care System Profiles - Access mode: <http://internationalhealthcare.org/> (date of request: 13.05.2020).
- 25 Cylus J. Health systems in Transition. United Kingdom: Health Systems Review 2015 [Electronic resource] / Cylus J., Richardson E., L.Findley / - World Health Organization, 2015/ -Vol. 17. - №5. – 155p. - Access mode: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0006/302001/UK-HIT.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/302001/UK-HIT.pdf)
- 26 Canada Health Act. R.S.C. 1985, P.C. 6 [Electronic resource]/Justice Laws Website. - Access mode: <http://www.laws-lois.justice.gc.ca/en/health-canada/services/canada-health-care-services.html> (date of request:13.05.2020)
- 27 About the NHS website [Electronic resource]/NHS. - Access mode: <http://www.nhs.uk/about-the-nhs-website/> (date of request:13.05.2020)
- 28 Our role [Electronic resource]/National Institute for Health and Care Excellence. - Access mode: <http://www.nice.org.uk/about/what-we-do> (date of request:13.05.2020)
- 29 Registering and monitoring services [Electronic resource]/The independent regulator of health and social care in England. - Access mode: <http://www.cdc.org.uk/about/what-we-do/how-we-do-our-job/registering-monitoring-services> (date of request:13.05.2020)
- 30 Boyd A. Are inspectors' assessments reliable? Ratings of NHS acute hospital trust services in England [Electronic resource]/ Boyd A., Addicott R., Robertson R //Journal of Health services research & Policy. – 2017 Jan;22(1):28-36. - Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207299>
- 31 Organization Patient Safety Incident Reports [Electronic resource]/NHS Improvements. - Access mode: <http://report.nrls.nhs.uk/ExplorerTool/>(date of request:13.05.2020)
- 32 Service we regulate [Electronic resource]/ The independent regulator of health and social care in England. - Access mode: <http://www.cdc.org.uk/what-we-do/service-we-regulate/services-we-regulate> (date of request:13.05.2020)
- 33 Ratings [Electronic resource]/ The independent regulator of health and social care in England. - Access mode: <http://www.cdc.org.uk/about/what-we-do/how-we-do-our-job/ratings> (date of request:13.05.2020)
- 34 Canada's health care system [Electronic resource]/ Government of Canada. - Access mode: <http://www.canada.ca/en/health-canada/services/canada-health-care-system.html> (date of request:13.05.2020)
- 35 CIHI's Strategic Plan, 2016 to 2021 [Electronic resource]/ Canadian Institute for Health Information. - Access mode: <http://www.cihica/sites/default/files/document/strategicplan2016-2021-enweb.pdf> (date of request:13.05.2020)

*Сведения об авторах*

**Рамазанова Маншук Анеровна** - лектор кафедры «Общественное здоровье» НАО КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г.Алматы, ул.Толе би 92

E-mail: [m\\_ramazanova00@gmail.com](mailto:m_ramazanova00@gmail.com)

Телефон: +77078228590

*Авторлар туралы мәліметтер:*

**Рамазанова Мәншүк Анерқызы** - ҚазҰМУ КЕАҚ "Қоғамдық денсаулық" кафедрасының лекторы.С. Д. Асфендияров".

Пошталық мекенжайы: Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Төле би к-сі, 92

E-mail: [m\\_ramazanova00@gmail.com](mailto:m_ramazanova00@gmail.com)

Телефон: +77078228590

*Author Information:*

**Ramazanova Manshuk** - lecturer of the department "Public Health" NAO S.D.Asfendiyarov KazNMU".

Postal address: Republic of Kazakhstan, Almaty, 92 Tole Bi str.

E-mail: [m\\_ramazanova00@gmail.com](mailto:m_ramazanova00@gmail.com)

Phone: +77078228590

**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.

Получена: 17/10/2023/ Принята: 23/10/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 614.2

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.78.88.042

А.М. АУЕЗОВА, М.А. КАМАЛИЕВ, Ш.М. МОЙЫНБАЕВА

Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ»

## ОЦЕНКА СМЕРТНОСТИ ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

**Резюме.** Выполнен анализ данных официальной статистики общей смертности населения Казахстана за многолетний период с углубленным изучением уровней и структуры смертности женщин в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. В результате установлено, что на фоне устойчивого на протяжении длительного времени тренда снижения общей смертности населения Казахстана наблюдается значительное повышение показателей в 2020-2021 гг., зарегистрированное как в городе, так и сельской местности. Показатели общей смертности женщин во все годы наблюдений уступают аналогичным показателям среди мужчин. Наиболее интенсивно показатели смертности женского населения в 2020-2021 гг. выросли в классе «Болезни органов дыхания», в том числе беспрецедентно – в нозологической группе «Грипп, ОРЗ, пневмония». Также наблюдался рост показателей смертности женщин в классах «Болезни системы кровообращения», «Инфекционные и паразитарные болезни». В эти же годы значительно возросла материнская смертность.

**Ключевые слова:** общая смертность, женское население, пандемия.

А. М. Ауезова, М. А. Камалиев, Ш. М. Мойынбаева

"ҚДСЖМ" Қазақстан медициналық университеті

### ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ӘЙЕЛДЕР ХАЛҚЫНЫҢ ӨЛІМІН БАҒАЛАУ

**Түйіндеме.** COVID-19 жаңа коронавирустық инфекциясының пандемиясы кезеңінде әйелдер өлімінің деңгейі мен құрылымын терең зерттей отырып, көп жылдық кезеңдегі Қазақстан халқының жалпы өлімінің ресми статистикасының деректеріне талдау жасалды. Нәтижесінде Қазақстан халқының жалпы өлім-жітімінің ұзақ уақыт бойы тұрақты төмендеу үрдісі аясында 2020-2021 жылдары қалада да, ауылдық жерлерде де тіркелген көрсеткіштердің айтарлықтай өсуі байқалды. Бақылаулардың барлық жылдарындағы әйелдердің жалпы өлім-жітімінің көрсеткіштері ерлер арасындағы ұқсас көрсеткіштерден төмен. 2020-2021 жылдардағы әйелдер өлімінің ең қарқынды көрсеткіштері "тыныс алу органдарының аурулары" класында, оның ішінде бұрын – соңды болмаған - "тұмау, ЖРВИ, пневмония" нозологиялық тобында өсті. Сондай-ақ, "қанайналым жүйесі аурулары", "жұқпалы және паразиттік аурулар" сыныптарында әйелдер өлімі көрсеткіштерінің өсуі байқалды. Осы жылдары ана өлімі айтарлықтай өсті.

**Түйінді сөздер:** жалпы өлім, әйелдер саны, пандемия.

**Актуальность.** По официальным данным [1], в Казахстане коронавирусной инфекцией заболело 1 млн 411 тысяч человек с ПЦР положительным результатом и 91 тысяча больных с ПЦР отрицательным результатом. С августа 2022 года РК и все регионы на-

A.M. Auyezova, M.A. Kamaliev, Sh.M. Moyynbayeva

Kazakhstan Medical University "KSPH"

### ASSESSMENT OF MORTALITY OF THE FEMALE POPULATION OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**Resume.** The analysis of the data of the official statistics of the total mortality of the population of Kazakhstan for a long period with an in-depth study of the levels and structure of mortality of women during the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19 was carried out. As a result, it was found that against the background of a steady trend of reducing the overall mortality of the population of Kazakhstan for a long time, there is a significant increase in indicators in 2020-2021, registered both in urban and rural areas. The indicators of the total mortality of women in all years of observation are inferior to similar indicators among men. The most intensive mortality rates of the female population in 2020-2021 increased in the class of "Respiratory diseases", including unprecedented – in the nosological group "Influenza, acute respiratory infections, pneumonia". There was also an increase in the mortality rates of women in the classes "Diseases of the circulatory system", "Infectious and parasitic diseases". In the same years, maternal mortality has increased significantly.

**Keywords:** total mortality, female population, pandemic.

ходятся в зеленой зоне. За последние 3 года от коронавирусной инфекции скончалось 19 тысяч больных, из них 13,8 тысяч КВИ+ и 5,4 тысяч с КВИ-. Выздоровело 99% больных.

ВОЗ, анализируя гендерные аспекты заболеваемости

и смертности населения от коронавирусной инфекции в 2020 г., констатировала, что статистические данные с разбивкой по полу и возрасту носят ограниченный характер, что затрудняет анализ гендерных последствий пандемии COVID-19 и разработку соответствующих ответных мер. Вместе с тем, на основе отчетности о случаях заболевания в соответствии с Международными медико-санитарными правилами (2005 г.) на основе содержащихся в базе данных сообщений о 77 000 случаях смерти (почти 30% всех известных случаев смерти), по всей видимости, более высокая смертность (45 000 случаев или 58%) наблюдается среди мужчин. А также существуют географические различия уровней заболеваемости и смертности среди женщин и мужчин различных возрастных групп [2]. Другие исследования отмечали, что новая коронавирусная инфекция вызывает более высокую смертность у мужчин, чем у женщин [3,4].

О более высоком риске заражения COVID-19 и смертности от него мужчин по сравнению с женщинами сообщают Williamson E.J. et al. [5], Bhopal S.S., Bhopal R. [6], Gebhard C. et al. [7], Jin J.M. et al. [8].

Max Carlos Ramírez-Soto с соавт. [9] изучили данные Global Health 50/50 по заболеваемости и смертности от COVID-19 с разбивкой по полу из 73 стран по 20 мая 2021 года. Из всех случаев в 73 странах 42 933 757 случаев были у женщин и 40 187 894 у мужчин. Погибли 1 274 663 мужчины и 971 899 женщин. Результаты показывают более высокий уровень смертности среди мужчин, чем среди женщин. Эти показатели сильно различаются в зависимости от страны и мужчины имеют более высокий риск смерти от COVID-19.

**Цель:** Оценка тенденций смертности населения Республики Казахстан с углубленным анализом ситуации в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19.

**Материал и методы:** Источником данных послужили данные Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан [10].

**Результаты и обсуждение.**

В таблице 1 представлены статистические данные смертности населения Республики Казахстан.

А. Алдангаркызы и соавт., анализируя демографическую ситуацию населения Казахстана за годы независимости (1991-2021 гг.), считают, что после распада СССР отмечается новый этап в динамике смертности. В первой половине 1990 г. ухудшились показатели смертности. Общий коэффициент смертности (ОКС) в Казахстане увеличился с 7,6 в 1986 г. до 10,2 в 1995 г. на 1000 человек. Следует отметить, что пик смертности приходился на 1995 г. ОКС в Казахстане, после некоторого повышения в середине 1990-х гг. и в начале 2000-х гг., неуклонно снижается с 2006 г. В период 2006-2018 гг. ОКС снизился на 3,3 на 1000 человек. Отмечается значительное его снижение в г. Алматы, существенно в меньшей степени он снизился в Жамбылской, Павлодарской, Западно-Казахстанской, Кызылординской и Северо-Казахстанской областях. Менее 5 на 1000 населения ОКС в 2018 г. составлял в г. Нур-Султан, г. Шымкент и в Мангыстауской области. Наиболее высоким был в Костанайской, Восточно-Казахстанской, Северо-Казахстанской областях. Самый низкий ОКС наблюдался в 2014 г., меньше 8 на 1000 населения. В 2021 г. ОКС составил 9,6 на 1000 населения [11].

Бесспорно, что на показатели смертности значительное влияние оказывают демографические процессы (рождаемость, смертность, миграция), в то время как на смертность влияет целый комплекс факторов, значимость каждого из которых до сих пор не определена и, по мнению авторов, может существенно варь-

Таблица 1 - Показатели общей смертности населения Республики Казахстан с 2000 по 2022 годы (на 1000 населения)

Год	Все население	Мужчины	Женщины	Год	Все население	Мужчины	Женщины
2000	10,10	11,70	8,60	2011	8,72	9,98	7,54
2001	9,90	11,50	8,50	2012	8,54	9,77	7,40
2002	10,10	11,70	8,60	2013	8,00	9,13	6,96
2003	10,40	12,20	8,80	2014	7,65	8,65	6,72
2004	10,10	11,90	8,50	2015	7,46	8,40	6,57
2005	10,40	12,20	8,70	2016	7,37	8,26	6,55
2006	10,30	12,10	8,50	2017	7,15	7,92	6,44
2007	10,20	12,10	8,40	2018	7,14	7,95	6,38
2008	9,80	11,30	8,30	2019	7,19	8,05	6,38
2009	8,88	10,16	7,69	2020	8,60	9,55	7,71
2010	8,95	10,28	7,71	2021	9,61	10,28	8,96
				2022	6,80	7,57	6,07

роваться в разных популяциях в зависимости от особенностей сочетания этих факторов [12].

Оценивая тенденции показателей общей смертности населения с 2000 по 2022 г., очевидно снижение показателей до наименьших цифр в 2018 г. (7,14 на 1000 населения) и 2019 г. (7,19 на 1000), когда сформировалось ровное плато, сменившееся заметным ростом в 2020 г. (8,6 на 1000) и 2021 г. (9,61 на 1000) с последующим снижением в 2022 г. (6,8 на 1000).

Указанные тенденции закономерны как для мужчин, так и женщин. Причем, как и в предыдущие годы, показатели смертности мужчин превышали показатели смертности женщин.

Динамика роста показателей общей смертности населения, а также выявленные гендерные особенности смертности, отмечены как в городе, так и сельской местности (таблица 2).

Поскольку нетипичная картина общей смертности населения имеет место в Казахстане в последние годы, решено подвергнуть углубленному анализу ситуацию с показателями смертности в 2018-2022 гг. (таблица 3). Вычислялись показатели абсолютного прироста, темпа роста и темпа прироста.

Абсолютный прирост представляет собой разность показателей: последующего и предыдущего (цепной) или последующего к начальному (базисный).

Темп роста является самым распространенным статистическим показателем, который характеризует отношение данного уровня статистического процесса к предыдущему или начальному, выраженное в процен-

тах. Темпы роста, вычисленные как отношение данного уровня к предыдущему, выраженное в процентах, называются цепными, а к начальному – базисными.

Темпом прироста (Тпр.) называется разность показателя темпа роста и 100.

Абсолютный прирост (АП) определяется по формулам:

1) АП цепной =  $y_i - y_{i-1}$ ;

2) АП базисный =  $y_i - y_0$ ,

где  $y_i$  – текущий уровень ряда;

$y_{i-1}$  – уровень, предшествующий  $y_i$ ;

$y_0$  – начальный уровень ряда.

Темпы роста (Тр.) вычисляются по формулам:

1) Тр. цепной:

$$T_p = \frac{y_i}{y_{i-1}} \times 100;$$

2) Тр. базисный:

$$T_p = \left( \frac{y_i}{y_0} \right) \times 100,$$

где  $y_i$  – текущий уровень ряда;

$y_{i-1}$  – уровень, предшествующий  $y_i$ ;

$y_0$  – начальный уровень ряда.

Темпы прироста рассчитываются по следующим формулам:

1) Тпр. цепной = Тр.ц. – 100;

2) Тпр. базисный = Тр.б. – 100.

Таблица 2 - Показатели общей смертности мужчин и женщин Казахстана в городе и сельской местности в 2018-2022 гг. (на 1000 населения)

	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Город	7,47	7,53	9,10	10,33	6,85
Мужчины	8,33	8,41	10,11	10,96	7,60
Женщины	6,70	6,73	8,20	9,74	6,17
Село	6,68	6,72	7,89	8,57	6,72
Мужчины	7,45	7,56	8,81	9,35	7,52
Женщины	5,91	5,86	6,96	7,75	5,89

Таблица 3 - Динамика показателей смертности мужчин и женщин Казахстана в 2018-2022 гг. (на 1000 населения)

Год	Мужчины	Женщины						
	Смертность	АПц./АПб.	Тр.ц./ Тр.б.	Тпр.ц./ Тпр.б.	Смертность	АПц./АПб.	Тр.ц./ Тр.б.	Тпр.ц./ Тпр.б.
2018	7,95	-	-	-	6,38	-	-	-
2019	8,05	0,1/ 0,1	101,25/ 101,25	1,25/ 1,25	6,38	0/0	100/ 100	0/0
2020	9,55	1,5/ 1,6	118,6/ 120,1	18,6/ 10,1	7,71	1,3/1,3	120,8/ 120,8	20,8/ 20,8
2021	10,28	0,7/ 2,3	107,6/ 129,3	7,6/ 29,3	8,96	1,25/2,6	116,2/ 140,4	16,2/ 40,4
2022	7,57	-2,7/ -0,4	73,5/ 95,2	-26,5/ -4,8	6,07	-2,9/ -0,3	67,7/ 95,1	-32,3/ -4,9

АП – абсолютный прирост, Тр. – темп роста, Тпр. – темп прироста, ц. – цепной, б. – базисный.



Представляет интерес данные о смертности женщин Казахстана от ведущих причин (таблица 4).

Отмечен рост смертности женского населения относительно 2019 г. от болезней системы кровообращения в 2020 г. до 157,7 на 100 тыс. населения (темпа роста 118,8%) и в 2021 г. – 196,6 на 100 тыс. населения (темпа роста 148,1%). Причем тенденция роста отмечена в главных нозологических формах класса: ИБС – темпа роста в 2020 г. 118,7%, в 2021 г. – 174,6%; сосудистые поражения мозга – 111,1% и 121,0% соответственно. Несмотря на меньшие показатели, касающиеся гипертонической болезни, здесь отмечены еще более высокие темпы прироста: 138,4% и 194,8% соответственно.

Смертность женщин от болезней органов дыхания в 2020 г. возросла до 102,3 на 100 тыс. населения (темпа прироста 144%) и снизилась в 2021 г. до 94,7 на 100 тыс. населения, но не ниже показателя 2019 г. (71 на 100 тыс. населения). Высокий прирост смертности отмечен по нозологической группе «грипп, ОРЗ, пневмония» – в 2020 г. 49,6 на 100 тыс. населения (темпа прироста – 285%) с некоторым снижением в 2021 г. (30,7 на 100 тыс. населения, темпа прироста – 176,5%).

Обращает на себя внимания тенденция увеличения смертности женщин от инфекционных и паразитарных болезней в 2020 г. до 11,9 на 100 тыс. населения (темпа прироста – 224,5%) с последующим снижением в 2021 г. – 4,9 на 100 тыс. населения (ниже, чем в

2019 г. – 5,3 на 100 тыс. населения).

Если в 2017 г. в структуре смертности женского населения первое ранговое место занимали болезни системы кровообращения, второе – новообразования, третье – болезни органов дыхания, то начиная с 2018 г. – болезни органов дыхания уверенно вышли на второе ранговое место, достигая максимального удельного веса (15,9%) в 2021 г. (таблица 5).

Нозологическая группа «грипп, ОРЗ, пневмония» составляла в структуре общей смертности женского населения в 2017 г. 2,5%, в 2018 г. – 2,3%, в 2019 г. – 2,7%, в 2020 г. – 6,4% (темпа прироста 237%), в 2021 – 3,4%.

Углубленного изучения требует увеличение удельного веса прочих (отличных от традиционных) причин смертности населения, рост которых наблюдается на протяжении последних пяти лет.

В 2020-2021 гг. также возросла материнская смертность, темпа прироста которой составил в 2020 г. 266,4%, в 2021 г. – 326,3%. (таблица 6).

**Заключение.** Таким образом, на фоне устойчивого на протяжении длительного времени тренда снижения общей смертности населения Казахстана наблюдается значительное повышение показателей в 2020-2021 гг., зарегистрированное как в городе, так и сельской местности. Показатели общей смертности женщин во все годы наблюдений уступают аналогичным показателям среди мужчин. Наиболее интенсивно по-

Таблица 4 - Показатели смертности женского населения Казахстана от ведущих причин в 2017-2021 гг. (на 100 тыс. соответствующего населения)

	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Болезни системы кровообращения	151,4	139,6	132,7	157,7	196,6
ИБС	50,8	47,8	43,8	52,0	76,5
Гипертоническая болезнь	4,6	4,4	3,9	5,4	7,6
Сосудистые поражения мозга	64,7	54,8	55,6	61,8	67,3
Новообразования	78,7	74,3	72,5	73,0	69,7
Несчастные случаи, отравления, травмы	30,4	29,1	27,7	23,6	26,0
Болезни органов дыхания	75,7	71,3	71,0	102,3	94,7
Грипп, ОРЗ, пневмония	16,2	15,3	17,4	49,6	30,7
Болезни органов пищеварения	56,5	53,2	54,0	57,0	54,9
Инфекционные и паразитарные болезни	5,3	4,9	5,3	11,9	4,9

Таблица 5 - Структура общей смертности женского населения Казахстана в 2017-2021 гг. (в %)

	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Болезни системы кровообращения	23,5	21,9	20,8	20,45	21,9
Новообразования	12,2	11,7	11,4	9,5	7,8
Несчастные случаи, отравления, травмы	4,7	4,6	4,3	3,1	2,9
Болезни органов дыхания	11,75	13,6	13,8	15,9	12,15
Болезни органов пищеварения	8,8	8,3	8,5	7,4	6,8
Инфекционные и паразитарные болезни	0,8	0,8	0,8	1,5	0,5
Прочие	38,25	39,1	40,4	42,15	47,95

Таблица 6 - Материнская смертность в Республике Казахстан в 2017-2021 гг. (на 100 000 живорождений)

	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Всего	14,8	13,9	13,7	36,5	44,7
Город	15,2	14,9	17,7	40,7	36,1
Село	4,3	10,1	6,6	17,9	82,2

казатели смертности женского населения в 2020-2021 гг. выросли в классе «Болезни органов дыхания», в том числе беспрецедентно – в нозологической группе «Грипп, ОРЗ, пневмония». Также наблюдался рост

показателей смертности женщин в классах «Болезни системы кровообращения», «Инфекционные и паразитарные болезни». В эти же годы значительно возросла материнская смертность.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1 <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/press/news/details/550584?lang=ru>  
 2 ВОЗ. Гендерные вопросы и COVID-19. Информационно-разъяснительная записка 14 мая 2020 г. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332080/WHO-2019-nCoV-Advocacy\\_brief-Gender-2020.1-rus.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332080/WHO-2019-nCoV-Advocacy_brief-Gender-2020.1-rus.pdf)  
 3 Meng Y., Wu P., Lu W., Liu K., Ma K., Huang L., Cai J., Zhang H., Qin Y., Sun H., Ding W., Gui L., Wu P. Sexspecific clinical characteristics and prognosis of Coronavirus Disease-19 infection in Wuhan, China: a retrospective study of 168 severe patients. PLoS Pathog 2020; 16(4): e1008520. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008520>.  
 4 Haitao T., Vermunt J.V., V.D. COVID-19 and sex differences: mechanisms and biomarkers. Mayo Clin Proc 2020; 95(10): 2189–2203. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.07.024>.  
 5 Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020; 584 (7821), 430-36. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.  
 6 Bhopal SS, Bhopal R. Sex differential in COVID-19 mortality varies markedly by age. Lancet. 2020; 396 (10250), 532-33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31748-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31748-7).  
 7 Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser, HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. Biol Sex Differ. 2020; 11 (1), 29. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9>.  
 8 Jin JM, Bai P, He W, et al. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. Front Public Health. 2020; 8, 152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>.  
 9 Ramirez-Soto MC, Ortega-Caceres G, and Arroyo-Hernández H. Sex differences in COVID-19 fatality rate and risk of death: An analysis in 73 countries, 2020–2021. Le Infezioni in Medicina; 29(3): 402–407. <https://doi.org/10.53854/liim-2903-11>  
 10 <https://gender.stat.gov.kz/ru>  
 11 Алдангаркызы А., Абdirайымова Г.С., Бодаухан К. Анализ демографической ситуации населения Казахстана за годы независимости (1991–2021 гг.) // Психология және социология сериясы. – 2023. – No 1(84). ISSN 2617-7544, eISSN 2617-7552 <https://doi.org/10.26577/JPsS.2023.v84.i1.06>  
 12 Бойцов С.А., Самородская И.В. Факторы, влияющие на смертность населения // Вестник Российской академии наук. – 2016.- № 12. – Том 86. – С. 1089-1097. ISSN: 0869-5873 <https://doi.org/10.7868/80869587316110037>

**REFERENCES**

1 <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/press/news/details/550584?lang=ru>  
 2 ВОЗ. Гендерные вопросы и COVID-19. Информационно-разъяснительная записка 14 мая 2020 г. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332080/WHO-2019-nCoV-Advocacy\\_brief-Gender-2020.1-rus.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332080/WHO-2019-nCoV-Advocacy_brief-Gender-2020.1-rus.pdf)  
 3 Meng Y., Wu P., Lu W., Liu K., Ma K., Huang L., Cai J., Zhang H., Qin Y., Sun H., Ding W., Gui L., Wu P. Sexspecific clinical characteristics and prognosis of Coronavirus Disease-19 infection in Wuhan, China: a retrospective study of 168 severe patients. PLoS Pathog 2020; 16(4): e1008520. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008520>.  
 4 Haitao T., Vermunt J.V., V.D. COVID-19 and sex differences: mechanisms and biomarkers. Mayo Clin Proc 2020; 95(10): 2189–2203. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.07.024>.  
 5 Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020; 584 (7821), 430-36. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.  
 6 Bhopal SS, Bhopal R. Sex differential in COVID-19 mortality varies markedly by age. Lancet. 2020; 396 (10250), 532-33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31748-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31748-7).  
 7 Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser, HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. Biol Sex Differ. 2020; 11 (1), 29. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9>.  
 8 Jin JM, Bai P, He W, et al. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. Front Public Health. 2020; 8, 152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>.  
 9 Ramirez-Soto MC, Ortega-Caceres G, and Arroyo-Hernandez H. Sex differences in COVID-19 fatality rate and risk of death: An analysis in 73 countries, 2020–2021. Le Infezioni in Medicina; 29(3): 402–407. <https://doi.org/10.53854/liim-2903-11>  
 10 <https://gender.stat.gov.kz/ru>  
 11 Aldangarkyzy A., Abdirajymova G.S., Bodauhan K. Analiz demograficheskoj situacii naseleniya Kazahstana za gody nezavisimosti (1991–2021 gg.) // Psihologiya zhene sociologiya seriyasy. – 2023. – No 1(84). ISSN 2617-7544, eISSN 2617-7552 <https://doi.org/10.26577/JPsS.2023.v84.i1.06>  
 12 Boycov S.A., Samorodskaya I.V. Faktory, vliyayushie na smertnost' naseleniya // Vestnik Rossijskoj akademii nauk. – 2016.- № 12. – Tom 86. – S. 1089-1097. ISSN: 0869-5873 <https://doi.org/10.7868/80869587316110037>

## Сведения об авторах

**Ауезова Ардак Муханбетжановна** – ректор КМУ «ВШОЗ», PhD, г. Алматы, Республика Казахстан, тел. 8 777 770 0002 e-mail: ksph@ksph.kz

**Камалиев Максұт Адильханович** – проректор КМУ ВШОЗ, д.м.н., профессор, г. Алматы, Республика Казахстан, тел. 8 777 383 0353. e-mail: mkamaliyev@mail.ru

**Мойынбаева Шарапат Марқашқызы** – научный сотрудник Департамента науки и консалтинга КМУ ВШОЗ, г. Алматы, Республика Казахстан, тел. 8 707 427 8634 e-mail: moyinbaeva@inbox.ru

## Авторлар туралы мәліметтер:

**Әуезова Ардақ Мұханбетжанқызы** - "ЭЖММ" КММ ректоры, PhD, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, тел. 8 777 770 0002 e-mail: ksph@ksph.kz

**Камалиев Мақсұт Әділханұлы** - ҚМУ проректоры, м. ғ. д., профессор, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

тел. 8 777 383 0353. e-mail: mkamaliyev@mail.ru

**Мойынбаева Шарапат Марқашқызы** - ДСМ ҚМУ Ғылым және консалтинга департаментінің ғылыми қызметкері, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, тел. 8 707 427 8634 e-mail: moyinbaeva@inbox.ru

## Author Information:

**Auezova Ardak Mukhanbetjanovna** - Rector of KMU "HSE", PhD, Almaty, Republic of Kazakhstan, tel. 8 777 770 0002 e-mail: ksph@ksph.kz

**Kamaliyev Maksut Adilkanovich** - Vice Rector of KMU HSE, PhD, Professor, Almaty, Republic of Kazakhstan,

tel. 8 777 383 0353. e-mail: mkamaliyev@mail.ru

**Moyunbaeva Sharapat Markashkyzy** - Research Associate, Department of Science and Consulting, KMU HSE, Almaty, Republic of Kazakhstan, tel. 8 707 427 8634 e-mail: moyinbaeva@inbox.ru

**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.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант N AP14872263).

**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.

Зерттеу Қазақстан Республикасы ғылым және жоғары білім министрлігі ғылым комитетінің қаржылық қолдауымен орындалды (N AP14872263 гранты).

**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.

The research was carried out with the financial support of the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (grant N AP14872263).

Получена: 30/05/2023/ Принята: 13/07/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 616.248-053.2(035.3)

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.41.54.043

Н.А. ШАЙМЕРДЕНОВ<sup>1</sup>, Ж.Б. ИСПАЕВА<sup>1</sup>, Г.Т. ТУРЛУГУЛОВА<sup>1</sup>, Н.Б. ДЖАНАБАЕВА<sup>1</sup>, А.Н. МУНАЙТПАСОВА<sup>2</sup>, Р.Б. БЕКМАГАМБЕТОВА<sup>1</sup>, А.Б. ЖАКИЕВА<sup>1</sup>, М.Б. ЗАИРОВА<sup>1</sup>, А.Б. РСЫМБЕТ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup>Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы, Қазақстан

## АЛМАТЫ ҚАЛАСЫНДА БАЛАЛАРДЫҢ АЛЛЕРГИЯМЕН АУРУЫНА АТМОСФЕРА ЛАСТАНУЫНЫҢ ЭСЕРІ

**Жұмыстың мақсаты:** Алматы қаласы бойынша балалардың аллергиялық ауруларының өсуіне атмосфералық ауа ластануының және жауын-шашынның әсерін зерттеу.

**Жұмыстың міндеті:** Атмосфералық ауа ластануының метеорологиялық жағдайларын қарастыру және оны балалардың аллергиялық ауруларымен корреляциялық байланысын анықтау.

**Зерттеу әдістері:** статистикалық анализ әдісі.

Бұл жұмыста атмосфералық ауаның ластану жағдайы және Алматы қаласының жауын-шашын мөлшері қарастырылған. 2019-2021 жылдар аралығындағы ресми статистика деректері бойынша аллергиямен ауырған балалардың саны анықталды. Соңғы жылдары Алматы қаласының ауа райына синоптикалық талдау жүргізілді.

**Түйінді сөздер:** аллергия, бронх демікпесі, аллергиялық ринит, ауаның ластану индекстері, стандартты индекс, максималды концентрация, иондар, рН, электр өткізгіштік.

Н.А. Шаймерденов<sup>1</sup>, Ж.Б. Испаева<sup>1</sup>, Г.Т. Турлугулова<sup>1</sup>,  
Н.Б. Джанабаева<sup>1</sup>, А.Н. Мунайпасова<sup>2</sup>,  
Р.Б. Бекмагамбетова<sup>1</sup>, А.Б. Жакиева<sup>1</sup>, М.Б. Заирова<sup>1</sup>,  
А.Б. Рсымбет<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Қазақский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>Қазақский Национальный Университет им. Аль-Фараби, Алматы, Казахстан

### ВЛИЯНИЕ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРЫ НА АЛЛЕРГИЧЕСКУЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ В ГОРОДЕ АЛМАТЫ

**Цель работы:** изучить влияние загрязнения атмосферного воздуха и количество осадков на рост аллергических заболеваний детей г. Алматы.

**Задачи работы:** рассмотреть метеорологические условия загрязнения атмосферного воздуха и определить его корреляционную связь с аллергическими заболеваниями детей.

**Методы исследования:** метод статистического анализа.

В данной работе рассмотрены состояние загрязнения атмосферного воздуха и количество осадков г. Алматы.

По данным официальной статистики за период 2019-2021г.г. было выявлено количество детей заболевших аллергией. Проведен синоптический анализ погоды города Алматы.

**Ключевые слова:** аллергия, бронхиальная астма, аллергический ринит, индексы загрязнения воздуха, стандартный индекс, максимальная концентрация, ионы, рН, электропроводность.

N.A.Shaimerdenov<sup>1</sup>, Zh.B.Ispayeva<sup>1</sup>, G.T.Turlugulova<sup>1</sup>,  
N.B.Zhanabaeva<sup>1</sup>, A.N.Munaitpasova<sup>2</sup>, R.B.Bekmagambetova<sup>1</sup>,  
A.B.Zhakiyeva<sup>1</sup>, M.B. Zairova<sup>1</sup>, A.B. Rsymbet<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

### INFLUENCE OF AIR POLLUTION ON ALLERGIC MORBIDITY IN CHILDREN IN THE CITY OF ALMATY

**The purpose of the work:** to study the influence of atmospheric air pollution and precipitation on the growth of allergic diseases of children in Almaty.

**Objectives of the work:** to consider the meteorological conditions of atmospheric air pollution and determine its correlation with allergic diseases of children.

**Research methods:** statistical analysis method.

In this paper, the state of atmospheric air pollution and the amount of precipitation in Almaty are considered. According to official statistics for the period 2019-2021, the number of children with allergies was revealed. A synoptic analysis of the weather of Almaty in recent years has been carried out.

**Keywords:** allergy, bronchial asthma, allergic rhinitis, air pollution indices, standard index, maximum concentration, ions, pH, electrical conductivity.

**Кіріспе.** Соңғы жылдары ресми статистика бойынша Алматы қаласында аллергиямен ауырған балалардың саны күннен күнге артуда. Соның ішінде астма, аллергиялық ринит, поллиноз сияқты аллергиялық аурулармен ауырған балалар тіркелуде. Бұл аллергиялық аурулардың негізгі себептерін атмосфералық ауаның ластануымен байланысын анықтау мақсатында бірқатар ғылыми зерттеулер жүргізілді. Аллергиялық аурулар туралы мәліметтер 2019-2021 жылдар аралығы бойынша Денсаулық сақтау министрлігі статистикалық мәліметтерінен, ал атмосфералық ауа ластануы, жауын-шашын және басқа да метеорологиялық көрсеткіштер РМК «Казгидромет» кәсіпорнынан алынды [1, 2]. Алматы қаласы - аллергиялық аурулар ең көп тараған аумақ. Аллергиялық аурулар бүгінде әлемдегі ең өзекті патология болып табылады. Статистикаға сәйкес, ғаламның әрбір бесінші тұрғыны олардан зардап шегеді, аллергия жыл сайын өсіп келеді. Қазақстан – ерекше жағдай емес, бұл әсіресе алматылықтарға қатысты. [3] Алматы - автокөлікпен шамадан тыс жүктелген, географиялық орналасуы жағынан тау ортасында орналасқандықтан жел көтерілмегендігімен байланысты. Аллергиялық аурулармен сырқаттанушылықтың өсу статистикасы жыл сайын 10-20 % құрайды, ал барлық аллергиялық аурулар балалық шақта қалыптасатындықтан, аурушаңдықтың одан әрі өсуін болжауға болады. Сондықтан науқастардың осы санатын бақылау және емдеу бүгінгі күні өте өзекті. Иммундық жүйенің әртүрлі заттарға-аллергендерге (өсімдік тозаңы, жануарлардың жүні, шаң кенелері, зең споралары, үй және кітап шаңы, дәрі-дәрмектер, жәндіктер, микроорганизмдер және т.б.) жоғары реактивтілігінің жағдайы ретінде аллергия мен бронх демікпесіне әкеледі.

**Материалдар мен әдістері**

Алматы қаласында атмосфераның ластану жағдайы бірнеше факторлардан тұрады. Ауаның ластануы, жауын-шашынның ластану дәрежесі және климаттық жағдайы мен географиялық орналасуы атмосфераның ластануына тікелей әсер етеді. [4]

Алматы қаласының 2019-2021 жылдар аралығында-

ғы жауын-шашынның жылдық мәнделері 1-суретте көрсетілген.

ВОЗ, анализируя гендерные аспекты заболеваемости 1-суретте көрсетілгендей, Алматы қаласының үш жылдағы жауын-шашынның түсу мөлшері бойынша максимальды мәні 2019 жылы орын алған, жауын-шашын мөлшері 660,1 мм. Ал, минимальды мәні 2021 жылы орын алған. Жауын-шашын мөлшері 476,3 мм.

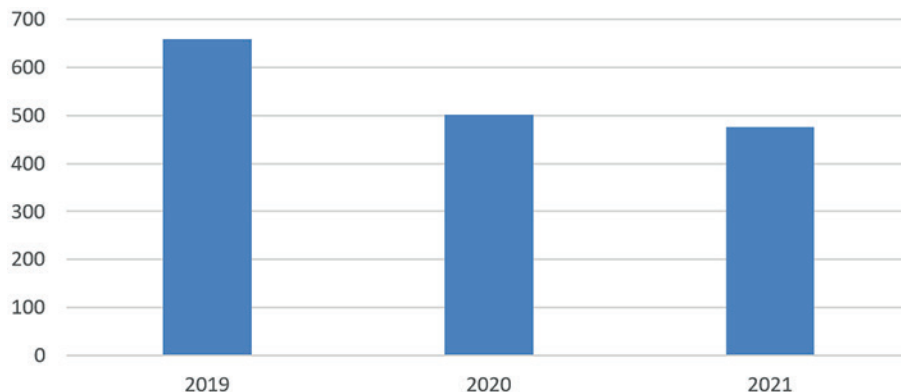
Алматы қаласының 2019-2021 жылдар аралығындағы жауын-шашындағы орташа жылдық иондардың жалпы мәні 2- суретте берілген.

2-суретте көрсетілгендей, Алматы қаласының берілген жылдар бойынша жауын-шашынның ластануына әсерін тигізетін иондардың (SO<sub>4</sub>, Cl,NO<sub>3</sub>, HCO<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>, Na,K,Mg, Ca) орташа жылдық мәнделері берілген. Максимальды мәні 2019 жылы 43,45 мг/л тең болған. Ал, минимальды мәні 2020 жылы 21,33 мг/л тең болған. Иондар концентрациясының өсуі жауын-шашынның мөлшеріне кері пропорционал болып келеді, яғни ион концентрациясы артқан сайын жауын-шашын мөлшері азаяды. [5]

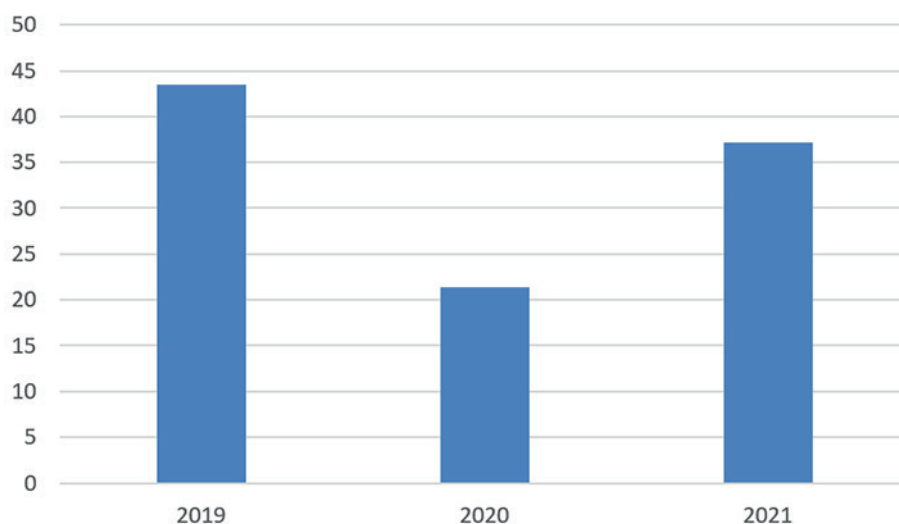
3-суретте көрсетілгендей, Алматы қаласының 2019-2021 жылдар аралығындағы жауын-шашынның орташа жылдық рН мәнінің таралуы бойынша максимальды мәні 2019 жылы орын алған (рН=6,926). Ал, минимальды мәні 2021 жылы (рН=6,853) болған. Жалпы рН мәні санитарлы ережелерге бойынша 0-14 аралығында мәнделері ауытқиды. рН мәні 5,6 жоғары болса сілтілі болады, ал рН мәні 7,1 ден жоғары болған жағдайда бейтарап болады.

Алматы қаласының 2019-2021 жылдар аралығындағы орташа жылдық есеппен жауын-шашын бойынша электрөткізгіштігінің мәні 4-суретте берілген.

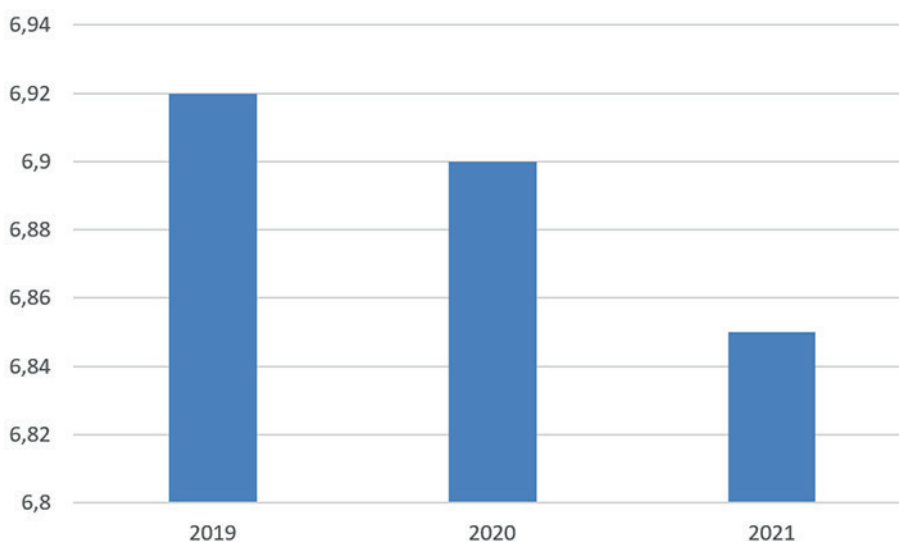
4-суретте көрсетілгендей, электрөткізгіштік су ерітіндісінің электр тогын өткізу қабілетінің сандық көрінісі. Табиғи судың электр өткізгіштігі негізінен еріген минералды тұздардың концентрациясына және температураға байланысты. Табиғи сулар негізінен күшті электролиттер қоспаларының ерітінділері болып табылады. Электрөткізгіштік максимальды мәні 2019 жылы (67,43



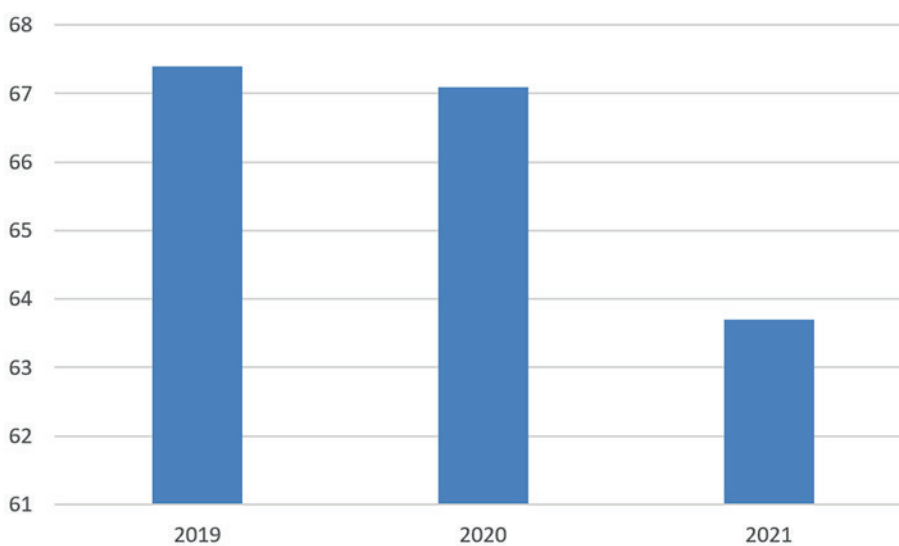
1-сурет - Алматы қаласының 2019-2021 жылдар аралығындағы жауын-шашынның жылдық орташа мәнделері, (мм)



2-сурет - Алматы қаласының 2019-2021 жылдар аралығындағы жауын-шашындағы орташа жылдық иондардың жалпы мәні, (мг/л) [5]



3-сурет - Алматы қаласының 2019-2021 жылдар аралығындағы жауын-шашынның орташа жылдық рН мәнінің таралуы



4-сурет - Алматы қаласының 2019-2021 жылдар аралығындағы орташа жылдық жауын-шашын бойынша электрөткізгіштігінің мәні, (мкСм/см)

мкСм/см) орын алған, ал минимальды мәні 2021 жылы (63,73 мкСм/см) болған.

Атмосфераның ластануына жоғарғы дәрежеде ықпал ететін 2019-2021 жылдар бойынша ластаушы заттардың мәндеріне талдау жасалды.

2019 жылғы ауаны ластаушы заттардың орташа концентрациясының мәндері 5-суретте берілген.

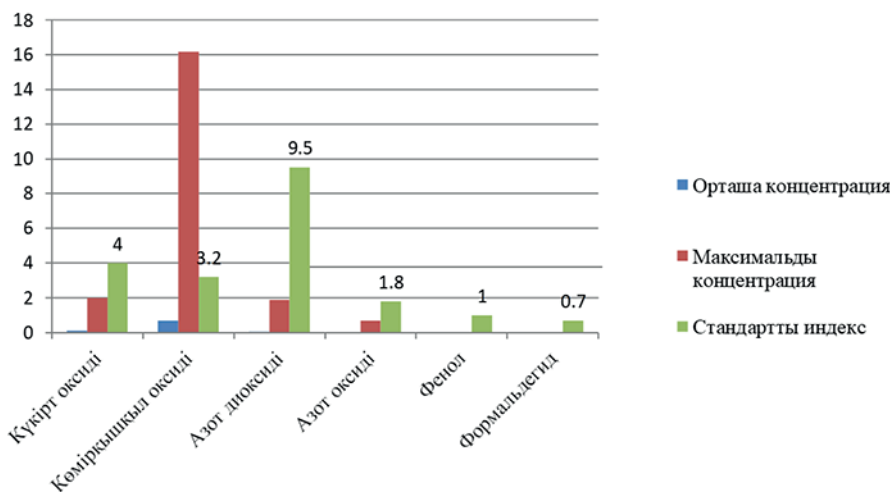
5-суретте көрсетілгендей, Алматы қаласының 2019 жылғы ауаны ластаушы заттардың орташа концентрациясының мәндері көк түспен берілген. Сурет бойынша күкірт оксиді, көмірқышқыл оксиді, азот диоксиді, азот оксиді, фенол және формальдегидтің мәндері берілген. Ең жоғары ластаушы зат ретінде көмірқышқыл оксидінің мәні өте жоғары (0,694 мг/м<sup>3</sup>), екінші орында күкірт оксиді (0,128 мг/м<sup>3</sup>). Ал ең төмен ластаушы зат ретінде фенолдың мәні (0,002 мг/м<sup>3</sup>) орын алған. Ауаны ластаушы заттардың максимальды концентрациясының мәндері қою қызыл түспен берілген. Ең жоғары ластаушы зат ретінде көмірқышқыл оксидінің мәні өте жоғары (16,163 мг/м<sup>3</sup>). Екінші орында күкірт оксидінің мәні (2 мг/м<sup>3</sup>), азот диоксиді (1,901 мг/м<sup>3</sup>) орын алған. Ал, ауаны төмен ластаушы ретінде фе-

нол (0,01 мг/м<sup>3</sup>).

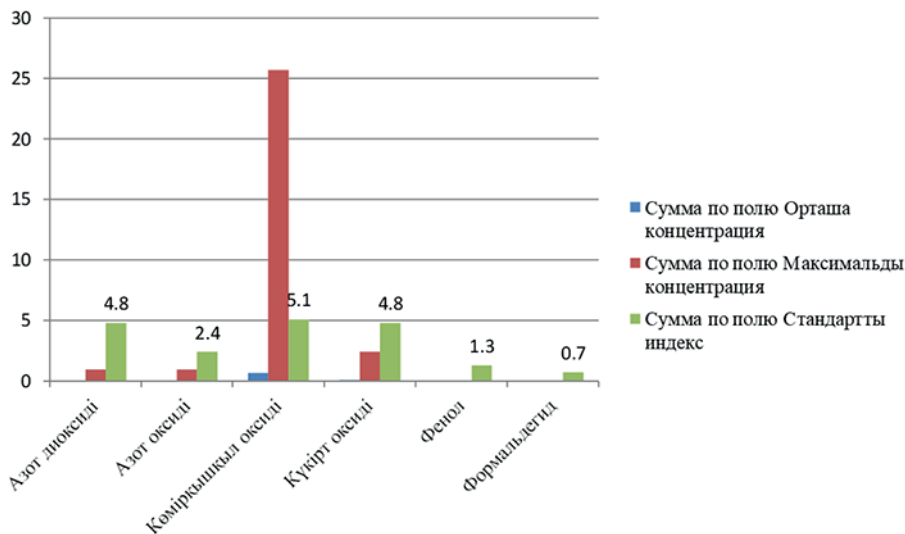
5-суретте көрсетілгендей, Алматы қаласының 2019 жылғы жылдық ластаушы заттардың стандартты индексі ақшыл жасыл түспен берілген. Стандартты индекс – қала бойынша кез келген зиянды заттың бір реттік максималды концентрацияның ең көп өлшемінің ШМК (шектік мүмкін концентрация) қатынасы. Сурет бойынша ластаушы заттардың ішінде көмірқышқыл оксидімен азот диоксидінің және күкірт оксидінің көрсеткіші жоғары. Максимальды мәндері бойынша азот оксиді 9,5; күкірт оксиді 4; көмірқышқыл оксиді 3,2. Ал, минимальды мәні бойынша формальдегид 0,7 тең болды.

Алматы қаласының 2020 жылғы ластаушы заттардың жылдық көрсеткіштері 6-суретте көрсетілген.

6-суретте көрсетілгендей, Алматы қаласының 2020 жылғы ауаны ластаушы заттардың орташа концентрациясының мәндері көк түспен берілген. Сурет бойынша күкірт оксиді, көмірқышқыл оксиді, азот диоксиді, азот оксиді, фенол және формальдегидтің мәндері берілген. Ең жоғары ластаушы зат ретінде көмірқышқыл оксидінің мәні жоғары (0,683 мг/м<sup>3</sup>), екінші орын-



5-сурет - Алматы қаласының 2019 жылғы ластаушы заттардың жылдық көрсеткіштері



6-сурет - Алматы қаласының 2020 жылғы ластаушы заттардың жылдық көрсеткіштері

да күкірт оксиді (0,081 мг/м<sup>3</sup>). Ал ең төмен ластаушы зат ретінде фенолдың мәні (0,001 мг/м<sup>3</sup>) орын алған. 6-суретте көрсетілгендей, ауаны ластаушы заттардың максимальды концентрациясының мәндері қою қызыл түспен берілген. Ең жоғары ластаушы зат ретінде көмірқышқыл оксидінің мәні өте жоғары (25,731 мг/м<sup>3</sup>). Екінші орында күкірт оксидінің мәні (2,425 мг/м<sup>3</sup>) орын алған. Ал, ауаны төмен ластаушы ретінде фенол (0,013 мг/м<sup>3</sup>).

7-суретте көрсетілгендей, Алматы қаласының 2021 жылғы жылдық ластаушы заттардың стандартты индексі ақшыл жасыл түспен берілген. Сурет бойынша ластаушы заттардың ішінде көмірқышқыл оксидімен азот диоксидінің және күкірт оксидінің көрсеткіші жоғары. Максимальды мәндері бойынша көмірқышқыл оксиді 5,1; азот оксиді мен күкірт оксиді 4,8-ге тең. Ал, минимальды мәні бойынша формальдегид 0,7 тең болды. Алматы қаласының 2021 жылғы ластаушы заттардың жылдық көрсеткіштері 7-суретте көрсетілген.

7-суретте көрсетілгендей, Алматы қаласының 2021 жылғы ауаны ластаушы заттардың орташа концентрациясының мәндері қою қызыл түспен берілген. Сурет бойынша күкірт оксиді, көмірқышқыл оксиді, азот диоксиді, азот оксиді, фенол және формальдегидтің мәндері берілген. Ең жоғары ластаушы зат ретінде көмірқышқыл оксидінің мәні өте жоғары (0,917 мг/м<sup>3</sup>), екінші орында азот диоксиді (0,081 мг/м<sup>3</sup>). Ал ең төмен ластаушы зат ретінде бенз(а)пиреннің мәні (0,0003 мг/м<sup>3</sup>) орын алған.

Ауаны ластаушы заттардың максимальды концент-

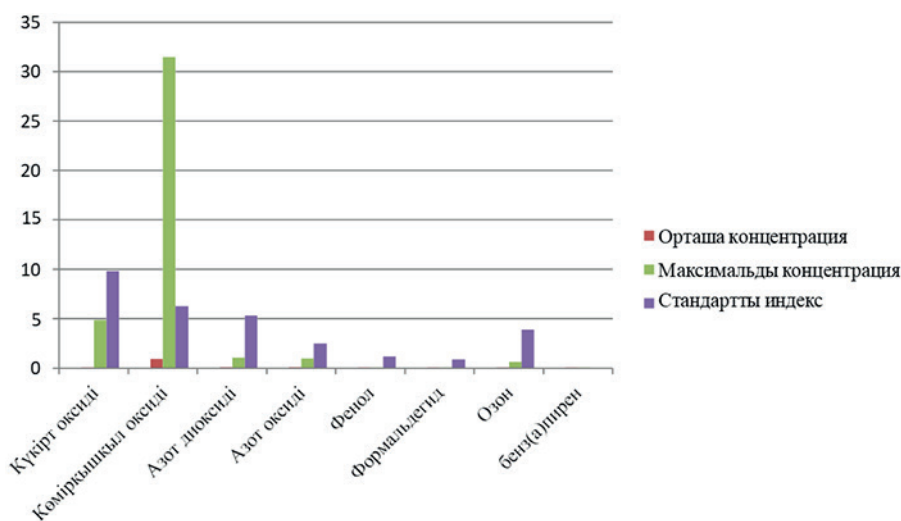
рациясының мәндері ақшыл жасыл түспен берілген. Ең жоғары ластаушы зат ретінде көмірқышқыл оксидінің мәні өте жоғары (31,46 мг/м<sup>3</sup>). Екінші орында күкірт оксидінің мәні (4,876 мг/м<sup>3</sup>) орын алған. Ал, ауаны төмен ластаушы ретінде бенз(а)пирен (0,01 мг/м<sup>3</sup>) орын алған.

7-суретте көрсетілгендей, Алматы қаласының 2021 жылғы жылдық ластаушы заттардың стандартты индексі күлгін түспен берілген. Сурет бойынша ластаушы заттардың ішінде күкірт оксидінің, көмірқышқыл оксидінің және азот диоксидінің көрсеткіші жоғары. Максимальды мәндері бойынша күкірт оксиді 9,8; көмірқышқыл оксиді 6,3. Ал, минимальды мәні бойынша формальдегид 0,9 тең болды.

1-кестеде көрсетілгендей, атмосфераның ластану көрсеткішінің мәні СИ (стандартты индекс) бойынша берілген. Стандартты индекс – қала бойынша кез-келген зиянды заттың бір реттік максимальды концентрацияның ең көп өлшемінің ШМК-на қатынасы. Яғни, ластану мәні бойынша 0-1 аралығында (I) төмен ластану дәреже, 2-4 аралығында (II) жоғарылаған дәреже, 5-10 аралығында (III) жоғары дәреже, 10-нан жоғары (IV) өте жоғары дәреже болып табылады. Соңғы үш жылдықта Алматы қаласының атмосфераның ластану дәрежесі «жоғары» болған.

Алматы қаласы бойынша 2019-2021 жылдар аралығында аллергия дертімен тіркелген науқастар саны 8-суретте көрсетілген.

8-суретте көрсетілгендей, 2019-2021 жылдар аралығындағы Алматы қаласы бойынша тіркелген науқастар-

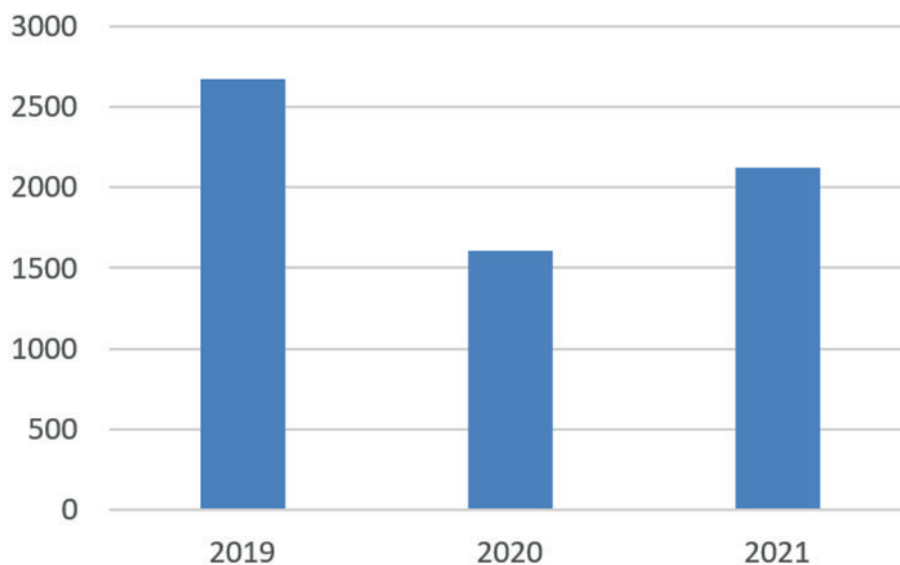


7-сурет - Алматы қаласының 2021 жылғы ластаушы заттардың жылдық көрсеткіштері

1-кесте - Алматы қаласы бойынша атмосфераның ластану индексінің дәрежелік бағалануы

№	Жылдар	Атмосфераның ластану көрсеткіші	Ластану жағдайы	Градация	Атмосфераның ластану дәрежесі
1	2019	СИ	9,5	III	жоғары
2	2020	СИ	5,8	III	жоғары
3	2021	СИ	9,8	III	жоғары





8-сурет - Алматы қаласы бойынша 2019-2021 жылдар аралығында тіркелген науқастар саны

дың саны берілген. Бұл көрсеткіш 0-14 жас аралығындағы балалардың түрлі жағдайдағы аллергиямен ауруханаға тіркелгендер. 2019 жылда 2674 бала тіркелсе, 2020 жылы 1610 бала, 2021 жылы 2126 бала тіркелген. 2019 жылы ауаның ластану дәрежесі бойынша, көмірқышқыл оксидінің мәні өте жоғары болған, яғни қаладағы көлік қозғалысының көптігінен, зауыттардың үнемі жұмыс жасауы нәтижесінде ауаның ластану дәрежесі жоғарылап және түрлі себептермен балалар аллергиясының көрсеткіші жоғары болған. Ал, 2020 жылы Алматы қаласы бойынша науқастардың саны 40 пайызға төмендеген. Себебі, 2020 жылдың наурыз айының ортасынан бастап, «COVID-19» вирусына байланысты қалада карантиндік шектеулер орын алды, нәтижесінде көлік қозғалысы азайып, зауыт-фабрикалардың жұмысы тоқтатылды. Бұл карантиндік жағ-

дай енгізілгеннен кейін, қала үстінде смогтар орын алмаған. Нәтижесінде, атмосфераның ластану дәрежесімен ауыратын балалар қатары азайған. 2021 жылы 2020 жылға қарағанда 25 пайызға науқастардың саны артқан. Алматы қаласының атмосферасының ластану жағдайы 9-суретте көрсетілген.

9-суретте көрсетілгендей, Алматы қаласының Түркісіб ауданында, ақпан айының 2-жұлдызында түсірілген сурет. Бұл суреттен Алматы қаласының үстінде смоқтың орын алғанын көре аламыз. Қаладағы көлік қозғалысының көптігінен және осы аудандағы ЖЭО-3, ЖЭО-2 орталықтарының көп мөлшерде көміртегі оксидінің, күкірт оксидінің, азот диоксидінің атмосфераға бөлінуіне алып келген. Алматы қаласының атмосферасының ластануы карантиндік шаралар кезіндегі жағдайында 10-суретте көрсетілген.



9-сурет - 08.02.2020 ж. Алматы қаласы атмосферасының ластануы [6]



10-сурет - 28.03.2020 жылы Алматы қаласы ауасының ластануы [6]

№	Корреляциялық байланыс шамалары	Корреляция коэффициенті
1	Аллергиямен тіркелген науқастар саны және жауын-шашынның жылдық орташа мөндері	0,81
2	Аллергиямен тіркелген науқастар саны және жауын-шашынның орташа жылдық иондардың жалпы мәні	0,97
3	Аллергиямен тіркелген науқастар саны және жауын-шашынның орташа жылдық рН мәні	0,29
4	Аллергиямен тіркелген науқастар саны және орташа жылдық жауын-шашын бойынша электрөткізгіштігінің мәні	0,09
5	Аллергиямен тіркелген науқастар саны және атмосфераның ластану индексінің дәрежелік бағалануы	0,82

10-суретте көрсетілгендей, Алматы қаласының Түркісіб ауданында, наурыз айының 28-жұлдызында түсірілген сурет. Бұл суреттен Алматы қаласының «COVID-19» вирусына байланысты карантиндік шектеулер орын алғаннан, көлік қозғалысы азайып, зауыт-фабрикалардың жұмысы біршама тоқтатылғаннан қала үстіндегі смогтың жоқтығын байқауға болады. Бұл жағдай карантиндік шектеулер алынғанға дейін жалғасқан. Балалар арасындағы аллергияны атмосфералық ауаның ластануымен байланысын анықтау үшін корреляциялық байланыс есептелді. Нәтижесінде есептелген атмосфералық ластану индексі мен аллергиямен тіркелген балалар саны арасындағы корреляция коэффициенті 0,82 құрады, сонымен қатар жауын-шашындағы иондар мөлшері арасындағы корреляция байланыс оң таңбалы және 0,97 тең болды. Аллергиямен тіркелген балалар саны мен жауын-шашындағы рН мөлшері, сонымен қатар электрөткізгіштік арасындағы корреляциялық байланыс әлсіз болған, корреляция коэффициенті сәйкесінше 0,29 және 0,09 тең болған. Корреляция коэффициенттері барлық позицияларда оң таңбалы болғандықтан, аллергия атмосфераның ластануына тікелей байланысты деген қорытынды жасауға болады.

### Қорытынды

Ауаның ластану әсерінен 2019-2021жж аралығындағы атмосфераның ластануы мен аллергия дертінің Алматы қаласы бойынша таралу жағдайы қарастырылды. 1. Қаланың климаттық режимінің ерекшеліктері, ең алдымен, оның географиялық орналасуына байланысты. Алматы қаласының ластануын бағалау үшін атмосфераның ластану индексі есептелді. 2019-2021 жылдар аралығында атмосфераға таралатын зиянды заттардың ішінде Алматы қаласы бойынша зерттелетін негізгі ластаушы алынды: күкіртті газ (SO<sub>2</sub>), азот оксиді (NO<sub>2</sub>), көміртек оксиді, хлор, формальдегид (HCHO), шаң-тозаң. Зерттеу нәтижесінде Алматы қаласы бойынша ШМК мөлшерінен асқан бірнеше ластаушы заттар анықталды: көміртегі оксиді, күкірт оксиді, азот диоксиді және оксиді, фенол, шаң және формальдегид. 2019-2021 жылдар аралығында Алматы қаласы бойынша жалпы аллергиямен ауырған 0-14 жас аралығында науқастардың саны 3 жылда 6410 бала тіркелген. 2019 жылда 2674 бала тіркелсе, 2020 жылы 1610 бала, 2021 жылы 2126 бала тіркелген. 2019 жылы ауаның ластану дәрежесі бойынша, көмірқышқыл оксидінің мәні өте жоғары болған, яғни қаладағы көлік қозғалысының көптігінен, зауыттардың үнемі жұмыс жасауы нәтижесінде ауаның ластану дәрежесі жоғары.

лап және түрлі себептермен балалар аллергиясының көрсеткіші жоғары болған. Бұл жағдай климаттың өзгеруімен, атмосфераның ластануымен, аллергияның тұқымқуалаушылығымен және жұқпалы аллергиямен сипатталып отыр. [7]

2. Балалар арасындағы аллергияның атмосфералық ауаның ластануымен байланысын анықтау үшін корреляциялық байланыс есептелді. Корреляция коэффициенттері барлық позицияларда оң таңбалы болғандықтан, аллергия атмосфераның ластануына тікелей байланысты деген қорытынды жасауға болады.

#### ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігінің ресми сайты: <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm?lang=kk>
- 2 Қазақстан Республикасының Ұлттық Гидрометеорологиялық қызметінің ресми сайты: <https://www.kazhydromet.kz/>
- 3 Т. А. Базарбаева Геоэкология: Оқу-әдістемелік құралы / Алматы: Қазақ университеті, 2014. -23-24, 176-177 б.
- 4 М. А. Аскарлова Экологиялық-географиялық болжамдардың негіздері: Оқу құралы / Алматы: Қазақ университеті, 2015. - 94-95-196 б.
- 5 Қозыке, Тәуке Асылбекұлы Қазақстан Республикасы аймағындағы жауын-шашын құрамындағы иондар ластануының таралуы://Молодой ученый. 2019. –№ 20 (258). –С. -594-598
- 6 Интернет желісі: <https://vlast.kz/gorod/43464-cem-dysit-almaty-ves-2020-god-v-odnom-tajmlapse.html>
- 7 Адильбекова Б.Б Течение и прогнозирование исходов бронхиальной астмы в зависимости от влияния климато-экологических факторов: «Астана Медициналық Университеті». – Астана: 2014. – С. 51-87.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Официальный сайт Министерства здравоохранения Республики Казахстан: <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm?lang=kk>
- 2 Официальный сайт Национальной гидрометеорологической службы Республики Казахстан: <https://www.kazhydromet.kz/>
- 3 Базарбаева Т. А. Геоэкология: учебно-методическое пособие / Алматы: Казахский университет, 2014. -23-24, с. 176-177.
- 4 Аскарлова М. А. Основы эколого-географических прогнозов: учебное пособие / Алматы: Казахский университет, 2015. - с. 94-95-196.
- 5 Козыке, Тауке Асылбекұлы Распределение ионного загрязнения в осадках по регионам Республики Казахстан://young boy. 2019. –№ 20 (258). - С.-594-598
- 6 <https://vlast.kz/gorod/43464-cem-dysit-almaty-ves-2020-god-v-odnom-tajmlapse.html>.
- 7 Адильбекова Б.Б Течение и прогнозирование исходов бронхиальной астмы в зависимости от влияния климато-экологических факторов: АО «Астана Медициналық Университеті». – Астана: 2014. – С. 51-87.

#### REFERENCES

- 1 Official website of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan: <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm?lang=kk>
- 2 Official website of the National Hydrometeorological Service of the Republic of Kazakhstan: <https://www.kazhydromet.kz/>
- 3 T. A. Bazarbayeva Geocology: educational and methodical manual / Almaty: Kazakh University, 2014. -23-24, pp. 176-177.
- 4 M. A. Askarova fundamentals of ecological and geographical forecasts: textbook / Almaty: Kazakh university, 2015. - pp. 94-95-196.
- 5 Kozyke, Tauke Asylbekuly distribution of ion pollution in precipitation in the region of the Republic of Kazakhstan://young boy. 2019. –№ 20 (258). - S.-594-598
- 6 <https://vlast.kz/gorod/43464-cem-dysit-almaty-ves-2020-god-v-odnom-tajmlapse.html>.
- 7 Adilbekova B. B. diagnosis and prognosis of bronchial asthma in connection with climate and environmental factors: JSC "Astana Medical University". – Astana: 2014. – Pp. 51-87.

#### Авторлар туралы мәліметтер:

- Шаймерденов Нұргерген Алматылы** - С.Ж. Асфендияров атындағы "ҚазҰМУ" аллергия кафедрасының резиденті., [nurergen\\_kz@mail.ru](mailto:nurergen_kz@mail.ru) (<https://orcid.org/0009-0007-7459-5296>);
- Испаева Жанат Бахитовна** – С.Ж. Асфендияров атындағы "ҚазҰМУ" аллергия кафедрасының меңгерушісі, м.ғ.д., профессор, [izhanat@yandex.kz](mailto:izhanat@yandex.kz) (<https://orcid.org/0000-0003-3640-9863>);
- Турлуғұлова Гүлбараш Тотаевна** - С.Ж. Асфендияров атындағы "ҚазҰМУ" аллергия кафедрасының доценті., [gulbarasht@mail.ru](mailto:gulbarasht@mail.ru) (<https://orcid.org/0009-0000-7527-8742>);
- Джанабаева Назгүл Бақытқызы** - С.Ж. Асфендияров атындағы "ҚазҰМУ" аллергия кафедрасының ассистенті, [nazdoc85@mail.ru](mailto:nazdoc85@mail.ru) (<https://orcid.org/0000-0001-8175-9120>);
- Мунайпасова Аида Нургалиевна** - әл-Фараби атындағы ҚазҰУ метеорология және гидрология кафедрасының аға оқытушысы, [aidamunaitpasova@mail.ru](mailto:aidamunaitpasova@mail.ru) (<https://orcid.org/0000-0002-0241-6670>);
- Бекмагамбетова Райхан Базарбайқызы** - С.Ж. Асфендияров атындағы "ҚазҰМУ" аллергия кафедрасының PhD докторанты, [raikhan71293@gmail.com](mailto:raikhan71293@gmail.com) (<https://orcid.org/0000-0002-6446-1119>);
- Жакиева Айгерім Болатқызы** - С.Ж. Асфендияров атындағы "ҚазҰМУ" аллергия кафедрасының ассистенті, [zhakieva.a@kaznmu.kz](mailto:zhakieva.a@kaznmu.kz) (<https://orcid.org/0000-0002-8786-9053>);
- Заирова Мунира Бахрамжановна** - С.Ж. Асфендияров атындағы "ҚазҰМУ" аллергия кафедрасының ассистенті, [zariova.m@kaznmu.kz](mailto:zariova.m@kaznmu.kz) (<https://orcid.org/0009-0008-4018-2191>);
- Рсымбет Асылзат Бексұлтанқызы** - әл-Фараби атындағы ҚазҰУ "Метеорология" мамандығы бойынша жаратылыстану бағыты бакалавры, [asilzat070101@mail.ru](mailto:asilzat070101@mail.ru) (<https://orcid.org/0009-0002-8547-2594>);

*Сведения об авторах:*

**Шаймерденов Нурерген Алматылы** – Резидент кафедры аллергологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», nurergen\_kz@mail.ru (<https://orcid.org/0009-0007-7459-5296>);

**Испаева Жанат Бахитовна** – Заведующая кафедрой аллергологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», д.м.н., профессор, izhanat@yandex.kz (<https://orcid.org/0000-0003-3640-9863>);

**Турлугулова Гульбараш Тотаевна** – Доцент кафедры аллергологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», gulbarasht@mail.ru (<https://orcid.org/0009-0000-7527-8742>);

**Джанабаева Назгуль Бакытовна** - Ассистент кафедры аллергологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», nazdoc85@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0001-8175-9120>);

**Мунайпасова Аида Нургалиевна** - старший преподаватель кафедры метеорологии и гидрологии КазНУ имени аль-Фараби, aidamunaitpasova@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0002-0241-6670>);

**Бекмагамбетова Райхан Базарбайқызы** – PhD докторант кафедры аллергологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», raikhan71293@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-6446-1119>);

**Жакиева Айгерім Болатовна** - Ассистент кафедры аллергологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», zhakieva.a@kaznmu.kz (<https://orcid.org/0000-0002-8786-9053>);

**Зайрова Мунира Бахрамжановна** - Ассистент кафедры аллергологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», zariova.m@kaznmu.kz (<https://orcid.org/0009-0008-4018-2191>);

**Рсымбет Асылзат Бексұлтанқызы** – бакалавр естествознания по специальности «Метеорология» КазНУ имени аль-Фараби, asilzat070101@mail.ru (<https://orcid.org/0009-0002-8547-2594>);

*Author Information:*

**Shaimerdenov Nurergen Almatuly** – Resident of the Department of Allergology of the "KazNMU named after S.D. Asfendiyarov", nurergen\_kz@mail.ru (<https://orcid.org/0009-0007-7459-5296> );

**Ispaeva Zhanat Bakhitovna** – Head of the Department of Allergology of the "KazNMU named after S.D. Asfendiyarov", MD, Professor, izhanat@yandex.kz (<https://orcid.org/0000-0003-3640-9863> );

**Turlugulova Gulbarash Totaevna** – Associate Professor of the Department of Allergology of the "KazNMU named after S.D. Asfendiyarov", gulbarasht@mail.ru (<https://orcid.org/0009-0000-7527-8742> );

**Dzhanabayeva Nazgul Bakytovna** - Assistant of the Department of Allergology of the "KazNMU named after S.D. Asfendiyarov", nazdoc85@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0001-8175-9120> );

**Munaitpasova Aida Nurgaliyevna** - Senior Lecturer of the Department of Meteorology and Hydrology of Al-Farabi Kazakh National University, aidamunaitpasova@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0002-0241-6670> );

**Bekmagambetova Raikhan Bazarbaykyzy** – PhD doctoral student of the Department of Allergology of the "KazNMU named after S.D. Asfendiyarov", raikhan71293@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-6446-1119> );

**Zhakieva Aigerim Bolatovna** - Assistant of the Department of Allergology of the "KazNMU named after S.D. Asfendiyarov", zhakieva.a@kaznmu.kz (<https://orcid.org/0000-0002-8786-9053> );

**Zairova Munira Bahramzhanovna** - Assistant of the Department of Allergology of the "KazNMU named after S.D. Asfendiyarov", zariova.m@kaznmu.kz (<https://orcid.org/0009-0008-4018-2191> );

**Rsymbet Asylzat Beksultankyzy** – Bachelor of Science in Meteorology at Al-Farabi Kazakh National University, asilzat070101@mail.ru (<https://orcid.org/0009-0002-8547-2594> );

**Авторлардың үлесі.** Барлық авторлар осы мақаланың концепциясын жасауға, нәтижелерді өңдеуге, мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

**Мүддерлер қақтығысы.** Біз мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейміз.

Біз бұл материалдың бұрын жарияланбағанын және басқа баспагерлер тарапынан қарастырылмағанын мәлімдейміз.

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

**Конфликт интересов:** Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

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

**Author's Contribution.** All authors made an equal contribution to the development of the concept, execution, processing of results and writing the article.

**Conflict of Interest:** We declare no conflict of interest.

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

Получена: 19/05/2023/ Принята: 16/10/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 614.256.5:616.314

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.22.55.044

А.Б. СЫЗДЫКОВА<sup>1</sup>, К.К. ТОГУЗБАЕВА<sup>1</sup>, К.М. ФАЙЗУЛЛИНА<sup>2</sup>, А.Б. СЫЗДЫКОВА<sup>3</sup>, Д.Б. БЕККАЗИНОВА<sup>4</sup>

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

## АЛМАТЫ ҚАЛАСЫНДАҒЫ ТІС ДӘРІГЕРЛЕРІНІҢ ЖҰМЫСҚА ҚАНАФАТТАНУ ДӘРЕЖЕСІН ЗЕРТТЕУ

**Түйін:** Дәрігерлер жұмысындағы күйзелістер денсаулыққа қатысты шағымдарға әсер ететіні белгілі. Стоматологтар жұмыс ортасындағы қолайсыз факторлардың (жоғары нейро-эмоционалды стресс, мәжбүрлі жұмыс позасы, анализатор жүйелерінің шамадан тыс кернеуі, шу, діріл және т.б.) күрделі әсеріне ұшырайды.

Біз Алматыдағы тіс дәрігерлерінің жұмысына қанағаттану дәрежесін анықтауды мақсат еттік.

Зерттеуде әлеуметтік әдіс қолданылды. Алматы қаласындағы 26 жеке стоматологиялық клиникада жұмыс істейтін 128 тіс дәрігері арасында анонимді сауалнама жүргізілді.

Дәрігерлердің қызметтерінің құнына байланысты пікірлері былайша бөлінді: құны негізделген 60,9%-ға (абс. 78), жоғары бағаланған – 19,5%-ға (абс. 25). Стоматологтардың тек 17,2%-ы (абс. 22) жалақысын жеткілікті деп есептеді. Өзінің кәсіби мүмкіндіктерін іске асыруды барлық стоматологтардың 27,3%-ы (абс. 35) толық жүзеге асыратынын, 68,75%-ы (абс. 88) толық емес жүзеге асыратын білдірді.

Жұмысқа қанағаттанбауға әсер ететін негізгі факторлар: жалақының жеткіліксіз деңгейі, кәсіби жұмыс жүктемесінің көп болуы, пациенттермен қақтығыстар, ұжыммен және басшылықпен қарым-қатынастар. Барлық топтағы дәрігерлердің еңбекақының орындалған жұмысқа сәйкестігі туралы пікірлері айтарлықтай ерекшеленбеді және жынысына, жасына, аттестаттау санатына, толық емес жұмыс күніне байланысты болмады.

**Түйінді сөздер:** жұмысқа қанағаттану, тіс дәрігері, жұмыс жағдайы, сауалнама, Алматы қаласы.

А.Б. СЫЗДЫКОВА<sup>1</sup>, К.К. ТОГУЗБАЕВА<sup>1</sup>, К.М. ФАЙЗУЛЛИНА<sup>2</sup>, А.Б. СЫЗДЫКОВА<sup>3</sup>, Д.Б. БЕККАЗИНОВА<sup>4</sup>

Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова

### ИЗУЧЕНИЕ СТЕПЕНИ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ РАБОТОЙ У ВРАЧЕЙ-СТОМАТОЛОГОВ В Г. АЛМАТЫ

**Резюме:** Хорошо известно, что стрессоры на работе врачей влияют на показатели здоровья. Стоматологи подвергаются комплексному воздействию неблагоприятных факторов производственной среды (высокая нервно-эмоциональная нагрузка, вынужденная рабочая поза, перенапряжение анализаторных систем, шум, вибрация и др.).

Нашей целью было выявить степень удовлетворенности работой стоматологов г. Алматы.

Использовался социологический метод – анонимный опрос 128 врачей-стоматологов, работающих в 26 частных стоматологических клиниках г. Алматы.

Отношение врачей к стоимости своих услуг распределилось следующим образом: стоимость считали достаточной 60,9% (абс. 78), завышенной - 19,5% (абс. 25).

SYZDYKOVA A.B.<sup>1</sup>, TOGUZBAYEVA K.K.<sup>1</sup>, FAIZULLINA K.M.<sup>2</sup>, SYZDYKOVA A.B.<sup>3</sup>, BEKKAZINOVA D.B.<sup>4</sup>

Asfendiyarov Kazakh National medical university

### STUDYING THE DEGREE OF DENTIST'S JOB SATISFACTION IN ALMATY

**Resume:** It is well known that stressors at work influence health complaints. Dentists are exposed to the complex effects of adverse factors in the working environment (high neuro-emotional stress, forced working posture, overvoltage of analyzer systems, noise, vibration, etc.).

We aimed to identify the degree of satisfaction with the work of dentists in Almaty.

A sociological method was used – an anonymous survey of 128 dentists working in 26 private dental clinics in Almaty.

The ratio of doctors to the cost of their services was distributed as follows: the cost was considered enough by 60.9% (abs. 78), overestimated - 19.5% (abs. 25).

Only 17.2% (abs. 22) of dentists considered the salary to be sufficient. The implementation of their professional capabilities was considered complete by 27.3% of all dentists (abs. 35), 68.75% (abs.

Лишь 17,2% (абс. 22) стоматологов считают заработную плату достаточной. Реализацию своих профессиональных возможностей считали полной 27,3% всех врачей-стоматологов (абс. 35), 68,75% (абс. 88) считали, что не реализуют их в полной мере. Основными факторами, влияющими на неудовлетворенность работой, были признаны: недостаточная заработная плата, большая профессиональная нагрузка, конфликты с пациентами, отношения с коллективом и руководством. Мнения всех врачей о соответствии заработной платы выполняемой работе существенно не различались и не зависели от пола, возраста, аттестационного разряда, неполного рабочего времени.

**Ключевые слова:** удовлетворенность работой, стоматолог, условия труда, анкета, Алматы.

### Кіріспе

Соңғы жылдары медицина қызметкерлерінің жұмыс орнындағы әл-ауқатына көп көңіл бөлінуде, бұл медициналық көмектің сапасының артуына әсер етуі мүмкін. Шынында да, қолайсыз еңбек жағдайлары мен жұмысқа байланысты стресстің үйлесімі көрсетілетін күтім сапасының төмендеуіне әкелуі және пациенттің қауіпсіздік деңгейіне ықпал етеді [1]. Қазіргі уақытта еңбек әлеуетін сақтау және елдің экономикалық дамуы үшін жағдай жасау үшін еңбекке қабілетті халықтың денсаулығын сақтау және нығайту мәселесі басым бағыттардың бірі болып табылады.

Дәрігерлер медициналық қызметкерлер арасында ең қолайсыз денсаулық көрсеткіштеріне ие, олардың аурушандығы басқа қызметтегі жұмысшылармен салыстырғанда жоғары [2]. Медицина қызметкерлерінің еңбек қызметінің ерекшелігі ауру тудыруы немесе мүгедектікке әкеп соғуы мүмкін басқа сипаттағы кәсіби факторлардың әсерінен болады [1]. Жұмыстағы күйзелістердің денсаулыққа қатысты шағымдарға әсер ететіні белгілі. Дегенмен, жұмыста жайсыздыққа әкелетін стресстік психоәлеуметтік жұмыс ортасы ғана емес. Науқастың ерекшеліктері сияқты басқа факторлар да жұмыстың қалай қабылданатынына әсер етеді [3]. Мысалы, алғашқы медициналық көмек дәрігерлері үшін әртүрлі пациенттерді қабылдау қиындық ретінде саналса, жалпы тәжірибелік дәрігерлер көптеген ауыр қабылдауларды өткізген соң, жұмысқа қанағаттанушылықтың төмендейтіні байқалды [4]. Стоматологтар жұмыс ортасындағы қолайсыз факторлардың күрделі әсеріне (жоғары нейро-эмоционалды стресс, мәжбүрлі жұмыс позасы, анализатор жүйелерінің шамадан тыс кернеуі, шу, діріл және т.б.) ұшырайды [5, 6]. Стоматологтардың жұмысы ең жоғары дәлдіктегі көрнекі жұмыс санатына жатады, бұл жарық көзі мен жарықтандырылған объект арасындағы күрт қарамақайшылықтарға, қарастырылатын объектілердің қол жетімсіздігіне және фотополимеризация лампаларын бірнеше рет қолдануға байланысты.

Сондықтан, біздің зерттеудің мақсаты – Алматы қаласындағы тіс дәрігерлерінің жұмысына қанағаттану дә-

88) believed that they did not fully realize them.

The main factors influencing job dissatisfaction were considered to be: insufficient wages, large professional workload, conflicts with patients, relations with the team and management. The opinions of doctors in all groups on the correspondence of wages to the work performed did not differ significantly and did not depend on gender, age, attestation category, part-time employment.

**Key words:** job satisfaction, dentist, working conditions, questionnaire, Almaty

режесін анықтау болды.

### Материал және әдістер

Зерттеуде әлеуметтік әдіс қолданылды – Алматы қаласының тіс дәрігерлеріне анонимді сауалнама қолданылды. Құрылымдық онлайн сауалнама дайындалып, қатысушыларға деректер жинау үшін ұсынылды. Осы сауалнамаларға сілтеме жеке стоматологиялық клиникалардың электрондық мекенжайларына зерттеудің мақсаттары мен міндеттерін түсіндірумен жіберілді. Содан кейін сауалнаманы респонденттердің өздері толтырды.

Сауалнамаға демографиялық деректер, оның ішінде жынысы, жасы, жұмыс тәжірибесі, медициналық ұйымның орналасқан жері (Алматы қаласы) бойынша сұрақтар енгізілген. Бірқатар сұрақтар кәсіби мүмкіндіктерді іске асыру дәрежесі туралы, жұмысқа және жалақыға қанағаттану, науқастың әл-ауқатын қамтамасыз етудегі тіс дәрігерінің рөлі туралы ақпарат алуға мүмкіндік берді. Сонымен қатар, стоматологиялық креслодағы және әкімшілік тапсырмалар бойынша науқастармен жұмысқа қанағаттанушылық деңгейі бағаланды. Зерттеуге Алматыдағы 26 жекеменшік стоматологиялық клиникада жұмыс істейтін 128 тіс дәрігері қатысты. Зерттеуге қосу критерийлері: кемінде 1 жыл жұмыс тәжірибесі бар тіс дәрігері және зерттеуге қатысуға келісімі бар. Анонимді онлайн сауалнаманы толтыру ақпараттандырылған келісім ретінде жіктелді. Сауалнама 2022 жылдың 1 шілдесі мен 30 қыркүйегі аралығында жүргізілді.

Сауалнама арқылы алынған мәліметтерді өңдеу SPSS 21.0 нұсқасы (SPSS Inc., IBM) арқылы жүзеге асырылды. Үздіксіз деректерді көрсету үшін орташа мән мен стандартты ауытқулар пайдаланылды.

### Нәтижелер.

Зерттеуге Алматы қаласындағы 26 жеке стоматологиялық клиникада жұмыс істейтін 128 тіс дәрігері қатысты, оның ішінде 71 ер (55,5%) және 57 әйел (45,5%). Дәрігерлердің 75,8% (абс. 97) терапевтік стоматологиямен, қалғандары хирургия саласында 14,1% (абс. 18), ортопедия 7% (абс. 9), ортодонтия 0,9% (абс. 4) мамандандырылған. Стоматологияда 62 респондент

1-кесте – Респонденттердің демографиялық сипаттамалары

	Жиілік (n)	Пайыз (%)
<b>Жасы</b>		
25–34	44	34,4
35–44	45	35,2
45–54	28	21,8
55-тен жоғары	11	8,6
<b>Жынысы</b>		
Ер	71	55,5
Әйел	57	45,5
<b>Мамандығы бойынша еңбек өтілі</b>		
5 жылдан аз	18	14,1
6–10 жыл	36	28,1
11–15 жыл	28	21,9
16–20 жыл	26	20,3
20 жылдан астам	20	15,6

(48,4%) толық емес жұмыс күнін істейтіні анықталды. Дәрігерлердің жас бойынша бөлінуі: 25–34 жас (абс. 44), 35–44 жас (абс. 45), 45–54 жас (абс. 28) және 55 жастан жоғары (абс. 11). Респонденттердің ішінде 34 дәрігер (26,5%) жоғары аттестациялық санатқа ие болды; бірінші – 26 (20,3%); екіншісі – 20 (15,6%); санаты болмаған – 48 (37,5%) дәрігер.

Мамандығы бойынша 5 жыл және одан аз еңбек өтілі 18 стоматологта (14,1%), 6-10 жыл – 36 (28,1%), 11-15 жыл – 28 (21,9%), 16-20 жыл – 26 (20,3%) және 20 жылдан жоғары – 20 (15,6%) дәрігерде анықталды (1-кесте).

Дәрігерлердің қызмет көрсету құнына қатынасы келесідей бөлінді: 60,9% (абс. 78) шығындар негізделген деп есептеді, артық бағаланған – 19,5% (абс. 25), 12,2% (абс. 16) – төмендетілген деп есептеді. 7,0% (абс. 9.) жауап беруден бас тартты.

Барлық топтағы дәрігерлердің еңбекақының орындалған жұмысқа сәйкестігі туралы пікірлері айтарлықтай ерекшеленбеді және жынысына, жасына, аттестаттау санатына, толық емес жұмыс күніне байланысты болмады. Стоматологтардың 23,4% (абс. 30) жалақыны өте төмен, 59,4% (абс. 76) төмен және 17,2% (абс. 22) жеткілікті деп есептеді.

Өздерінің кәсіби мүмкіндіктерін іске асыруды барлық стоматологтардың 27,3% (абс. 35), 68,75% (абс. 88) толық жүзеге асырмады деп есептеді, ал жалақы деңгейі туралы пікірлерде айтарлықтай айырмашылықтар анықталды. кіші топтар. Қалған 5 адам бұл сұраққа жауап бермеді.

Барлық дәрігерлердің 43,75% (абс. 56) өз жұмысына қанағаттанған, ал біз бұл белгінің респонденттердің жынысы мен жасына, олардың аттестаттау санатына, толық емес жұмыс күні мен жұмыс орнымен байланысын анықтай алмадық.

Жұмысқа қанағаттанбауға әсер ететін негізгі факторлар: жалақының жеткіліксіздігі, үлкен кәсіби жұмыс жүктемесі, пациенттермен жанжалдар, ұжыммен және басшылықпен қарым-қатынастар (кесте 2). Нәтижелі жұмыс істеуге кедергі келтіретін факторларды атап өтпеген стоматологтардың 75,8% (абс. 97) еңбек жағдайына қанағаттанған, ал белгілі себептерді атағандар арасында тек 23,4% қанағаттанған ( $p < 0,001$ ).

**Талқылау.** Бастапқыда жұмысқа қанағаттану тұжырымдамасы мотивацияның негізгі теориялары шеңберінде қарастырылды. Герцбергтің мотивация теориясына сәйкес (АҚШ, 1968 ж.) қызметкердің УТ жұмыста болатын ынталандырушы және гигиеналық факторлармен анықталады [7]. Жұмысқа қанағаттанудың әртүрлі тәсілдерін талдау негізінде осы жұмыс шеңберінде бірыңғай жалпылама анықтама тұжырымдалған: жұмысқа қанағаттану – бұл қызметкердің жұмысқа деген талаптары мен күтулеріне эмоционалды баға беруі, оның жұмыс туралы жалпы әсерін тудыруы [8, 9]. Зерттеу Панкевич В.И. т.б. медициналық ұйымда ұзақ жұмыс істейтін дәрігерлер, әдетте, барлық медициналық ұйымдарда өз жұмысына қанағаттанатынын көрсетті [10]. Тәжірибелі жұмысшылар үлкен үміт пен белгілі бір қиындықтар мен кемшіліктерге бейімделудің болмауына байланысты өз жағдайын жақсырақ бағалайды деп болжауға болады [11].

Kikawa D.O. және бірлескен авторлар (2016) мемлекеттік және жеке клиникалардағы мамандардың шамамен үштен бірінде көру проблемалары бар екенін

Кесте 2 – Жұмысқа қанағаттанбауға әсер ететін факторлар

Факторлар	абс.	%
Жалақының жеткіліксіздігі	106	82,8
Үлкен кәсіби жүктеме	95	74,2
Пациенттермен қақтығыстар	64	50
Ұжыммен қарым-қатынас	32	25
Басқарумен қарым-қатынас	28	21,9
Жаңа дағдыларды дамыту мүмкіндігінің болмауы	25	19,5
Жұмысты нашар ұйымдастыру	18	14,0
Мансаптық өсудің болмауы	5	3,9

және респонденттердің жартысы жұмыс күнінен кейін визуалды анализатормен байланысты ыңғайсыздықты сезінетінін анықтады. [12].

Сабитова А. және т.б. үш фокус-топпен, оның ішінде 23 қатысушы және 30 жеке сұхбат жүргізген зерттеуінде жұмыстағы моральдық жағдайға әсер ететін көрсеткіштер: жұмыс үшін әділетсіз сыйақы; осалдық пен бағаламау сезімі; жұмыстың нашар стильдері мен әдістері; жоғары ішкі құндылық мотивация [13]. Бұл нәтижелер біздің нәтижелерімізбен жанама түрде сәйкес келеді. Қорытынды. Осылайша, Алматы қаласындағы жеке стоматологиялық көмек көрсететін медициналық ұйымдардың 128 стоматологтары арасында жүргізілген сауалнама негізінде арнайы өзірленген сауалнаманы пайдалана отырып жүргізілген зерттеу нәтижесінде жұмысшылардың жартысынан азы (43,7%) өз

кәсіби деңгейіне қанағаттанатынын көрсетті. әрекеттер. Барлық стоматологтардың 27,3%-ы өздерінің кәсіби мүмкіндіктерін толық іске асырдым деп есептесе, 68,7%-ы оларды толық іске асырмадым деп есептеді. Осы тақырып бойынша келесі зерттеулерде дәрігерлердің кәсіби қызметіне қанағаттану деңгейіне басқа факторлардың әсерін зерттеуге болады.

Осы зерттеудің шектеулері. Біз стоматологтардың үлкен таңдауының қанағаттану сауалнамасын жүргізе алмадық, себебі сауалнамаға сілтеме онлайн түрде жіберілді. Дәрігерлердің орташа жалақысы туралы деректер талдау үшін қол жетімді болмады, бұл әртүрлі медициналық мекемелердегі жалақы деңгейін қанағаттанарлықпен жалақы деңгейін салыстыруға мүмкіндік бермеді..

#### ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Assiry A.A., Alnemari A., Adil A.H., Karobari M.I., Sayed F.R., Marya A., Basheer S.N., Marya C.M. Extensive Evaluation of the Overall Workplace Experience and Job Satisfaction of Dentists in Saudi Arabia. *Biomed Res Int.* 2022 Jan 7;2022:4968489. doi: 10.1155/2022/4968489. PMID: 35036434; PMCID: PMC8759891.
- 2 Le V.N.T., Dang M.H., Kim J.G., Yang Y.M., Lee D.W. Dentist Job Satisfaction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int Dent J.* 2021 Oct;71(5):369-377. doi: 10.1016/j.identj.2020.12.018. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33612262; PMCID: PMC9275337.
- 3 Pr G., Asokan S., Viswanath S. Job satisfaction and stress among dental faculty members: A mixed-method approach. *J Dent Educ.* 2021 Oct;85(10):1606-1615. doi: 10.1002/jdd.12730. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34224152.
- 4 Marklund S., Huang K., Zohouri D., Wahlström J. Dentists working conditions - factors associated with perceived workload. *Acta Odontol Scand.* 2021 May;79(4):296-301. doi: 10.1080/00016357.2020.1849791. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33945398.
- 5 Anzar W., Qureshi A., Afaq A., Alkahtany M.F., Almadi K.H., Ben Gasseem A.A., AlRefeai M.H., Naseem M., Vohra F., Abduljabbar T. Analysis of occupational stress, burnout, and job satisfaction among dental practitioners. *Work.* 2022;72(1):323-331. doi: 10.3233/WOR-210555. PMID: 35431216.
- 6 Shacham M., Hamama-Raz Y., Kolerman R., Mijiritsky O., Ben-Ezra M., Mijiritsky E. COVID-19 factors and psychological factors associated with elevated psychological distress among dentists and dental hygienists in Israel. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(8):2900
- 7 Goetz K., Schuldei R., Steinhäuser J. Working conditions, job satisfaction and challenging encounters in dentistry: a cross-sectional study. *Int Dent J.* 2019 Feb;69(1):44-49. doi: 10.1111/ijdj.12414. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30028019; PMCID: PMC9379060.
- 8 O'Selmo E., Collin V., Whitehead P. Associates and their working environment: a comparison of corporate and non-corporate associates. *Br Dent J.* 2018 Sep 14;225(5):425-430. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.741. PMID: 30215416.
- 9 OECD Reviews of Health Systems: Kazakhstan 2018. Organization for Economic Cooperation and Development; 2018. Available from: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/oecd-reviews-of-health-systems-kazakhstan-2018\\_9789264289062-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/oecd-reviews-of-health-systems-kazakhstan-2018_9789264289062-en)
- 10 Кәнева Д.А., Бреусов А.В. Мотивация медицинского персонала стоматологических организаций различных форм собственности: данные социологического исследования // Саратовский научно-медицинский журнал. 2018. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/motivatsiya-meditsinskogo-personala-stomatologicheskikh-organizatsiy-razlichnyh-form-sobstvennosti-dannye-sotsiologicheskogo> (дата обращения: 09.03.2023).
- 11 Sabitova A., Hickling LM, Toleubayev M., Jovanović N., Priebe S. Job morale of physicians and dentists in Kazakhstan: a qualitative study. *BMC Health Serv Res.* 2022 Dec 10;22(1):1508. doi: 10.1186/s12913-022-08919-x. PMID: 36496368; PMCID: PMC9737959.
- 12 Кикава Д.О., Сарайкина Д.С., Пичугина Н.Н. Гигиенические аспекты работы врачей стоматологов // БМИК. 2016. №7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gigienicheskie-aspekty-raboty-vrachey-stomatologov> (дата обращения: 19.03.2023).
- 13 Sabitova A., McGranahan R., Altamore F., Jovanovic N., Windle E., Priebe S. Indicators Associated With Job Morale Among Physicians and Dentists in Low-Income and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020 Jan 3;3(1):e1913202. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.13202. PMID: 31922555; PMCID: PMC6991249.

#### REFERENCES

- 1 Assiry A.A., Alnemari A., Adil A.H., Karobari M.I., Sayed F.R., Marya A., Basheer S.N., Marya C.M. Extensive Evaluation of the Overall Workplace Experience and Job Satisfaction of Dentists in Saudi Arabia. *Biomed Res Int.* 2022 Jan 7;2022:4968489. doi: 10.1155/2022/4968489. PMID: 35036434; PMCID: PMC8759891.
- 2 Le V.N.T., Dang M.H., Kim J.G., Yang Y.M., Lee D.W. Dentist Job Satisfaction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int Dent J.* 2021 Oct;71(5):369-377. doi: 10.1016/j.identj.2020.12.018. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33612262; PMCID: PMC9275337.
- 3 Pr G., Asokan S., Viswanath S. Job satisfaction and stress among dental faculty members: A mixed-method approach. *J Dent Educ.* 2021 Oct;85(10):1606-1615. doi: 10.1002/jdd.12730. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34224152.
- 4 Marklund S., Huang K., Zohouri D., Wahlström J. Dentists working conditions - factors associated with perceived workload. *Acta Odontol Scand.* 2021 May;79(4):296-301. doi: 10.1080/00016357.2020.1849791. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33945398.
- 5 Anzar W., Qureshi A., Afaq A., Alkahtany M.F., Almadi K.H., Ben Gasseem A.A., AlRefeai M.H., Naseem M., Vohra F., Abduljabbar T. Analysis of occupational stress, burnout, and job satisfaction among dental practitioners. *Work.* 2022;72(1):323-331. doi: 10.3233/WOR-210555. PMID: 35431216.
- 6 Shacham M., Hamama-Raz Y., Kolerman R., Mijiritsky O., Ben-Ezra M., Mijiritsky E. COVID-19 factors and psychological factors associated with elevated psychological distress among dentists and dental hygienists in Israel. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(8):2900
- 7 Goetz K., Schuldei R., Steinhäuser J. Working conditions, job satisfaction and challenging encounters in dentistry: a cross-sectional study. *Int Dent J.* 2019 Feb;69(1):44-49. doi: 10.1111/ijdj.12414. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30028019; PMCID: PMC9379060.
- 8 O'Selmo E., Collin V., Whitehead P. Associates and their working environment: a comparison of corporate and non-corporate associates. *Br Dent J.* 2018 Sep 14;225(5):425-430. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.741. PMID: 30215416.
- 9 OECD Reviews of Health Systems: Kazakhstan 2018. Organization for Economic Cooperation and Development; 2018. Available from: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/oecd-reviews-of-health-systems-kazakhstan-2018\\_9789264289062-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/oecd-reviews-of-health-systems-kazakhstan-2018_9789264289062-en)



10 Kaneva D.A., Breusov A.V. Motivaciya medicinskogo personala stomatologicheskikh organizacij razlichnyh form sobstvennosti: dannye sociologicheskogo issledovaniya // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2018. №2. URL: [https://cyberleninka.ru/article/n/motivatsiya-meditsinskogo-personala-stomatologicheskikh-organizatsiy-razlichnyh-form-sobstvennosti-dannye-sotsiologicheskogo-\(data-obrashcheniya:09.03.2023\)](https://cyberleninka.ru/article/n/motivatsiya-meditsinskogo-personala-stomatologicheskikh-organizatsiy-razlichnyh-form-sobstvennosti-dannye-sotsiologicheskogo-(data-obrashcheniya:09.03.2023)).

11 Sabitova A., Hickling LM, Toledbayev M., Jovanović N., Priebe S. Job morale of physicians and dentists in Kazakhstan: a qualitative study. BMC Health Serv Res. 2022 Dec 10;22(1):1508. doi: 10.1186/s12913-022-08919-x. PMID: 36496368; PMCID: PMC9737959.

12 Kikava D.O., Sarajkina D.S., Pichugina N.N. Gigienicheskie aspekty raboty vrachej stomatologov // BМIK. 2016. №7. URL: [https://cyberleninka.ru/article/n/gigienicheskie-aspekty-raboty-vrachej-stomatologov-\(data-obrashcheniya:19.03.2023\)](https://cyberleninka.ru/article/n/gigienicheskie-aspekty-raboty-vrachej-stomatologov-(data-obrashcheniya:19.03.2023)).

13 Sabitova A., McGranahan R., Altamore F., Jovanovic N., Windle E., Priebe S. Indicators Associated With Job Morale Among Physicians and Dentists in Low-Income and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020 Jan 3;3(1):e1913202. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.13202. PMID: 31922555; PMCID: PMC6991249.

#### Сведения об авторах:

**Сыздыкова Ажар Булатовна** – PhD докторант 3 курса обучения по образовательной программе «Общественное здравоохранение», КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. e-mail: [azharachka@icloud.com](mailto:azharachka@icloud.com). <https://orcid.org/0000-0002-7973-2508>. Телефон: 87013444123.

**Тогузбаева Карлыгаш Кابدешевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом профилактической медицины, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г.Алматы, Казахстан; e-mail: [toguzbaeva.k@kaznmu.kz](mailto:toguzbaeva.k@kaznmu.kz), <https://orcid.org/0009-0000-2063-8114>

**Файзуллина Камила Мухаметкалиевна** – PhD, доцент кафедры политики и менеджмента здравоохранения, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г.Алматы, Казахстан. <https://orcid.org/0000-0002-2031-9444> e-mail: [faizullina.k@kaznmu.kz](mailto:faizullina.k@kaznmu.kz).

**Сыздыкова Айман Булатовна** – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, старший преподаватель кафедры терапевтической и детской стоматологии НУО КРМУ, г.Алматы, Казахстан; <https://orcid.org/0009-0007-1405-3647>. e-mail: [akbet61@mail.ru](mailto:akbet61@mail.ru)

**Бекказинова Данара Булатовна** – кандидат медицинских наук, менеджер по контролю качества ОСМК ТОО "INVIVO" (ИНВИВО), г.Алматы, Казахстан. e-mail: [x5danara@mail.ru](mailto:x5danara@mail.ru)

#### Авторлар туралы ақпарат:

**Сыздыкова Ажар Булатовна** – С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ «Қоғамдық денсаулық сақтау» білім беру бағдарламасы бойынша 3 курс PhD докторанты. e-mail: [azharachka@icloud.com](mailto:azharachka@icloud.com). <https://orcid.org/0000-0002-7973-2508>. Телефон: 87013444123.

**Тогузбаева Карлыгаш Кابدешевна** – С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ профилактикалық медицина курсының меңгерушісі, медицина ғылымдарының докторы, профессор; Алматы қ., Қазақстан. e-mail: [toguzbaeva.k@kaznmu.kz](mailto:toguzbaeva.k@kaznmu.kz), <https://orcid.org/0009-0000-2063-8114>

**Файзуллина Камила Мухаметкалиевна** – PhD, С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ денсаулық сақтау саясаты және менеджменті кафедрасының доценті. Алматы қ., Қазақстан <https://orcid.org/0000-0002-2031-9444> e-mail: [faizullina.k@kaznmu.kz](mailto:faizullina.k@kaznmu.kz).

**Сыздыкова Айман Булатовна** – медицина ғылымдарының кандидаты, жоғары санатты дәрігер. ҚРМУ терапиялық және балалар стоматологиясы кафедрасының аға оқытушысы, Алматы қ., Қазақстан; <https://orcid.org/0009-0007-1405-3647>. e-mail: [akbet61@mail.ru](mailto:akbet61@mail.ru)

**Бекказинова Данара Булатовна** – медицина ғылымдарының кандидаты, «INVIVO» ЖШС ОСМК (ИНВИВО) сапаны бақылау жөніндегі менеджері, Алматы қ., Қазақстан. e-mail: [x5danara@mail.ru](mailto:x5danara@mail.ru)

#### Author information:

**Syzdykova Azhar Bulatovna** – PhD student of the 3rd year of study in the educational program "Public Health", Asfendiyarov KazNMU. e-mail: [azharachka@icloud.com](mailto:azharachka@icloud.com). <https://orcid.org/0000-0002-7973-2508>. Phone: 87013444123.

**Toguzbayeva Karlygash Kabdeshевна** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the course of preventive medicine, Asfendiyarov KazNMU, Almaty, Kazakhstan; e-mail: [toguzbaeva.k@kaznmu.kz](mailto:toguzbaeva.k@kaznmu.kz), <https://orcid.org/0009-0000-2063-8114>

**Faizullina Kamila Mukhametkaliyevna** – PhD, Associate Professor of the Department of Health Policy and Management, Asfendiyarov KazNMU, Almaty, Kazakhstan. <https://orcid.org/0000-0002-2031-9444> e-mail: [faizullina.k@kaznmu.kz](mailto:faizullina.k@kaznmu.kz).

**Syzdykova Aiman Bulatovna** – Candidate of Medical Sciences, Doctor of the Highest Category, Senior Lecturer of the Department of Therapeutic and Pediatric Dentistry of the National Educational Institution of the KRMU, Almaty, Kazakhstan; <https://orcid.org/0009-0007-1405-3647>. e-mail: [akbet61@mail.ru](mailto:akbet61@mail.ru)

**Bekkazynova Danara Bulatovna** – Candidate of Medical Sciences, Quality Control Manager OSMK LLP "INVIVO" (INVIVO), Almaty, Kazakhstan. e-mail: [x5danara@mail.ru](mailto:x5danara@mail.ru)

**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.

Алынды: 12/06/2023/ Қабылданды: 26/09/2023 / Онлайн жарияланды: 30/10/2023

УДК 614.253.1

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.22.74.045

<sup>1</sup>Д.Т. ТҮРҒҰНОВА <https://orcid.org/0009-0006-6668-2640>

<sup>2</sup>Б.Е. САРЫМСАКОВА <https://orcid.org/0009-0001-8348-8931>

<sup>1</sup>Астана медицина университеті, 1 оқу жылының магистранты

<sup>2</sup>Астана медицина университеті, м.ғ.д., проф

## ЭТИКАЛЫҚ КОМИТЕТТІҢ МЕДИЦИНАДАҒЫ РӨЛІ

**Түйін:** Көптеген денсаулық сақтау мекемелері мен білім беру мекемелерінде этикалық комитеттер құрылуда. Бұл ұйымдардың басшыларына осы жаңа құрылымдық бөлімшенің құрылуына не себеп болды? Медицина ғылымы қазіргі әлемдегі ең дамып келе жатқан ғылымдардың бірі болып табылады. Жыл сайын жаңа дәрі-дәрмектер, ауруларды анықтау жолдары, емдеу әдістері ашылады. Медициналық технология саласындағы зерттеулер халықаралық консенсус құжаттарына сәйкес жүргізіледі, өйткені медицинаның негізгі ережесі «зиян келтірмеу» болып табылады. Жаһандық үрдістерге сәйкес денсаулық сақтау ұйымдарында биомедициналық зерттеулердің жүзеге асырылуын бақылау үшін тәуелсіз этика комитеттері құрылуда. Этикалық комитеттер жүргізіліп жатқан зерттеулерге тиісті сараптама жүргізеді, сондай-ақ күрделі жанжалды жағдайларда бақылау функциясын орындайды және ұсыныстар жасайды.

**Түйінді сөздер.** этикалық комитет, биомедициналық зерттеу, бақылау, сараптама, биоэтика.

<sup>1</sup>Д.Т. Тургунова <https://orcid.org/0009-0006-6668-2640>

<sup>2</sup>Б.Е. Сарымсакова <https://orcid.org/0009-0001-8348-8931>

<sup>1</sup>Медицинский университет Астана, магистрант 1 года обучения

<sup>2</sup>Медицинский университет Астана, д.м.н., проф.

### РОЛЬ ЭТИЧЕСКОГО КОМИТЕТА В МЕДИЦИНЕ

**Резюме:** Во многих учреждениях здравоохранения и образовательных учреждениях формируются комитеты по этике. Что побудило руководителей этих организаций создать это новое структурное подразделение? Медицинская наука – одна из самых развивающихся наук в современном мире. Ежегодно открывают новые лекарства, способы диагностики заболеваний, методы лечения. Исследования в области медицинских технологий проводятся в соответствии с международными консенсусными документами, так как главным правилом медицины является «не навреди». Согласно мировым тенденциям формируются независимые комитеты по этике для контроля за внедрением биомедицинских исследований в организациях здравоохранения. Комитеты по этике проводят комплексную проверку проводимых исследований, а также выполняют функцию мониторинга и дают рекомендации в серьезных конфликтных ситуациях.

**Ключевые слова.** этический комитет, медико-биологические исследования, контроль, экспертиза, биоэтика.

<sup>1</sup>D.T. Turgunova <https://orcid.org/0009-0006-6668-2640>

<sup>2</sup>B.E. Sarymsakova <https://orcid.org/0009-0001-8348-8931>

<sup>1</sup>Astana Medical University, 1st year undergraduate

<sup>2</sup>Astana Medical University, MD, prof.

### THE ROLE OF THE ETHICS COMMITTEE IN MEDICINE

**Resume:** Ethics committees are formed in many health and educational institutions. What prompted the leaders of these organizations to create this new structural unit? Medical science is one of the most developing sciences in the modern world. Every year, new drugs, methods of diagnosing diseases, methods of treatment are discovered. Research in the field of medical technologies is carried out in accordance with international consensus documents, since the main rule of medicine is “do no harm”. According to global trends, independent ethics committees are being formed to oversee the implementation of biomedical research in healthcare organizations. Ethics committees conduct a comprehensive review of ongoing research, as well as perform a monitoring function and make recommendations in serious conflict situations.

**Key words.** ethical committee, biomedical research, control, expertise, bioethics.

**Кіріспе.** Медицинада ең маңыздысы адамның өмірі. Медицинаның негізгі мақсаты – денсаулықты сақтау және нығайту, адамның өмір сүру жасын ұзарту. Соңғы онжылдықтарда медицина ғылымында адам ағзасының терең процестеріне, адамның геномдық аппаратына, ағзадағы репродуктивті процестерге, өлу процесіне әсер етуде үлкен жетістіктерге жетті. Клиникалық зерттеулерсіз және онымен байланысты құқықтық және этикалық мәселелерсіз медицинаның дамуы мүмкін емес. [1]; Өлемдік тәжірибеде адамның қатысуымен жүзеге асатын биомедициналық зерттеулерді көбірек бақыланады. Биомедициналық зерттеулер екі механизммен жүзеге асырылады. Бірінші, зерттеуге қатысушының ақпараттық келісімі, ал екіншіден әрбір зерттеу жобасы сол саладағы тәуелсіз этикалық комитеттің шешімі мақұлданған жағдайда жүзеге асады [2]. Қазіргі таңда Қазақстанда биомедициналық зерттеулердің этикалық комитеті жүзеге асырылуда. Бұл дегеніміз адамның немесе зетханалық жануарлардың қатысуымен жүзеге асатын зерттеу жобаларына этикалық сараптамалар жүргізу [3]; Қазақстанда 2005 жылдан бастап фармакологиялық және дәрілік заттарға жүргізілетін зерттеулерге міндетті этикалық сараптамалар бекітілген. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 11 желтоқсандағы № ҚР ДСМ-255/2020 «Клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерді жүргізу қағидаларын және медициналық бұйымдардың биологиялық әсерін бағалаудың клиникаға дейінгі базаларына қойылатын талаптарды бекіту туралы» бұйрығына сәйкес зерттеу орталығында, ғылыми және (немесе) ғылыми-техникалық қызмет мәселелерін қарауға уәкілетті консультациялық-кеңесші органдарында (ғылыми, ғылыми, ғылыми – клиникалық, сараптамалық кеңес) жүзеге асырылады. [4] Медицина саласындағы ғылыми-техникалық жетістіктер оның мүмкіндіктерінің шекарасын кеңейтіп, биоэтиканың дамуына ықпал еткен адамға пайда мен зиян туралы түсініктердің кеңеюіне әсер етті. [5] Бұл ғылым құқықтанудан әлдеқайда белсенді дамып келеді. Медицинадағы сапалы өзгерістер мен қоғамда қалыптасқан моральдық құндылықтар арасындағы қайшылықтардың ауырлығы этикалық түсініксіз мәселелер кешенінің қалыптасуына әкелді. [6] Оларды шешу қажеттілігі жасауды талап етеді медициналық практикадағы әртүрлі мүдделерді үйлестірудің жаңа әлеуметтік механизмдері мен құрылымдары. [7] Нақты өмірде бұл талап клиникалық тәжірибе мен биомедициналық зерттеулер саласындағы этикалық қақтығыстарды реттеудің принципті жаңа түрін білдіретін этикалық комитеттер тәжірибесінің пайда болуы мен дамуында көрініс тапты. Жаңа клиникалық зерттеулерді жүргізу этикалық және құқықтық тараптардағы мәселелермен тікелей байланысты. [8] Бұл сұрақтар зерттеу объектісі көбінесе адам болатындығына байланысты. Адамдарға эксперимент жасауға рұқсат етілген бе? Құпиялылық қағидаларын қалай құрметтеуге және науқастың денсаулығына ықтимал қауіпті азайтуға болады?

Дені сау адамдарға биомедициналық зерттеулерді қалай жүргізу керек? Балалардың, психикалық науқастардың қатысуымен зерттеу жүргізуге бола ма? Ғылыми эксперименттік сынақтарды жүргізу кезінде зерттеушілердің ықтимал теріс пайдалануын қалай болдырмауға болады [5]

Жүргізіліп жатқан ғылыми зерттеулерге қоғамның сенімін арттыру үшін бүкіл әлемде тәуелсіз этика комитеттері белсенді түрде құрылуда.

Қоғам медицина саласындағы ғылыми-техникалық прогрестің адам денсаулығы мен өмір сүру ұзақтығына қауіп төну мүмкіндігін түсінген кезде ғана этика комитеттері құрыла бастады. [11];

Медицина ғылымын моральдық-этикалық реттеудің теориялық негізделген принциптері – биомедицина пайда болғаннан кейін ғана этика комитеттері құрылып, өз қызметін табысты атқара бастады. Осылайша биоэтика деген жаңа ғылым дамыды. [12]

Этикалық комитет – медициналық және медициналық емес мамандықтар өкілдерін қамтитын, клиникалық зерттеулерге қатысушылардың құқықтары мен мүдделерін, олардың мінез-құлқындағы этикалық нормаларды сапалық зерттеулер жүргізу ережелеріне сәйкес сақтауға жәрдемдесу үшін құрылған тәуелсіз, көп салалы ұйым. Этикалық комитеттің көп салалылығы әртүрлі кәсіп өкілдерінің, атап айтқанда: ғылыми медицина қызметкерлері, дәрігерлер, заңгерлер, дін қызметкерлері, әлеуметтік қызметкерлер және басқа да кәсіптердің өкілдерін қосу арқылы қамтамасыз етіледі [13]; Ғылыми зерттеулерді жүргізу кезінде кейде әлеуметтік, этикалық, психологиялық және құқықтық мәселелердің күрделі жиынтығы туындайды, оларды шешу өте маңызды. [14]

Медициналық емес мамандықтардың өкілдері қорғайды субъектілердің және жалпы халықтың мүдделері. Бұл этикалық комитеттердің міндетті құрамдас бөлігі, ол зерттеу этикасы жөніндегі комитеттерді жүргізіліп жатқан зерттеулерді бағалауға қатысатын басқа комиссиялардан ерекшелендіреді. [15]

Әртүрлі қақтығыстарды шешу үшін этикалық комитет тәуелсіз болуы қажет.

Этикалық комитеттің негізгі міндеттері

– осы сынақтардың ықтимал теріс салдарын болдырмау үшін клиникалық зерттеулер материалдарына тәуелсіз және объективті этикалық шолу;

– клиникалық сынақтар кезінде этикалық мәселелер бойынша кеңес беру [9];

– клиникалық зерттеулердің мақсаттылығын, қауіпсіздігі мен тиімділігін нақтылау;

– клиникалық зерттеулер жүргізудің ұтымдылығы туралы қорытындылар дайындау [16].

Жоспарланған ғылыми зерттеулердің этикалық сараптамасының негізгі принциптеріне мыналар жатады: күтілетін пайданы бағалау; зерттеу барысында тәуекелдерді бағалау және азайту; пайда/тәуекелді талдау; субъектілерден негізделген келісімді алу үдерісін қарастыру; зерттеуге қатысатын пациенттердің топта-

рын таңдау және оларды экспериментке қатысуға ын-таландыру. [17].

Әрбір биомедициналық зерттеудің ең маңызды этикалық қағидасы экспериментке қатысушы әрбір адам үшін жеке медициналық тәуекелді азайту болып табылады. [18].

Тіптен жүргізіліп жатқан медициналық эксперименттің эксперименттерге қатысатын адамдардың физикалық және психикалық денсаулығына төнетін қауіптен ықтимал артықшылығы эксперименталды зерттеуді ұзарту үшін негіз бола алмайды. Осылайша, пациенттің денсаулығы мен өміріне ықтимал қауіптерге: физикалық зақым келтіруге, психологиялық және психикалық зақым келтіруге, медициналық құпияны ашуға, жеке өмірге қол сұғуға, әртүрлі медициналық манипуляциялардан туындаған экономикалық және әлеуметтік залалға жол берілмеуі тиіс. Өкінішке орай, бірқатар зерттеушілер мұндай этикалық шектеулер мен тыйымдарды медицинадағы ғылым мен техниканың дамуына тежеу деп санайды.

Қазақстанда келесі этикалық комитеттер жұмыс атқарады:

- **жергілікті этикалық комиссиялар** денсаулық сақтау ұйымдары жандында құрылады

- **орталық этикалық комиссиялар** мемлекет деңгейінде қызмет атқаратын мекемелер.

Қазақстанда Этикалық комиссияның жұмысы “Халық денсаулығы және денсаулық сақтау” кодексімен реттеледі. Этика жөніндегі комиссияның негізгі міндеттері қызметкерлерінің этикалық нормаларды, кәсіби мінез-құлық ережелерін және қызметкерлермен қарым-қатынасты сақтауын қамтамасыз етуге жәрдемдесу болып табылады.

Этикалық комиссияның ең басты міндеттері:

- Этикалық кодексінің мақсатына қол жеткізуге жәрдемдесу – этикалық нормаларды, кәсіби мінез-құлық ережелерін және қызметкерлердің (медициналық ұйымның атауы) өздерінің кәсіби міндеттерін лайықты орындауы үшін өзара қарым-қатынастарын белгілеу;

- этикалық қайшылықтарды шешу, еңбек ұжымында

қолайлы моральдық-психологиялық ахуалды қамтамасыз ету мақсатында көмек көрсету, оның ішінде құпия консультациялар; Этика комиссия қызметкерлердің Қазақстан Республикасының заңнамасын бұзуына байланысты істерді қарамайды.

Қазақстанда жергілікті этикалық комитеттер бар, алайда олардың жұмытары аса бақылауға алынбайды. ЖОО да ғылымизерттеулер жүргізіледі, ол зерттеулердің сапасы жоғары болу үшін жергілікті этикалық комиссиядан өту қажет. Бұл этикалық комиссия сол мекемеден болады, мысалы басқа шет ел мемлекетінде ғылыми жобаларды жасау барысында міндетті түрде тәуелсіз этикалық комитеттен өтеді. Бұл жоғары оқу орынын академиялық дәрежесін білдіреді.

Беларусь мемлекетінде 2010 жылы Витебский мемлекеттік медициналық университетінде клиникалық зерттеулерді тексеру барысында тәуелсіз этикалық комитет құрылды. Бұл этика жөніндегі комитет қаржылық, экономикалық, әкімшілік, басқарушылық, алқалық және ведомстволық әсерлерден тәуелсіз жұмыс істейді. Этикалық комитет құрудың маңыздылығы медицина саласындағы зерттеулердің сапасын арттыруда маңызы жоғары.

**Қортынды.** Қазіргі таңда бүкіл әлемде медицина өз дамуының жаңа кезеңіне жақындады, ол тек халықтың өмір сүру ұзақтығын арттыруға ғана емес, жалпы адам өмірінің сапасын жақсартуға бағытталған, бұл бұрын қолданыста болған этикалық нормаларды қайта қарауды талап етеді [3]. Клиникалық сынақтарды жүргізу барысында этикалық бағалаусыз іске асыру мүмкін емес. Бұл үшін этикалық институттар кеңінен құрылды - тиісті сараптама жүргізетін, сонымен қатар бақылау функциясын орындайтын және күрделі жанжалды жағдайларда ұсыныстар беретін этикалық комитеттер [19]. Медициналық жаңалықтардың ғылыми құндылығы емделушінің құқықтарын қорғауды және медициналық зерттеулерге қатысу кезінде оның қауіпсіздігін қамтамасыз ететін этикалық нормалардың талаптарымен салыстырмалы болуы керек.

#### ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 ХАЛЫҚ ДЕНСАУЛЫҒЫ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖҮЙЕСІ ТУРАЛЫ Қазақстан Республикасының 2020 жылғы 7 шілдедегі № 360-VI ҚРЗ Кодексі
- 2 Рамазанова, Б. А. Руководство по прохождению этической экспертизы научно-исследовательской работы «Локальная этическая комиссия: роль, полномочия и процедуры» / Б. А. Рамазанова, Т. А. Кудайбергенова, Л. Т. Ералиев. – Алматы, 2015. – 99 с.
- 3 Snyder Sulmasy L, Mueller PS; Ethics, Professionalism and Human Rights Committee of the American College of Physicians. Ethics and the Legalization of Physician-Assisted Suicide: An American College of Physicians Position Paper. Ann Intern Med. 2017 Oct 17;167(8):576-578. doi: 10.7326/M17-0938. Epub 2017 Sep 19. PMID: 28975242.
- 4 Baker EF, Geiderman JM, Kraus CK, Goett R. The role of hospital ethics committees in emergency medicine practice. J Am Coll Emerg Physicians Open. 2020 Jul 3;1(4):403-407. doi: 10.1002/emp2.12136. PMID: 33000063; PMCID: PMC7493501
- 5 Hoffart J, Teichmann A, Wessler I. Biomedical research in Germany: the role of ethics committee and state medical association. Anesth Analg. 2011 Mar;112(3):501-3. doi: 10.1213/ANE.0b013e31820acb75. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21296857.
- 6 World Medical Association (2013). Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Retrieved 12 July, 2021, from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- 7 European Parliament and the Council (2009). DIRECTIVE 2001/20/EC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Retrieved 12 July, 2021 from: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_en.pdf/li](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf/li)
- 8 European Commission (2006). Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use. Brussels: European Commission. Retrieved 12 July, 2021, from: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/12\\_ec\\_guideline\\_20060216\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/12_ec_guideline_20060216_en.pdf)

- 9 Закон Республики Казахстан. Закон Республики Казахстан «О персональных данных и их защите» (2013), 21 мая 2013 г., № 94-V. <http://adilet.zan.kz/rus/docs/Z1300000094> ЗРК (Закон Республики Казахстан).
- 10 Закон Республики Казахстан «О ратификации Международного пакта об экономических, социальных и культурных правах» (2015), 21 ноября 2005 г., № 87. <http://adilet.zan.kz/rus/docs/Z050000087>
- 11 МЗ РК (Министерство здравоохранения Республики Казахстан). (2019). Об утверждении Правил проведения медицинских исследований, а также требования к исследовательским центрам, 4 мая 2019, № ҚР ДСМ-64. <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1900018630>
- 12 Сарымсакова, Б.Е., Розенсон, Р.И. & Баттакова, Ж.Е. (2007). Руководство по этике научных исследований (методические рекомендации). Астана: Национальный научный центр материнства и детства, Казахская государственная медицинская академия МЗ РК. <http://www.rcrz.kz/docs/etic/23..pdf>
- 13 Совет по правам человека ООН. (2012). Доклад Специального докладчика в области культурных прав Фариды Шахид. Право на пользование результатами научного прогресса и их практического применения (A/HRC/20/26). <https://undocs.org/pdf?symbol=ru/A/HRC/20/26>
- 14 СТ РК (Государственный Стандарт Республики Казахстан). (2006). Государственный Стандарт Республики Казахстан. Надлежащая клиническая практика. Основные положения, 29 декабря 2006 г., № 1616-2006.
- 15 AERA Code of Ethics: American Educational Research Association Approved by the AERA Council February 2011. (2011). Educational Researcher, 40(3), 145–156. <https://doi.org/10.3102/0013189x11410403>
- 16 British Educational Research Association (BERA). (2018). Ethical Guidelines for Educational Research, fourth edition. British Educational Research Association (BERA), 48. <https://doi.org/10.1080/00031305.1984.10483191>
- 17 British Psychological Society. (2013). Ethics Guidelines for Internet-mediated Research. British Psychological Society (p. 28). <https://doi.org/INF206/1.2013>
- 18 British Psychological Society. (2017). British Psychological Society Ethics Guidelines for Internet-mediated Research. British Psychological Society, 1–2. <https://doi.org/INF206/1.2013>
- 19 De Guchteneire, P. (2004). Code of conduct for social science research. Paris: UNESCO. [http://www.unesco.org/new/fileadmin/MULTIMEDIA/HQ/SHS/pdf/Soc\\_Sci\\_Code.pdf](http://www.unesco.org/new/fileadmin/MULTIMEDIA/HQ/SHS/pdf/Soc_Sci_Code.pdf)
- 20 Determining Whether IRB Review is Required for an Activity. (2019). <https://www.umass.edu/research/guidance/determining-whether-irbreview-required-activity>

## REFERENCES

- 1 HALYҚ DENSАULYFY ZHӘNE DENSАULYҚ SAҚTAU ZHYJESI TURALY Қазақстан Республикасының 2020 жылғы 7 шилдедегі № 360-VI ҚРЗ Кодексі
- 2 Ramazanova, B. A. Rukovodstvo po prohozheniyu eticheskoy ekspertizy nauchno-issledovatel'skoy raboty «Lokal'naya eticheskaya komissiya: rol', polnomochiya i procedury» / B. A. Ramazanova, T. A. Kudajbergenova, L. T. Eraliev. – Almaty, 2015. – 99 s.
- 3 Snyder Sulmasy L, Mueller PS; Ethics, Professionalism and Human Rights Committee of the American College of Physicians. Ethics and the Legalization of Physician-Assisted Suicide: An American College of Physicians Position Paper. Ann Intern Med. 2017 Oct 17;167(8):576-578. doi: 10.7326/M17-0938. Epub 2017 Sep 19. PMID: 28975242.
- 4 Baker EF, Geiderman JM, Kraus CK, Goett R. The role of hospital ethics committees in emergency medicine practice. J Am Coll Emerg Physicians Open. 2020 Jul 3;1(4):403-407. doi: 10.1002/emp2.12136. PMID: 33000063; PMCID: PMC7493501
- 5 Hoffart J, Teichmann A, Wessler I. Biomedical research in Germany: the role of ethics committee and state medical association. Anesth Analg. 2011 Mar;112(3):501-3. doi: 10.1213/ANE.0b013e31820acb75. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21296857.
- 6 World Medical Association (2013). Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Retrieved 12 July, 2021, from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- 7 European Parliament and the Council (2009). DIRECTIVE 2001/20/EC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Retrieved 12 July, 2021 from: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf)
- 8 European Commission (2006). Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use. Brussels: European Commission. Retrieved 12 July, 2021, from: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/12\\_ec\\_guideline\\_20060216\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/12_ec_guideline_20060216_en.pdf)
- 9 Закон Республики Казахстан. Закон Республики Казахстан «О персональньх данных и их зашчтите» (2013), 21 мая 2013 г., № 94-V. <http://adilet.zan.kz/rus/docs/Z1300000094> ЗРК (Закон Республики Казахстан).
- 10 Закон Республики Казахстан «О ратификации Mezhdunarodnogo pakta ob ekonomicheskikh, social'nyh i kul'turnyh pravah» (2015), 21 noyabrya 2005 g., № 87. <http://adilet.zan.kz/rus/docs/Z050000087>
- 11 MZ RK (Ministerstvo zdavoohraneniya Respubliki Kazahstan). (2019). Ob utverzhdenii Pravil provedeniya medicinskih issledovaniy, a takzhe trebovaniya k issledovatel'skim centram, 4 maya 2019, № ҚР ДСМ-64. <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1900018630>
- 12 Sarymsakova, B.E., Rozenson, R.I. & Battakova, ZH.E. (2007). Rukovodstvo po etike nauchnyh issledovaniy (metodicheskie rekomendacii). Astana: Nacional'nyj nauchnyj centr materinstva i detstva, Kazahskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya MZ RK. <http://www.rcrz.kz/docs/etic/23..pdf>
- 13 Sovet po pravam cheloveka OON. (2012). Doklad Special'nogo dokladchika v oblasti kul'turnyh prav Faridy SHahid. Pravo na pol'zovanie rezul'tatami nauchnogo progressa i ih prakticheskogo primeneniya (A/HRC/20/26). <https://undocs.org/pdf?symbol=ru/A/HRC/20/26>
- 14 ST RK (Gosudarstvennyj Standart Respubliki Kazahstan). (2006). Gosudarstvennyj Standart Respubliki Kazahstan. Nadlezhashchaya klinicheskaya praktika. Osnovnye polozheniya, 29 dekabrya 2006 g., № 1616-2006.
- 15 AERA Code of Ethics: American Educational Research Association Approved by the AERA Council February 2011. (2011). Educational Researcher, 40(3), 145–156. <https://doi.org/10.3102/0013189x11410403>
- 16 British Educational Research Association (BERA). (2018). Ethical Guidelines for Educational Research, fourth edition. British Educational Research Association (BERA), 48. <https://doi.org/10.1080/00031305.1984.10483191>
- 17 British Psychological Society. (2013). Ethics Guidelines for Internet-mediated Research. British Psychological Society (p. 28). <https://doi.org/INF206/1.2013>
- 18 British Psychological Society. (2017). British Psychological Society Ethics Guidelines for Internet-mediated Research. British Psychological Society, 1–2. <https://doi.org/INF206/1.2013>
- 19 De Guchteneire, P. (2004). Code of conduct for social science research. Paris: UNESCO. [http://www.unesco.org/new/fileadmin/MULTIMEDIA/HQ/SHS/pdf/Soc\\_Sci\\_Code.pdf](http://www.unesco.org/new/fileadmin/MULTIMEDIA/HQ/SHS/pdf/Soc_Sci_Code.pdf)
- 20 Determining Whether IRB Review is Required for an Activity. (2019). <https://www.umass.edu/research/guidance/determining-whether-irbreview-required-activity>

*Сведения об авторах:*

**Сарымсакова Бахыт Еркешевна** - Медицинский университет Астана, д.м.н., профессор кафедры Общественное здравоохранение и менеджмента, bakhysts@yandex.ru

**Тұрғынова Диана Талғатқызы** - Медицинский университет Астана, Магистрант 1 года обучения, тел: 87077368153, turgunovad@internet.ru

*Авторлар туралы ақпарат:*

**Сарымсақова Бақыт Еркешқызы** - Астана медицина университеті, М. ғ. д., Қоғамдық денсаулық сақтау және менеджмент кафедрасының профессоры, bakhysts@yandex.ru

**Тұрғынова Диана Талғатқызы** - Астана Медицина Университеті, 1 жылдық Магистрант, тел: 87077368153, turgunovad@internet.ru

*Author information:*

**Sarymsakova Bakhyt Yerkesheva** - Medical University of Astana, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Public Health and Management, bakhysts@yandex.ru

**Turgunova Diana Talgatkyzy** - Medical University of Astana, Master of 1 year of study, tel: 87077368153, turgunovad@internet.ru

**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.

Получена: 11/04/2023/ Принята: 25/09/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 615.012/.014:547.94

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.61.31.046

П.Ж. БЕКИШЕВА<sup>1</sup>, Х.И. ИТЖАНОВА<sup>1</sup>, Ж.С. НУРМАГАНБЕТОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Казахстан

## ANABASIS L. КАК ИСТОЧНИК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АЛКАЛОИДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Резюме:** Развитие собственной фармацевтической, медицинской и пищевой промышленности в Казахстане должно базироваться на устойчивой сырьевой базе. В этой связи, изучение ресурсов лекарственных растений имеет важную задачу для полной оценки потенциала практического использования сырья при производстве фитопрепаратов.

Особый интерес в этом плане представляют хинолизидиновые алкалоиды анабазин и лупинин, которыми богаты дикорастущие виды растений Республики Казахстан, к ним относится ежовник (*Anabasis L.* сем. *Chenopodiaceae Vent.*).

В статье приводится обзор литературы лекарственного растения рода *Anabasis L.* Из анализа литературных данных следует, что в арсенале лекарственных средств доминирующее положение занимают индивидуальные фитохимические препараты, среди которых около 30% являются алкалоид-содержащие соединения, их функциональные или другие азотсодержащие производные. Проблемы выделения новых соединений алкалоидов, установления их строения, изучение их биологической активности, взаимосвязей структуры - активности и разработка лекарственных препаратов на их основе - основные направления работы сотрудников ИОСУ данной тематике. Полученные данные послужат основой для научных исследований данного растения, выделению алкалоида лупинина высокой чистоты для создания нового лекарственного вещества.

**Ключевые слова:** лекарственное растение, *Chenopodiaceae*, *Anabasis L.*, хинолизидиновые алкалоиды, сумма алкалоидов, разделение, анабазин, лупинин.

П.Ж. Бекишева<sup>1</sup>, Х.И. Итжанова<sup>1</sup>, Ж.С. Нұрмағанбетов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>КеАҚ «Қарағанды медицина университеті», Қарағанды қаласы, Қазақстан

### ANABASIS L. БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ АЛКАЛОИДТАРДЫҢ КӨЗІ РЕТІНДЕ (ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ)

**Түйін:** Қазақстанда өзіндік фармацевтикалық, медициналық және тамақ өнеркәсібінің дамуы тұрақты шикізат базасына негізделуі керек. Сондықтан, дәрілік өсімдіктердің ресурстарын зерттеудің алдында шөптік дәрілік препараттарды өндіруде шикізатты практикалық қолдану мүмкіндіктерін толық бағалау үшін маңызды міндет тұр.

Осыған байланысты Қазақстан Республикасының жабайы өсімдік түрлеріне бай хинолизидиндік алкалоидтар анабазин және лупинин ерекше қызығушылық тудырады, мысалы, *Anabasis L.*, *Chenopodiaceae Vent.* тұқымдасы.

Мақалада *Anabasis L.* дәрілік өсімдік тұқымдасы туралы әдебиеттерге шолу жасалған. Әдеби деректерін талдау нәтижесінде дәрілік заттардың арсеналында жеке фитохимиялық заттар басым

P.Zh. Bekisheva<sup>1</sup>, Kh.I. Itzhanova<sup>1</sup>, Zh.S. Nurmaganbetov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NJSC "Karaganda Medical University", Karaganda, Kazakhstan

### ANABASIS L. AS A SOURCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE ALKALOIDS (LITERATURE REVIEW)

**Resume:** The development of its own pharmaceutical, medical and food industries in Kazakhstan should be based on a sustainable raw material base. Therefore, the study of medicinal plant resources has an important task in order to fully assess the potential of the practical use of raw materials in the production of phyto preparations.

In this regard, of particular interest are the quinolizidine alkaloids anabasin and lupinine, which are rich in wild plant species of the Republic of Kazakhstan, such as *Anabasis L.*, *Chenopodiaceae Vent.* family

The article provides a review of the literature on the medicinal plant *Anabasis L.* From the analysis of the literature data, it follows that individual phytochemicals occupy a dominant position in the arsenal of drugs, among which about 30% are alkaloid-containing compounds, their functional or other nitrogen-containing derivatives. The problems of isolating new compounds of alkaloids, establishing

орын алады, оның ішінде 30%-ға жуығы алкалоидты қосылыстар, олардың функционалды немесе құрамында азот бар басқа туындылары. Алкалоидтардың жаңа қосылыстарын бөліп алу, олардың құрылымын анықтау, олардың биологиялық белсенділігін, құрылым-белсенділік байланыстарын зерттеу және олардың негізінде дәрілік заттарды жасау мәселелері осы тақырып бойынша “Органикалық синтез және көмір химиясы институты” қызметкерлері жұмысының негізгі бағыттары болып табылады. Алынған мәліметтер осы өсімдікті ғылыми зерттеуге, жаңа дәрілік зат жасау үшін жоғары тазалықтағы люпинин алкалоидын бөліп алуға негіз болады.

**Түйінді сөздер:** Дәрілік өсімдік, Chenopodiaceae, Anabasis L., хинолизидин алкалоидтары, алкалоидтардың қосындысы, бөліп алу, анабазин, лупинин.

### Введение

Для Казахстана характерно большое разнообразие лекарственного растительного сырья, многие виды которого могут быть использованы в промышленных масштабах. Необходимость в высокоэффективных, малотоксичных растительных препаратах доказана исследованиями биологически активных веществ и разработкой фармацевтических препаратов из растительного сырья. Это позволило систематически снизить зависимость здравоохранения Республики от импорта фармацевтических препаратов. Решение этой проблемы требует использования собственных производственных возможностей, сырьевого и технологического потенциала. В связи с этим актуальны поиск потенциальных источников биологически активных соединений и разработка технологий их содержания в лекарственном растительном сырье. Известно, что в арсенале лекарственных средств доминирующее положение занимают препараты растительного происхождения, среди которых около 30% содержат алкалоидные соединения, их функциональные или другие азотсодержащие производные.

Алкалоиды привлекают внимание исследователей своей физиологической активностью и структурным многообразием. Наличие в структуре данных соединений атома азота, обуславливает особенности их химических и биологических свойств. В этом плане значительный практический интерес представляет собой алкалоид лупинин и анабазин, выделенные ранее из растения *Anabasis aphylla* L., произрастающего на территории Центральной Азии, и его производные.

### Материалы и методы

*Anabasis aphylla* L. - ценное лекарственное растение, обладающее антимикробной, антиоксидантной и анестезирующей активностью. Образует ежовниковые, ежовниково-солянковые и ежовниково-полынные сообщества, в которых выступает в качестве доминанта. Общее проективное покрытие от 20 до 50%, доля ежовника безлистного – 15-20% [1, 2].

their structure, studying their biological activity, structure-activity relationships and developing drugs based on them are the main areas of work of the Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry. The data obtained will serve as the basis for scientific research of this plant, the isolation of high purity alkaloid lupinine to create a new medicinal substance.

**Keywords:** Medicinal plants, Chenopodiaceae, *Anabasis* L., quinoizidine alkaloids, sum of alkaloids, separation, anabesine, lupinine.

*Anabasis aphylla* L. произрастает на равнинной территории Казахстана, в Республиках Средней Азии, Азербайджана и юго-восточных районах европейской части России. Во флоре Казахстана произрастает 17 видов ежовника безлистного. *A. aphylla* L. - многолетнее растение, полукустарник до 50 см. в высоту. Корень толстый, деревянистый до 12 метров в длину. Стебли деревянистые. Однолетние побеги членистые, сочные, цилиндрические, безлистые. Цветки мелкие, белые или розовые, собранные в конце стеблей и ветвей. Встречается растение рядом с Каспийским и Аральским морями, на полуострове Мангистау, в Бетпақдале, в глинистых пустынях Мырзашол, а также, встречается в пустынных местах [1, 2, 3].

В работе Гемеджиевой Н.Г. отмечается, что 4 вида ежовника безлистного относятся к алкалоидоносным растениям [4]. К редким эндемичным видам относятся: *A. jaxartica* (Bunge) Benth. ex Volkens, *A. turgaica* Iljin & Krasch. и *A. gypsicola* Iljin [1, 5]. Семь видов ежовников такие как *A. salsa*, *A. aphylla*, *A. cretacea*, *A. eriopoda*, *A. hispidula*, *A. ramosissima*, *A. truncata* составляют растительный покров Казахстана. Из них ежовник солончаковый (*A. salsa*) создает в растительности Казахстана 13 синтаксонов, где он доминирует на первом месте, занимая огромные площади (более 30 млн га), 7 синтаксонов где он доминант на втором месте, 6 синтаксонов где он участвует в доминировании на втором месте вместе с другими солянками. Ежовники *A. cretacea*, *A. eriopoda*, *A. hispidula*, *A. ramosissima*, 29 *A. truncata* объединяют 4 синтаксона на втором месте доминирования, которые не распространены широко и суммарные площади их не превышают несколько десятков тысяч га. *A. aphylla* L. разрастается при перевыпасе на зональных почвах, а вокруг поселков создает густые заросли шириной до 100-200 метров [6]. В Казахстане произрастает более 1000 видов лекарственных растений, из которых около 160 таксонов внедрены в официальное применение. Однако стоит отметить, что не все регионы Казахстана достаточно хо-



рошо изучены. Так, наиболее исследована дикорастущая лекарственная флора в Юго-Восточном, Южном, Восточном и Центральном Казахстане, тогда как территории Северного и Западного Казахстана остаются мало исследованными. Ботаниками Мангышлакского экспериментального ботанического сада [7], изучены сырьевые запасы наиболее распространенных лекарственных растений на территории Атырауской области (Западный Казахстан). Ими выявлены заросли *A. arphylla* L. по глинистым склонам и по равнинным понижениям гор Жельтау на площади 126,0 га. Урожайность надземных органов составила 395 кг/га, эксплуатационный запас оценен в 49,77 т, объем возможного сбора сырья - 24,89 т.

Российскими учеными [5] кафедры высших растений биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова изучены анатомия и морфология плодов 22 представителей рода *Anabasis* L. с целью выяснения таксономического значения карпологических признаков в роде. В работе [8] детально проведено морфолого-анатомическая и фитосоциологическая характеристика семейства *Chenopodiaceae*.

Исследователями Казахского национального университета им. аль-Фараби [9] проведен анализ морфо-анатомических особенностей лекарственного растения *A. arphylla* L. Морфологически идентификация этого растения в природе проводится с помощью его необычных трехкрылых плодов. Во всех органах растения содержатся алкалоиды: наибольшее количество их накапливается в однолетних зеленых членистых побегах (от 0,5 до 12%), значительно меньше – в цветах и плодах, в корнях – лишь следы.

К мало изученным алкалоидоносным растениям относится *Anabasis salsa* (С.А.М.) Benth. (Ежовник солончаковый, или Бюргун). Казахстанско-среднеазиатский южно-степной и полупустынный вид.

*Anabasis salsa* (С.А.М.) Benth. - многолетнее полудревесное-полутравянистое растение, у которого, в отличие от кустарников и кустарничков, только нижняя часть побегов, несущая почки возобновления, деревенеет и сохраняется зимой на протяжении многих лет, а верхняя травянистая ежегодно с наступлением холодов отмирает, а с наступлением тепла вновь отрастает [4].

В научных работах очень часто встречаются ссылки на широкое использование в традиционной медици-

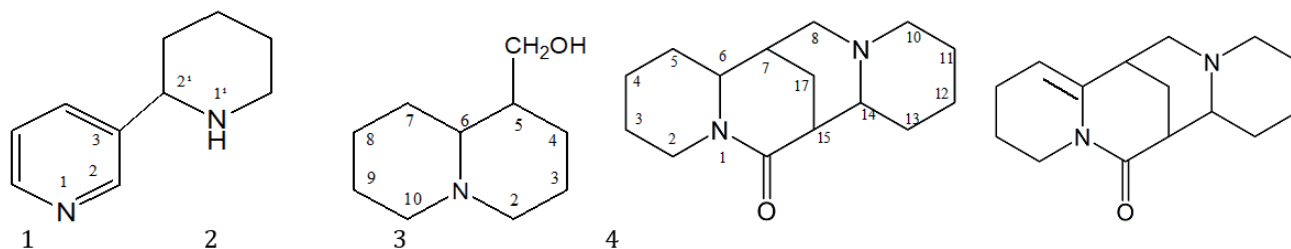
не *Anabasis salsa*, которая растет преимущественно на территории Средней Азии. Казахстанско-среднеазиатский южно-степной и полупустынный вид. *Anabasis salsa* очень популярен в народной медицине. Водную настойку семян применяют для лечения паралича и невритов, а спиртовую настойку применяют при атрофии мышц и псориазе. Настой корень *Anabasis salsa* хорошо помогает при гипертонии, а сухие цветочные головки при воспалении тройничного нерва. Растение можно использовать и при других заболеваниях, особенно при половой слабости, истерии, физическом и умственном истощении, нарушениях в центральной нервной системе, атеросклероза [10].

Учеными ряда стран проводятся интенсивные исследования растения *A. arphylla* L. Большой вклад в исследование растения *A. arphylla* L. внесли ученые А.П. Орехов, С.Ю. Юнусов, К.Д. Саргин, А.С. Садыков, С.К. Клышев, Х.А. Асланов, Р.Т. Тлегенов, М.Ж. Журинов, А.М. Газалиев, С.М. Адекенов, Э.Э. Шульц и др., которыми был определен основной состав алкалоидов, а также проведена химическая модификация выделенных алкалоидов.

В официальной медицине *A. arphylla* L. применяется фармацевтической промышленностью, а также служит сырьем для получения алкалоидов – анабазина 1 и лупинина 2. Анабазин - был первым алкалоидом, выделенным из растительного сырья *A. arphylla* L. в бывшем Советском Союзе в 1929 году академиком Ореховым А.П. [9].

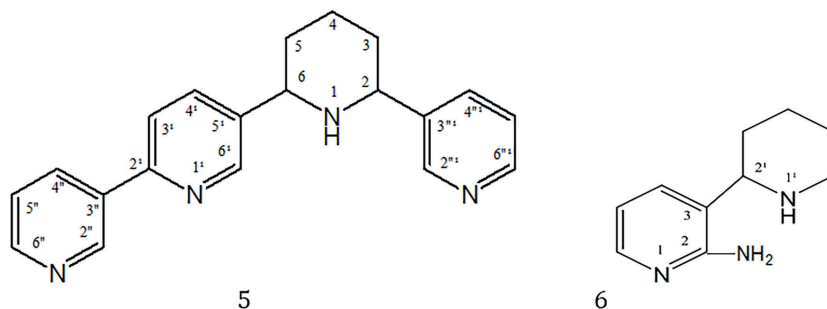
В растении анабазин 1 находится преимущественно в виде щавелево-кислой соли. Содержание анабазина в сумме алкалоидов составляет 60%, варьируя от 5 до 95%. В сырье анабазина содержится 1,7-2%, иногда до 7%, к осени содержание анабазина по мере одревеснения черенков снижается, но остается еще довольно высоким вплоть до заморозков. Кроме анабазина в растении содержатся и другие алкалоиды: лупинин 2, афиллин 3, афиллидин 4, оксиафиллин и оксоафиллиндин.

Все алкалоиды хорошо растворимы в воде, органических растворителях. Наряду с алкалоидами в сырье содержатся органические кислоты (от 13 до 26%), в том числе щавелевая (7-17%), пектиновые вещества (17-20%). Растение богато золой (до 20%), в которой содержится 14% калия, 16% натрия, много редких элементов [10, 11].



Китайскими учеными удалось впервые выделить из *A. arphylla* L. новый пиридиновый алкалоид 2-(пиридин-3-ил)-6-(2-(пиридин-3-ил)пиридин-5-ил)пиперидин 5 вместе с тремя известными алкалоидами N-метила-

набазином 6, анабазин 1 и изоникотин выделены из надземной части *A. arphylla* L. Их строение установлено спектроскопическим анализом [12].



Использование анабазина, представляющего собой отход фармацевтического производства, привело к получению целого ряда высокоэффективных препаратов. Из *A. arphylla* L. получают на Ташкентском заводе инсектицидный препарат - анабазин-сульфат. В промышленных условиях получение анабазин-сульфат осуществляется по водно-керосиновому методу [13]. Известно, что в конце 1933 года из данного растения разработали фармацевтический препарат - «Метиланабазин». После открытия никотиноподобных свойств гидрохлорид анабазина был рекомендован как средство против курения [14].

Выделением анабазина из *A. arphylla* L. занимались исследователи Рабинович М.С. и Коновалов Р.А., которые предложили адсорбционный метод выделения, испытав для этой цели различные адсорбенты: силикагель, гумбрин, инфузорная земля, ил, бентонит. Из этих адсорбентов наилучшим оказался бентонит, в котором адсорбируется до 85% анабазина и получается адсорбент, содержащий 4-4,5% алкалоида [15]. Более эффективным средством разделения является перевод смеси оснований в какие-либо соли. Так, Шевелев В.А., Баньковский А.И. и Ростоцкий Б.К. [16] разработали метод получения технического анабазин-оксалата, который заключается в извлечении алкалоидов из растений в виде щавелевокислой соли и упаривали водного раствора алкалоидов солнечной или распылительной сушкой.

Существующие промышленные и лабораторные методы пока направлены на получение смеси алкалоидов *A. arphylla* L. или в виде анабазин-сульфата, или в виде суммы оснований. Одним из важных методов разделения алкалоидов является метод образования производных. Он применяется в тех случаях, когда алкалоиды, находящиеся в смеси, отличаются друг от друга по химическим свойствам. Один из алкалоидов смеси вступает при этом в реакцию с каким-либо реагентом, когда как другой остается неизменным. После этого производится разделение или разгонкой в вакууме или фракционной кристаллизацией [17].

Впервые разделения анабазина от лупинина было произведено учеными Ореховым А.П. и Меньшиковым Г.П. путем нитрозирования и бензоилирования. Позднее Забоев С.А. разработал метод разделения смеси анабазин-лупинин нитрозированием в растворе уксусной кислоты. Соколов А.Г. предложил фторосиликатный метод выделения анабазина. Однако все выше указанные методы разделения алкалоидов не могут считаться вполне приемлемыми из-за невозможности выделения алкалоидов из смеси и трудности осуществления процесса разделения в производственных условиях [18-20]. По данным авторов [16-18] в 100 г. смеси алкалоидов, выделенных из *A. arphylla* L., содержатся 75-80 г анабазина, 20-23 г лупинина, 4,1 г афиллина, 1,2 г афиллидина и 0,02 г др. оснований. В Казахстане первые исследования по химии хинолицидиновых (цитизин и лупинин) и пиридинового (анабазин) алкалоидов были проведены группой ученых под руководством академиков М.Ж. Журинова и А.М. Газалиева с учениками и сотрудниками, которыми был определен основной состав алкалоидов из данного растительного сырья [21, 22]. В настоящее время вопросами изучения химических свойств трансформации лупинина, цитизина и анабазина занимаются многие научные центры Узбекистана (Институт биоорганической химии им. А.С. Садыкова, Каракалпакский государственный университет им. Бердаха, Институт химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова), России (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Исследовательский институт химического разнообразия) и др.

Лупинин как указывалось выше, составляет довольно значительную часть суммы алкалоидов *A. arphylla* L., являющийся промышленным сырьем для производства анабазин-сульфата, применяемого в сельском хозяйстве в качестве инсектицида [22]. В монографии авторами подробно приведены описания опытов разделения алкалоидов. Так, разделением 10 г

смеси анабазин-сульфата хроматографией на окиси алюминия получают 65% анабазина и 12% лупинина, а серноокислотным методом разделения из 100 г технического анабазин-сульфата получают 30 г анабазина и 4-5 г лупинина [23]. Интерес к лупинину обусловлен его широким спектром биологического действия. Данный алкалоид является бактерицидным, незначительно седативным действием и обладает глистогонными и гипотензивными активностями.

В чистом виде лупинин не применяется, а служит сырьем для получения хлористоводородного лупикаина, применяющегося в качестве средства для местной анестезии [24]. Эфиропроизводные лупинина, обладают противовирусной и гепатопротекторной активностью [25].

В течение ряда лет в ТОО «Институт органического синтеза и углехимии РК» авторами [21-23] проводятся исследования по химической модификации и установления закономерностей взаимосвязи «структура-биоактивность» среди многочисленных производных лупинина. Обобщены современное состояние и перспективы развития исследований в области химии хинолизидиновых алкалоидов лупинина и цитизина, рассмотрены методы выделения из растительного сырья и возможности их химической модификаций. Химическая трансформация молекулы алкалоида лупинина открывает новые возможности для поиска высокоэффективных биологически активных веществ.

## Результаты исследования

Проведен патентно-информационный поиск. Результаты литературного обзора показали малоизученность многих лекарственных растений, произрастающих на территории Казахстана, в том числе *Anabasis aphylla* L., а также отсутствие отечественных фитопрепаратов на их основе.

## Выводы

Таким образом, на основании вышеизложенного материала, можно сделать заключение о целесообразности дальнейшего направленного поиска новых производных алкалоида лупинина, обладающих возможностью практического использования, что указывает на перспективу проведения новых работ в этом направлении.

Проведенный аналитический обзор послужит основой для дальнейшего фитохимического изучения растений рода *Anabasis* L. В ходе исследований планируется оптимизировать методы получения алкалоидов из данного вида рода *Anabasis aphylla* L. и *Anabasis salsa*, а также проведение химической трансформации растительных алкалоидов с целью получения новых веществ, характеризующихся улучшенными физико-химическими свойствами, более выраженной биологической активностью, пониженной токсичностью, пролонгированностью действия по сравнению с исходными природными аналогами.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Флора Казахстана. – Алма-Ата: Наука, 1956. – Т.1. - 354 с.; 1958. Т.2. 292 с.; 1960. Т.3. 460 с.; 1961. Т.4. 548 с.
- 2 Shakeri A. Phytochemical screening, antimicrobial and antioxidant activities of *Anabasis aphylla* L. Extract / A. Shakeri, N. Hazeri, J. Vlizadeh, A. Ghasemi, F. Zaker // *Kragujevac Journal of Science*. – Kragujevac Serbia, 2012. – Vol. 34. – P. 71-78.
- 3 Флора СССР. Изд-во АН СССР. – Т. VI. – Москва, 1936. – С. 45-353.
- 4 Гемеджиева Н.Г. Изучение и сохранение биоразнообразия алкалоидоносных растений Казахстана // *Вестник КазНУ им. аль-Фараби. Серия биология*. – Алматы, 2009. – №1(40). – С. 5-14.
- 5 Sukhorukov P.A. Fruit anatomy of the genus *Anabasis* (Salsoloideae, Chenopodiaceae) // *Australian Systematic Botany*. – Australia, 2008. – №21(6). – P. 431-442.
- 6 Мирзалиев Р.А., Орынбекова Н. Биоресурсы (*Anabasis*) в растительности Казахстана // «Российская наука в современном мире» XLVI Международная научно-практическая конференция. – Москва, 2022. – С. 28-30.
- 7 Сағындықова М.С., Иманбаева А.А., Гасанова Г.Г. К изучению ресурсов лекарственных растений Атырауской области // *Вестник Карагандинского университета. Серия «Биология. Медицина. География»*. – Караганда, 2022. – №4(108). – С. 118-125.
- 8 Сухоруков А.П. Карпология семейства *Chenopodiaceae* в связи и проблемами филогении, систематики и диагностики его представителей. Дисс. работа. – Москва, 2015. – 416 с.
- 9 Орехов А.П. Химия алкалоидов. – М.: АН СССР, 1955. – 828 с.
- 10 Shegebayev Z., Turgumbayeva A., Datkhaev U., Zhakipbekov K., Kalykova A., Kartbayeva, E., Beyatli, A., Tastambek K., Altynbayeva G., Dilbarkhanov V. Pharmacological Properties of Four Plant Species of the Genus *Anabasis*, *Amaranthaceae* // *Molecules*, 2023. №28(4454). - P.1-19.
- 11 Тілеубай Б.С., Ахтаева Н.З., Мамурова А.Т., Осмонали Б.Б., Айдосова А.А. *Anabasis aphylla* морфологиялық және анатомиялық ерекшеліктері // *Фармация Казахстана*. – Алматы, 2021. – №2(235) – С. 66-68.
- 12 Имангалиев Т.А., Акилов Т.К., Джалилов К.А., Адиходжаева К.Б., Токтибаева К.Р., Атаханова Н.А., Алпысбаева Е.Т. Электрохимический синтез биологически активного вещества пахикарпина // *Химические науки*. – Ташкент, 2013. – №10. – С. 2644-2648.
- 13 Hua Dua, Ye Wang, Chen Yan, Li-Gang Zhou and Xiao-Jiang Hao. Alkaloids from *Anabasis aphylla* L. // *Journal of Asian Natural Products Research*. – 2008. – Vol.10. – №11. – P. 1093-1095.
- 14 Садықов А.С. Химия алкалоидов *Anabasis aphylla*. – Ташкент: изд. АН УзССР, 1956. – 160 с.
- 15 Бабаев Б.Н., Далимов Д.Н., Тилябаев З., Тлегунов Р.Т. Синтез, строение и биологические свойства фосфорилированных производных анабазина // *Химия растительного сырья*. – Барнаул, 2010. – №2. – С. 57-62.
- 16 Рабинович М.С. и Коновалов Р.А. // *Журнал прикладной химии*. – Санкт-Петербург, 1949. – №22. – С. 995-997.
- 17 Шевелев В.А., Баньковский А.И. и Росточкин Б.К. // *Медицина и промышленность*. – 1951. – №3. – С. 20-22.
- 18 Орехов А.П. *Comp. rend.* – 1929. – V.189. – P. 945-947.
- 19 Орехов А.П., Меньшиков Г.П. // *Бюлл. НИХФИ*. – 1931. – №1.
- 20 Забоев С.А. // *Журнал общей химии*. – Санкт-Петербург, 1948. – Т.18. – С. 194-196.
- 21 Нурженов О.А., Фазылов С.Д., Кулаков И.В., Мусина Л.А. Алкалоид анабазин и его производные. – Караганда: Гласир, 2010. – 224 с.
- 22 Нурженов О.А., Газалиев А.М., Кабиева С.К., Такибаева А.Т. Алкалоид лупинин и его производные. – Караганда: Гласир, 2016. – 112 с.
- 23 Нурженов О.А., Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Нурмаганбетов Ж.С. Хинолизидиновые алкалоиды лупинин и цитизин. – Караганда: Гласир, 2022. – 400 с.

24 Оразбекова С.О. Экология растительных алкалоидов в культуре клеток in vitro // Республиканский научный журнал «Вестник Казахстанско-Американского свободного Университета» посвящен проблемам экологии, математики и информационных технологий. – Усть-Каменогорск, 2011. Выпуск 6. – С. 92-95.  
 25 Абдувахабов А.А., Тлегунов Р.Т., Хаитбаев Х.Х., Вайзбург Г.И. и др. Синтез сложных эфиров лупинина и их взаимодействие с холиэстеразами. // Химия природных соединений. – Ташкент, 1990. – №1. – С. 75-80.

REFERENCES

- 1 Flora of Kazakhstan. – Alma-ata: Nayka, 1956. – Т.1. - 354 p.; 1958. Т.2. 292 s.; 1960. Т.3. 460 s.; 1961. Т.4. 548 s.
- 2 Shakeri A. Phytochemical screening, antimicrobial and antioxidant activities of Anabasis aphylla L. Extract / A. Shakeri, N. Hazeri, J. Vlizadeh, A. Ghasemi, F. Zaker // Kragujevac Journal of Science. – Kragujevac Serbia, 2012. – Т. 34. – С. 71-78.
- 3 Flora of the USSR. Publishing House of the Academy of Sciences of the USSR. – Т. VI. – Moscow, 1936. – С. 45-353.
- 4 Gemedzhieva N.G. Isyuchenie i sohranenie biorasnoobrasia alkaloidonosnyh rastenii Kazakhstana // Vestnik KazNU named after. al-Farabi. Biology series. – Almaty, 2009. – №1(40). – С. 5-14.
- 5 Sukhorukov P.A. Fruit anatomy of the genus Anabasis (Salsoloideae, Chenopodiaceae) // Australian Systematic Botany. – Australia, 2008. – №21(6). – С. 431-442.
- 6 Mirzadinov R.A., Orynbeкова N. Anabasis v rastitelnosti Kazakhstana // «Rossiskaia nauka v sovremennom mire» XLVI Mejdynardnaia naychno-prakticheskaia konferencia. – Moscow, 2022. – С. 28-30.
- 7 Sagyndykova M.S., Imanbayeva A.A., Gasanova G.G. K izyucheniy resyrsov lekarstvennyh rastenii Atyrau region // Vestnik Karaganda Yniversity. Seria "Biologia. Medicina. Geographia". – Karaganda, 2022. № 4(108). – С. 118-125.
- 8 Sukhorukov A.P. Karpologiya semejstva Chenopodiaceae v svasi problemami phylogeny, taxonomii i diagnostics representatives. Diss. Job. - Moscow, 2015. – 416 s.
- 9 Orekhov A.P. Khimia alkaloidov. – M.: USSR Academy of Sciences, 1955. – 828 s.
- 10 Shegebayev Z., Turgumbayeva A., Datkhayev U., Zhakipov K., Kalykova A., Kartbayeva, E., Beyatli, A., Tastambek K., Altynbayeva G., Dilbarkhanov B. Pharmacological Properties of Four Plant Species of the Genus Anabasis, Amaranthaceae // Molecules, 2023. №28(4454). - P.1-19.
- 11 Tileubai B.S., Akhtaeva N.Z., Mamurova A.T., Osmonali B.B., Aidosova A.A. Anabasis aphylla morphologicaly zhane anatomiyalyk erekshelekteri // Pharmacia Kazakhstana. – Almaty, 2021. №2(235) – С. 66-68.
- 12 Imangaliev T.A., Akilov T.K., Jalilov K.A., Adikhodzhaeva K.B., Toktibaeva K.R., Atakhanova N.A., Alpysbayeva E.T. Electrochemicheskii syntheses i biologicheskaiia aktivnost substantsii pachycarpina // Khimicheskii nauki. – Tashkent, 2013. №10. – С. 2644-2648.
- 13 Hua Dua, Ye Wang, Chen Yan, Li-Gang Zhou and Xiao-Jiang Hao. Alkaloids from Anabasis aphylla L. // Journal of Asian Natural Products Research. – 2008. – Т.10. – №11. – С. 1093-1095.
- 14 Sadykov A.S. Khimia alkaloidov Anabasis aphylla. – Tashkent, 1956. – 160 s.
- 15 Babaev B.N., Dalimov D.N., Tilyabaev Z., Tlegenov R.T. Synthes, structura i biologicheskaya svoistva phospholirovannyh proizvodnyh anabazina // Khimia rastitelogo syria. – Barnayl, 2010. №2. – С. 57-62.
- 16 Rabinovich M.S. and Kononov R.A. // Jurnal prikladnoi Khimii. - Saint Petersburg, 1949. – №22. – С. 995-997.
- 17 Shevelev V.A., Bankovsky A.I. and Rostotsky B.K. // Medicinskaya promychlennost. – 1951. – №3. – С. 20-22.
- 18 Orekhov A.P. // Comp. rend. – 1929. – Т.189. – С. 945-947.
- 19 Orekhov A.P., Menshikov G.P. // Byll. NICHFI. – 1931. – №1. – С. 188.
- 20 Zaboev S.A. // Jurnal prikladnoi khimii. - Saint Petersburg, 1948. – V.18. – С. 194-196.
- 21 Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Kulakov I.V., Musina L.A. Alkaloid anabasin i ego proizvodnye. – Karaganda: Glasir, 2010. – 224 s.
- 22 Nurkenov O.A., Gazaliev A.M., Kabieva S.K., Takibaeva A.T. Alkaloid lupinine i ego proizvodnye. – Karaganda: Glasir, 2016. – 112 s.
- 23 Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Gazaliev A.M., Nurmaganbetov Zh.S. Chinolizidine alkaloidy lupinin and cytisin. – Karaganda: Glasir, 2022. – 400 s.
- 24 Orazbekova S.O. Ecologiya rastitelnyh alkaloidov v culture kletok // Respublicanski naychnyi jurnal "Vestnik Kazakhtansko-Americanskogo svobodnogo Universita" posvashenno problemam ecologii, mathematici i informacnyh tehnologii. - Ust-Kamenogorsk, 2011. Vypusk 6. – С. 92-95.
- 25 Abduvakhobov A.A., Tlegenov R.T., Khaibayev Kh.Kh., Vaizburg G.I. Synthes slojnyh afirov lupinina i ih vsaimodeistvie s choliesterazami. // Khimia prirodnyh soedinenii. – Tashkent, 1990. №1. – С. 75-80.

Сведения об авторах:

**Бекишева Пернеш Жайдарбековна** - магистр техники и технологии, ассистент профессора Школы фармации НАО «Медицинский университет Караганды», e-mail: pernesh1983@mail.ru, тел.: +77774166711, <https://orcid.org/0000-0003-3575-9888>

**Бекишева Пернеш Жайдарбековна** - техника және технология магистрі, фармация Мектебінің профессор ассистенті КеАҚ «Қарағанды медицина университеті», e-mail: pernesh1983@mail.ru, тел.: +77774166711. <https://orcid.org/0000-0003-3575-9888>

**Bekisheva Pernesh Zhaidarbekovna** - Master of technology, Assistant professor Non-profit joint stock company «Karaganda Medical University», School of Pharmacy, e-mail: pernesh1983@mail.ru, tel.: +77774166711. <https://orcid.org/0000-0003-3575-9888>

**Итжанова Хорлан Искожиевна** - член-корреспондент НАН РК, доктор фармацевтических наук, профессор Школы фармации НАО «Медицинский университет Караганды», e-mail: itzhanova65@mail.ru, тел.: +77022545429, <https://orcid.org/0000-0001-5682-5501>

**Итжанова Хорлан Искожиевна** - Қазақстан Республикасы Ұлттық ғылым академиясының корреспондент-мүшесі, фармацевтика ғылымдарының докторы, Фармация мектебінің профессоры; КеАҚ «Қарағанды медицина университеті»; e-mail: itzhanova65@mail.ru, тел.: +77022545429, <https://orcid.org/0000-0001-5682-5501>

**Itzhanova Khorlan Iskozhevna** - Corresponding Member of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the School of Pharmacy; Non-commercial joint stock company «Karaganda Medical University», e-mail: itzhanova65@mail.ru, tel.: +77022545429, <https://orcid.org/0000-0001-5682-5501>

**Нурмаганбетов Жангельды Сеитович** - кандидат химических наук, ассоциированный профессор Школы фармации НАО «Медицинский университет Караганды», e-mail: nzhangeldy@yandex.ru, тел.: +77078558593, <https://orcid.org/0000-0002-0978-5663>

**Нурмаганбетов Жангельды Сеитович** - химия ғылымдарының кандидаты, фармация мектебінің профессоры; Коммерциялық емес акционерлік қоғам «Қарағанды медицина университеті»; e-mail: nzhangeldy@yandex.ru, тел.: +77078558593, <https://orcid.org/0000-0002-0978-5663>

**Nurmaganbetov Zhangeldy Seitovich** - Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the School of Pharmacy, Non-commercial joint stock company «Karaganda Medical University», e-mail: nzhangeldy@yandex.ru, tel.: +77078558593, <https://orcid.org/0000-0002-0978-5663>

**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.

A.M. JAKIYANOV, Z.B. SAKIPOVA, ZH.T. ALBAEVA, A.Z. ZHOLDASBAY

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

## CHEMICAL COMPOSITION AND DISTRIBUTION OF THE GENUS AJANIA (REVIEW)

**Resume:** The review article presents the results of the analysis of scientific literature on the geographical distribution and level of study of the chemical composition of known representatives of the genus *Ajania* Poljakov. Out of the 37 known species, only 8 representatives of this plant genus have been studied. The structures of the encountered biologically active compounds (BAC) are presented, including flavonoids, terpenoids, phytosterols, lignans, alkaloids, and other nitrogen-containing compounds, organic acids, hydrocarbons, aldehydes, and phenolic compounds. In quantitative terms, the class of phenolic compounds predominates, among which terpenoids and flavonoids are dominant, some of which can be considered as chemotaxonomic markers. Within the territory of the Republic of Kazakhstan, two species are found: *Ajania fastigiata* and *Ajania fruticulosa*, the latter of which has pharmacopoeial significance.

**Keywords:** *Ajania*, *Ajania fruticulosa*, *Ajania fastigiata*, chemical composition, chemotaxonomy.

А.М. Якианов, З.Б. Сакипова, Ж.Т. Әлбаева, А.З. Жолдасбай  
Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті,  
Алматы, Қазақстан Республикасы

### AJANIA ТҰҚЫМЫНЫҢ ХИМИЯЛЫҚ ҚҰРАМЫ ЖӘНЕ ТАРАЛУЫ (ШОЛУ)

**Түйін:** Шолу мақалада *Ajania* Poljakov тұқымдасының географиялық таралуы белгілі, өкілдерінің химиялық құрамын зерттеу деңгейі бойынша ғылыми әдебиеттерді талдау нәтижелері келтірілген, оның ішінде, белгілі 37 тұқымдасының тек 8 өкілі зерттелген. Биологиялық белсенді заттардың құрылымдары кездесетін флавоноидтар, терпеноидтар, фитостериндар, лигнандар, алкалоидтар және құрамында азоты бар басқа қосылыстар, органикалық қышқылдар, көмірсутектер, альдегидтер, фенолды қосылыстар ұсынылды. Сандық тұрғыдан фенолды қосылыстар классы басым, олардың ішінде терпеноидтар және флавоноидтар басым мөлшерде, кейбіреуін химотаксонометриялық маркерлерге жатқызуға болады. ҚР аумағында 2 түрі *Ajania fastigiata* және *Ajania fruticulosa* өседі, соңғысы фармакопеялық болып табылады.

**Түйінді сөздер:** *Ajania*, *Ajania fruticulosa*, *Ajania fastigiata*, химиялық құрамы, химотаксономиясы.

А.М. Жақиянов, З.Б. Сакипова, Ж.Т. Әлбаева, А.З. Жолдасбай  
Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті,  
Алматы, Қазақстан Республикасы

### ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ РОДА AJANIA (ОБЗОР)

**Резюме:** В обзорной статье представлены результаты анализа научной литературы по географическому распространению, уровню изученности химического состава известных представителей рода *Ajania* Poljakov, из известных 37 видов изучены только 8 представителей рода данного растения. Представлены структуры встречающихся БАВ, относящихся к флавоноидам, терпеноидам, фитостеринам, лигнанам, алкалоидам и другим азотсодержащим соединениям, органическим кислотам, углеводородам, альдегидам и фенольным соединениям. В количественном отношении преобладает класс фенольных соединений, среди которых доминируют терпеноиды и флавоноиды, некоторые из них можно отнести к хемотаксонометрическим маркерам. На территории РК произрастает 2 вида *Ajania fastigiata* и *Ajania fruticulosa*, последний из которых является фармакопейным.

**Ключевые слова:** *Ajania*, *Ajania fruticulosa*, *Ajania fastigiata*, химический состав, хемотаксономия.

**Introduction.** *Ajania* Poljak. is a perennial herbaceous plant of the Asteraceae family, including about 30 species of herbs, shrubs and bushes. Plants are covered with bipartite trichomes, sometimes with an admixture of simple trichomes, without shortened (in the form of rosettes of root leaves) vegetative shoots, with erect, but at the base and in the inflorescence branched, abundantly lined stems and ordinary leaves. The plant has a strong root system to extract water from stony soil, and is able to grow on stony or rubbly slopes, steep cliffs and in steppe to the middle belt. It reproduces exclusively by seeds. The optimal phase for collecting raw materials is the beginning of flowering August - September, depending on the growing region. The above-ground part of the plant is of scientific interest [1-4].

#### General geographical distribution

The genus *Ajania* is named after the village of Ayan (Khabarovsk region), located on the shore of the Sea of Okhotsk. The species *A. pallasiana* was first described from its vicinity [3]. As an independent genus *Ajania* was separated from *Artemisia* in 1955 by Polyakov. The evolutionary development of the two genera proceeds from common ancestral forms close to the genus *Dendratherema* Des. Moid. Adaptation to habitat conditions in vast areas of steppes and deserts of Central Asia has created a significant external similarity of many *Ajania* species with species of the genus *Artemisia*. In this connection, in different years different sources give very different data on the composition of species of the genus *Ajania* [4]. In the 1961 Flora of the USSR, Tsvelev N. N. includes about 25 species in the genus and gives a description of 9 species growing in the territory of the former USSR countries, namely *A. kokanica* (Krasch.) Tzvel., *A. Pallasiana* (Fisch. ex Bess.) Poljak, *A. Manshurica* Poljak., *A. fruticulosa* (Ldb.) Poljak., *A. gracilis* (Hook. f. et Thorns.) Poljak, *A. fastigiata* (Winkl.) Poljak., *A. tibetica* (Hook. f. et Thorns.) Tzvel, *A. Scharnhorstii* (Rgl. et Schmalh.) Tzvel, *A. trilobata* Poljak. [4].

In the flora of Kazakhstan, A.A. Muldashev describes 27 species of the genus *Ajania*. There are 3 species in Kazakhstan – *Ajania fruticulosa*, *Ajania fastigiata* and understudied endemic *Ajania korovinii* Kovalevsk which is mentioned only in the Flora of the Republic of Kazakhstan and is not described in other scientific literature [5]. The dynamics of plant distribution in Kazakhstan is described in the works of Gemedzhieva N. A. *fastigiata* grows in the Trans-Ili Alatau, Kungei Alatau, Kyrgyz Alatau, it is noted that the plant is able to form wild bushes of commercial importance. [6, 7]. Data on the raw material base of *A. fruticulosa* are not available due to the ability of the plant to form thickets together with other wild plants, which makes it difficult to determine the amount of growing raw materials. In this regard, we conducted an introduction study of *A. fruticulosa* in the dry-steppe zone of Central Kazakhstan, the collection of plants for this purpose was carried out mainly in the eastern and southeastern part of the country (village Dogolan, Algasbas, etc.). [2, 8, 9, 31]. According to The Plant List database, the genus *Ajania*

has 37 species [10]. It should be noted that a group of Iranian scientists in 2013 isolated a new endemic species – *A. semnanensis* Sonboli about which The Plant List database does not include the information on [11]. As analysis of international citation databases shows, it is accepted by most authors that the genus *Ajania* has about 30 species [12]. Data analysis showed that information on the chemical composition of the majority of plant species of the genus *Ajania* is absent. There is information on phytochemical composition of only 8 species of plants in different degrees of study: *A. achilleoides*, *A. fastigiata*, *A. fruticulosa*, *A. nematoloba*, *A. przewalskii*, *A. salicifolia*, *A. semnanensis*, *A. tenuifolia*. Data on the chemical composition of other species are practically absent. The prevalence of different *Ajania* species, presented in Table 1, was analyzed. It should be noted that the most widespread species is *Ajania fruticulosa*, the range of which covers the Tien-Shan, Pamir-Altai, Kazakhstan, Western Siberia, Mongolia and China. This species is also found in the Republic of Tyva (Central Tuva Basin, Russian Federation), but this plant is rare [2, 4, 8, 9]. *A. achilleoides* - endemic, grows only in Mongolia, for the study raw materials collected in the Gobi Desert were used [13]. The distribution range of *A. fastigiata* covers Kazakhstan, Mongolia, Kyrgyzstan, Tajikistan, and Afghanistan. *A. nematoloba* and *A. salicifolia* are found only in the East and Northeast of China. *A. tenuifolia* is distributed throughout China. *A. przewalskii* grows in Mongolia and China [12].

Study of the chemical composition of plants of the genus *Ajania*

As is known, the family Asteraceae, to which the genus *Ajania* belongs, is one of the most highly organized families of flowering plants. Phytochemical studies of the family Asteraceae have revealed the presence of various chemical compounds: the most frequently occurring classes of compounds of almost all its representatives are terpenoids (mainly sesqui-, di- and triterpenes, sesquiterpene lactones), phenolic compounds (flavonoids), and acetylene compounds. Many of these are considered important chemotaxonomic markers of both individual genera and the family as a whole, and sesquiterpene lactones and acetylene compounds are considered to be unique structural classes of Asteraceae. The most common sesquiterpenoids are sesquiterpenoids of guaiac type, eudesman type, eremophilan type, and germacran type, which are used as chemotaxonomic markers [14, 15].

Studies of biologically active substances (BAS) of the *Ajania* genus included polysaccharides, phenolic compounds, volatile substances, acetylenic compounds, terpenes, lignans, fatty acids and some other groups. Summarized information on the isolated, identified groups of BAS in different species of the genus *Ajania* is presented in Table 2. Phenolic compounds

Flavonoids. The first works on the study of the chemical composition of *Ajania* genus plants started in 1973. Kazakh scientists Chumbalov T.K. and others isolated 4',5-Dihydroxy-3',7-dimethoxyisoflavone (velutin) from the aboveground part of *A. fastigiata* (Trans-Ili Alatau, Kazakh-

stan) by paper chromatography [16]. A great contribution to the study of chemical composition was made by scientists from China. In the work of Jun-Yu Liang (2020) and other co-authors, the component composition of *A. fruticulosa* was investigated by preparative HPLC method with subsequent structure determination by spectral methods; axillarin [17, 18, 20], cirsiolol [17, 19], pectolinarigenin [16, 19], 6-methoxytricin [17, 19], jaceosidin [17, 19] were found; the above flavonoids were isolated in other *Ajania* species. The flavonoids 5,7-dihydroxy-6,3',4',5'-tetramethoxyflavone, acacetin, 7-desmethylartemetin were found only in *A. fruticulosa* and can be considered as an additional chemotaxonomic marker [16].

As can be seen from the literature analysis, the phytochemical composition of the species *A. potaninii* was studied by researchers from China Jun-Yu Liang (2019) and other co-authors. As a result, 10 flavonoid compounds such as: artemetin, casticin, axillarin, centaureidin, jaceosidin, cirsiolol, 6-methoxytricin, pectolinarigenin were found in the above-ground part of the plant by preparative column chromatography with subsequent determina-

tion of the structure of the isolated substances by NMR - spectroscopy. Eriodictyol and 3,3'-di-O-methyl-querceetin are considered as additional chemotaxonomic marker for in *A. potaninii* [17 -24].

Zhuan-Ning Shi (2017) et al. (2017) identified centaureidin and jaceosidin by silica gel column chromatography, followed by analysis of substances by spectral methods in the plant *A. salicifolia*, they consider the flavone derivative luteolin-3',4'- dimethyl ester as the marker compound [24]. The presence of previously identified flavonoid groups was confirmed in *Ajania nematoloba* and *Ajania przewalskii*, *A. tenuifolia* [17, 25, 26, 27].

Coumarins. The content of coumarins in plants of the genus *Ajania* is poorly studied, in particular they are found in species of *A. achilleoides*, *A. przewalskii*, *A. salicifolia*, *A. nematoloba*. Studies on the isolation of coumarins from other plant species are lacking and remains promising. Column chromatography with a 3-component system was predominantly used for the isolation of coumarins. Isoscapoletin, scoparone, fraxetin, "baihuaqianhuside", 6,8-dimethoxy-7-[[[(2e)-3,7-dimethyl-2,6-octadienyl]oxy]couma-

Table 1 - Geographical distribution of plants of the genus *Ajania*

Species of <i>Ajania</i>	Kazakhstan	China	Kyrgyzstan	Mongolia	Russia	Tajikistan	India	Iran	Nepal	Japan
<i>A. achillaeoides</i> (Turcz.) Poljakov	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
<i>A. aureoglobosa</i> (W.W. Sm. & Farr.) Muldashev	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>A. fastigiata</i> (Winkl.) Poljakov	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
<i>A. fruticulosa</i> (Ledeb.) Poljakov	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
<i>A. gracilis</i> (Hook. f. & Thomson) Poljakov	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-
<i>A. grubovii</i> Muldashev	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>A. junnanica</i> Poljakov	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>A. khartensis</i> (Dunn) C. Shih	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>A. kokanica</i> (Krasch.) Tzvelev	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>Ajania korovinii</i> Kovalevsk	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>A. myriantha</i> (Franch.) Y. R. Ling	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>A. nana</i> (Krasch.) Muldashev	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>A. nematoloba</i> (Hand. – Mazz.) Ling	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
<i>A. nubigena</i> (Wall.) C. Shih	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
<i>A. pacifica</i> (Nakai) K.Bremer &Humphries	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
<i>A. pallasiana</i> (Fisch. ex Besser) Poljakov	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
<i>A. parviflora</i> (Grun.) Ling	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>A. potaninii</i> (Krasch.) Poljakov	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>A. przewalskii</i> Poljakov	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
<i>A. purpurea</i> C. Shih	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>A. remotipinna</i> (Hand. – Mazz.) Y.Ling & C. Shih	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
<i>A. roborowskii</i> Muldashev	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>A. rupestris</i> (Matsum. & Koidz.) Muldashev	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>A. scharnhorstii</i> (Regel & Schmalh.) Tzvelev	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Ajania semnanensis</i> Sonboli	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
<i>Ajania salicifolia</i> (Mattf.) Poljakov	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Ajania tenuifolia</i> (Jacquem. ex Besser) Tzvelev	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>A. tibetica</i> (Hook. f. & Thomson) Tzvelev	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-
<i>A. trilobata</i> Poljakov	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>A. trifida</i> (Turcz) Tzvel	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-



rin, sabandinin, scopolin, 7-(3-methyl-2-butenyloxy)-6-methoxycoumarin were identified [18, 25 – 28].

Phenylpropanoids and lignans. From the above-ground parts of *A. achilleoides*, *A. przewalskii*, *A. salicifolia*, *A. nematoloba*, *A. fruticulosa*, lignans (cedrusin, larisiresinol, sesamin, syringaresinol, evofolin B), phenylpropanoids (ferulic acid, coniferaldehyde, methylferulat, methyl-p-coumarate, methyl coffeate, abietin, syringoside, butyl ester of chlorogenic acid, caffeic acid) were isolated.

Analysis of the above discussed compounds shows that lignans (cedrusin, larisiresinol), phenylpropanoids (ferulic acid, coniferaldehyde, methylferulat, methyl-p-coumarate, abietin, syringosidi) have not been isolated from other species of the genus, suggesting that they can be used to distinguish *A. salicifolia* from other species of the plant [17-28].

Naphthoquinones. 1,4-naphthoquinone was isolated from *A. salicifolia* [25, 28]. Additionally, other phenolic compounds were identified from *A. przewalskii* and *A. salicifolia*: 3,4-dihydroxybenzaldehyde, vanillin, methyl 4-hydroxybenzoate, cannabichromeorcin, 5-Heneicosylresorcin, 4-acetonyl-3,5-dimethoxy-p-quinol.

Alkaloids. A single alkaloid, lappaconitine, has been isolated from *A. potaninii*.

#### Terpenoid compounds

This broad class of natural compounds in plants of the genus *Ajania* is represented by mono-, sesqui-, tri- and terpenoids.

To date, sixty-eight mono- and sesquiterpenoids (46-113) have been identified in six plant species of the genus *Ajania* (Table 2) [19-21]. The main components that determine the properties of essential oils are terpenoids.

Essential oil. The most preferred method of essential oil production is the hydrodistillation method, the essence of which is the distillation of water in the presence of plant material [29-33]. The main components of the essential oil from *A. potaninii* (Gansu Province, China) were 1,8-cineole (22.19%), (+)-camphor (12.84%), (-)-verbenol (13.84%), borneol (12.67%) and 2,6,6-trimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-2-en-4-ol acetate (6.24%). The major components of the essential oil from *A. fruticulosa* (Gansu Province, China) were 1,8-cineole (41.40%), (+)-camphor (32.10%) and myrtenol (8.15%) [29]. The main compounds of essential oil from *A. semnanensis* (Shahmirzad-Chashm, Semnan province, Iran) were 1,8-cineol (32.5%), bornyl acetate (19.1%), camphor (18.9%), lavandulyl acetate (7.4%) and terpinen-4-ol (5.4%) [30]. Adekenov and co-authors identify 1,8-cineole (6.45%-32.02%) and hamazulene as the main components of essential oil from *A. fruticulosa* (Central Kazakhstan), the amount of which increases (up to 45% of the sum of oil components) [30]. It should be noted that 1,8-cineole was the most abundant compound in the essential oil of 3 species collected in China, Iran and Kazakhstan. As a chemotaxonomic marker for the Kazakhstan species *A. fruticulosa*, a high content of hamazulene should be emphasized.

In the essential oil from *A. fruticulosa* growing in Mongolia (Gobi desert),  $\alpha$ - and  $\beta$ -thujones (24.33 %), thymol (18.04

%), camphor (9.38 %), 1,8-cineole (9.27 %), and cis-chrysanthenol (5.59 %), which has not been previously detected in other *Ajania* species, were identified as the main components. Cis-chrysanthenol should be identified as a chemotaxonomic marker for the Mongolian species *A. fruticulosa*. The composition of essential oil from *A. fruticulosa* collected in Mongolia differs significantly from that of oils from other countries [29-32].

The chemical composition of essential oil from *A. trifida* (Gobi, Mongolia) is very similar to that of *A. achillaeoides* (Gobi, Mongolia). Camphor (41.16% and 58.25%), 1,8-cineole (12.52% and 10.41%) and borneol (6.91% and 4.98%) are identified as the main components for both essential oils [32].

The major component in the essential oil from *A. nubigena* is linalyl acetate (75.8%), 6-ethylidihydro-2,2,6-trimethyl-2npyran-3(4H)-one 4.6%),  $\beta$ -farnesene (2.9%), epoxylinool (2.8%), germacrene D (1, 4%), bisabolol oxide A (1, 2%), (E)-2-(2,4-hexadienylidene)-1,6-dioxaspiro[4,4]non-3-ene (1%), (Z)-2-(2,4-hexadienylidene)-1,6-dioxaspiro[4,4]non-3-ene (1%) [33]. Camphor (14.8%) and borneol (41.0%) in *A. fastigiata* (China), 1,8-cineol (26.0%), and camphene (21.1%) in *A. przewalskii* (China) [34].

Thus, the differences in the chemical composition of essential oils may have been due to the place of growth, time of collection of raw materials, and analytical methods. Nevertheless, 1,8-cineole and camphor may be characteristic components for *Ajania* species.

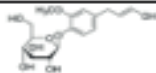
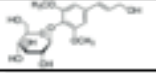
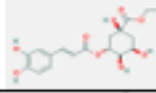
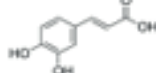
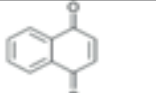
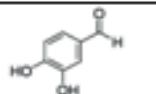
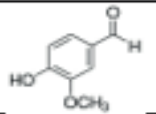
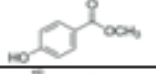
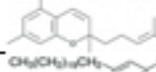

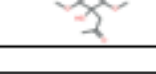
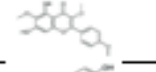
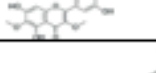
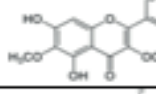
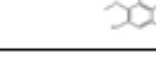
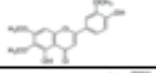
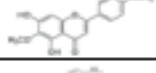
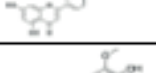
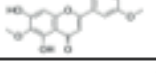
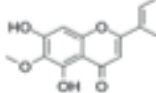
Triterpenoids. The study of extracts from *A. fruticulosa*, *A. potaninii*, *A. nematoloba*, *A. salicifolia*, and *A. przewalskii* by HPLC method showed the presence of triterpenoids: stigmasterol, daucosterol, taraxerol, betulin, 3- $\beta$ -friedelinol, friedelin,  $\beta$ -sitosterol, sitostenone, ergosterol peroxide, ergosta-4,6,8,22-tetraen-3-one,  $\alpha$ -amyrin,  $\beta$ -amyrin, 4-epitanin cerevisterol.

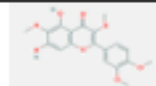
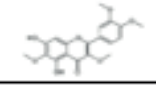
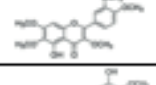
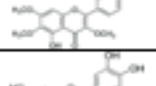
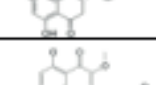
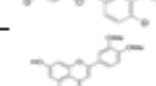
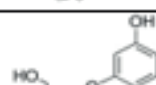
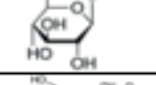
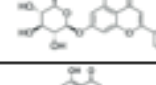
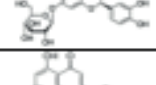
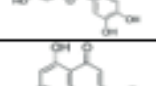
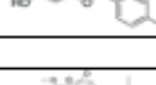
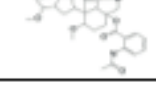
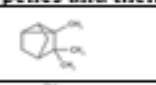
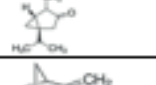
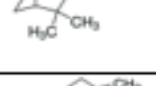
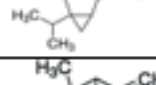
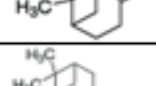
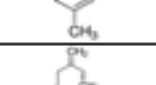
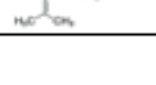
**Conclusion.** The analysis of literature data has shown that the genus *Ajania* includes 30 species of plants. The most widespread and studied is the plant *Ajania fruticulosa* with the area of distribution China and Central Asia. There is information that on the territory of the Republic of Kazakhstan was carried out introduction of this plant species. In 2013 Iranian scientists discovered a new species *A. semnanensis* Sonboli, which is an endemic. Plants of the genus *Ajania* include various classes of compounds such as: terpenoids (mainly sesqui-, di- and triterpenes, sesquiterpene lactones), phenolic compounds (flavonoids), acetylenic compounds. Many of these are considered important chemotaxonomic markers of both individual genera and the family as a whole, and sesquiterpene lactones and acetylene compounds are considered to be unique structural classes of Asteraceae. The most common sesquiterpenoids are sesquiterpenoids of guaiac type, eudesman type, eremophilan type and germacran type, which are used as chemotaxonomic markers.

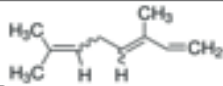
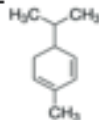
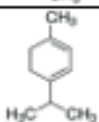
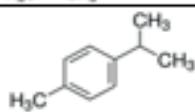
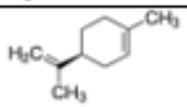
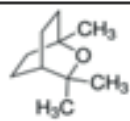
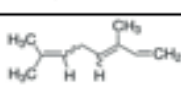
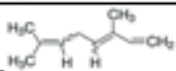
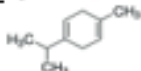
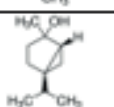
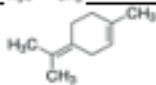
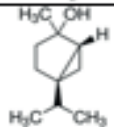
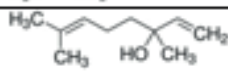
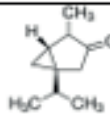
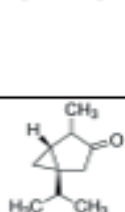
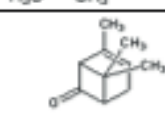
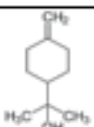
The results of the analysis of literature data show that the genus *Ajania* is poorly studied

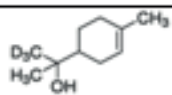
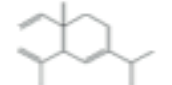
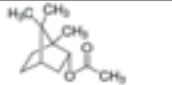
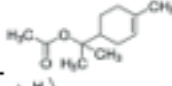


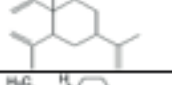
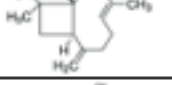
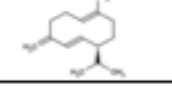
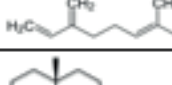
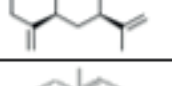
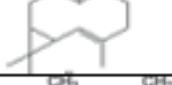
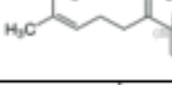
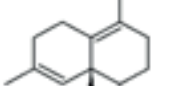
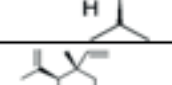

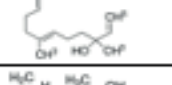
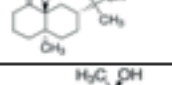
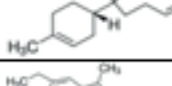
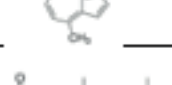
Table 2 - Chemical composition of plants of the genus *Ajania*

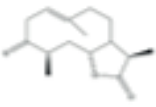

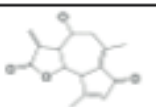
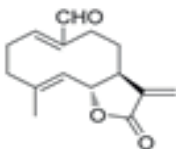
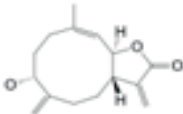
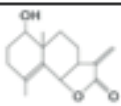
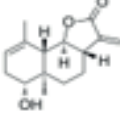
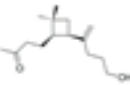
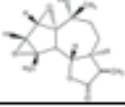
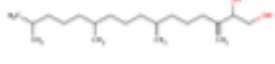

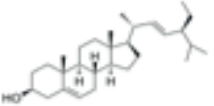
No. 1	Metabolite name 2	Structural formula 3	Plant species 4	Reference 5
<b>Phenolic compounds</b>				
<b>Coumarins</b>				
	Isoscopoletin		<i>A. achilleoids</i> <i>A. przewalskii</i> <i>A. salicifolia</i>	[18] [27] [25]
	Scoparone		<i>A. salicifolia</i> <i>A. przewalskii</i>	[25] [27]
	fraxetine		<i>A. salicifolia</i> <i>A. przewalskii</i>	[25] [27]
	Baihuaqianhuside		<i>A. nematoloba</i> .	[26]
	6,8-Dimethoxy-7-[[[(2E)-3,7-dimethyl-2,6-octadienyl] oxy] coumarin		<i>A. salicifolia</i> <i>A. przewalskii</i>	[28] [27]
	Sabandinin		<i>A. przewalskii</i>	[27]
	Scopolin		<i>A. przewalskii</i>	[27]
	7-(3-methyl-2-butenyloxy)-6-methoxycoumarin		<i>A. przewalskii</i>	[27]
<b>Lignans</b>				
	Kedrusin		<i>A. salicifolia</i>	[25]
	Larisiresinol		<i>A. salicifolia</i>	[25]
	Sesamin		<i>A. fruticulosa</i> <i>A. salicifolia</i> <i>A. przewalskii</i>	[24] [25] [27]
	Syringaresinol		<i>A. salicifolia</i>	[25]
	Evopholine B		<i>A. salicifolia</i>	[25]
<b>Phenylpropanoids and their derivatives</b>				
	Ferulic acid		<i>A. salicifolia</i>	[25]
	Coniferaldehyde		<i>A. salicifolia</i>	[25]
	Methyl ferulate		<i>A. salicifolia</i>	[25]
	Methyl-p-coumarate		<i>A. salicifolia</i>	[25]
	Methyl coffeate		<i>A. przewalskii</i> <i>A. salicifolia</i>	[25, 27] [25]

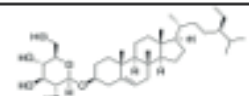
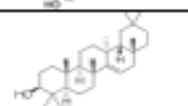
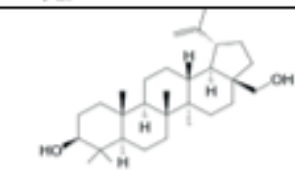
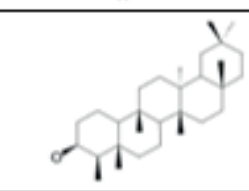
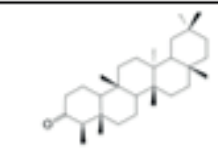
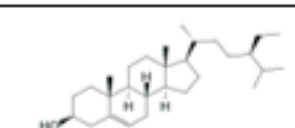
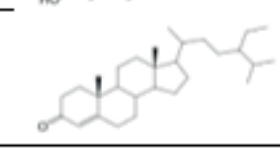
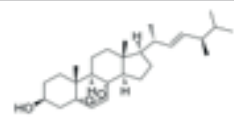
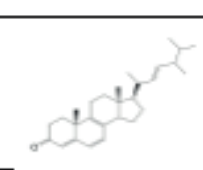
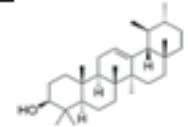
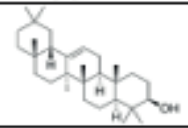
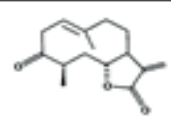
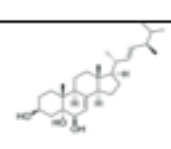
	Abietin		<i>A. salicifolia</i>	[25]
	Syringoside		<i>A. salicifolia</i>	[25]
	Chlorogenic acid butyl ester		<i>A. przewalskii</i>	[27]
	caffeic acid		<i>A. przewalskii</i>	[27]
<b>Naphthaquinones</b>				
	1,4- naphthoquinone		<i>A. salicifolia</i>	[28]
<b>Other phenolic compounds</b>				
	3,4-dihydroxybenzaldehyde		<i>A. salicifolia</i>	[25]
	Vanillin		<i>A. przewalskii</i>	[25]
			<i>A. salicifolia</i>	[25]
	Methyl hydroxybenzoate 4-		<i>A. salicifolia</i>	[25]
	Cannabichromeorcin		<i>A. salicifolia</i>	[25]
	5-Heneicosylresorcin		<i>A. salicifolia</i>	[25]
	4-acetyl-3,5-dimethoxy-p-quinol		<i>A. salicifolia</i>	[25, 28]
<b>Flavonoids</b>				
<b>Flavonols</b>				
	Santin		<i>A. fruticulosa</i>	[24]
	Axillarin		<i>A. fruticulosa</i>	[16,17,20 22,25]
			<i>A. potaninii</i>	[19]
	Centaureidine		<i>A. fruticulosa</i>	[25]
			<i>A. salicifolia</i>	[25]
			<i>A. nematoloba</i>	[19]
			<i>A. potaninii</i>	[19]
	5,7,4'-Trihydroxy-3'6'-dimethoxyflavone		<i>A. fruticulosa</i>	[19]
<b>Flavones</b>				
	Cirsilineol		<i>A. fruticulosa</i>	[17], [18]
			<i>A. potaninii</i>	[19]
			<i>A. nematoloba</i>	[26]
	Pectolarigenin		<i>A. potaninii</i>	[19]
			<i>A. fruticulose</i>	[17]
	Acacetin		<i>A. fruticulosa</i>	[17]
	6-methoxytricin		<i>A. fruticulosa</i>	[17]
			<i>A. potaninii</i>	[19]
			<i>A. tenuifolia</i>	[17]
	Jaceosidine		<i>A. fruticulosa</i>	[17]
			<i>A. potaninii</i>	[19, 25]
			<i>A. tenuifolia</i>	[17]
			<i>A. nematoloba</i>	[26]

	5,7-dihydroxy-6,3',4',5'-tetramethoxyflavone		<i>A. fruticulosa</i>	[17]
			<i>A. nematoloba</i>	[26]
	7-desmethylartemetin		<i>A. fruticulosa</i>	[17]
	Artemetin		<i>A. fruticulosa</i>	[17]
			<i>A. przewalskii</i>	[19]
	Casticin		<i>A. fruticulosa</i>	[19]
			<i>A. przewalskii</i>	[19, 21]
	Eriodictyol		<i>A. potaninii</i>	[19]
	3,3'-di-O-methyl-quercetin		<i>A. potaninii</i>	[19]
45.	Luteolin-3',4'-dimethyl ester		<i>A. salicifolia</i>	[25]
46.	Luteolin 7-O-β-D-glucoside		<i>A. nematoloba</i>	[26]
47.	Acacetin 7-glucoside		<i>A. nematoloba</i>	[26]
48.	Eriodictyol 7-O-β-D-glucopyranoside		<i>A. nematoloba</i>	[26]
49.	luteolin		<i>A. nematoloba</i>	[26]
50.	apigenin		<i>A. nematoloba</i>	[26]
<b>Alkaloids</b>				
51.	Lappaconitine		<i>A. potaninii</i>	[19]
<b>Terpenoids</b>				
<b>Mono-, sesqui-, diterpenoids, polyterpenes and their derivatives, aldehydes, ketones</b>				
	Tricyclen		<i>A. Trifida</i>	[13]
	α-Tuyen		<i>A. fruticulosa</i>	[13], [30]
	Camphene		<i>A. fruticulosa</i>	[13], [30]
			<i>A. Trifida</i>	[13]
			<i>A. Achileoides</i>	[13]
	(+)-Sabinen		<i>A. fruticulosa</i> <i>A.</i>	[13]
			<i>Trifida</i>	[13]
	(+)-β-Pinene		<i>A. fruticulosa</i>	[13], [30]
			<i>A. Trifida</i>	[13]
	α -Pinene		<i>A. fruticulosa</i>	[13]
			<i>A. Trifida</i>	[13]
	Myrcene		<i>A. fruticulosa</i>	[30]
			<i>A. Achileoides</i>	[13]

Ocimene		A. fruticulosa	[30]
$\alpha$ -Fellandren		A. fruticulosa	[13], [30]
$\alpha$ -Terpinen		A. fruticulosa	[13], [30]
p-Cymene		A. fruticulosa	[13], [30]
		A. Trifida	[13]
		A. Achileoides	[13]
(S)-(-)-Limonene		A. fruticulosa	[30]
1,8-cineole		A. fruticulosa	[13], [30]
		A. Trifida	[13]
		A. Achileoides	[13]
		Ajania potaninii	[13]
cis- $\beta$ -Ocimene		A. fruticulosa	[13],
trans- $\beta$ -Ocimene		A. fruticulosa	[30],
$\gamma$ -Terpinene		A. fruticulosa	[30], [13]
trans-Sabinene hydrate		A. fruticulosa	[30]
		A. Trifida	[13]
Terpinolene		A. fruticulosa	[30]
		A. Achileoides	[13]
cis-Sabinene hydrate		A. fruticulosa	[30]
		A. Trifida	[13]
		A. Achileoides	[13]
Linalool		A. fruticulosa	[30]
		A. Achileoides	[13]
$\beta$ -Thujone		A. fruticulosa	[13]
		A. Trifida	[13]
		A. Achileoides	[13]
$\alpha$ -Tuyon		A. fruticulosa	[13]
		A. Trifida	[13]
		A. Achileoides	[13]
Chrysanthenone		A. fruticulosa	[13]
		A. Trifida	[13]
		A. Achileoides	[13]
$\delta$ -Terpineol		A. fruticulosa	[30]

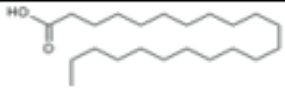
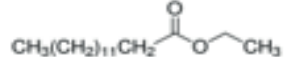

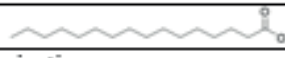


$\alpha$ -Terpineol		A. fruticulosa	[30]
Elemene		A. fruticulosa	[30]
Bornyl acetate		A. fruticulosa	[30]
$\alpha$ -Terpenyl acetate		A. fruticulosa	[30]
$\alpha$ -Copaene		A. fruticulosa	[30]
$\beta$ -Bourbonene		A. fruticulosa	[30]
$\beta$ -Element		A. fruticulosa	[30]
Caryophyllene		A. fruticulosa	[30]
Hermacren-D		A. fruticulosa	[30]
$\beta$ -Farnesene		A. fruticulosa	[30]
$\beta$ -Selinene		A. fruticulosa	[30]
Bicyclogermacrene		A. fruticulosa	[30]
$\beta$ -Bisabolene		A. fruticulosa	[30]
$\delta$ -Cadinene		A. fruticulosa	[30]
Elemol		A. fruticulosa	[30]
trans-Nerolidol		A. fruticulosa	[30]
$\beta$ -Eudesmol		A. fruticulosa	[30]
$\alpha$ -Bisabolol		A. fruticulosa	[30]
hamazulene		A. fruticulosa	[30]
Farnesyl acetate		A. fruticulosa	[30]

	Ketopelenolide B		<i>A. fruticulosa</i>	[17], [23], [20],
	1,2,4-Cyclohexantriol		<i>A. potaninii</i> .	[17],
	11,13-dehydrodesacetylmaticarine		<i>A. fruticulosa</i>	[17],
	14-oxomelampolide		<i>A. fruticulosa</i>	[20], [21], [23], [30], [34]
			<i>A. fastigiata</i>	[33]
			<i>A. achilleoides</i>	[35]
			<i>A. salicifolia</i>	[24]
			<i>A. tenuifolia</i>	[24]
			<i>A. przewalsk</i>	[26]
	Artemorin		<i>A. fruticulosa</i>	[20], [21], [23], [30], [34]
			<i>A. fastigiata</i>	[33]
			<i>A. salicifolia</i>	[24]
			<i>A. achilleoides</i>	[35]
			<i>A. tenuifolia</i>	[24]
			<i>A. przewalsk</i>	[26]
	Magnolialide		<i>A. tenuifolia</i>	[24]
			<i>A. salicifolia</i>	[24]
	Santamarin		<i>A. fruticulosa</i>	[24], [23]
			<i>A. achilleoides</i>	[35]
			<i>A. salicifolia</i>	[24]
	5-hydroxy-5,6-secocaryophyllene-6-one		<i>A. tenuifolia</i>	[24]
			<i>A. salicifolia</i>	[24]
	Artecanin		<i>A. fruticulosa</i>	[17],
			<i>A. fastigiata</i>	[33]
<b>Diterpenoids and their derivatives</b>				
	phytene-1,2-diol		<i>A. salicifolia</i>	[24]
	Phytol		<i>A. salicifolia</i>	[24]
<b>Triterpenoids and their derivatives</b>				
	Stigmasterol		<i>A. fruticulosa</i>	[17], [23]
			<i>A. potaninii</i>	[17]

Daucosterol		<i>A. fruticulosa</i>	[17], [23]
		<i>A. potaninii</i>	[17]
		<i>A. nematoloba</i>	[26]
Taraxerol		<i>A. potaninii</i>	[17]
Betulin		<i>A. salicifolia</i>	[24]
3- $\beta$ -friedelinol		<i>A. przewalsk</i>	[24]
		<i>A. salicifolia</i>	[24]
Friedelin		<i>A. salicifolia</i>	[24]
$\beta$ -Sitosterol		<i>A. fruticulosa</i>	[23]
		<i>A. salicifolia</i>	[24]
		<i>A. nematoloba</i>	[26]
Sitostenone		<i>A. salicifolia</i>	[24]
Ergosterol peroxide		<i>A. salicifolia</i>	[24]
Ergosta -4,6,8,22- tetraene -3-one		<i>A. salicifolia</i>	[24]
		<i>A.nematoloba.</i>	[26]
$\alpha$ -amyrin		<i>A. fruticulosa</i>	[30]
$\beta$ -amyrin		<i>A. fruticulosa</i>	[30]
4-epitansanine		<i>A. fruticulosa</i>	[20]
Cerevisterol		<i>A.nematoloba.</i>	[26]

Fatty acids, aldehydes and their esters



Docosanic acid		A. fruticulosa	[17]
		A. salicifolia	[24]
		A. przewalskii	[17]
Ethyl myristate		A. fruticulosa	[17]
tetradecanoic acid		A. potaninii	[17]
palmitic acid		A. nematoloba	[26]
<b>Hydrocarbons and their functional derivatives</b>			
n-nonyl mercaptan		A. potaninii	[17]
Ichthyoterheol		A. salicifolia	[24]

REFERENCES

- 1 Flora Sibiri. T. 13. Asteraceae (compositae) / Sost. G.A. Krasnoborov, M.N. Nikiforova, M.N. Lomonosova i dr.: V 14 t. – Novosibirsk: Nauka Sib. predpriyatie RAN, 1997. – 472 s.
- 2 Dukenbaeva Asiya Darbaevna. Biologicheskie osobennosti Ajania fruticulosa (Ledeb.) Poljak. i ee introduktsiya v usloviyakh Tsentral'nogo Kazakhstana: dissertatsiya ... kandidata biologicheskikh nauk: 03.02.01 / Dukenbaeva Asiya Darbaevna; [Mesto zashchity: Tom. gos. un-t]- Tomsk, 2010.- 142 s.: il. RGB OD, 61 10-3/756
- 3 Kolyada A.S., Glushchenko Yu.N., Belov A.N., Bykovskaya N.V., Litvinova E.A., Repsh N.V., Markova T.O. Proiskhozhdenie russkikh nazvaniy rastenii Dal'nego Vostoka: Uchebnoe posobie / A.S. Kolyada, Yu.N. Glushchenko, A.N. Belov, N.V. Bykovskaya, E.A. Litvinova, N.V. Repsh, T.O. Markova, – Vladivostok: Dal'nevostochnyi federal'nyi universitet, 2017. – 130 s.
- 4 Tzvelev N. N. 1961. Rod 1544. Ajania Poljak. In: Shishkin BK, Bobrov EG, eds. Flora of the USSR, Vol. 26. Leningrad: Akademiya Nauk, 458–473.
- 5 Baitenov M. S. Flora Kazakhstana v 2-kh t. – T. 2. Rodovoi kompleks flory. – Almaty: Fylym, 2001. – C. 52.
- 6 Gemedzhieva N. G., Sitpaeva G. T., Erekeeva S. Zh. Ekologo-botanicheskii analiz ekonomicheskii znachimykh resursnykh vidov lekarstvennoi flory Severnogo Tyan'-Shanya // Problemy botaniki Yuzhnoi Sibiri i Mongolii, 2019. T. 18, № 1. S. 233–237 DOI: 10.14258/pbssm.2019047.
- 7 Sitpaeva G. T., Gemedzhieva N. G., Erekeeva S. Zh. Resursnyi potentsial ekonomicheskii znachimykh vidov ras-tenii yugo-vostochnogo Kazakhstana // Botanika v sovremennom mire: Tr. XIV S'ezda Russkogo botanicheskogo ob-shchestva i konf. «Botanika v sovremennom mire» (g. Makhachkala, 18–23 iyunya 2018 g.). – T. 2: Geobotanika. Botani-cheskoe resursovedenie. Introduktsiya rastenii. Kul'turnye rasteniya. – Makhachkala: ALEF, 2018. – S. 197.
- 8 Gemedzhieva, N. G. Analiz vidovogo i resursnogo potentsiala lekarstvennoi flory Kazakhstana / N. G. Gemedzhieva // Problemy botaniki Yuzhnoi Sibiri i Mongolii: sb. nauch. st. po materialam Chetyrnadtsatoi mezhdunar. nauch.-prakt. konf. (Barnaul, 25–29 maya 2015 g.) / AltGU, Botan. in-t im. V. L. Komarova RAN, Tsent. Sib. botan. sad SO RAN, Altaiskoe otd-nie Rus. botan. o-va; [otv. red. A. I. Shmakov, T. M. Kopytina]. - Barnaul: Izd-vo AltGU, 2015. - S. 173–181.
- 9 Abdukayumov I.A., Sakipova Z.B. Perspektivy razrabotki tekhnologii i standartizatsii lekarstvennykh sredstv iz ayanii kustarnichkovoi «Ajania fruticulosa (Ledeb.) Poljak» // Vestnik KazNMU. 2017. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-razrabotki-tehnologii-i-standartizatsii-lekarstvennykh-sredstv-iz-ayanii-kustarnichkovoy-ajania-fruticulosa-ledeb-poljak>
- 10 Ajania. The Plant List. [Elektronnyi resurs]. URL: <http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Compositae/Ajania/>
- 11 A. Sonboli, N. Olanj, V. Mozaffarian and A. Gholipour. Ajania semnanensis sp. nov. (Asteraceae–Anthemideae), from northeast Iran: Insights from karyological and micromorphological data. Nord. J. Bot., 31, 590–594 (2013)
- 12 Pellicer, J., Hidalgo, O., Garcia, S., Garnatje, T., Korobkov, A., ValleS, J., & Martin, J. (2009). Palynological study of Ajania and related genera (Asteraceae, Anthemideae). Botanical Journal of the Linnean Society, 161(2), 171–189. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8339.2009.00998.x>
- 13 Sanduin Shatar , Jordanka Staneva , Shataryn Altantsetseg & Milka Todorova (2010) Essential Oil Composition of Three Ajania species from Mongolia, Journal of Essential Oil Bearing Plants, 13:4, 460-464, DOI: 10.1080/0972060X.2010.10643850
- 14 Rustaiyan, A., & Faridchehr, A. (2020). Constituents and biological activities of selected genera of the Iranian Asteraceae family. Journal of Herbal Medicine, 100405. doi: 10.1016/j.hemed.2020.100405
- 15 Kolomiets N. E., Boev R. S., Zhalina L. V., Tikhomirova V. A., Kashapov D. R., Bondarchuk R.A., Novozheeva T. P., Abramets N. Yu., Safronov S. M., Ali Abduldzhaliil K. Kh. Khimicheskii sostav i biologicheskaya aktivnost' metabolitov vidov roda Arctium L. // Khimiya rastitel'nogo syr'ya. 2021. №2. URL: [https://cyberleninka.ru/article/n/himicheskii-sostav-i-biologicheskaya-aktivnost-metabolitov-vidov-roda-arctium-l-\(data-obrashcheniya:21.08.2022\)](https://cyberleninka.ru/article/n/himicheskii-sostav-i-biologicheskaya-aktivnost-metabolitov-vidov-roda-arctium-l-(data-obrashcheniya:21.08.2022)).
- 16 Chumbalov, T.K., Glyzin, V.I. and Zhubaeva, R.A. (1974). Flavonoids of Ajania fastigiata. Khimiya Prirodnikh Soedinenii 6: 791-792
- 17 Jun-Yu Liang, Pei-Yu Lu, An-Qi Ning, Ying-Ying Yang, Ya-Zhou Shao, and Jie Xu. "Chemical constituents from the aerial parts of Ajania fruticulosa" Biochemical systematics and ecology 92, (2020): 104124. doi: 10.1016/j.bse.2020.104124
- 18 Belenovskaya, L.M., Markova, L.P., Nadezhina, T.P., Ligaa, U., 1977. Flavonoids of Ajania fruticulosa. Chem. Nat. Compd. 13, 480–481. <https://doi.org/10.1007/bf00565848>.
- 19 Liang J.Y., Xu J., Shao Y.Z., Yang Y.Y., Lu P.Y., Wang J.L., Du, S.S., 2019. Chemical constituents from the aerial sections of Ajania potaninii. Biochem. Systemat. Ecol. 84, 64–66. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2019.04.003>.
- 20 Wang, W.Z., Tan, R.X., Yao, Y.M., Wang, Q., Jiang, F.X., 1994. Sesquiterpene lactones from Ajania fruticulosa. Phytochemistry 37, 1347–1349. [https://doi.org/10.1016/s0031-9422\(00\)90410-2](https://doi.org/10.1016/s0031-9422(00)90410-2).
- 21 Li H., Meng J.C., Cheng C.H.K., Higa T., Tanaka J., Tan R.X., 1999. New guaianolides and xanthine oxidase inhibitory flavonols from Ajania fruticulosa. J. Nat. Prod. 62, 1053–1055. <https://doi.org/10.1021/np990009i>.
- 22 Adekenov S.M., Kuljasov A.T., Raldugin V.A., Bagryanskaya I.Y., Gatilov YuV., Shakirov M.M., 1998. Ajanolide a, a new germacranolide from Ajania fruticulosa. Russ. Chem. Bull. 47, 169–172. <https://doi.org/10.1007/bf02495526>
- 23 Meng J.C., Tan R.X., 2001. Ajanoside, a xanthine oxidase inhibitor with a novel skeleton from Ajania fruticulosa. ChemInform 32. <https://doi.org/10.1002/chin.200115212>.
- 24 Shi Z.N., Wu H.R., Pang X.Y., Chen J.R., Zhu Y., 2017. Secondary metabolites from Ajania salicifolia and their chemotaxonomic significance. Biochem.

- Systemat. Ecol. 70, 162–167. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2016.11.012>
- 25 Lin, X.Y., Huang, M.Y., Wang, F. et al. Chemical Constituents of *Ajania nematoloba*. Chem Nat Compd 51, 143–145 (2015). <https://doi.org/10.1007/s10600-015-1223-x>
- 26 Zhu Y., Zhang L.-X., Zhao Y., & Huang G.-D. (2010). Unusual sesquiterpene lactones with a new carbon skeleton and new acetylenes from *Ajania przewalskii*. Food Chemistry, 118(2), 228–238. doi:10.1016/j.foodchem.2009.04.11
- 27 Hong-Ru Wu, Wei Zhang, Xiao-Yan Pang, Yuan Gong, Xian Muxinuer U. Obulqasim, Hong-Fang Li & Ying Zhu (2015) Quinones and coumarins from *Ajania salicifolia* and their radical scavenging and cytotoxic activity, Journal of Asian Natural Products Research, 17:12, 1196-1203, DOI: 10.1080/10286020.2015.1117456
- 28 Shao, Y., Ning, A., An, Y., Hou, Z., Zhou, F., He, C., ... Liang, J. (2021). Evaluation of the composition and fumigant toxicity against *Plodia interpunctella* of essential oils from *Ajania potaninii* and *Ajania fruticulosa*. Journal of Asia-Pacific Entomology. doi:10.1016/j.aspen.2021.08.012
- 29 Salehi P., Abedini N., Sonboli A., Aliahmadi A., & Ayyari, M. (2014). Chemical composition and antimicrobial activity of *Ajania semnanensis* essential oil in two growing stages. Journal of Essential Oil Research, 27(2), 96–100. doi:10.1080/10412905.2014.987928
- 30 Khanina M. A., Serykh E. A., Atazhanova G. A., Adekenov S. M., Pokrovskii L. M., Tkachev A. V. Efimoe maslo *Ajania fruticulosa* (Ledeb.) Pojak // Khimiya rastitel'nogo syr'ya. 1999. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/efimoe-maslo-ajania-fruticulosa-ledeb-pojak>
- 31 Wangchuk P, Keller PA, Pyne SG, et al. Antimicrobial, Antimalarial and Cytotoxicity Activities of Constituents of a Bhutanese Variety of *Ajania nubigena*. Natural Product Communications. June 2013. doi:10.1177/1934578X1300800613
- 32 Liang, J.-Y., Guo, S.-S., You, C.-X., Zhang, W.-J., Wang, C.-F., Geng, Z.-F., ... Zhang, J. (2016). Chemical Constituents and Insecticidal Activities of *Ajania fruticulosa* Essential Oil. Chemistry & Biodiversity, 13(8), 1053–1057. doi:10.1002/cbdv.201500377
- 33 Yusupov, M.I., Kasymov, S.Z., Sidiyakin, G.P., Rakhmankulov, U., 1979. Sesquiterpene lactones of *Ajania fastigiata*. Chem. Nat. Compd. 15, 507–508. <https://doi.org/10.1007/bf00565064>.
- 34 Tikhonova, E.V., Atazhanova, G.A., Raldugin, V.A. et al. 2,12'-bis-hamazulenyli from *Ajania fruticulosa* essential oil. Chem Nat Compd 42, 298–300 (2006). <https://doi.org/10.1007/s10600-006-0103-9>
- 35 Zdero, C., Bohlmann, F., & Huneck, S. (1990). Guaianolides and glaucolides from *Ajania achilleoides*. Phytochemistry, 29(5), 1585–1588. doi:10.1016/0031-9422(90)80126-2

*Сведения об авторах:*

**Джакьянов Амангельды Муратович** – PhD докторант, ассистент кафедры биотехнологии и общей химической технологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, e-mail: [jakiyanov@gmail.com](mailto:jakiyanov@gmail.com), г. Алматы, Республика Казахстан, +7 777 303 33 90, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5239-9429>

**Сакипова Зуриядда Бектемировна**, д.фарм.н., профессор, декан Школы фармации КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова [sakipova.z@kaznmu.kz](mailto:sakipova.z@kaznmu.kz), г. Алматы, Республика Казахстан, +7 777 235 0202, <https://orcid.org/0000-0003-1400-1971>

**Албаева Жанар Турсынғалиевна**, к.х.н., доцент кафедры биотехнологии и общей химической технологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, e-mail: [albayeva.zh@kaznmu.kz](mailto:albayeva.zh@kaznmu.kz), г. Алматы, Республика Казахстан, +7 707 747 7667

**Жолдасбай Асель Жумагалиевна** - ассистент кафедры биотехнологии и общей химической технологии Казахского национального медицинского университета им. Асфендиярова, e-mail: [zhumagazeyeva@gmail.com](mailto:zhumagazeyeva@gmail.com), г. Алматы, Республика Казахстан, +7 702 710 90 68, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0318-1443>

*Авторлар туралы мәліметтер*

**Джакьянов Амангелді Муратұлы** – PhD докторанты, «Биотехнология және жалпы химиялық технология» кафедрасының ассистенті, С.Д. Асфендияров атындағы КазҰМУ, e-mail: [jakiyanov@gmail.com](mailto:jakiyanov@gmail.com), Алматы, Қазақстан Республикасы, +7 777 303 33 90, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5239-9429>

**Сакипова Зуриядда Бектемировна** – фармацевтика ғылымдарының докторы, профессор, Фармация мектебінің деканы, С.Д. Асфендияров атындағы КазҰМУ [sakipova.z@kaznmu.kz](mailto:sakipova.z@kaznmu.kz), Алматы, Қазақстан Республикасы, +7 777 235 0202, <https://orcid.org/0000-0003-1400-1971>

**Албаева Жанар Турсынғалиевна**, химия ғылымдарының кандидаты, «Биотехнология және жалпы химиялық технология» кафедрасының доценті, С.Д. Асфендияров атындағы КазҰМУ, e-mail: [albayeva.zh@kaznmu.kz](mailto:albayeva.zh@kaznmu.kz), Алматы, Қазақстан Республикасы, +7 707 747 7667

**Жолдасбай Асель Жумагалиевна** – Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті биотехнология және жалпы химиялық технология кафедрасының ассистенті, С.Д. Асфендияров атындағы КазҰМУ, e-mail: [zhumagazeyeva@gmail.com](mailto:zhumagazeyeva@gmail.com), Алматы, Қазақстан Республикасы, +7 702 710 90 68, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0318-1443>

*Information about the authors*

**Jakiyanov Amangeldy Muratovich** - assistant of the Department of Biotechnology and General Chemical Technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, e-mail: [jakiyanov@gmail.com](mailto:jakiyanov@gmail.com), Almaty, Republic of Kazakhstan, +7 777 303 33 90, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5239-9429>.

**Sakipova Zuriyadda Bektemirovna**, Doctor of Pharmacy, Professor, Dean of School of Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, [sakipova.z@kaznmu.kz](mailto:sakipova.z@kaznmu.kz), Almaty, Republic of Kazakhstan, +7 777 235 0202, <https://orcid.org/0000-0003-1400-1971>.

**Albaeva Zhanar Tursyngalievna**, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Department of Biotechnology and General Chemical Technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, e-mail: [albayeva.zh@kaznmu.kz](mailto:albayeva.zh@kaznmu.kz), Almaty, Republic of Kazakhstan, +7 707 747 7667.

**Zholdasbay Assel Zhumagalievna** - assistant of the Department of Biotechnology and General Chemical Technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, e-mail: [zhumagazeyeva@gmail.com](mailto:zhumagazeyeva@gmail.com), Almaty, Republic of Kazakhstan, +7 702 710 90 68, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0318-1443>

**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.

Алынды: 23/06/2023/ Қабылданды: 22/09/2023 / Онлайн жарияланды: 30/10/2023

ӨОЖ: 615.322

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.78.60.048

**А.Д. ҚАРЖАУБАЕВА<sup>1</sup>, К.К. ОРЫНБАСАРОВА<sup>1</sup>, Е.К. ОРАЗБЕКОВ<sup>1</sup>, Д.А. КОНОВАЛОВ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, ҚР, Шымкент қ., Қазақстан

<sup>2</sup>«Пятигорск медициналық-фармацевтикалық институты» - Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің «Волгоград мемлекеттік медицина университеті» жоғары кәсіптік білім беру федералды мемлекеттік бюджеттік мекемесінің филиалы, Ресей

## ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫН ТАЛДАУДА ИҚ СПЕКТРОСКОПИЯСЫН ҚОЛДАНУ

**Түйін:** Дәрілік өсімдік шикізатының сапасын анықтаудың ИҚ-спектроскопиялық экспресс-тәсілі, құрамында дәрілік өсімдіктерді іріктеу, ұнтақтау, дәрілік өсімдік шикізатының үлгілерін зерттеу болып табылады, ол мыналармен ерекшеленеді: дәрілік өсімдік шикізатын ұнтақтау; алынған үлгіні арнайы сынама даярлаусыз орналастырады; үлгінің химиялық құрамына сәйкес келетін ИҚ-спектрінің сипаттамалық жиіліктерінің мәндерін сәйкестендіреді және дәрілік шикізаттың эталондық үлгілері үшін кестелік спектрлік деректер бойынша дәрілік өсімдік шикізатының түпнұсқалығын айқындайды; дәрілік өсімдіктердің химиялық құрамына тән емес және антропогендік ластану нәтижесінде пайда болған үлгідегі функционалды топтардың болуын айқындайды. Қазіргі таңда бұзылған толық ішкі шағылысудың ИҚ-Фурье спектроскопиясы әдісімен әртүрлі түрлер мен морфологиялық топтардың дәрілік өсімдік шикізатын сәйкестендіру арқылы анықталады. Бұл жұмыста *Saussurea sordida* Kar. & Kir. Және *Saussurea alpina* (L.) DC. дәрілік өсімдік шикізаттарынан алынған 70 % этил спиртімен алынған сұйық экстракттарының ИҚ-спектрлері көрсетілген. Мақсаты: Осы зерттеудің мақсаты әртүрлі түрлер мен морфологиялық топтардың дәрілік өсімдік шикізатын сәйкестендіру үшін ИҚ спектроскопиясын қолдану мүмкіндігін зерттеу болды. Материалдар мен әдістер: Зерттеуді орындау үшін *Saussurea sordida* Kar. & Kir. және *Saussurea alpina* (L.) DC. өсімдіктерінің жер үсті бөліктері қолданылды. Шикізат 2022 жылдың жазында тамыз айында Түркістан облысының аумағында жаппай гүлдену кезеңінде жиналды. Жинау кезінде шикізаттың әртүрлі морфологиялық топтарын жинау ережелеріне сүйене отырып жиналды. ИҚ спектроскопия әдістемесімен дәрілік заттардың түпнұсқалылығын зерттеу Оңтүстік Қазақстан медицина академиясының дәрілік өсімдіктерді ғылыми-зерттеу зертханасында ИҚ-Фурье спектрометр көмегімен жүргізілді. ИҚ спектрлері ИҚ-Фурье аспабында алдын ала сынама дайындаусыз алынды. Нәтижелер мен талқылау: ИҚ спектрінің үлгісі мен сіңіру жолағының қарқындылығы шикізаттың әр түріне қатаң тән екендігі және үлгінің стандартты спектрін құралға енгізген кезде түрлердің сәйкестігін анықтауға мүмкіндік беретіні эксперименталды түрде анықталды. Фенолдық қосылыстардың болуымен бос топтардың валенттік тербелістеріне байланысты зерттелетін ДӨШ сұйық экстрактының ИҚ спектрлерінде флавоноидтардың хош иісті бөлігіне тән сіңіру жолақтарын ажыратуға болады.

**Түйінді сөздер:** ИҚ спектроскопия, дәрілік өсімдік шикізаты, *Saussurea* L.

**Каржаубаева А.Д.<sup>1</sup>, Орынбасарова К.К.<sup>1</sup>, Оразбеков Е.К.<sup>1</sup>, Коновалов Д.А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Республика Казахстан, г. Шымкент, пл. Аль-Фараби,

<sup>2</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Россия

**Karzhabayeva A.D.<sup>1</sup>, Orynbasarova K.K.<sup>1</sup>, Orazbekov E.K.<sup>1</sup>, Kononov D.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>JSC «South Kazakhstan Medical Academy», RK, Shymkent, Al-Farabi,

<sup>2</sup>«Pyatigorsk medical and Pharmaceutical Institute» - a branch of the federal state budgetary institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of health of the Russian Federation Russia

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ ПРИ АНАЛИЗЕ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**

**THE USE OF IR SPECTROSCOPY IN THE ANALYSIS  
OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS**

**Резюме:** ИК-спектроскопический экспресс-способ определения качества лекарственного растительного сырья заключается в отборе, измельчении лекарственных растений, исследовании образцов лекарственного растительного сырья, который отличается: измельчением лекарственного растительного сырья; размещением полученного образца без подготовки специальной пробы; идентификацией значений характерных частот ИК-спектра, соответствующих химическому составу образца, и эталонными образцами лекарственного сырья определяет подлинность лекарственного растительного сырья по табличным спектральным данным для; определяет наличие функциональных групп в образце, не свойственных химическому составу лекарственных растений и образовавшихся в результате антропогенного загрязнения. В настоящее время нарушенное полное внутреннее отражение определяется методом ИК-Фурье спектроскопии путем идентификации лекарственного растительного сырья различных видов и морфологических групп. В этой работе *Saussurea sordida* Kar. & Kir. и *Saussurea alpina* (L.) DC. показаны ИК-спектры жидких экстрактов, полученных из лекарственного растительного сырья 70 % этиловым спиртом. Целью настоящего исследования было изучение возможности использования ИК-спектроскопии для идентификации лекарственного растительного сырья различных видов и морфологических групп. Материалы и методы: для проведения исследования использовались надземные части растений *Saussurea sordida* Kar. & Kir. и *Saussurea alpina* (L.) DC. Сырье собирали летом в августе 2022 года в период массового цветения на территории Туркестанской области. При сборе урожая собирали исходя из правил сбора различных морфологических групп сырья. Исследование подлинности лекарственных средств методом ИК-спектроскопии проводилось с помощью ИК-Фурье спектрометра в научно-исследовательской лаборатории лекарственных растений Южно-Казахстанской медицинской академии. Спектры ИК были получены на приборе ИК-Фурье без подготовки предварительной пробы. Результаты и обсуждение: Экспериментально установлено, что характер ИК-спектра и интенсивность полосы поглощения строго специфичны для каждого типа сырья и позволяют определить соответствие видов при введении стандартного спектра образца в прибор. Из-за валентных колебаний свободных групп по наличию фенольных соединений в ИК спектрах исследуемого жидкого экстракта ЛРС можно выделить характерные для ароматической части флавоноидов полосы поглощения.

**Ключевые слова:** ИК спектроскопия, лекарственное растительное сырье, *Saussurea L*

**Resume:** IR-spectroscopic express method of determining the quality of medicinal plant raw materials is the selection, grinding of medicinal plants containing them, the study of samples of medicinal plant raw materials, which is distinguished by: grinding of medicinal plant raw materials; placing the resulting sample without special sample preparation; matching the values of the characteristic frequencies of the IR spectrum corresponding to the chemical composition of the sample and determining the authenticity of medicinal plant raw materials according to Tabular spectral data for reference samples of medicinal raw materials; determines the presence of functional groups in the sample that are not characteristic of the chemical composition of medicinal plants and formed as a result of anthropogenic pollution. Currently, the disturbed total internal reflection is determined by the method of IR-Fourier spectroscopy by identifying medicinal plant raw materials of various species and morphological groups. In this work, *Saussurea sordida* Kar. & Kir. and *Saussurea alpina* (L.) DC. IR spectra of liquid extracts obtained from medicinal plant raw materials with 70% ethyl alcohol are shown. Purpose: The purpose of this study was to study the possibility of using IR spectroscopy to identify medicinal plant raw materials of various species and morphological groups. Materials and methods: aboveground parts of *saussurea sordida* Kar plants were used for the study. & Kir. and *Saussurea Alpina* (L.) DC. Raw materials were collected in the summer in August 2022 during the period of mass flowering in the territory of the Turkestan region. When harvesting, they were harvested based on the rules for collecting various morphological groups of raw materials. The study of the authenticity of medicines by IR spectroscopy was carried out using an IR-Fourier spectrometer in the research laboratory of medicinal plants of the South Kazakhstan Medical Academy. IR spectra were obtained on an IR-Fourier device without preparation of a preliminary sample. Results and discussion: It has been experimentally established that the nature of the IR spectrum and the intensity of the absorption band are strictly specific for each type of raw material and allow us to determine the correspondence of the species when introducing the standard spectrum of the sample into the device. Due to the valence fluctuations of free groups, the absorption bands characteristic of the aromatic part of flavonoids can be distinguished by the presence of phenolic compounds in the IR spectra of the liquid extract of medicinal plant raw materials under study.

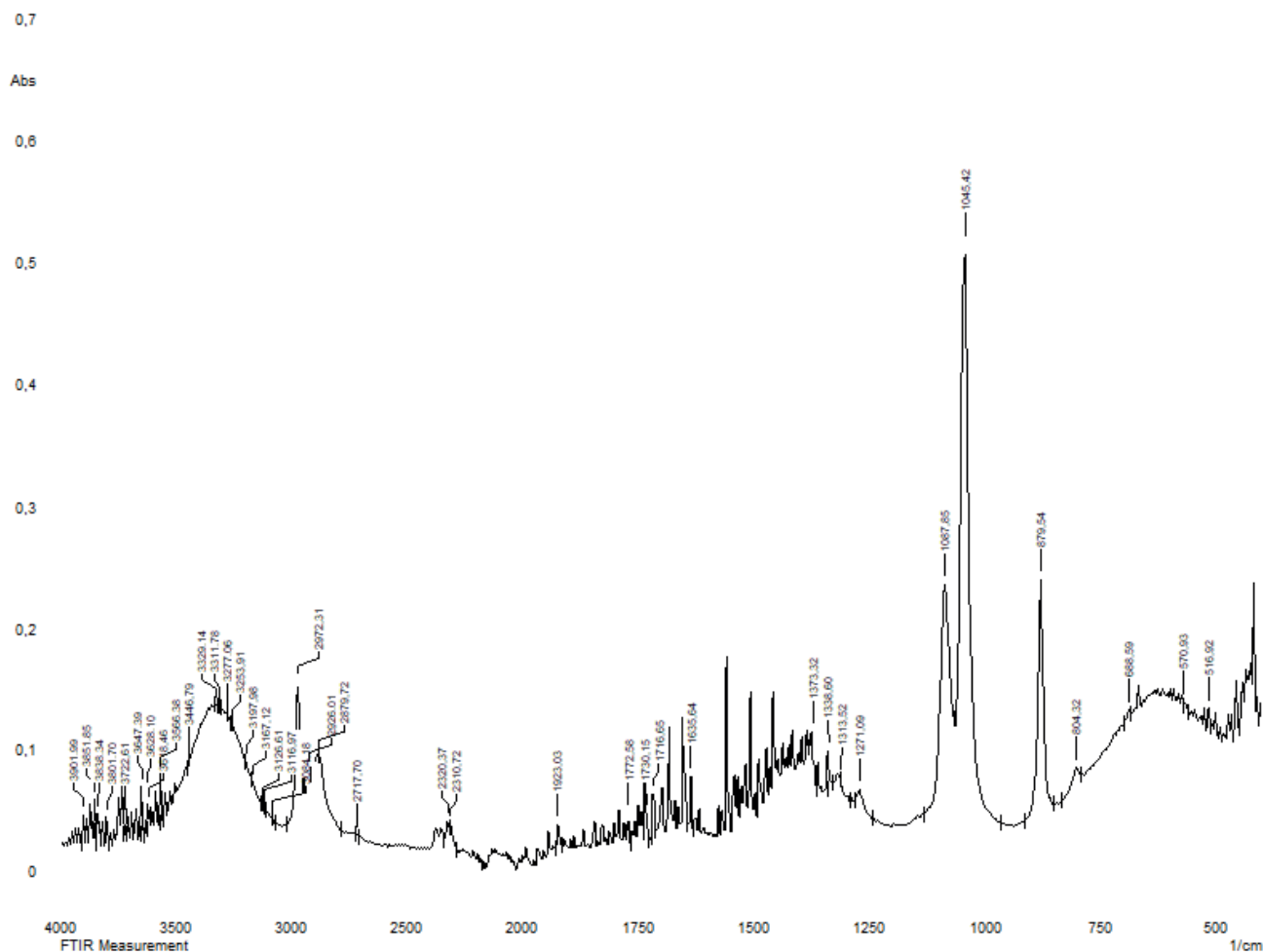
**Keywords:** IR spectroscopy, medicinal plant raw materials, *Saussurea L*

**Кіріспе.** ИҚ-спектроскопия әдісі зерттелетін заттың молекулалары арқылы инфрақызыл электромагниттік сәулеленуді сіңіруге негізделген, онда тербеліс және айналу күйлері қозады. ИҚ спектроскопиясы химиялық қосылыстардың құрылымын зерттеудің негізгі әдісі болып табылады. Сіңіру, шағылысу немесе шашырау ИҚ спектрлері үлгінің құрамы мен қасиеттері туралы өте бай ақпаратты алып жүреді [1]. Зерттелетін "белгісіз" үлгінің ИҚ спектрін белгілі спектрлермен салыстыру арқылы зерттелгенді анықтауға, дәрілік өсімдік шикізаттарынан алынған сығындылардың негізгі құрамын анықтауға, қоспаларды анықтауға, фракциялық немесе құрылымдық-топтық талдау жүргізуге болады. Өсімдіктер әртүрлі биологиялық белсенді заттарды жинауға қабілетті екені белгілі. Сонымен қатар, шикізатты мүмкіндігінше қысқа мерзімде сәйкестендіруге мүмкіндік беретін осы мақсаттар үшін бақылаудың жедел әдістерін қолдану қызығушылық тудырады. ДӨШ зерттеу үшін Фурье ИҚ спектроскопиясын түрлендіру арқылы қолдану объективті болуы мүмкін [2,3]. Айта кету керек, бұл әдісті ДӨШ талдауында қолдану өте аз таралған, тек кейбір жұмыстарда мұндай зерттеулердің нәтижелері келтірілген. Калий бромидімен ұсақталған ДӨШ таблеткаларын алу өте қиын болғандықтан,

бұзылған толық ішкі шағылысу әдісін қолдануға болады. Сонымен қатар, қажетті мөлшерге дейін ұсақталған ДӨШ зерттеу объектісі бола алады. Осыған байланысты ДӨШ түпнұсқалығын бағалау үшін Фурье түрлендіруі бар ИК-спектроскопия әдісін қолдану мүмкіндігін зерттеу өзекті болып көрінеді [4].

Мақсаты: Осы зерттеудің мақсаты әртүрлі түрлер мен морфологиялық топтардың дәрілік өсімдік шикізатын сәйкестендіру үшін ИҚ спектроскопиясын қолдану мүмкіндігін зерттеу болды.

Материалдар мен әдістер: Зерттеуді орындау үшін *Saussurea sordida* Kar. & Kir. және *Saussurea alpina* (L.) DC. өсімдіктерінің жер үсті бөліктері қолданылды. Шикізат 2022 жылдың жазында тамыз айында Түркістан облысының аумағында жаппай гүлдену кезеңінде жиналды. Жинау кезінде шикізаттың әртүрлі морфологиялық топтарын жинау ережелеріне сүйене отырып жиналды. ИҚ спектроскопия әдістемесімен дәрілік заттардың түпнұсқалылығын зерттеу Оңтүстік Қазақстан медицина академиясының дәрілік өсімдіктерді ғылыми-зерттеу зертханасында ИК-Фурье спектрометр көмегімен жүргізілді. ИҚ спектрлері ИҚ-Фурье аспабында алдын ала сынама дайындаусыз алынды. Алынған спектрлердің түрі суреттерде көрсетілген.



Сурет 1 - *S. alpina* өсімдігінен 70 % этил спиртімен алынған сұйық сығындысының ИҚ спектрі

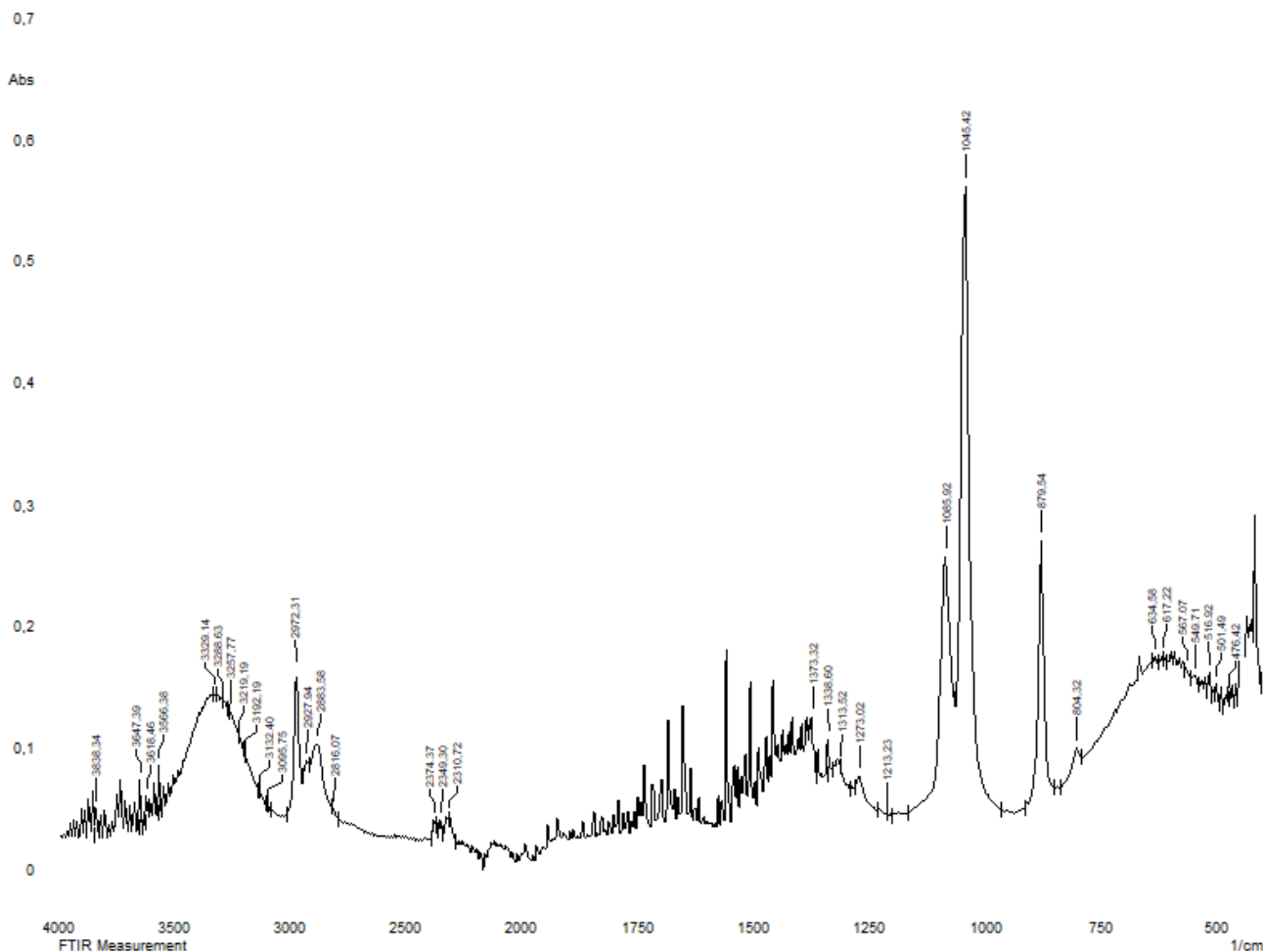
октябрь, №5 (250), 2023

Нәтижелер мен талқылаулар: "Орташа инфрақызыл" деп аталатын молекулалардың негізгі тербеліс диапазоны 4000-нан 400 см<sup>-1</sup>-ге дейінгі толқындық сандар арасында жатыр. Зерттелген үлгілердің барлық спектрлерінде жалпы химиялық құрамды көрсететін сіңіру жолақтары табылды.

Зерттелетін ДӨШ сұйық экстрактының ИҚ спектрлерінде флавоноидтардың хош иісті бөлігіне тән сіңіру жолақтарын ажыратуға болады: 3386 - 2851 см<sup>-1</sup> (фенолдық оксигтоптар), 1682-1617 см<sup>-1</sup> (үпиронның карбонил тобы), 1620-1470 см<sup>-1</sup> (хош иісті сақиналардың қаңқа тербелістері), 2950-2880 см<sup>-1</sup> максимумдары бар екенін көрсетеді. Фенолдық қосылыстардың болуымен бос топтардың валенттік тербелістеріне байланысты сіңіру жолақтары бар (жиіліктер 3751-3701 см<sup>-1</sup>), димерлер мен полимерлердегі молекулааралық сутектік байланыстарға (жиіліктер 3401-3201 см<sup>-1</sup>). тән шыңдар 2001-нан 1381 см<sup>-1</sup>-ге дейін байқалады. Алынған спектрлердің нәтижелері 1-2 суреттерде көрсетілген [5,6].

**Қорытынды:** Спектрлерді талдау олардың үлгісі әр шикізаттың әр түріне қатаң тән екенін көрсетеді. Дегенмен, зерттелетін дәрілік өсімдік шикізатының барлық түрлерінде ИҚ спектрлерінде позициясы бойын-

ша яғни сіңіруі бойынша ұқсас аймақтар бар, бірақ олар қарқындылығымен ерекшеленеді. Алынған ИҚ спектрлерін зерттеу әр түрдің суретте және сіңіру жолақтарының қарқындылық дәрежесінде айырмашылықтары бар екенін көрсетті, бұл шикізаттың химиялық құрамының ерекшеліктерімен анықталады. Жүргізілген зерттеулер ИҚ-Фурье спектроскопиясы әдісімен әртүрлі морфологиялық топтардың ДӨШ жеке ИҚ спектрлерін алуға болатынын көрсетті. ИҚ спектрінің үлгісі мен сіңіру жолағының қарқындылығы шикізаттың әр түріне қатаң тән екендігі және үлгінің стандартты спектрін құралға енгізген кезде түрлердің сәйкестігін анықтауға мүмкіндік беретіні эксперименталды түрде анықталды. Фенолдық қосылыстардың болуымен бос топтардың валенттік тербелістеріне байланысты зерттелетін ДӨШ сұйық экстрактының ИҚ спектрлерінде флавоноидтардың хош иісті бөлігіне тән сіңіру жолақтарын ажыратуға болады. Қорытындылай келе дәрілік өсімдік шикізаттарын салыстырмалы түрде қарағанда, құрамындағы фенол қосылыстарының функционалды топтарын көруге болады. Зерттеу нәтижесіне сүйене отырып, дәрілік өсімдік шикізаттарын қабынуға қарсы, антиоксидантты және микробқа қарсы дәрілік түрлер дайындауда қолдануға ұсынуға болады.



Сурет 2 - S. sordida өсімдігінен 70 % этил спиртімен алынған сұйық сығындысының ИҚ спектрі

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Казыцына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР- спектроскопии в органической химии. Москва, «Высшая школа», 1971, 264 с.
- 2 Голубцова Ю.В. // Техника и технология пищевых производств. 2017. Т. 45, № 2. С. 126-132.
- 3 Авилова И.А. // Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности АПК-продукты здорового питания. 2016. №4. С. 71-74.
- 4 Вытовтов А.А. // Ученые записки СПб филиала РТА. 2010. №1 (35). С. 193-196. 5. Мухутдинов Р.Р., Пилипенко Т.В. // Международная научно-практическая конференция, посвященная памяти Василия Матвеевича Горбатова. 2017. № 1. С. 243.
- 5 Генералов Е.А. // Auditorium. 2015. № 4 (08). С. 38-54.

REFERENCES

1. Kazitsyna L.A., Kupletskaya N.B. Application of UV, IR and NMR spectroscopy in organic chemistry. Moscow, "Higher School", 1971, 264 p.
2. Golubtsova Yu.V. // Technique and technology of food production. 2017. Vol. 45, No. 2. pp. 126-132.
3. Avilova I.A. // Technologies of the food and processing industry of the agroindustrial complex-healthy food products. 2016. No. 4. pp. 71-74.
4. Vytovtov A.A. // Scientific notes of the St. Petersburg branch of the MOUTh. 2010. No. 1 (35). pp. 193-196. 5. Mukhutdinov R.R., Pilipenko T.V. // International scientific and practical conference dedicated to the memory of Vasily Matveevich Gorbato. 2017. No. 1. p. 243.
5. Generalov E.A. // Auditorium. 2015. No. 4 (08). pp. 38-54

Сведения об авторах:

**Қаржаубаева Айшабиби Дүйсенбековна** - докторант АО "ЮКМА". Электронная почта: aisha\_ukgfa@mail.ru  
**Орынбасарова Күлпан Кенжебаевна** – к. фарм. н., и.о. проф. заведующий кафедрой фармакогнозии АО "ЮКМА". Электронная почта: kulpan\_ok@mail.ru  
**Оразбеков Еркебулан Куандықович** - доцент кафедры фармакогнозии АО "ЮКМА". Электронная почта: ok\_yerke@gmail.com  
**Коновалов Дмитрий Алексеевич** - заместитель директора по научной работе филиала Федерального государственного бюджетного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов; электронная почта: d.a.konovalov1@yandex.ru

Авторлар туралы ақпарат

**Қаржаубаева Айшабиби Дүйсенбекқызы** - "ОҚМА"АҚ докторанты. Электрондық почта: aisha\_ukgfa@mail.ru  
**Орынбасарова Күлпан Кенжебаевна** – фарм. ғ.к., проф.м.а., "ОҚМА"АҚ Фармакогнозия кафедрасының меңгерушісі. Электрондық почта: kulpan\_ok@mail.ru  
**Оразбеков Еркебулан Куандықұлы** - "ОҚМА"АҚ фармакогнозия кафедрасының доценті. Электрондық почта: ok\_yerke@gmail.com  
**Коновалов Дмитрий Алексеевич** - «Пятигорск медициналық-фармацевтикалық институты» - Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің «Волгоград мемлекеттік медицина университеті» жоғары кәсіптік білім беру федералды мемлекеттік бюджеттік мекемесінің филиалы директорының ғылыми жұмыс жөніндегі орынбасары, профессор, фармацевтика ғылымдарының докторы, фармакогнозия, ботаника және фитопрепараттар технологиясы кафедрасының меңгерушісі; Электрондық почта: d.a.konovalov1@yandex.ru

Information about the authors

**Karzhabayeva Aishabibi Duisenbekovna** - doctoral student of JSC "SKMA". E-mail: aisha\_ukgfa@mail.ru  
**Orynbasarova Kulpan Kenzhebaevna** - Candidate of Pharmaceutical Sciences, Acting Professor, Head of the Department of Pharmacognosy of JSC "SKMA". E-mail: kulpan\_ok@mail.ru  
**Yerkebulan Kuandykovich Orazbekov** - PhD, Acting Associate Professor of the Department of Pharmacognosy of JSC "SKMA". E-mail: ok\_yerke@gmail.com  
**Konovalov Dmitry Alekseevich** - Professor, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Head of the Department of Pharmacognosy, Botany and Technology of Phytopreparations; Deputy Director for Scientific Work of the PMFI – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Volga State Medical University of the Ministry of Health of Russia. E-mail: d.a.konovalov@pmedpharm.ru

**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.

Получена: 26/04/2023/ Принята: 03/10/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 665.52

[10.53511/PHARMKAZ.2023.46.10.049](https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2023.46.10.049)

Е.В. ЛАКОМКИНА<sup>1</sup>, С.Б. АХМЕТОВА<sup>1</sup>, Г.А. АТАЖАНОВА<sup>1,2</sup>, М.Ю. ИШМУРАТОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Школа фармации, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Казахстан

<sup>2</sup>Кафедра биологии, НАО «Карагандинский государственный университет им. академика Е.А. Букетова», Караганда, Казахстан

## КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ОБРАЗЦОВ ЭФИРНОГО МАСЛА *HYSSOPUS AMBIGUUS* (TRAUTV.) ILJIN, СОБРАННОГО НА ТЕРРИТОРИИ КАРАГАНДИНСКОЙ ОБЛАСТИ

**Резюме:** Проведено изучение компонентного состава и антимикробной активности эфирного масла *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Iljin (иссоп сомнительный), произрастающего на территории Карагандинской области Республики Казахстан. Цель исследования: изучение компонентного состава и антимикробной активности образцов эфирного масла, полученного из надземной части растения, собранного в окрестностях г. Каркаралинска, и собранного в окрестностях пос. Сортау. Материалы и методы. Эфирные масла получены методом дистилляции с водяным паром в аппарате Клевенджера. Компонентный состав эфирных масел определяли методом газовой хроматографии на хроматографе марки Agilent-7890A MSD 5975C. Скрининг образцов эфирных масел на антимикробную активность осуществляли на кафедре биомедицины в учебной микробиологической лаборатории НАО «Медицинский университет Караганды». Результаты. Основным компонентом обоих образцов эфирного масла является 1,8-цинеол. Данные образцы показали высокую антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 и *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Перспективы исследования. Образцы эфирных масел *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Iljin, собранного на территории Карагандинской области, могут использоваться как основа для разработки лекарственных средств с антибактериальными свойствами.

**Ключевые слова:** род иссоп, иссоп сомнительный, эфирное масло, *Hyssopus ambiguus*, компонентный состав, антимикробная активность, антибактериальная активность, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*.

Ye.V. Lakomkina<sup>1</sup>, S.B. Ahmetova<sup>1</sup>, G.A. Atazhanova<sup>1,2</sup>, M.Yu. Ishmuratova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, Medical University of Karaganda, Karaganda, Kazakhstan;

<sup>2</sup>Department of Biology, E.A. Buketov Karaganda State University, Karaganda, Kazakhstan.

Е.В. Лакомкина<sup>1</sup>, С.Б. Ахметова<sup>1</sup>, Г.А. Атажанова<sup>1,2</sup>, М.Ю. Ишмуратова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Фармация мектебі, "Қарағанды медицина университеті" КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан;

<sup>2</sup>Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды мемлекеттік университеті, биология кафедрасы", Қарағанды, Қазақстан

### CONSTITUENT COMPOSITION AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SAMPLES OF ESSENTIAL OIL FROM *HYSSOPUS AMBIGUUS* (TRAUTV.) ILJIN COLLECTED IN KARAGANDA REGION

**Resume:** The constituent composition and antimicrobial activity of the essential oil from *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Iljin growing in the Karaganda region of the Republic of Kazakhstan have been studied. Purpose of the study is to study the constituent composition and antimicrobial activity of some samples of the essential oil obtained from the aerial part of the plant collected in the local areas of Karkaralinsk city and Sortau settlement. Materials and methods. The essential oils have been obtained by steam distillation method in the Clevenger apparatus. The constituent composition of the essential oils has been detected by gas chromatography technique on

### ҚАРАҒАНДЫ ОБЛЫСЫНЫҢ АУМАҒЫНДА ЖИНАЛҒАН *HYSSOPUS AMBIGUUS* (TRAUTV.) ILJIN ЭФИР МАЙЫ ҮЛГІЛЕРІНІҢ ҚҰРАМДАС БӨЛІГІ ЖӘНЕ МИКРОБҚА ҚАРСЫ БЕЛСЕНДІЛІГІ

**Түйін:** Қазақстан Республикасының Қарағанды облысындағы аумақта өсірілген *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Iljin (иссоп күмәнді) эфир майының құрамдас құрамы мен микробқа қарсы белсенділігіне зерттеу жүргізілді. Зерттеу мақсаты: Қарқаралы қаласының маңында жиналған және Сортау кенті маңында жиналған өсімдіктің жер үсті бөлігінен алынған эфир майы үлгілерінің құрамдас құрамын және микробқа қарсы белсенділігін зерттеу. Материалдар мен әдістер. Эфир майлары Клевенджер аппаратындағы су буымен дистилляция арқылы алынады. Эфир



the Agilent 7890A GC with 5975C Series MSD. The samples of the essential oils for the antimicrobial activity have been screened at the Biomedicine Department in the Microbiology Teaching Laboratory at NPJSC "Karaganda Medical University". Results. The main constituent of both samples of the essential oil was 1.8-cineole. These samples had the high antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 and *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Prospects for study. Samples of the essential oils from *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Iljin collected in the Karaganda region can be used as a basis to develop drugs with the antibacterial properties.

**Keywords:** genus *Hyssopus*, *Hyssopus ambiguus*, essential oil, constituent composition, antimicrobial activity, antibacterial activity, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*.

**Введение.** Антимикробная активность эфирных масел представляет научный интерес, особенно с учетом ряда преимуществ по сравнению с синтетическими веществами: низкая токсичность, мягкость действия и отсутствие аллергических реакций при терапевтических дозах [1].

*Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Iljin (семейство *Lamiaceae*) - это многолетний полукустарничек, обитающий на каменистых склонах, вдоль дорог и песчаных водоносных горизонтов. Компонентный состав и антибактериальная активность *Hyssopus ambiguus*, произрастающего на территории Восточного Казахстана, а также в

майларының құрамдас бөлігі Agilent-7890A MSD 5975C маркалы хроматографта газ хроматографиясы әдісімен анықталды. Эфир майларының үлгілерін микробқа қарсы белсенділікке скринингті биомедицина кафедрасында "Қарағанды медицина университеті" КЕАҚ оқу микробиологиялық зертханасында жүзеге асырды. Нәтижелер. Эфир майының екі үлгісінің де негізгі компоненті-1,8-цинеол болып табылады. Бұл үлгілер *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 және *Bacillus subtilis* ATCC 6633 қатысты жоғары бактерияға қарсы белсенділікті көрсетті. Зерттеу перспективалары. Қарағанды облысының аумағында жиналған *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Iljin эфир майларының үлгілері бактерияға қарсы қасиеттері бар дәрілік заттарды әзірлеу үшін негіз ретінде пайдаланылуы мүмкін.

**Түйінді сөздер:** тек иссоп, иссоп күмәнді, эфир майы, *Hyssopus ambiguus*, компоненттік құрамы, микробқа қарсы белсенділігі, бактерияға қарсы белсенділігі, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*.

окрестностях Ботакары (Карагандинская область) ранее были изучены [2-4].

Компонентный состав и антимикробная активность образцов эфирных масел *Hyssopus ambiguus*, собранных в окрестностях Каркаралинска и пос. Сортау, изучены нами впервые.

**Материалы и методы.** Объектами исследования являлись эфирные масла *Hyssopus ambiguus*, собранного в окрестностях Каркаралинска (49.412951° с.ш., 75.477275° в.д.) и пос. Сортау (49.970554° с.ш. 73.2226789° в.д.). Образцы ЛРС, из которых наработаны эфирные масла, собраны авторами исследова-



а)



б)

Примечание: а - *Hyssopus ambiguus*, произрастающий в окрестностях г. Каркаралинска, б- *Hyssopus ambiguus*, произрастающий в окрестностях пос.Сортау.

Рисунок 1 - *Hyssopus ambiguus*, произрастающий в Карагандинской области

ния самостоятельно. Растительное сырье собрано в период цветения, в августе и сентябре 2021 года (рисунок 1). Идентификация образцов растений проведена на кафедре ботаники НАО «Карагандинский университет имени академика Е.А. Букетова».

Эфирные масла получены методом дистилляции с водяным паром в аппарате Клевенджера в соответствии с методикой, описанной в ГФ РК. 50 г измельченного растительного сырья помещалось в круглодонную колбу из термостойкого стекла емкостью 1000 мл, приливали 300 мл дистиллированной воды. Кипятили в течение 3-х часов.

Образцы эфирных масел растворяли в 50 мл n-гексана, раствор выдерживали с магния сульфатом безводным в течение часа, затем отфильтровывали через фильтровальную бумагу и упаривали под вакуумом на ротаторном испарителе марки Stegler XD-52AA до полного удаления органического растворителя.

Компонентный состав эфирномасличных композиций определяли методом ГХ-МС согласно требованиям ГФ РК1 на хроматографе марки Agilent-7890A в сочетании с селективным детектором 5975C (США). Идентификация выполнялась с помощью библиотеки масс-спектров NIST-2017, обработка хроматограмм осуществлялась с помощью программного продукта Agilent ChemStation.

Полученные эфирные масла исследованы на антимикробную активность.

Скрининг антимикробной активности образцов эфирных масел и их композиций и анализ результатов проведен на кафедре биомедицины в микробиологической лаборатории НАО «Медицинский университет Кара-

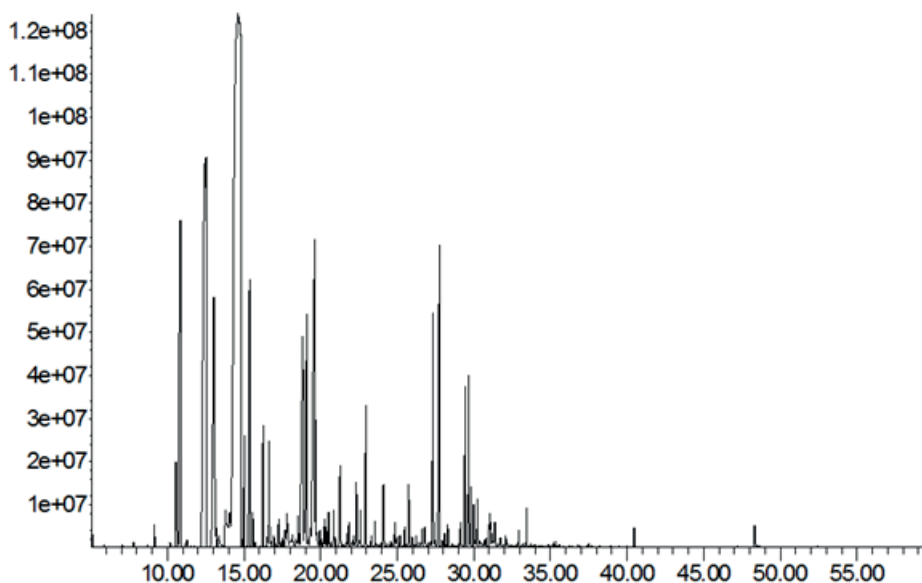
ганды». В работе использовали: питательные среды - Чистовича, мясо-пептонный агар, среда Эндо, среда Сабуро, кровяной агар: музейные штаммы культур *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*; диски производства компании Bioanalyse Limited (Турция), импрегнированные бензилпенициллина натриевой солью (1 ед/диск), ампициллина тригидратом (25 мкг/диск), нистатином (100 мкг/диск) и флуконазолом (10 мкг/диск) для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам; линейка-шаблон для измерения размеров зон задержки роста микроорганизмов (PW096), размер - 370×65 мм, производитель – HiMedia Laboratories Pvt. Limited (Индия); денсиметр для определения концентрации культуры в физиологическом растворе.

Антимикробную активность определяли согласно требованиям ГФ РК по методике определения чувствительности к антибиотикам микробиологическим методом, а именно, методом диффузии в агар[5].

В качестве препаратов сравнения брали лекарственные средства: бензилпенициллина натриевая соль, нистатин. В качестве препарата-сравнения растительного происхождения использовано косметологическое средство, обладающее противомикробными свойствами, а именно спрей «Дыши» - композицию, состоящей из 6 натуральных эфирных масел и левоментола (сер. 061022, производитель АО «Аквион», Россия).

Статистическая обработка. Антимикробная активность образца эфирного масла *Hyssopus ambiguus* оценивалась по диаметру зон задержки роста тест-штаммов (мм). Каждый образец испытывался в трех параллельных опытах. Статистическую обработку проводили ме-

Abundance



Time→

Рисунок 2 - Хроматограмма образца эфирного масла *Hyssopus ambiguus*, собранного в окрестностях г. Каркаралинска

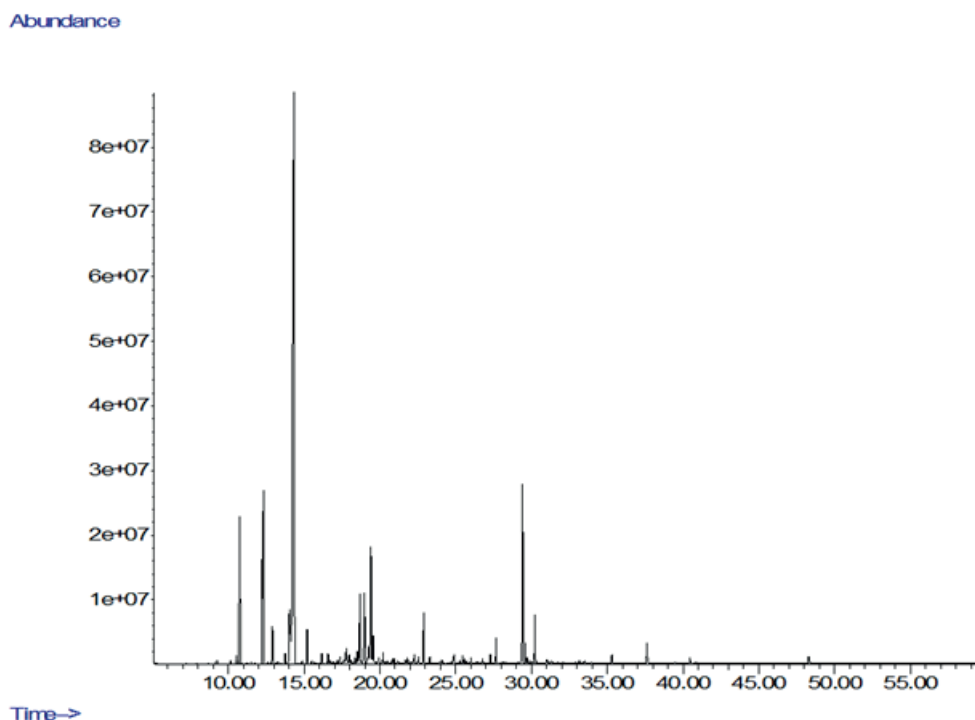


Рисунок 3 - Хроматограмма образца эфирного масла *Hyssopus ambiguus*, собранного в окрестностях пос. Сортау

Таблица 1 - Основные компоненты образцов эфирного масла *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) (иссопа сомнительного), собранного на территории Карагандинской области

Номер	Название компонента	Содержание в эфирном масле <i>Hyssopus ambiguus</i> , собранного в окрестностях Каркаралинска, %	Содержание в эфирном масле <i>Hyssopus ambiguus</i> , собранного в окрестностях пос. Сортау, %
1	Эвкалиптол	36,15	43,29
2	3-карен	9,58	-
3	α-терпинеол	5,94	3,9
4	γ-терпинен	3,13	1,27
5	Терпинен-4-ол	2,63	-
6	Гермакрен D	1,83	-
7	β-пинен	-	4,58
8	О-цимен	-	3,35
9	β-мирцен	-	1,33

тодами параметрической статистики Statistica 10.1 с вычислением средней арифметической и стандартной ошибки.

Результаты и обсуждение. Антимикробные свойства эфирных масел очень важны для решения проблемы быстро растущей устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. В 2016 году около 6 миллионов человек во всем мире умерли из-за инфекций верхних дыхательных путей, туберкулеза или диарейных заболеваний. Согласно отчету ВОЗ о лекарственной устойчивости, наиболее серьезную озабоченность вызывают резистентность *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*

и *Salmonella sp.* к антибиотикам 3 поколения. Среди грибковых инфекций наиболее распространенной проблемой является кандидоз, вызываемый в основном *Candida albicans* и реже *C. Glabrata* и *C. parapsilosis*, причем более 20 видов *Candida* могут вызывать инфицирование человека [6, 7].

Решение поставленной задачи может быть достигнуто путем использования в качестве антимикробного средства эфирного масла *Hyssopus ambiguus*.

Итоги исследования компонентного состава образцов эфирных масел *Hyssopus ambiguus*, собранных в окрестностях г. Каркаралинска и пос. Сортау, представлены на рисунках 2,3 и в таблице 1.

Таблица 2 - Антимикробная активность эфирного масла *Hyssopus ambiguus*, собранного в Карагандинской области, в отношении грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов (зона задержки роста) измеряется в мм

Мм	Staphylococcus aureus ATCC 6538	Bacillus subtilis ATCC 6633	Escherichia coli ATCC 25922	Candida albicans ATCC 10231
Шифр образца				
Эфирное масло <i>Hyssopus ambiguus</i> , собранного в окрестностях г. Каркаралинска	33,00±7,00	34,00±5,00	13,00±2,00	9,00±2,00
Эфирное масло <i>Hyssopus ambiguus</i> , собранного в окрестностях пос. Сортау	39,00±3,00	21,00±1,00	7,00±0,60	7,00±0,60
Бензилпенициллина натриевая соль	21,00 ± 0,10	14,00 ± 0,10	15,00 ± 0,10	-
Нистатин	-	-	-	23,00±3,00
Масло «Дыши»	7,40±0,90	8,50±3,00	16,25±2,20	7,70±0,60

Примечание: «-» - зона задержки роста отсутствует, диаметры зон задержки роста меньше 10 мм и сплошной рост в чашке оценивали, как отсутствие антимикробной активности, 10-15 мм - слабая активность, 15-20 мм - умеренно выраженная активность, свыше 20 мм – выраженная [5].

Из таблицы 2 видно, что образцы эфирного масла *Hyssopus ambiguus*, собранного в окрестностях Каркаралинска и пос. Сортау отличаются по качественному и количественному составу. Так, в образцах с первой точки обитания выявлены 3-карен, терпинен-4-ол, гермакрен D, тогда как в сырье из второй точки произрастания выявлен β-пинен, О-цимен и β-мирцен. В результате исследования на антимикробную активность установлено, что образец эфирного масла *Hyssopus ambiguus*, собранного в окрестностях г. Каркаралинска, проявляет выраженную антимикробную активность по отношению к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*; слабую антимикробную активность в отношении грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*, и отсутствие активности в отношении грибов *Candida albicans* (таблица 2).

Образец эфирного масла *Hyssopus ambiguus*, собранного в окрестностях пос. Сортау, проявляет выраженную антимикробную активность по отношению к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* и отсутствие активности грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* и в отношении грибов *Candida albicans* (таблица 2).

**Выводы.** Эфирное масло *Hyssopus ambiguus*, собранного в Каркаралинска, обладает следующими преимуществами:

- выраженным антимикробным действием к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*,
- слабую антимикробную активность в отношении грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*,
- отсутствие активности в отношении грибов *Candida albicans*;

Эфирное масло *Hyssopus ambiguus*, собранного в окрестностях пос. Сортау, обладает следующими преимуществами:

- выраженным антимикробным действием к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*,
- отсутствие активности в отношении грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* и в отношении грибов *Candida albicans*.

Образцы эфирных масел *Hyssopus ambiguus*, собранного на территории Карагандинской области, могут использоваться как основа для разработки лекарственных средств с антибактериальными свойствами.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Коваленко Н.А., Ахрамович Т.И., Супиченко Г.Н., Сачивко Т.В., Босак В.Н. Антимикробная активность эфирных масел иссопа лекарственного // Химия растительного сырья. - 2019. - №1. – С. 191-199. DOI: 10.14258/jcprm.2019014083
- 2 Sampietro D.A., Gomez A.A., Jimenez C.M., Lizarraga E.F., Ibatayev Z.A., Suleimen Y.M., Catalán C.K. Chemical composition and antifungal activity of essential oils from medicinal plants of Kazakhstan // Natural Product Research. – 2016. – Vol. 31 (12). – P. 1464-1467. DOI: 10.1080/14786419.2016.1258560
- 3 Suleimen E.M., Tursynova N.K., Ibatayev Z.A. et al. Constituent Composition and Biological Activity of Essential Oil from *Hyssopus ambiguus* // Chemistry of Natural Compounds. – 2015. – Vol. 51. – P. 1186–1187. DOI: 10.1007/s10600-015-1527-x
- 4 Мырзагалиева А.Б., Медеубаева Б.З., Сулеймен Е.М., Ибатаев Ж.А. Исследование компонентного состава эфирного масла *Hyssopus ambiguus* L. в условиях Восточного Казахстана // Евразийское научное объединение. - 2016. - № 7 (19). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26584561>.
- 5 Дуанбекова Г. Б., Исабаева Г. М., Абилова А. Б., Хасенов Д. К., Абуғалиев Б. Н. О биологической активности некоторых синтезированных соединений // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2013. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-biologicheskoy-aktivnosti-nekotorykh-sintezirovannykh-soedineniy> (дата обращения: 27.09.2023).
- 6 National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 14960. Электронный ресурс. Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14960>
- 7 Пухов А.А. Эфирные масла с антимикробными и противовирусными свойствами для медицинской практики // Журнал Поликлиника. – 2022. - № 1. - С. 76-79.

## REFERENCES

- 1 Kovalenko N.A., Akhramovich T.I., Supechenko G.N., Sachivko T.V., Bosak V.N. Antibacterial activity of essential oil from *Hyssopus officinalis*. *Chemistry of Plant Materials*. 2019, 1; 191-199. DOI: 10.14258/jcpm.2019014083
- 2 Sampietro D.A., Gomez A.A., Jimenez C.M., Lizarraga E.F., Ibatayev Z.A., Suleimen Y.M., Catalán C.K. Chemical composition and antifungal activity of essential oils from medicinal plants of Kazakhstan. *Natural Product Research*. 2016, 31 (12); 1464-1467. DOI: 10.1080/14786419.2016.1258560
- 3 Suleimen E.M., Tursynova N.K., Ibatayev Z.A. et al. Constituent Composition and Biological Activity of Essential Oil from *Hyssopus ambiguus*. *Chemistry of Natural Compounds*. 2015, 51; 1186–1187. DOI: 10.1007/s10600-015-1527-x
- 4 Myrzagalijeva A.B., Medeubayeva B.Z., Suleimen E.M., Ibatayev Z.A. Study of component composition of *Hyssopus ambiguus* L.'s essential oil in the conditions of Eastern Kazakhstan. *Eurasian scientific society*. 2016, 7 (19). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26584561>
- 5 Duanbekova G. B., Isabaeva G. M., Abilova A. B., Khasenov D. K., Abugaliev B. N. On the biological activity of some synthesized compounds // *Current problems of the humanities and natural sciences*. 2013. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-biologicheskoy-aktivnosti-nekotoryh-sintezirovannyh-soedineniy> (date of the application: 27.09.2023).
- 6 National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 14960. Electronic resource. Regime of access: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14960>
- 7 Pukhov A.A. essential oils with antimicrobial and antiviral properties for medical practice. *Journal Polyclinics*. 2022, 1; 76-79.

*Сведения об авторах:*

**Лакомкина Екатерина Викторовна** – докторант НАО «Медицинский университет Караганды». E-mail: [ekaterina.yankovskaya@inbox.ru](mailto:ekaterina.yankovskaya@inbox.ru). <https://orcid.org/0000-0001-9559-788X>. 100000, Казахстан, Караганда, улица Гоголя, 40, контактный телефон: 8 (775) 937-19-67.

**Ахметова Сауле Балтабаевна** – кандидат медицинских наук, профессор кафедры биомедицины НАО «Медицинский университет Караганды». E-mail: [S.Ahmetova@qmu.kz](mailto:S.Ahmetova@qmu.kz). <https://orcid.org/0000-0002-8112-742X>. 100000, Казахстан, Караганда, улица Гоголя, 40, контактный телефон: 8 (776) 500-74-34.

**Атажанова Гаянэ Абдулхакимовна** – доктор химических наук, профессор-исследователь школы фармации НАО «Медицинский университет Караганды». E-mail: [g-atazhanova@mail.ru](mailto:g-atazhanova@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0003-1615-9967>. 100000, Казахстан, Караганда, улица Гоголя, 40, контактный телефон: 8 (707) 779-29-65.

**Ишмуратова Маргарита Юлаевна** – кандидат биологических наук, профессор кафедры биологии Карагандинского государственного университета им. академика Е.А. Букетова. E-mail: [margarita.ishmur@mail.ru](mailto:margarita.ishmur@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0002-1735-8290>; 100000, Казахстан, Караганда, улица Университетская, 28, корпус 3, контактный телефон: 8 (777) 354-91-91.

*Авторлар туралы мәліметтер*

**Лакомкина Екатерина Викторовна** - "Қарағанды медицина университеті" КЕАҚ докторанты. E-mail: [ekaterina.yankovskaya@inbox.ru](mailto:ekaterina.yankovskaya@inbox.ru). <https://orcid.org/0000-0001-9559-788X>. 100000, Қазақстан, Қарағанды, Гоголь көшесі, 40, байланыс телефоны: 8 (775) 937-19-67.

**Ахметова Сауле Балтабаевна** – медицина ғылымдарының кандидаты, "Қарағанды медицина университеті" КЕАҚ биомедицина кафедрасының профессоры. E-mail: [S.Ahmetova@qmu.kz](mailto:S.Ahmetova@qmu.kz). <https://orcid.org/0000-0002-8112-742X>. 100000, Қазақстан, Қарағанды, Гоголь көшесі, 40, байланыс телефоны: 8 (776) 500-74-34.

**Атажанова Гаянэ Абдулхакимовна** - химия ғылымдарының докторы, "Қарағанды медицина университеті" КЕАҚ фармация мектебінің зерттеуші профессоры. E-mail: [g-atazhanova@mail.ru](mailto:g-atazhanova@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0003-1615-9967>. 100000, Қазақстан, Қарағанды, Гоголь көшесі, 40, байланыс телефоны: 8 (707) 779-29-65.

**Ишмуратова Маргарита Юлаевна** - биология ғылымдарының кандидаты, академик Е. А. Бекетов атындағы Қарағанды мемлекеттік университетінің биология кафедрасының профессоры. E-mail: [margarita.ishmur@mail.ru](mailto:margarita.ishmur@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0002-1735-8290>; 100000, Қазақстан, Қарағанды, Университетская көшесі, 28, 3 корпус, байланыс телефоны: 8 (777) 354-91-91.

*Information about authors*

**Lakomkina Yekaterina Viktorovna** – PhD student of NPJSC "Karaganda Medical University". E-mail: [ekaterina.yankovskaya@inbox.ru](mailto:ekaterina.yankovskaya@inbox.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9559-788x>. 100000, Kazakhstan, Karaganda, Gogol str., 40, contact phone: +7 (775) 937-19-67.

**Akhmetova Saule Baltabaevna** – Candidate of Medical Sciences, professor of the Department of Biomedicine of the NPJSC "Karaganda Medical University". E-mail: [S.Ahmetova@qmu.kz](mailto:S.Ahmetova@qmu.kz). <https://orcid.org/0000-0002-8112-742X>. 100000, Kazakhstan, Karaganda, Gogol str., 40, contact phone: 8 (776) 500-74-34.

**Atazhanova Gayane Abdulkhakimovna** - Doctor of chemical sciences, professor-research of the Pharmacy school at NPJSC "Karaganda Medical University". E-mail: [g-atazhanova@mail.ru](mailto:g-atazhanova@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0003-1615-9967>. 100000, Kazakhstan, Karaganda, Gogol str., 40, contact phone: +7 (707) 779-29-65.

**Ishmuratova Margarita Yulaevna** - Candidate of biological sciences, professor of the Biology Department at Academician E.A. Buketov Karaganda State University. E-mail: [margarita.ishmur@mail.ru](mailto:margarita.ishmur@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0002-1735-8290>; 100000, Kazakhstan, Karaganda, Universitetskaya str., 28, building 3, contact phone: +7 (777) 354-91-91.

**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.

<sup>1</sup>A.A. MANASSOVA\*, <sup>1</sup>A.ZH. ZHOLDASBAY, <sup>1</sup>K.A.ZHAPARKULOVA, <sup>1</sup>F.A. OTAROVA, <sup>1</sup>T.S. BEKEZHANOVA, <sup>1</sup>A.S. KELEKE

<sup>1</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan, Almaty

\* Corresponding author - A.A. Manassova, akhmetche@gmail.com, Department of Biotechnology and General Chemical Technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan, Almaty 050012, 94 Tole bi Street

## DISTRIBUTION AND USE IN FOLK MEDICINE OF PLANTS OF THE GENUS YARROW (ACHILLEA L.)

**Resume:** This article presents an overview of the use in folk medicine of yarrow (*Achillea L.*) genus plants. The purpose of the review is to systematize and summarize the existing scientific data on the ethnopharmaceutical use and distribution of yarrow species.

Yarrow is a genus of herbaceous plants known for its medicinal properties and wide use in folk and contemporary medicine. The genus *Achillea*, one of the most famous genera of this Asteraceae family, has about 150 species growing throughout the northern hemisphere, 14 species of which are found on the territory of Kazakhstan. The data being reviewed show a wide range of uses for *Achillea* plants ranging from central nervous system diseases to gastrointestinal disorders. It is noted that only three Kazakh species of yarrow are known to be used in folk medicine: *A. filipendulina*, *A. millefolium*, *A. nobilis*. At the same time, only *A. filipendulina* has found application in local folk practice as a remedy for gastrointestinal diseases and as an abortive agent. According to this observation, it was accepted that the species of *A. filipendulina* is of significant scientific and practical interest as an object of research.

**Keywords:** *Achillea*, *Achillea filipendulina*, traditional medicine, biological activity, review.

<sup>1</sup>A.A. Манассова, <sup>1</sup>A.Ж. Жолдасбай\*, <sup>1</sup>K.A. Жапаркулова,  
<sup>1</sup>Ф.А. Отарова, <sup>1</sup>T.C. Бекежанова, <sup>1</sup>A.C. Келеке

<sup>1</sup>С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Қазақстан, Алматы

\* Корреспонденттік авторы – А.А. Манассова, akhmetche@gmail.com, биотехнология және жалпы химиялық технология кафедрасы, С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Қазақстан, Алматы 050012, Төле би көшесі, 94

### МЫҢЖАПЫРАҚ ТҰҚЫМДАС ӨСІМДІКТЕРДІҢ ТАРАЛУЫ ЖӘНЕ ХАЛЫҚ МЕДИЦИНАСЫНДА ҚОЛДАНЫЛУЫ (ACHILLEA L.)

**Түйін:** Бұл мақалада мыңжапырақ (*Achillea L.*) тұқымдас өсімдіктердің халықтық медицинасында қолданылуына шолу жасалады. Шолудың мақсаты – мыңжапырақ түрлерінің этнофармацевтикалық қолданылуы мен таралуы туралы бар ғылыми деректерді жүйелеу және қорытындылау.

Мыңжапырақ – дәрілік қасиеттерімен, халықтық және заманауи медицинада кеңінен қолданылуымен танымал шөптесін өсімдіктердің бір түрі. Asteraceae тұқымдасының ең танымал тұқымдастарының бірі – *Achillea* тұқымдасының Солтүстік жарты шарда өсетін 150-ге жуық түрі бар, олардың 14 түрі Қазақстан аумағында кездеседі.

Қарастырылған деректер *Achillea* тұқымдас өсімдіктерді қолда-

<sup>1</sup>A.A. Ахметче, <sup>1</sup>A.Ж. Жолдасбай\*,  
<sup>1</sup>K.A. Жапаркулова, <sup>1</sup>Ф.А. Отарова,

<sup>1</sup>T.C. Бекежанова, <sup>1</sup>Б.Ш. Ахметбекова, <sup>1</sup>A.C. Келеке

<sup>1</sup>Қазақский Национальный медицинский университет им.С.Д. Асфендиярова, Казахстан, Алматы

\* Корреспондентный автор - А.Ж. Жолдасбай, zhutaغازeva.a@kazntu.kz, кафедра биотехнологии и общей химической технологии, Казахский Национальный медицинский университет им.С.Д. Асфендиярова, Казахстан, Алматы 050012, улица Төле би, 94

### РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ В НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЕ РАСТЕНИЙ РОДА ТЫСЯЧЕЛИСТНИК (ACHILLEA L.)

**Резюме:** Данная статья представляет обзор применения в народной медицине растений рода тысячелистник (*Achillea L.*). Цель обзора – систематизировать и суммировать существующие научные данные о этнофармацевтическом применении и распространении видов тысячелистника.

Тысячелистник – это род травянистых растений, известных своими лекарственными свойствами и широким применением в народной и современной медицине. Род *Achillea*, один из самых известных родов этого семейства Asteraceae, насчитывает около 150 видов, произрастающих по всему северному полушарию, 14 видов из которых встречаются на территории Казахстана.

нудың кең ауқымын көрсетеді – орталық жүйке жүйесінің ауруларынан асқазан-ішек жолдарының бұзылуына дейін. Халықтық медицинада мыңжапырақтың тек үш қазақстандық түрін қолдану туралы белгілі: *A. filipendulina*, *A. millefolium*, *A. nobilis*. Сонымен қатар, тек *A. filipendulina* жергілікті халықтық тәжірибеде асқазан-ішек ауруларына қарсы және түсік түсіруге арналған құрал ретінде қолданылды. Осы байқауға сәйкес, *A. filipendulina* түрі зерттеу нысаны ретінде айтарлықтай ғылыми және практикалық қызығушылық тудырады.

**Түйінді сөздер:** *Achillea*, *Achillea filipendulina*, халық медицинасы, биологиялық белсенділік, шолу.

**Introduction.** In pharmacy, there is a steady increase in interest in the segment of herbal medicines, which is due not only to the successful history of their use in medicine for many centuries, but also due to the rapid pace of development of their research and production. Despite the wide range of synthetic drugs, the use of phytopreparations is still relevant. The use of drugs based on medicinal plants, including as part of complex therapy, significantly expands the possibilities of treatment and allows achieving better clinical results. In addition, the World Health Organization (WHO) has a strategy to leverage the potential contribution of traditional medicine to health, well-being and people-centred health care. According to WHO experts, about 75% of patients can receive treatment using herbal preparations, and there are certain groups of patients (children, the elderly, pregnant women, nursing mothers) for whom the use of herbal preparations is appropriate [1].

In view of the wide range of applications and a long history of use in folk medicine around the world, plants of the genus yarrow (*Achillea* L.) are of significant scientific and practical interest among plants of the flora of Kazakhstan. Many species of yarrow have long been used as anti-inflammatory, antimicrobial, and antioxidant agents [2].  
Materials and methods of research

The materials used in the review include scientific publications, articles, books and other sources containing information on the distribution, chemical composition and scope of plants of the yarrow genus. A systematic search of materials was carried out in such international databases as Web of science, PubMed, Google Scholar, ScienceDirect and other scientific resources. At the same time, the sources most cited and relevant in recent years were selected.

The review was carried out using methods of analysis, comparison and synthesis of research results presented in various sources. A critical evaluation of the scientific literature and the identification of the main trends, patterns and conclusions are used.

Research results and discussion

Обозреваемые данные показывают широкий спектр применения растений рода *Achillea* – от заболеваний центральной нервной системы до желудочно-кишечных расстройств. Отмечается, что известно о применении в народной медицине только трех казахстанских видов тысячелистников: *A. filipendulina*, *A. millefolium*, *A. nobilis*. При этом, лишь *A. filipendulina* нашел применение в местной народной практике, как средство при желудочно-кишечных заболеваниях и с abortивным действием. Согласно данному наблюдению было принято, что вид тысячелистник таволговый (*A. filipendulina*) представляет значительный научно-практический интерес в качестве объекта исследований.

**Резюме:** *Achillea*, *Achillea filipendulina*, народная медицина, биологическая активность, обзор.















The family Asteraceae includes a large number of flowering plants that belong to about 1600 genera and cover more than 23,000 species. The genus *Achillea* is one of the best known genera of this family. Currently, the genus *Achillea* L. includes about 150 species growing in Europe, North Africa, Western and Central Asia, and North America [3-4]. In the flora of Europe, there are 54 species of yarrow, in Eastern Europe - 26 species; in Türkiye - 40 species, in Central Asia - 10 species [5-6]. For the flora of Kazakhstan, S.A. Abdulina (1999) listed 8 species of the genus *Achillea*, while today 14 species of yarrow are known to grow in the country [7] (Table 1).

The use of yarrow genus plants in folk medicine  
From an ethnopharmaceutical point of view, species belonging to the genus *Achillea* have long been widely prescribed as part of various folk medicines. Plants of this genus were widely used in the treatment of wounds of Greek soldiers, which is reflected in the name of the genus associated with the name of the mythical hero Achilles [9]. Literary sources are rich in data on various fields of application in traditional medicine of many species of yarrow. Most of the studies conducted on the characterization of the ethnopharmaceutical use of plants of the *Achillea* genus refer to the sources of the Middle East and some European countries [9-66] (Table 2).

The data being reviewed show a wide range of applications of *Achillea* plants in folk medicine, from diseases of the central nervous system to gastrointestinal disorders. Most often, yarrow preparations are used to treat abdominal pain, inflammation, problems of the gastrointestinal tract, hemorrhoids, high fever and for wound healing [9-11, 14-29, 47-49, 51-54, 57, 60, 63-65]. These plants are also known to be effective in supporting breastfeeding and regulating menstruation in women [42–43, 46].

The distribution of plants of the genus Yarrow in the ethnopharmaceutical sphere is due to the abundance in their composition of various secondary metabolites, which are associated with the pharmacological activities exhibited by *Achillea* preparations, such as antioxidant, antibacterial, antimicrobial, insecticidal, herbicidal, antifungal, anti-

Table 1 - Species of yarrow found on the territory of the Republic of Kazakhstan (RK)

No.	Name	Appearance	Ecology of distribution	Habitat on the territory of the Republic of Kazakhstan
1	<i>Achillea asiatica</i> Serg.		In meadows, forests and forest edges, coastal rocks, sand and gravel, on roads [8]	
2	<i>Achillea arabica</i> Kotschy.		On open clay rocks, sandy slopes, pebbles, sometimes next to roads, along the edges of fields	
3	<i>Achillea filipendulina</i> Lam.		On stones, forest belts, fallow lands, in thickets [8]	
4	<i>Achillea inundata</i> Kondr.		By hills, meadows, chestnut soil steppes	
5	<i>Achillea kamelinii</i> Kupr.		On the steppe slopes, forests	
6	<i>Achillea karatavica</i> Kamelin		On the steppe slopes in the river valleys. (South Kazakhstan region, Karatau Range) [8]	
7	<i>Achillea micrantha</i> Willd.		Occurs in fields, on mountain slopes, in forests and steppes, as well as in meadows [8]	

















8	<p><i>Achillea millefolium</i> L.</p>		<p>Along roads, in settlements, sometimes in forests [8]</p>	
9	<p><i>Achillea nobilis</i> L.</p>		<p>On steep slopes, fallow lands, semi-deserts, along the road, in mineralized forest belts [8]</p>	
10	<p><i>Achillea schmakovii</i> Kupr.</p>		<p>In subalpine meadows</p>	
11	<p><i>Achillea sergievskiana</i> Shaulo &amp; Shmakov</p>		<p>In mountain tundra and alpine meadows.</p>	
12	<p><i>Achillea setacea</i> Waldst. &amp; Kit.</p>		<p>In the steppe, in dry meadows, in the floodplains of steppe rivers, sands [8]</p>	
13	<p><i>Achillea stepposa</i> Klokov &amp; Krytzka</p>		<p>On the steppe slopes, in the forest, in places where chalk and limestone are deposited, sometimes near roads</p>	
14	<p><i>Achillea kasakhstanica</i> × Kupr. et Alibekov</p>		<p>In the steppe, in the meadows near steppe rivers, along the stony steppes</p>	

Table 2 - Ethnopharmaceutical use of various species of the yarrow genus

No.	Species	Country/Region	Ethnopharmaceutical Application	References
1	<i>A. ageratum</i> L.	Southwestern Morocco	For the treatment of gastrointestinal disorders. It has a cytostatic, anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effect	[9]
2	<i>A. aleppica</i> DC. subsp. <i>aleppica</i>	Türkiye	Diuretic, for the treatment of hemorrhoids and as a medicinal plant with antimicrobial, anti-inflammatory (inflammation of the urinary tract) and antinociceptive properties	[10, 11]
3	<i>A. alpine</i> L.	China	Treatment of acute inflammation, has anti-inflammatory, antipyretic and sedative effects	[12]
4	<i>A. atrata</i> L.	Serbia	As a tonic in diseases of the bronchi and larynx, as well as for the treatment of pulmonary diseases	[13]
5	<i>A. Biebersteinii</i> Afan.	Türkiye	snake bite remedy; for healing wounds and treating abdominal pain	[14, 15]
6		Jordan	As a carminative treatment	[16]
7		Iran	Anthelmintic agent; for the treatment of fever, indigestion, deep wounds and burns, and for the treatment of heart disease	[17]
8	<i>A. clypeolata</i> Sm.	Serbia	To treat kidneys, increase appetite and soothe coughs (tea)	[18]
9	<i>A. collina</i> (Wirtg) Heimerl	Italy	For the treatment of the digestive system in the form of a tincture	[19]
10	<i>A. collina</i> Becker	Romania	Effective antispasmodic and bitter tonic with antihemorrhagic action	[20]
11	<i>A. erba rotta</i> All.	Italy	Inflorescences: As a compress on the eyes against conjunctivitis	[21]
12	<i>A. filipendulina</i> Lam.	Kazakhstan	Abortive remedy and for gastrointestinal diseases (as a decoction)	[22]
13	<i>A. fragrantissima</i> (Forssk.) Sch.	Palestine	Hypoglycemic agent for the preparation of antidiuretic drinks and for the treatment of stomach diseases	[23, 24]
14	Bip	Egypt and North Africa	Powerful anthelmintic, emmenagogical, antiseptic, antipyretic, antispasmodic plant; to reduce fever, headache and weakness (extract), which has a therapeutic value in anemia, various disorders of the central nervous system (CNS), both mental and motor, such as hysteria, mild convulsions, epilepsy, for the treatment of eyes, diseases (external application) and other CNS problems	[25, 26]
15	<i>A. ligustica</i> All.	Italy	As an antimicrobial and hemostatic agent for the treatment of stomach pains, infusions: To relieve gastralgia and neuralgia, as well as cataplasma against rheumatism and skin diseases; anthelmintic	[27, 28, 29]
16		Corsica	With cataplasms to relieve sprains and insect bites, to stop hemorrhages	[30]
17	<i>A. millefolium</i> Agg.	India	Used in medicine, veterinary medicine and cosmetics	[31]
18	<i>A. millefolium</i> L.	Europe	For making herbal filtered tea; antiviral, gastroprotective, anti-inflammatory, diuretic and analgesic medicinal herbs; treat bruises, pulmonary disorders, inflammation, respiratory diseases, urination and hepatobiliary system disorders, hyperactivity of the cardiovascular system, spasmodic gastrointestinal complaints, as an appetite enhancer, a drug with a pronounced wound healing effect and gastric antisecretory action	[32-36]
19		Türkiye	As a diuretic, carminative, antispasmodic, insecticidal agent; for the treatment of abdominal pain and stomach pain; shows symptomatic relief in colds, ulcers and diarrhea	[37]
20		Italy	for making relaxing tea (camomillün)	[38]
21		India	known as an astringent, stimulant, tonic, diaphoretic, antispasmodic, wound healing agent; for the treatment of rheumatism, epilepsy, flatulence, colds, colic, heartburn, hysteria; to suppress bleeding; in the treatment of skin, diseases, toothache and copious mucous secretions	[39, 40]
22		Northern Greece	Herb tea; as part of lotions and ointments for external use in pharmaceutical products	[41]
23		Iran	Expectorant, anti-infective, anticonvulsant, astringent, antidiabetic, antiallergic, antispasmodic, antidandruff, antipyretic, anti-inflammatory and tonic; carminative and effective wound healing agent; treatment of digestive problems, hay fever, hypertension, eczema and hemorrhoids; compression of blood vessels and anorexia; stomach tonic; disinfectants for the urinary tract; reduction of hypertension and asthma; It has antibacterial and antimicrobial, antiviral, anthelmintic, insecticidal, antipyretic, sedative properties; in the use of breastfeeding infants, the regulation of female menstruation and the prevention of epilepsy	[42, 43]
24		Palestine	Diaphoretic, stimulant, antipyretic, analgesic, anti-inflammatory, antispasmodic, carminative, anthelmintic, hepatoprotective, antispasmodic; treatment of various liver diseases	[44]
25		Brazil	An effective anti-inflammatory, analgesic, antispasmodic and antiseptic	[45]
26		Serbia	For women's diseases (problems related to menopause), colds, breathing problems and nausea (tea)	[46]
27		Georgia	antiseptic agent; for the treatment of gastrointestinal diseases with anemia	[47]

28	<i>A. moschata</i> Wulfen	Italy	Healing, analgesic, digestive and hemostatic	[48]
29	<i>A. nigrescens</i> (E. Mey.) Rydb	Türkiye	Diuretic and anti-hemorrhoid	[49]
30	<i>A. nobilis</i> (A. Kern.) Formanek	Iran	Animal antiparasitic, healing and anti-infective agent	[50]
31	<i>A. santolina</i> L.	Jordan, Irak	Depurative, antihelminthic, with promising carminative properties from intestinal colic, insect repellent, as well as abdominal pain, dysentery and inflammation	[51-54]
32		North Africa	To treat toothache	[55]
33		Iran	For the treatment of diseases of the chest; also as a tonic and carminative	[56]
34	<i>A. santolinoi</i> des subsp. <i>Wilhelmsii</i> (K.Koch) Greuter.	Palestine	For indigestion, diabetes, obesity and diarrhea	[57]
35	<i>A. schischkinii</i> Sosn.	Türkiye	Antimicrobial, anti-inflammatory and antinociceptive agent	[58]
36	<i>A. talagonica</i> Boiss.	Iran	Immunosuppressive, anti-inflammatory and analgesic effects	[59]
37	<i>A. toentosa</i> L.	Jordan	For pain in the stomach	[60]
38	<i>A. vermicularis</i> Trin.	Türkiye	For the treatment of colds, flu and abdominal pain	[61]
39	<i>A. wilhelmsii</i> Koch.	Iran	Antihypertensive and antihyperlipidemic activity in vivo	[62]
40		Italy	For the treatment of gastrointestinal disorders	[63]
41		Türkiye	For the treatment of hemorrhoids	[64]
42		Palestine	Therapeutic effects in stomach pain, diabetes, gastric and obesity (both decoction and infusion)	[65]
43	<i>A. wilsoniana</i> Heimerl ex Hand.-Mazz	China	For detoxification, hemostasis and aceodin	[66]

proliferative, antinociceptive, analgesic, antiplatelet, anxiolytic action [ 9-66].

It is noted that only three Kazakh species of yarrow are known to be used in folk medicine: *A. filipendulina*, *A. millefolium*, *A. nobilis*. At the same time, only *A. filipendulina* has found application in local folk practice as a remedy for gastrointestinal diseases and abortive agent [22]. According to this observation, it was accepted that the species *A. filipendulina* is of significant scientific and practical interest as an object of research.

*Achillea filipendulina* L. and its phytochemical composition  
*Achillea filipendulina* L. is a perennial plant growing in the Caucasus and Central Asia (Fig. 1) [2-3].

*A. filipendulina* is a hemicryptophyte, xeromesophyte, belongs to the desert geographical type and the Turanian class. Perennial plant up to 120 cm tall. Inflorescences of *Achillea filipendulina* Lam., complex corymbose and flat outlines (diameter 10-12 cm), consisting of baskets 4-6 mm in diameter. Baskets are formed by marginal flowers on the outside and tubular in the middle. The leaves



Figure 1 – *Achillea filipendulina* Lam.

are grayish-green, openwork, pinnatipartite, light green. Flower baskets up to 0.5 cm in diameter, collected in flat, dense corymbs up to 13 cm in diameter. Marginal flowers are single-row, golden yellow, tubular -yellow. Blooms from July 30-35 days. Fruits in September [3].

Yarrow contains a number of biologically active compounds such as flavonoids, acids, carotenoids, tannins, coumarins and alkaloids. These compounds are responsible for a number of pharmacological properties, such as anti-inflammatory, antibacterial, antiallergic, antiseptic and antitoxic effects.

According to the analysis of literary sources, it was found that the following compounds were identified in the composition of *A. filipendulina*: tricyclene, pinene, camphene, sabinene, pinene, myrcene, n-cymene, limonene, 1,8-cineol, santolin alcohol,  $\gamma$ -terpinene, hotrienol, cis-sabinene hydrate, cyclocitral, pinene oxide, terpinolene, trans-sabinene hydrate, campholenal, terpineol, camphor, pinocarvone, cis-verbenol, borneol, 4-terpineol, myrtenal, myrtenol, trans-carvel, nerol, bornyl format, ascaridiol, cavicol,


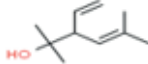
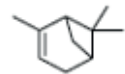
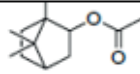
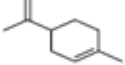
chrysantheny acetate, bornyl acetate, verbenone, neryl acetate, elemen, germakren D,  $\gamma$ -elemen, spatulenol, caryophyllene oxide, torreiol, eudesmol, alloaromadendren oxide, n-kimen, pinocamphone [67- 68].

The predominant components of the essential oil of *A. filipendulina* flowers and leaves are oxygenated monoterpene. Essential oil from *A. filipendulina* is mainly composed of chrysanthenylacetate (19.11%), 1,8-cineol (17.18%), santolinic alcohol (29.1%), borneol (7.66%), alpha-pinene ( 8.77%), beta-pinene (5.73%), limonene (3.10%), bornioacetate (7.16%), cis-verbenol (5.65%), which are presented in Table 3 [67- 68].

*Achillea filipendulina* is a valuable plant that is widely used in folk medicine. However, further research is needed to fully understand the mechanisms of action and clinical efficacy of this yarrow species.

Conclusion. Plants of the genus *Achillea* have been widely used in modern and folk medicine since ancient times, and are also significant as a valuable source of biologically active substances. Among the 14 Kazakh species

Table 3 - The main components of the essential oil of *Achillea filipendulina*

No.	Name	Structure
1	Chrysanthenylacetate	
2	1,8-cineol	
3	Santolin alcohol	
4	Borneol	
5	Alpha pinene	
6	Beta pinene	
7	Bornylacetate	
8	Limonene	
9	Verbenol	

of yarrow, *Achillea filipendulina*, which has found application in local folk medicine, is of the greatest scientific interest. Its medicinal properties require more in-depth research and confirmation of efficacy and safety by scientific

research. Further clinical and preclinical studies may help to more fully uncover the potential of the species in the treatment of specific diseases and determine the optimal dosages and regimens of application.

## REFERENCES

- 1 WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023 WHO, 2014. - 75 p.
- 2 Panesh Olga Askarbievna, Chitao Svetlana Ilyasovna, Chernyavskaya Irina Vladimirovna Physiobiological features of local and introduced species of yarrow in the botanical garden of the Adyge State University // Bulletin of the Adyge State University. Series 4: Natural-mathematical and technical sciences. 2020. No. 4 (271). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fiziobiologicheskie-osobennosti-mestnogo-i-introdutsirovannogo-vidov-tsyachelistnika-v-botanicheskom-sadu-adygeyskogo> (дата обращения: 21.02.2023).
- 3 Gryaznov, M. Yu. The first domestic variety of *Achillea filipendulina* Lam. Zlatoslav / M. Yu. Gryaznov, S. A. Totskaya, O. M. Savchenko // 90 years - from a plant to a drug: achievements and prospects: Collection of materials of the anniversary international scientific conference, Moscow, June 10–11, 2021. – Moscow: Federal State Budgetary Scientific Institution "All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants", 2021. – С. 51-55. – DOI 10.52101/9785870191003\_2021\_51. – EDN VXUNUS.
- 4 Kupriyanov A.N., Kulemin Yu.E. 2021. *Achillea tianschanica* Kupr. et Kulemin – a new species from Western Tien Shan and Syrdarya Karatau, Kazakhstan. Sistematische zametki po materialam Gerbariya im. P.N. Krylova Tomskogo gosudarstvennogo universiteta [Systematic notes on the materials of P.N. Krylova Herbarium of Tomsk State University], 123: 3–12. <https://doi.org/10.17223/20764103.123.1> .(ссылка Kupriyanov A.N)
- 5 Tzvelev N.N. *Achillea* L. In: Flora evropejskoj chasti SSSR [Flora of the European part of the USSR]. St. Petersburg: Nauka. 7: 117–127. [In Russian]. (ссылка Tzvelev N.N)
- 6 Huber-Morath A. 1974. Die türkischen Arten der Gattung *Achillea* L. Berlin. 84(2): 123–172.(ссылка Huber-Morath)
- 7 Kupriyanov A.N., Kulemin Yu.E. 2020. Genus *Achillea* L. in the flora of Kazakhstan. Problemy botaniki Sibiri i Mongolii [Problems of botany in Southern Siberia and Mongolia], 19(1): 39–43. [In Russian]. URL: <http://journal.asu.ru/bpssm/article/view/pbssm.2020008>. (ссылка Kupriyanov A.N. Kulemin Yu.E)
- 8 V. P. Kurchenko, N. V. Sushinskaya, A. S. Chubarova [et al.] Biologically active substances of various types of yarrow (*Achillea*) of the native flora of Belarus and Kazakhstan // Ecobiotech 2019: Proceedings of the VI All-Russian Conference with international participation, Ufa, 01–04 October 2019. - Ufa: Ufa Institute of Biology, 2019. - P. 218-221. – EDN REPKBN. (reference V.P. Kurchenko)
- 9 El Bouzidi, L., Abbad, A., Hassani, L., Fattarsi, K., Leach, D., Markouk, M., Legendre, L., Bekkouche, K., 2012. Essential oil composition and antimicrobial activity of wild and cultivated Moroccan *Achillea ageratum* L.: a rare and threatened medicinal species. Chem. Biodivers. 9 (3), 598–605.
- 10 Baser, K.H.C., Honda, G., Miki, W., 1986. Herb Drugs and Herbalists in Turkey. Institute for the Study of Languages and Cultures of Asia and Africa, Tokyo University of Foreign Studies, Tokyo, Japan.
- 11 Turkoglu, I., Turkoglu, S., Celik, S., Kahyaoglu, M., 2010. Antioxidant and antimicrobial activities of Turkish endemic *Achillea* species. Afr. J. Microbiol. Res. 4 (19), 2034–2042.
- 11 Cakilcioglu, U., Khatun, S., Turkoglu, I., Hayta, S., 2011. Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Maden (Elazig-Turkey). J. Ethnopharmacol. 137 (1), 469–486.
- 12 Zhang, Q., Lu, Z., Ren, T., Ge, Y., Zheng, Y., Yao, D., He, X., Gu, Y., Shi, Q., Huo, C., 2014. Chemical composition of *Achillea alpina*. Chem. Nat. Compd. 50 (3), 534–536.
- 13 Ristic, M., Sokovic, M., Grubisic, D., Kovacevic, N., 2004. Chemical analysis and antifungal activity of the essential oil of *Achillea atrata* L. J. Essent. Oil Res. 16 (1), 75–78
- 14 Baytop, T., 1994. A Dictionary of Vernacular Names of Wild Plants of Turkey. Publication of the Turkish Language Society, Ankara, Turkey. Sezik, E., Yeşilada, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., Tanaka, T., 2001. Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in central Anatolia. J. Ethnopharmacol. 75 (2), 95–115.
- 15 Polatoglu, K., Karakoc, O.C., Goren, N., 2013. Phytotoxic, DPPH scavenging, insecticidal activities and essential oil composition of *Achillea vermicularis*, *A. teretifolia* and proposed chemotypes of *A. biebersteinii* (Asteraceae). Ind. Crop Prod. 51, 35–45.
- 16 Alkofahi, A., Batshoun, R., Owais, W., Najib, N., 1996. Biological activity of some Jordanian medicinal plant extracts. Fitoterapia 67 (5), 435–442.
- 17 Ghorbani, A., 2005. Studies on pharmaceutical ethnobotany in the region of Turkmen Sahara, north of Iran: (part 1): general results. J. Ethnopharmacol. 102 (1), 58–68.
- 18 Jarić, S., Mačukanović-Jocić, M., Djurdjević, L., Mitrović, M., Kostić, O., Karadžić, B., Pavlović, P., 2015. An ethnobotanical survey of traditionally used plants on Suva planina mountain (south-eastern Serbia). J. Ethnopharmacol. 175, 93–108.
- 19 Cornara, L., La Rocca, A., Terrizzano, L., Dente, F., Mariotti, M.G., 2014. Ethnobotanical and phytomedical knowledge in the North-Western Ligurian Alps. J. Ethnopharmacol. 155 (1), 463–484.
- 20 Jianu, C., Misca, C., Muntean, S.G., Gruia, A.T., 2015. Composition, antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil of *Achillea collina* Becker growing wild in western Romania. Hem. Ind. 69 (4), 381–386.
- 21 Cornara, L., La Rocca, A., Terrizzano, L., Dente, F., Mariotti, M.G., 2014. Ethnobotanical and phytomedical knowledge in the North-Western Ligurian Alps. J. Ethnopharmacol. 155 (1), 463–484.
- 22 Sadyrbekov, D.T., Suleimenov, E.M., Tikhonova, E.V., Atazhanova, G.A., Tkachev, A.V., Adekenov, S.M., 2006. Component composition of essential oils from four species of the genus *Achillea* growing in Kazakhstan. Chem. Nat. Compd. 42 (3), 294–297.
- 23 Barel, S., Segal, R., Yashphe, J., 1991. The antimicrobial activity of the essential oil from *Achillea fragrantissima*. J. Ethnopharmacol. 33 (1–2), 187–191.
- 24 El-Shazly, A.M., Hafez, S.S., Wink, M., 2004. Comparative study of the essential oils and extracts of *Achillea fragrantissima* (Forssk.) Sch Bip. and *Achillea santolina* L. (Asteraceae) from Egypt. Pharmazie 59 (3), 226–230.
- 25 Boulos, L., 1983. Medicinal Plants of North Africa. Reference Publication, Inc, Agonac Michigan. Eissa, T.A.F., Palomino, O.M., Carretero, M.E., Gómez-Serranillos, M.P., 2014. Ethnopharmacological study of medicinal plants used in the treatment of CNS disorders in Sinai Peninsula, Egypt. J. Ethnopharmacol. 151 (1), 317–332.
- 26 Abdel-Rahman, R.F., Alqasoumi, S.I., El-Desoky, A.H., Soliman, G.A., Pare, P.W., Hegazy, M.E.F., 2015. Evaluation of the anti-inflammatory, analgesic and antiulcerogenic potentials of *Achillea fragrantissima* (Forssk.). South Afr. J. Bot. 98, 122–127.

- 27 Bruni, A., Ballero, M., Poli, F., 1997. Quantitative ethnopharmacological study of the Campidano Valley and Urzulei district, Sardinia, Italy. *J. Ethnopharmacol.* 57 (2), 97–124.
- 28 Viegi, L., Pieroni, A., Guarrera, P.M., Vangelisti, R., 2003. A review of plants used in folk veterinary medicine in Italy as basis for a databank. *J. Ethnopharmacol.* 89 (2), 221–244.
- 29 Bader, A., Panizzi, L., Cioni, P.L., Flamini, G., 2007. *Achillea ligustica*: composition and antimicrobial activity of essential oils from the leaves, flowers and some pure constituents. *Cent. Eur. J. Biol.* 2 (2), 206–212.
- 30 Muselli, A., Pau, M., Desjobert, J.-M., Foddai, M., Usai, M., Costa, J., 2009. Volatile constituents of *Achillea ligustica* All. by HS-SPME/GC/GC-MS. Comparison with essential oils obtained by hydrodistillation from Corsica and Sardinia. *Chromatographia* 69 (5–6), 575–585.
- 31 Agnihotri, V.K., Lattoo, S.K., Thappa, R.K., Kaul, P., Qazi, G.N., Dhar, A.K., Saraf, A., Kapahi, B.K., Saxena, R.K., Agarwal, S.G., 2005. Chemical variability in the essential oil components of *Achillea millefolium* Agg. from different Himalayan habitats (India). *Planta Med.* 71 (3), 280–283.
- 32 Lin, L.T., Liu, L.T., Chiang, L.C., Lin, C.C., 2002. In vitro anti-hepatoma activity of fifteen natural medicines from Canada. *Phytother. Res.* 16 (5), 440–444.
- 33 Cavalcanti, A.M., Baggio, C.H., Freitas, C.S., Rieck, L., de Sousa, R.S., Da Silva-Santos, J.E., Mesia-Vela, S., Andrade Marques, M.C., 2006. Safety and antiulcer efficacy studies of *Achillea millefolium* L. after chronic treatment in Wistar rats. *J. Ethnopharmacol.* 107 (2), 277–284.
- 34 Benedek, B., Rothwangl-Wiltschnigg, K., Rozevia, E., Gioncaj, N., Reznicek, G., Jurenitsch, J., Kopp, B., Glasl, S., 2008. Yarrow (*Achillea millefolium* L. s.l.): pharmaceutical quality of commercial samples. *Pharmazie* 63 (1), 23–26.
- 35 Chou, S.-T., Peng, H.-Y., Hsu, J.-C., Lin, C.-C., Shih, Y., 2013. *Achillea millefolium* L. essential oil inhibits LPS-induced oxidative stress and nitric oxide production in RAW 264.7 macrophages. *Int. J. Mol. Sci.* 14 (7), 12978–12993.
- 36 Vladoic, J., Ambrus, R., Szabo-Revesz, P., Vasic, A., Cvejin, A., Pavlic, B., Vidovic, S., 2016. Recycling of filter tea industry by-products: production of *A. millefolium* powder using spray drying technique. *Ind. Crop Prod.* 80, 197–206.
- 37 Baytop, T., 1994. *A Dictionary of Vernacular Names of Wild Plants of Turkey*. Publication of the Turkish Language Society, Ankara, Turkey.
- 38 Cornara, L., La Rocca, A., Terrizzano, L., Dente, F., Mariotti, M.G., 2014. Ethnobotanical and phytomedicine knowledge in the North-Western Ligurian Alps. *J. Ethnopharmacol.* 155 (1), 463–484.
- 39 Anonymous, 1985. *The Wealth of India: A Dictionary of Indian Raw Materials & Industrial Products*. Publications & Information Directorate, Council of Scientific & Industrial Research, India. Shawl, A.S., Srivastava, S.K., Syamasundar, K.V., Tripathi, S., Raina, V.K., 2002. Essential oil composition of *Achillea millefolium* L. growing wild in Kashmir, India. *Flav. Fragr. J.* 17 (3), 165–168.
- 40 Rao, P.K., Hasan, S.S., Bhellum, B.L., Manhas, R.K., 2015. Ethnomedicinal plants of Kathua district, J & K, India. *J. Ethnopharmacol.* 171 (1), 12–27.
- 41 Chatzopoulou, P., Katsiotis, S.T., Svendsen, A.B., 1992. An ascaridole containing essential oil of the *Achillea millefolium* L. complex growing wild in northern Greece. *J. Essent. Oil Res.* 4 (5), 457–459.
- 42 Shariat-Samsam, H., 1992. *Qualitative and Quantitative Evaluation of the Active Constituents and Control Methods for Medicinal Plants*. Mani Press, Isfahan, Iran. Mozaffarian, V., 1996. *A Dictionary of Iranian Plant Names*. Farhang Moaser Press, Iran. Zargari, A., 1996. *Medicinal Plants* Tehran University. Publication, Tehran, Iran. Ardestani, A., Yazdanparast, R., 2007. Antioxidant and free radical scavenging potential of *Achillea santolina* extracts. *Food Chem.* 104 (1), 21–29.
- 43 Omidbaigi, R., 2012. *Production and Processing of Medicinal Plants* 6th ed.. Behnashr, Astan Ghods Razavi Press, Tehran, Iran.
- 44 Said, H.M., 1982. *Diseases of the Liver: Greco-Arab Concepts*. Hamdard Foundation Press, Karachi, Pakistan. Yaeesh, S., Jamal, Q., Khan, A.-u., Gilani, A.H., 2006. Studie on hepatoprotective, antispasmodic and calcium antagonist activities of the aqueous-methanol extract of *Achillea millefolium*. *Phytother. Res* 20 (7), 546–551.
- 45 Cavalcanti, A.M., Baggio, C.H., Freitas, C.S., Rieck, L., de Sousa, R.S., Da Silva-Santos, J.E., Mesia-Vela, S., Andrade Marques, M.C., 2006. Safety and antiulcer efficacy studies of *Achillea millefolium* L. after chronic treatment in Wistar rats. *J. Ethnopharmacol.* 107 (2), 277–284.
- 46 Jarić, S., Maćukanović-Jocić, M., Djurdjević, L., Mitrović, M., Kostić, O., Karadžić, B., Pavlović, P., 2015. An ethnobotanical survey of traditionally used plants on Suva planina mountain (south-eastern Serbia). *J. Ethnopharmacol.* 175, 93–108.
- 47 Martkoplshvili, I., Kvavadze, E., 2015. Some popular medicinal plants and diseases of the Upper Palaeolithic in Western Georgia. *J. Ethnopharmacol.* 166, 42–52.
- 48 Dei Cas, L., Pagni, F., Fico, G., 2015. Tradition of use on medicinal species in Valfurva (Sondrio, Italy). *J. Ethnopharmacol.* 163, 113–134.
- 49 Polat, R., Cakilcioglu, U., Kaltalioğlu, K., Ulusan, M.D., Türkmen, Z., 2015. An ethnobotanical study on medicinal plants in Espiye and its surrounding (Giresun- Turkey). *J. Ethnopharmacol.* 163, 1–11.
- 50 Ghorbani, A., 2005. Studies on pharmaceutical ethnobotany in the region of Turkmen Sahra, north of Iran: (part 1): general results. *J. Ethnopharmacol.* 102 (1), 58–68.
- 51 Alkofahi, A., Batshoun, R., Owais, W., Najib, N., 1996. Biological activity of some Jordanian medicinal plant extracts. *Fitoterapia* 67 (5), 435–442.
- 52 Al-douri, N.A., 2000. A survey of medicinal plants and their traditional uses in Iraq. *Pharm. Biol.* 38 (1), 74–79.
- 53 Al-Qura'n, S., 2009. Ethnopharmacological survey of wild medicinal plants in Showbak, Jordan. *J. Ethnopharmacol.* 123 (1), 45–50.
- 54 Eissa, T.A.F., Palomino, O.M., Carretero, M.E., Gómez-Serranillos, M.P., 2014. Ethnopharmacological study of medicinal plants used in the treatment of CNS disorders in Sinai Peninsula, Egypt. *J. Ethnopharmacol.* 151 (1), 317–332.
- 55 Boulos, L., 1983. *Medicinal Plants of North Africa*. Reference Publication, Inc, Agonac Michigan.
- 56 Afsharypour, S., Asgary, S., Lockwood, G.B., 1996. Constituents of the essential oil of *Achillea wilhelmsii* from Iran. *Planta Med.* 62 (1), 77–78.
- 57 Ahmad, M., Khan, M.P.Z., Mukhtar, A., Zafar, M., Sultana, S., Jahan, S., 2016. Ethnopharmacological survey on medicinal plants used in herbal drinks among the traditional communities of Pakistan. *J. Ethnopharmacol.* 184, 154–186.
- 58 Turkoglu, I., Turkoglu, S., Celik, S., Kahyaoglu, M., 2010. Antioxidant and antimicrobial activities of Turkish endemic *Achillea* species. *Afr. J. Microbiol. Res.* 4 (19), 2034–204
- 59 Rezaeipoor, R., Saeidnia, S., Kamalinejad, M., 1999. Immunosuppressive activity of *Achillea talagonica* on humoral immune responses in experimental animals. *J. Ethnopharmacol.* 65 (3), 273–276.
- 60 Al-Qura'n, S., 2009. Ethnopharmacological survey of wild medicinal plants in Showbak, Jordan. *J. Ethnopharmacol.* 123 (1), 45–50.
- 61 Mükemre, M., Behçet, L., Çakılcioglu, U., 2015. Ethnobotanical study on medicinal plants in villages of Çatak (Van-Turkey). *J. Ethnopharmacol.* 166, 361–374.
- 62 Asgary, S., Naderi, G.H., Sarrafzadegan, N., Mohammadifard, N., Mostafavi, S., Vakili, R., 2000. Antihypertensive and antihyperlipidemic effects of *Achillea wilhelmsii*. *Drug Exp. Clin. Res.* 26 (3), 89–93.
- 63 Maffei, M., Chialva, F., Codignola, A., 1989. Essential oils and chromosome numbers from Italian *Achillea* species. *J. Essent. Oil Res.* 1 (2), 57–64.
- 64 Cakilcioglu, U., Khatun, S., Turkoglu, I., Hayta, S., 2011. Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Maden (Elazig-Turkey). *J. Ethnopharmacol.* 137 (1), 469–486.
- 65 Bibi, T., Ahmad, M., Tareen, R.B., Tareen, N.M., Jabeen, R., Rehman, S.-U., Sultana, S., Zafar, M., Yaseen, G., 2014. Ethnobotany of medicinal plants in district Mastung of Balochistan province-Pakistan. *J. Ethnopharmacol.* 157, 79–89.
- 66 Xie, Z.W., Yu, Y.Q., 1996. *A Compendium of Traditional Chinese Medicinal Herbs*. I. People's Medical Publishing House, China. Yang, M., Li, J.X., Li, X., Jia, Z.J., 2005. Sesquiterpenes and other constituents from *Achillea wilsoniana*. *Pharmazie* 60 (7), 554–558.
- 67 Behvar A., Sudabeh M., Gokhan Z., Leila D., Mir Barak B. "In-depth study of phytochemical composition antioxidant activity, enzyme inhibitory and antiproliferative properties of *Achillea filipendulina* L.: a good candidate for designing biologically active food products", 2020
- 68 D. T. Sadyrbekov, E. M. Suleimenov, E. V. Tikhonova, G. A. Atazhanova, A. V. Tkachev, and S. M. Adekenov "Component composition of essential oils from four species of the genus *achillea* growing in kazakhstan", 2006

*Сведения об авторах:*

**Манасова Алия Амангелдиқызы** – PhD докторант кафедрасы «Биотехнология және жалпы химиялық технология» кафедрасының PhD докторанты, С.Д. Асфендиярова», e-mail: akhmetche@gmail.com, г. Алматы, Республика Казахстан, +7 708 855 83 38, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1888-1178>

**Жолдасбай Асель Жумагалиевна** – ассистент кафедрасы «Биотехнология және жалпы химиялық технология» кафедрасының ассистенті, С.Д. Асфендиярова», e-mail: zhumagazeyeva@gmail.com, г. Алматы, Республика Казахстан, +7 702 710 90 68, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0318-1443>

**Отарова Фатима Азаматқызы** – магистрант кафедрасы «Фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники» кафедрасының магистранты, С.Д. Асфендиярова», e-mail: fatiii3286@gmail.com, г. Алматы, Республика Казахстан, +7 777 103 74 04, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0664-4356>

**Жапаркулова Карлыгаш Алтынбековна** – PhD, доцент, заведующая кафедрой «Биотехнология и общей химической технологии» кафедрасының доценті, С.Д. Асфендиярова», e-mail: zhaparkulova.k@kaznmu.kz, г. Алматы, Республика Казахстан, +7 701 798 31 39, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3776-2004>

**Бекежанова Толкын Слямовна** – PhD, доцент кафедрасы «Инженерных дисциплин и надлежащих практик» кафедрасының доценті, С.Д. Асфендиярова», e-mail: bekezhanova.t@kaznmu.kz, г. Алматы, Республика Казахстан, +7 702 110 07 93, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6088-5002>

**Келеке Анель Сатжанқызы** - PhD докторант кафедрасы «Инженерных дисциплин и надлежащих практик» кафедрасының PhD докторанты, С.Д. Асфендиярова», e-mail: kelekeanel@gmail.com, г. Алматы, Республика Казахстан, +7 707 840 74 90, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5502-6142>

*Авторлар туралы мәліметтер*

**Манасова Алия Амангелдиқызы** - «Биотехнология және жалпы химиялық технология» кафедрасының PhD докторанты, С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, e-mail: akhmetche@gmail.com, Алматы, Қазақстан Республикасы, +7 708 855 83 38, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1888-1178>

**Жолдасбай Асель Жумагалиевна** – Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті биотехнология және жалпы химиялық технология кафедрасының ассистенті, С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, e-mail: zhumagazeyeva@gmail.com, Алматы, Қазақстан Республикасы, +7 702 710 90 68, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0318-1443>

**Отарова Фатима Азаматқызы** - «Фармацевтикалық және токсикологиялық химия, фармакогнозия және ботаника» кафедрасының магистранты, С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, e-mail: fatiii3286@gmail.com, Алматы, Қазақстан Республикасы, +7 777 103 74 04, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0664-4356>

**Жапаркулова Карлыгаш Алтынбековна** - PhD, доцент, «Биотехнология және жалпы химиялық технология» кафедрасының меңгерушісі., С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, e-mail: zhaparkulova.k@kaznmu.kz, Алматы, Қазақстан Республикасы, +7 701 798 31 39, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3776-2004>

**Бекежанова Толкын Слямовна** – инженерлік пәндер және тиісті практикалар кафедрасының доценті, Ph.D., «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы Алматы қ., Төле би көшесі, 94, bekezhanova.t@kaznmu.kz, +7 702 110 07 93, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6088-5002>

**Келеке Анель Сатжанқызы** - «Инженерлік пәндер және тиісті тәжірибелер» кафедрасының PhD докторанты, С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, e-mail: kelekeanel@gmail.com, Алматы, Қазақстан Республикасы, +7 707 840 74 90, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5502-6142>.

*Information about the authors*

**Manassova Aliya Amangeldikzy** – PhD student of the Department of Biotechnology and General Chemical Technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, e-mail: akhmetche@gmail.com, Almaty, Republic of Kazakhstan, +7 708 855 83 38, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1888-1178>

**Zholdasbay Assel Zhumagaleyevna** – Assistant of the Department of Biotechnology and General Chemical Technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, e-mail: zhumagazeyeva@gmail.com, Almaty, Republic of Kazakhstan, +7 702 710 90 68, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0318-1443>.

**Otarova Fatima Azamatkzy** - Master student of the Department Pharmaceutical and toxicological chemistry, pharmacognosy and botany, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, e-mail: fatiii3286@gmail.com, Almaty, Republic of Kazakhstan, +7 777 103 74 04, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0664-4356>

**Zhaparkulova Karlygash Altynbekovna** - PhD, Associate Professor, Head of the Department of Biotechnology and General Chemical Technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, e-mail: zhaparkulova.k@kaznmu.kz, Almaty, Republic of Kazakhstan, +7 701 798 31 39, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3776-2004>

**Bekezhanova Tolkyun Slyamovna** - Associate Professor, Department of Engineering and good practice, Ph.D., Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty, Republic of Kazakhstan Almaty, st. Tole bi, 94, bekezhanova.t@kaznmu.kz, +7 702 110 07 93, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6088-5002>.

**Keleke Anel Satzhankzy** - PhD student of the Department of Engineering Disciplines and Good Practices, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, e-mail: kelekeanel@gmail.com, Almaty, Republic of Kazakhstan, +7 707 840 74 90, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5502-6142>.

**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.

Получена: 30/05/2023/ Принята: 21/09/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023  
УДК 58.09/.098

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.26.73.051

Р.Н.АЙТБЕКОВ<sup>1,2</sup>, М.К.МУРЗАХМЕТОВА<sup>1</sup>, Г.Т. ЖАМАНБАЕВА<sup>1</sup>, А.И.ЖУСУПОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>Институт генетики и физиологии, Алматы, Казахстан

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА SALVIA OFFICINALIS И ЕГО КОМПОНЕНТОВ

**Резюме:** Шалфей лекарственный (*Salvia officinalis*) - растение семейства губоцветных. Он произрастает на Ближнем Востоке и в Средиземноморье, но сегодня натурализован по всему миру. В народной медицине *S. officinalis* используется для лечения различных видов расстройств, включая судороги, язвы, подагру, ревматизм, воспаление, головокружение, тремор, паралич, диарею и гипергликемию. В последние годы это растение стало предметом интенсивных исследований, направленных на документирование его традиционного использования и поиск новых биологических эффектов. Эти исследования выявили широкий спектр фармакологической активности *S. officinalis*. В статье представлена обновленная информация о фармакологических результатах, о которых часто сообщалось в отношении *S. officinalis*. Эти результаты включают противоопухолевый, противовоспалительный, антиноцицептивный, антиоксидантный, противомикробный, антимутагенный, антидеменционный, гипогликемический и гиполипидемический эффекты. Также представлены и обсуждены химические компоненты, ответственные за фармакологические эффекты *S. officinalis*, и клинические исследования этого растения.

**Ключевые слова:** Шалфей лекарственный, шалфей противовоспалительный, противоопухолевые, флавоноиды.

Р.Н.Айтбеков<sup>1,2</sup>, М.К.Мурзахметова<sup>1</sup>, Г.Т. Жаманбаева<sup>1</sup>, А.И.Жусупова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup>Генетика және физиология институты, Алматы, Қазақстан

### SALVIA OFFICINALIS ЖӘНЕ ОНЫҢ КОМПОНЕНТТЕРІНІҢ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

**Түйін:** дәрілік Шалфей (*Salvia officinalis*) - labiaceae тұқымдасына жататын өсімдік. Оның туған жері Таяу Шығыс пен Жерорта теңізі, бірақ бүгінде бүкіл әлемде натурализацияланған. Халықтық медицинада *S. officinalis* құрысулар, жаралар, подагра, ревматизм, қабыну, бас айналу, тремор, паралич, диарея және гипергликемия сияқты әртүрлі бұзылуларды емдеу үшін қолданылады. Соңғы жылдары бұл өсімдік өзінің дәстүрлі қолданылуын құжаттауға және жаңа биологиялық әсерлерді іздеуге бағытталған қарқынды зерттеулердің тақырыбы болды. Бұл зерттеулер *S. officinalis* фармакологиялық белсенділігінің кең ауқымын анықтады. Мақалада *S. officinalis*-ке қатысты жиі хабарланған фармакологиялық нәтижелер туралы жаңартылған ақпарат берілген. Бұл нәтижелерге ісікке қарсы, қабынуға қарсы, антиноцицептивті, антиоксидантты, микробқа қарсы, антимутагендік,

R.N.Aitbekov<sup>1,2</sup>, M.K.Murzakmetova<sup>1</sup>, G.T. Zhamanbayeva<sup>1</sup>, A.I.Zhusupova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>Institute of genetics and physiology, Almaty, Kazakhstan

### PHARMACOLOGICAL FEATURES OF SALVIA OFFICINALIS AND ITS COMPONENTS

**Summary:** *Salvia officinalis* (Sage) is a plant belonging to the Lamiaceae family. It is native to the Middle East and the Mediterranean, but today it is naturalized all over the world. In folk medicine *S. officinalis* is used to treat various disorders such as cramps, ulcers, gout, rheumatism, inflammation, dizziness, tremors, paralysis, diarrhea, and hyperglycemia. In recent years, this plant has been the subject of intensive research aimed at documenting its traditional uses and looking for new biological effects. These studies *S. officinalis* has identified a wide range of pharmacological activity. In the article about *S. officinalis*, updated information is provided on the often-reported pharmacological results. These results include anti-cancer, anti-inflammatory, antinociceptive, antioxidant, antimicrobial, antimutagenic, anti-dementia, hypoglycemic, and hypolipidemic effects. *S. officinalis* the chemical components responsible for the pharmacological action of officinalis and clinical studies of this plant



деменцияға қарсы, гипогликемиялық және гипополидемиялық әсерлер жатады. *S. officinalis* фармакологиялық әсеріне жауап беретін химиялық компоненттер және осы өсімдіктің клиникалық зерттеулері де ұсынылған және талқыланған.

**Түйінді сөздер:** дәрілік Шалфей, қабынуға қарсы, шалфей, ісікке қарсы, флавоноидтар.

## 1. Введение

*Salvia officinalis* L. (Шалфей) - многолетний круглый кустарник семейства губоцветных (рис. 1). Шалфей является крупнейшим родом этого семейства и включает около 900 видов. Растения этого рода произрастают по всему миру, а вид *S. officinalis* произрастает на Ближнем Востоке и в Средиземноморье. Сегодня он натурализован во всем мире, особенно в Европе и Северной Америке [1]. Надземные части кустарника *S. officinalis* имеют долгую историю использования в кулинарии и традиционной медицине. Благодаря своим вкусовым и приправляющим свойствам это растение широко используется при приготовлении многих блюд. В народной медицине Азии и Латинской Америки он использовался для лечения различных видов расстройств, включая судороги, язвы, подагру, ревматизм, воспаление, головокружение, тремор, паралич, диарею и гипергликемию [2].

В традиционной медицине Европы *S. officinalis* использовался для лечения легкой диспепсии (такой как изжога и вздутие живота), чрезмерного потоотделения, возрастных когнитивных расстройств и воспалений в горле и коже. Немецкая комиссия E одобрила использование *S. officinalis* для ряда медицинских применений, включая воспаление раздражение и диспепсия. В последние годы было проведено много исследований, чтобы задокументировать традиционное применение *S. officinalis* и найти новые биологические эффекты для этого растения. Эти исследования выявили широкий спектр фармакологической активности, включая противоопухолевый, противовоспалительный, антиноцицептивный, антиоксидантный, антимикробный, антимутагенный, антидеменционный, гипогликемический и гипополидеммический эффекты. В этом обзоре были предприняты усилия для обсуждения всех фармакологических результатов, о которых часто сообщалось в отношении *S. officinalis*. Также представлены и обсуждены химические компоненты, ответственные за биологические эффекты этого растения. Кратко описаны некоторые нежелательные эффекты и токсичность *S. officinalis*.

## 2. Биологически активные соединения *S. officinalis*

Основные фитохимические вещества, содержащиеся в цветках, листьях и стебле *S. officinalis*, хорошо идентифицированы. Широкий спектр компонентов включает алкалоиды, углеводы, жирные кислоты, производные гликозидов (например, сердечные гликозиды, флаво-

ноидные гликозиды, сапонины), фенольные соединения (например, кумарины, флавоноиды, дубильные вещества), полиацетилены, стероиды, терпены/терпеноиды (например, монотерпеноиды, дитерпеноиды, тритерпеноиды, сесквитерпеноиды), а воски содержатся в *S. officinalis*. Структура основных флавоноидов и терпенов/терпеноидов, выделенных из *S. officinalis*, показана на рис. 2 и рис. 3 соответственно. Большинство фитохимических веществ, о которых сообщается в *S. officinalis*, были выделены из его эфирного масла, спиртового экстракта, водного экстракта, бутанольной фракции и приготовления настоя. В эфирном масле, приготовленном из надземных частей *S. officinalis*, охарактеризовано более 120 компонентов. Основными компонентами масла являются борнеол, камфара, кариофиллен, цинеол, элемен, гумулен, леден, пинен и туйон. Спиртовые и водные экстракты *S. officinalis* богаты флавоноидами, в частности розмариновой кислотой и лютеолин-7-глюкозидом. Также фенольные кислоты, такие как кофейная кислота и 3-кофеоилхиновая кислота, были обнаружены в метанольном экстракте *S. officinalis*. В настое, приготовленном из *S. officinalis*, было обнаружено несколько флавоноидов, таких как хлорогеновая кислота, эллаговая кислота, эпикатехин, эпигаллокатехин галлат, кверцетин, розмариновая кислота, рутин и лютеолин-7-глюкозид, а также несколько летучих компонентов, таких как борнеол, цинеол, камфара и туйон. Розмариновая кислота и эллаговая кислота являются наиболее распространенными флавоноидами в экстракте настоя *S. officinalis*, за которыми следуют рутин, хлорогеновая кислота и кверцетин. Наиболее распро-

**Key words:** *Salvia officinalis*, anti-inflammatory, sage, anticancer, flavonoids.

ноидные гликозиды, сапонины), фенольные соединения (например, кумарины, флавоноиды, дубильные вещества), полиацетилены, стероиды, терпены/терпеноиды (например, монотерпеноиды, дитерпеноиды, тритерпеноиды, сесквитерпеноиды), а воски содержатся в *S. officinalis*. Структура основных флавоноидов и терпенов/терпеноидов, выделенных из *S. officinalis*, показана на рис. 2 и рис. 3 соответственно. Большинство фитохимических веществ, о которых сообщается в *S. officinalis*, были выделены из его эфирного масла, спиртового экстракта, водного экстракта, бутанольной фракции и приготовления настоя. В эфирном масле, приготовленном из надземных частей *S. officinalis*, охарактеризовано более 120 компонентов. Основными компонентами масла являются борнеол, камфара, кариофиллен, цинеол, элемен, гумулен, леден, пинен и туйон. Спиртовые и водные экстракты *S. officinalis* богаты флавоноидами, в частности розмариновой кислотой и лютеолин-7-глюкозидом. Также фенольные кислоты, такие как кофейная кислота и 3-кофеоилхиновая кислота, были обнаружены в метанольном экстракте *S. officinalis*. В настое, приготовленном из *S. officinalis*, было обнаружено несколько флавоноидов, таких как хлорогеновая кислота, эллаговая кислота, эпикатехин, эпигаллокатехин галлат, кверцетин, розмариновая кислота, рутин и лютеолин-7-глюкозид, а также несколько летучих компонентов, таких как борнеол, цинеол, камфара и туйон. Розмариновая кислота и эллаговая кислота являются наиболее распространенными флавоноидами в экстракте настоя *S. officinalis*, за которыми следуют рутин, хлорогеновая кислота и кверцетин. Наиболее распро-



Рисунок 1 – Надземные части *Salvia officinalis* L.

страненными углеводами, описанными в этом растении, являются арабиноза, галактоза, глюкоза, манноза, ксилоза, уроновые кислоты и рамноза [3,4]. Сравнивая фитохимические вещества в цветках, листьях и стебле *S. officinalis*, линалоол является наиболее присутствующим фитохимическим веществом в

стебле; цветки имеют самый высокий уровень  $\alpha$ -пинена и цинеола; а борнилацетат, камфен, камфора, гумулен, лимонен и туйон являются наиболее присутствующими фитохимическими веществами в листьях. Однако следует учитывать, что, как и у других трав, химический состав *S. officinalis* будет варьироваться в за

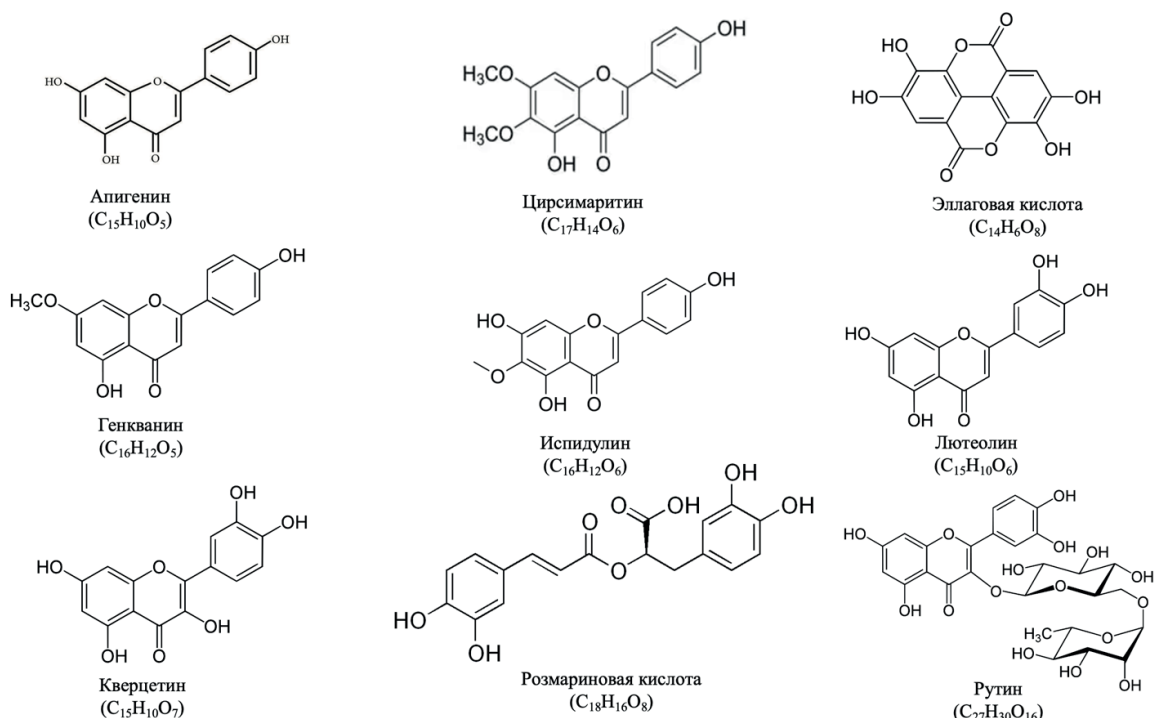


Рисунок 2 - Структура основных флавоноидов, выделенных из шалфея лекарственного (*S. officinalis*).

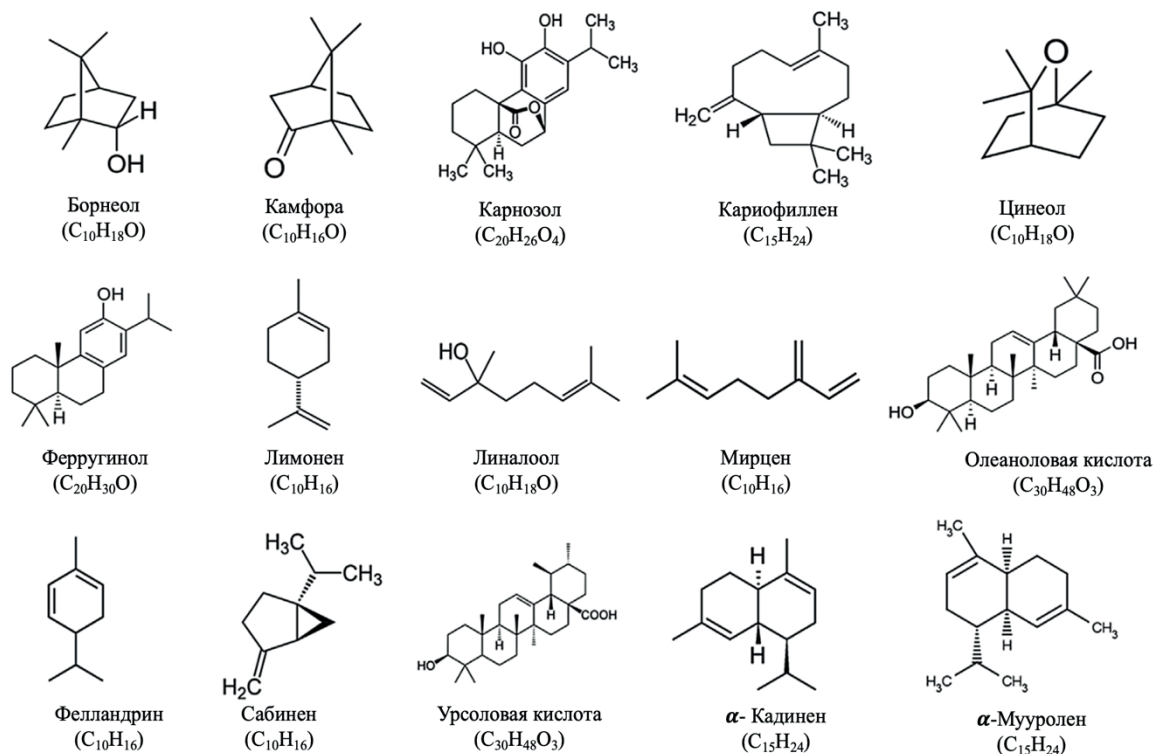


Рисунок 3 - Структура основных терпенов и терпеноидов, выделенных из шалфея лекарственного (*S. officinalis*).

висимости от условий окружающей среды, таких как климат, наличие воды и высота над уровнем моря.

### 3. Фармакологические свойства *S. officinalis*

Экспериментальные и клинические исследования фармакологических свойств *S. officinalis* представлены и обсуждаются в следующих разделах. В таблице 1 обобщены клинические исследования *S. officinalis*.

#### 3.1. Противоопухолевые и антимуtagenные эффекты

Потенциальная противоопухолевая активность *S.*

*officinalis* была изучена на нескольких линиях раковых клеток и на животных моделях рака. Сообщалось, что употребление чая с шалфеем предотвращало начальные фазы канцерогенеза толстой кишки. Экстракты этого растения показали проапоптотическое и ингибирующее рост действие на клеточные линии рака молочной железы (MCF-7), аденокарциномы шейки матки (HeLa), колоректального рака (HCT-116, HCT15, CO115, HT29), инсулиномы (RINm5F), рака гортани (Hep-2), рака легких карцинома (A549), меланома (A375, M14, A2058, B16) и плоскоклеточный

Таблица 1 Клинические исследования фармакологических эффектов *S. officinalis*.

Раздел	Описание исследования	Объект	Дозировка	Воздействие	Ссылки
Влияние на память и когнитивные функции	Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Рандомизированное контролируемое исследование	Пациенты с болезнью Альцгеймера Здоровые молодые участники Здоровые пожилые участники Здоровые взрослые участники	60 капель спиртового экстракта в день в течение 16 недели 300 е 600 мг инкапсулированных сухих листьев 167е1332 мг этанолового экстракта вводили за 1, 2,5, 4 и 6 ч до оценки, 5 капель эфирного масла помещали в тестовую камеру	улучшение когнитивных функций мозга Улучшение настроения и когнитивных функций после однократной дозы Улучшение памяти и повышенное внимание Улучшение предполагаемой памяти и когнитивных функций на	10-11
Влияние на боль	Рандомизированное контролируемое исследование Рандомизированное контролируемое исследование	Пациент с фарингитом Пациенты, перенесшие тонзиллэктомию или аденоидэктомию	15%-ный спрей, содержащий 140 мл растительного экстракта на дозу настоя растения, вводили в виде полоскания полости рта через 4-8 ч после операции, а затем 6 раз в день	Уменьшение интенсивности боли в горле на 72 Антиноцицептивный эффект был на 73 не более сильным чем у бензидамина гидрохлорида	12
Влияние на уровень глюкозы и липидов	Рандомизированное контролируемое исследование Рандомизированное контролируемое исследование Рандомизированное контролируемое исследование	Пациенты с впервые диагностированной первичной гиперлипидемией Пациенты с гиперлипидемическим сахарным диабетом 2 типа Пациенты с сахарным диабетом 2 типа	500 мг инкапсулированного водно-спиртового экстракта каждые 8 ч в течение 2 месяцев 500 мг инкапсулированного водно-спиртового экстракта каждые 8 ч в течение 3 месяцев 150 мг экстракта шалфея 3 раза в день в течение 3 месяцев	Снижение уровня общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП в крови; Повышение уровня ЛПВП Снижение уровня глюкозы в крови, HbA1c, общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП; Повышение уровня ЛПВП Снижение уровня глюкозы и общего холестерина через 2 часа после приема пищи; Не влияет на уровень глюкозы натощак, HbA1c, триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП	13-15

рак полости рта. В дополнение к антипролиферативному действию *S. officinalis* обладает антимиграционным и антиангиогенным эффектами [5]. Экстракт *S. officinalis* усиливает высвобождение TNF-а и оксида азота из макрофагов, тем самым усиливая его цитотоксический эффект. Эти эффекты могут быть связаны с присутствием в *S. officinalis* нескольких цитотоксических и противоопухолевых соединений. Среди терпенов и терпеноидов, выделенных из *S. лекарственный*, кар-иофиллен и а-гумулен, как было показано, ингибируют рост опухолевых клеток MCF-7 и HCT-116.11 Манол, дитерпен, индуцирует избирательную цитотоксичность в отношении аденокарциномы шейки матки человека и глиобластомы человека. Кроме того, урсоловая кислота, пентациклический тритерпеноид, ингибирует ангиогенез, неопластические протеазы и инвазию клеток меланомы. Среди флавоноидов *S. officinalis* розмариновая кислота была широко изучена на предмет ее противоопухолевых эффектов. Он подавляет рост различных раковых клеток человека, включая аденокарциному молочной железы, карциному толстой кишки, хронический миелоидный лейкоз, карциному предстательной железы, гепатоцеллюлярную карциному и мелкоклеточную карциному легких. В исследованиях на животных розмариновая кислота была способна предотвращать образование опухолей кожи у мышей на модели канцерогенеза кожи, индуцированного диметилбензом(а) антраценом, и предотвращать метастазирование в кости при раке молочной железы [6,7]. Противоопухолевые эффекты этого флавоноида, по-видимому, обусловлены, по крайней мере частично, ингибированием активируемой митогеном протеинкиназы/внеклеточного сигнально-регулируемого киназного пути, подавлением активных форм кислорода (АФК) и ядерного фактора транскрипции -каппа В, а также снижением активности провоспалительного гена циклооксигеназы-2 выражение. Он также ингибирует несколько фаз ангиогенеза (пролиферацию, миграцию, адгезию и образование трубочек) в эндотелиальных клетках.

Появляется все больше доказательств того, что *S. officinalis* может действовать как ингибитор мутагенеза. Было показано, что его эфирное масло уменьшает вызванные ультрафиолетом мутации в *Escherichia coli* и *Saccharomyces cerevisiae*. Его чайный настой снижает частоту мутаций, индуцированных метилметансульфонатом у *Drosophila melanogaster*. Его метанольный экстракт проявляет защитный эффект против генотоксичности, индуцированной циклофосфамидом, у крыс. Это растение также уменьшает вызванное перекисью водорода и диметокси-1,4-нафтохиноном окислительное повреждение ДНК в клетках НерG2. Анти-мутагенный эффект *S. officinalis* в основном приписывается его монотерпеновым соединениям, таким как туйон, камфара, лимонен и 1,8-цинеол. Защитный эффект *S. officinalis* на ДНК можно объяснить его антиоксидантной активностью [8].

### 3.2. Антиоксидантная активность

Окислительный стресс играет важную роль в возникновении и прогрессировании ряда заболеваний, таких как рак, сердечно-сосудистые заболевания, диабет и неврологические заболевания. Усиленный окислительный стресс возникает, когда выработка АФК митохондриальной электрон-транспортной цепью, NADPH-оксидазой, несвязанным синтезом оксида азота и ксантиоксидазой превышает потенциал антиоксидантной защиты, включая активность каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы [9, 44]. Природные антиоксиданты защищают клетки от избыточной выработки АФК и, следовательно, могут противодействовать повреждению тканей, опосредованному окислительным стрессом. Данные нескольких исследований свидетельствуют о том, что *S. officinalis* обладает мощной антиоксидантной активностью. Обогащение питьевой воды крыс экстрактом *S. officinalis* повышает устойчивость гепатоцитов крыс к окислительному стрессу. Он защищает гепатоциты от повреждения ДНК, вызванного диметоксинафтохиноном и перекисью водорода, за счет повышения активности глутатионпероксидазы. Наиболее эффективные антиоксидантные компоненты *S. лекарственными* средствами являются карнозол, розмариновая кислота и карнозиновая кислота, за которыми следуют кофейная кислота, розманол, розмедиал, генкванин и цирсимаритин. Действие карнозола по удалению радикалов сравнимо с действием  $\alpha$ -токоферола. Активность производных розмариновой кислоты по удалению супероксидов в разы выше, чем у тролокса, синтетического водорастворимого витамина Е. У крыс, страдающих диабетом, вызванным стрептозотоцином, розмариновая кислота повышает активность каталазы поджелудочной железы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы и супероксиддисмутазы. В дополнение к розмариновой кислоте, другие флавоноиды особенно кверцетин и рутин, обладают сильной антиоксидантной активностью [16, 17].

### 3.3. Противовоспалительные и антиноцицептивные свойства

Воспаление и боль — это два основных симптома, которые возникают в ответ на повреждение тканей. Нестероидные противовоспалительные препараты по-прежнему являются ключевым компонентом фармакологического лечения этих симптомов. Однако клиническое применение этих препаратов сопровождается неприятными побочными эффектами, такими как желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые осложнения [18, 39]. Таким образом, поиск новых противовоспалительных и антиноцицептивных средств с меньшим нежелательным действием остается привлекательной темой. Фармакологические исследования показали, что *S. лекарственный* препарат обладает противовоспалительным и антиноцицептивным действием. Например, было показано, что это растение помо-

гает контролировать невропатическую боль при периферической невропатии, вызванной химиотерапией. Среди различных экстрактов *S. officinalis* хлороформный оказывает большее противовоспалительное действие, в то время как метанольный экстракт и эфирное масло демонстрируют слабое действие [19]. Флавоноиды и терпены - это соединения, которые, скорее всего, способствуют противовоспалительному и антиноцицептивному действию травы. Мансурабади и соавт. сообщили, что флавоноиды, экстрагированные из *S. officinalis* уменьшают воспаление на мышинной модели с каррагинаном и вызывают анальгезирующий эффект дозозависимым образом. Осакабе и соавторами показали, что местное применение розмариновой кислоты подавляет воспаление эпидермиса. Ма-ноол, карнозол и урсоловая кислота относятся к терпеноидам, обладающим противовоспалительным потенциалом [20, 21]. Противовоспалительное действие урсоловой кислоты в два раза сильнее, чем у индометацина. Это действие компонентов *S. officinalis* может быть ответственно за его антиноцицептивный эффект у пациентов с фарингитом. Однако этот эффект *S. officinalis* не более эффективен, чем бензидамина гидрохлорид, в борьбе с послеоперационной болью после тонзиллэктомии или аденоидэктомии [22, 38].

### 3.4 Антисептические эффекты

Несколько линий доказательств подтверждают антимикробное действие *S. officinalis*. Эфирное масло и этаноловый экстракт *S. officinalis* обладают сильным бактерицидным и бактериостатическим действием как против грамположительных, так и против грамотрицательных бактерий. Среди грамположительных патогенов высокую чувствительность к *S. officinalis* проявляют *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes* и *Staphylococcus epidermidis*. Воздействие *S. officinalis* на грамотрицательные бактерии зависит от типа используемого экстракта. В то время как эфирное масло *S. officinalis* оказывает значительное ингибирующее действие на рост *Aeromonashydrophila*, *Aeromonas sobria*, *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas morgani*, *Salmonella anatum*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi* и *Shigella sonnei*, действие этанолового экстракта на *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *S. enteritidis* является слабым [23-27, 48]. Сообщалось, что в дополнение к антибактериальному действию *S. officinalis* оказывает противогрибковое, противовирусное и противомаларийное действие. Сообщалось о противогрибковой активности в отношении *Botrytis cinerea*, *Candida glabrata*, *Candida albicans*, *Candida krusei* и *Candida parapsilosis*. Антимикробные эффекты *S. officinalis* объясняются терпенами и терпеноидными соединениями, содержащимися в этом растении. Было показано, что камфора, туйон и 1,8-цинеол обладают антибактериальным действием в отношении *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas sobria*, *B.*

*mega-therium*, *B. subtilis*, *B. cereus* и *Klebsiella oxytoca*. Кроме того, олеаноловая кислота и урсоловая кислота, два тритерпеноида *S. officinalis*, оказывают ингибирующее действие на рост бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, таких как устойчивые к ванкомицину энтерококки, пенициллинорезистентная стрептококковая пневмония и метициллинрезистентный золотистый стафилококк. Действие урсоловой кислоты на *Enterococcus faecium* и бактерии с множественной лекарственной устойчивостью сильнее, чем у ампициллина. Карнозол, дитерпеноид, и родственное ему соединение карнозиновая кислота являются двумя другими антибактериальными соединениями, получаемыми из *S. officinalis*. Эти соединения усиливают действие аминогликозидов на метициллинрезистентный *S. aureus*. Противовирусная активность *S. officinalis*, скорее всего, опосредована саффицинолидом и шалфеем первым, двумя дитерпеноидами, которые содержатся в его надземных частях [23-27].

### 3.5 Эффекты, улучшающие когнитивные способности и память

Появляется все больше свидетельств того, что *S. officinalis* обладает эффектом, улучшающим когнитивные способности и память. В исследованиях на животных было показано, что этаноловый экстракт *S. officinalis* увеличивает удержание в памяти навыков пассивного избегания у крыс [28, 37-45]. Водно-спиртовой экстракт *S. officinalis* и его основные флавоноиды розмариновая кислота улучшают когнитивные способности у здоровых крыс и предотвращают дефицит обучения и памяти, вызванный диабетом. Кроме того, водно-спиртовой экстракт *S. officinalis* ослабляет вызванные морфином нарушения памяти [29]. Клинические испытания подтверждают результаты исследований на животных и продемонстрировали, что *S. officinalis* улучшает когнитивные функции как у здоровых участников, так и у пациентов с когнитивными нарушениями или деменцией [30]. Мескита и соавторы сообщили, что аромат эфирного масла *S. officinalis* может улучшить предполагаемые показатели памяти у здоровых взрослых. Кроме того, что этаноловый экстракт этого растения улучшает память и внимание у здоровых пожилых людей. Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное показало, что 4-месячное лечение водно-спиртовым экстрактом *S. officinalis* препарат улучшал когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера легкой и умеренной степени тяжести [27, 36,47]. Что касается механизмов, ответственных за эффекты *S. officinalis*, улучшающие когнитивные функции и память, было высказано предположение о потенциальном взаимодействии с холинергической системой, активация мускариновых и никотиновых рецепторов пилокарпином и никотином, соответственно, усиливает эффекты *S. officinalis*, улучшающие память. С другой стороны, блокада мускариновых и никотиновых ре-

цепторов скополамином и мекамиламином, соответственно, ослабляла этот эффект. Кроме того, сообщалось, что *S. officinalis* ингибирует активность ацетилхолинэстеразы. На сегодняшний день ингибиторы ацетилхолинэстеразы являются ведущими препаратами для лечения болезни Альцгеймера, и *S. officinalis* может стать многообещающим источником для разработки терапевтических средств от этого заболевания.

### 3.6 Метаболические эффекты

Экспериментальные и клинические исследования подтвердили благотворное влияние некоторых лекарственных растений на метаболизм организма, особенно на гликемический статус, уровень липидов в сыворотке крови, липолиз и адипогенез. Недавние фармакологические исследования показали, что различные экстракты надземных частей *S. officinalis* способны снижать уровень глюкозы в крови при нормальных и диабетических состояниях. Механизмы, предложенные для гипогликемического эффекта *S. officinalis* средства включают ингибирование глюконеогенеза гепатоцитов и снижение резистентности к инсулину за счет стимуляции рецептора  $\alpha$ , активируемого пролифератором пероксисом (PPAR $\alpha$ ). Недавно одна исследовательская группа сообщила, что экстракт *S. officinalis* повышает уровень инсулина в плазме крови у крыс с диабетом, индуцированным стрептозотоцином [30, 48,49]. Однако в своей предыдущей работе они наблюдали, что экстракт не влиял на высвобождение инсулина из поджелудочной железы нормальных крыс или крыс с диабетом. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, опосредует ли стимуляция высвобождения инсулина гипогликемический эффект *S. officinalis*.

Фармакологические исследования также показали, что различные экстракты *S. officinalis* снижают содержание липидов в сыворотке крови. Эрнандес-Сааведра и соавт. сообщили, что настой, приготовленный из этого растения, снижал уровни триглицеридов, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови у крыс с ожирением, вызванным диетой. Это также уменьшило массу тела и брюшного жира у этих животных. Благотворное влияние *S. officinalis* на липидный профиль было также продемонстрировано у больных сахарным диабетом. Это может снизить уровень триглицеридов, холестерина, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, аспаратаминотрансферазы (AST) и аланинаминотрансферазы (ALT) у крыс с диабетом, индуцированным стрептозотоцином. В клинических испытаниях экстракт листьев *S. officinalis* мог снижать уровни триглицеридов в крови, общего холестерина, ЛПНП, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и глюкозы через 2 часа после приема пищи у пациентов с гиперлипидемией и диабетом. Сообщалось также о полезных свойствах употребления чая *S. officinalis* на липидный профиль сыворотки крови здоровых доброволь-

цев, не страдающих диабетом. Поскольку гиперлипидемия является распространенным нарушением обмена веществ, способствующим смертности и заболеваемости вследствие цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, *S. officinalis* может быть полезен для лечения дислипидемии у пациентов высокого риска, таких как пациенты с сахарным диабетом или гиперхолестеринемией. Благотворное действие *S. officinalis* на дислипидемию может быть связано с присутствующими в растении флавоноидами. Например, лечение розмариновой кислотой снижает уровни триглицеридов и холестерина в сыворотке крови крыс, страдающих диабетом 2 типа, вызванным диетой с высоким содержанием жиров и стрептозотоцином. Кроме того, введение рутина снижает массу жировой ткани и массу тела крыс с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров. Кроме того, этот флавоноид увеличивает размер митохондрий, содержание митохондриальной ДНК и экспрессию генов, связанных с митохондриальным биогенезом (например, коактиватор PPAR $\alpha$ -1 $\alpha$ , ядерный респираторный фактор-1, фактор транскрипции A и никотинамидадениндинуклеотидзависимая деацетилаза) в скелетных мышцах [32,33, 50].

### 4. Токсикологические исследования

В ряде клинических испытаний сообщалось, что употребление *S. officinalis* не вызывает серьезных побочных эффектов. Однако в случае длительного применения или последующей передозировки этанолового экстракта и эфирного масла *S. officinalis* (что соответствует более чем 15 г листьев) возможны некоторые нежелательные эффекты, такие как рвота, слюноотделение, тахикардия, головокружение, приливы жара, аллергические реакции, глотание языка, цианоз и даже судороги может произойти. Противосудорожное действие масла *S. officinalis* обусловлено его прямым воздействием (в дозах более 0,5 г/кг) на нервную систему. Камфора, туйон и терпенкетоны считаются наиболее токсичными соединениями в *S. officinalis*. Эти соединения могут оказывать токсическое воздействие на плод и новорожденного. Поэтому употребление *S. officinalis* не рекомендуется при беременности и кормлении грудью. Результаты исследований на животных показали, что LD50 масла *S. officinalis* (при пероральном приеме) и метанольного экстракта (при внутрибрюшинном введении) составляет 2,6 г/кг и 4 г/кг соответственно. Сообщалось, что чай *S. officinalis* усиливает гепатотоксичность, индуцированную CCl $_4$ , у мышей. Однако в клинических исследованиях не сообщалось о каких-либо гепатотоксических эффектах [34,35, 43].

### 5. Заключение

Сегодня во всем мире наблюдается большой интерес к традиционной медицине и лечению на основе трав. Поэтому проводятся многочисленные экспериментальные и клинические исследования лекарствен-

ных растений, и существует необходимость в обновлении и интеграции полученных результатов. В этой статье была предпринята попытка обсудить имеющиеся фармакологические данные, о которых часто сообщалось в отношении *S. officinalis*. На основании имеющихся в литературе данных, это растение обладает противоопухолевым, противовоспалительным, антиноцицептивным, антиоксидантным, противомикробным, гипогликемическим, гиполипидемическим и улучшающим память действием. Эффективность *S. officinalis* как антиноцицептивного, гиполипидемического и улучшающего память лекарственного расте-

ния была подтверждена клиническими испытаниями. В дополнение к вышеупомянутым эффектам, в литературе для *S. officinalis* был показан ряд других биологических действий, таких как активация бензодиазепиновых рецепторов и ингибирование судорог, вызванных пентилентетразолом. Возможное терапевтическое применение этих эффектов *S. officinalis* должно быть выяснено в будущих исследованиях. Кроме того, необходимы будущие работы, чтобы понять точные молекулярные механизмы, ответственные за эффекты *S. officinalis*, его токсичность и межлекарственные взаимодействия.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1 Bisset NG, Wichtl M. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals: A Handbook for Practice on a Scientific Basis with Reference to German Commission E Monographs. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2001:440e443.
- 2 Miura K, Kikuzaki H, Nakatani N. Apianane terpenoids from *Salvia officinalis*. *Phytochemistry*. 2001;58:1171-1175.
- 3 Keshavarz M, Mostafaie A, Mansouri K, Bidmeshkipour A, Motlagh HR, Parvaneh S. In vitro and ex vivo antiangiogenic activity of *Salvia officinalis*. *Phytother Res*. 2010;24:1526-1531.
- 4 Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Sage. 2021 Jan 18. PMID: 30000875.
- 5 MotMD, Gavrilas S, Lupita AI, Mouse C, Chambre D, Tit DM, Bogdan MA, Bodescu AM, Copolovici L, Copolovici DM, Bungau SG. *Salvia officinalis* L. Essential Oil: Characterization, Antioxidant Properties, and the Effects of Aromatherapy in Adult Patients. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Apr 21;11(5):808. doi: 10.3390/antiox11050808. PMID: 35624672; PMCID: PMC9137537.
- 6 Yuan R., Zhang D., Yang J., Wu Z., Luo C., Han L., Yang F., Lin J., Yang M. Review of Aromatherapy Essential Oils and Their Mechanism of Action Against Migraines. *J. Ethnopharmacol*. 2021;265:113326. doi: 10.1016/j.jep.2020.113326.
- 7 Winkelman W.J. Aromatherapy, Botanicals, and Essential Oils in Acne. *Clin. Dermatol*. 2018;36:299–305. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.03.004.
- 8 Lizarraga-Valderrama L.R. Effects of Essential Oils on Central Nervous System: Focus on Mental Health. *Phytother. Res*. 2021;35:657–679. doi: 10.1002/ptr.6854.
- 9 Zeynalian M., Eshaghi M., Hadian M., Naji H., Marandi S.M.M., Asgary S. Eight Essential Foods in Iranian Traditional Medicine and their Role in Health Promotion and Well-being. *Int. J. Prev. Med*. 2017;8:2. doi: 10.4103/2008-7802.197688.
- 10 GomarA, Hosseini A, Mirazi N. Evaluation of *Salvia officinalis* L. (sage) leaves on morphine-induced memory impairment in adult male rats. *Focus Altern Complement Ther*. 2014;19:156-162.
- 11 Kennedy DO, Pace S, Haskell C, Okello E J, Milne A, Scholey AB. Effects of cholinesterase inhibiting sage (*Salvia officinalis*) on mood, anxiety and performance on a psychological stressor battery. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:845-852.
- 12 Hubbert M, Sievers H, Lehnfeld R, Kehrl W. Efficacy and tolerability of a spray with *Salvia officinalis* in the treatment of acute pharyngitis e a randomised, double-blind, placebo-controlled study with adaptive design and interim analysis. *Eur J Med Res*. 2006;11:20-26.
- 13 Kianbakht S, Abbasi B, Perham M, Hashem Dabaghian F. Antihyperlipidemic effects of *Salvia officinalis* L. leaf extract in patients with hyperlipidemia: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2011;25:1849-1853.
- 14 Kianbakht S, Dabaghian FH. Improved glycemic control and lipid profile in hyperlipidemic type 2 diabetic patients consuming *Salvia officinalis* L. leaf extract: a randomized placebo controlled clinical trial. *Complement Ther Med*. 2013;21:441-446.
- 15 Sa CM, RamosAA, AzevedoMF, LimaCF, Fernandes-FerreiraM, Pereira- Wilson C. Sage tea drinking improves lipid profile and antioxidant defences in humans. *Int J Mol Sci*. 2009;10:3937-3950.
- 16 Contrada M, Cerasa A, Tonin P, Bagetta G, Scutari D. Aromatherapy in Stroke Patients: Is it Time to Begin? *Front Behav Neurosci*. 2021 Dec 8;15:749353. doi: 10.3389/fnbeh.2021.749353. PMID: 34955776; PMCID: PMC8692756.
- 17 Lillehei AS, Halcon LL. A systematic review of the effect of inhaled essential oils on sleep. *J Altern Complement Med*. 2014 Jun;20(6):441-51. doi: 10.1089/acm.2013.0311. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24720812.
- 18 Almana T.N., Alharbi N.S., Ramachandran G., Chelliah C.K., Rajivgandhi G., Manoharan N., Kadaikunnan S., Khaled J.M., Alanzi K.F. Anti-biofilm Effect of Nerium oleander Essential Oils Against Biofilm Forming *Pseudomonas aeruginosa* on Urinary Tract Infections. *J. King Saud Univ. Sci*. 2021;33:101340. doi: 10.1016/j.jksus.2021.101340.
- 19 Valdivieso-Ugarte M., Plaza-Diaz J., Gomez-Llorente C., Gomez E.L., Sabes-Alsina M., Gil A. In Vitro Examination of Antibacterial and Immunomodulatory Activities of Cinnamon, White Thyme, and Clove Essential Oils. *J. Funct. Foods*. 2021;81:104436. doi: 10.1016/j.jff.2021.104436.
- 20 Rzepa J, Wojtal L, Staszek D, Grygierczyk G, LabeK, Hajnos M, Kowalska T, Waksmundzka-Hajnos M. Fingerprint of selected *Salvia* species by HS-GC-MS analysis of their volatile fraction. *J Chromatogr Sci*. 2009 Aug;47(7):575-80. doi: 10.1093/chromsci/47.7.575. PMID: 19772730.
- 21 Russo P, Frustaci A, Del Bufalo A, Fini M, Cesario A. From traditional European medicine to discovery of new drug candidates for the treatment of dementia and Alzheimer's disease: acetylcholinesterase inhibitors. *Curr Med Chem*. 2013;20(8):976-83. PMID: 23210783.
- 22 Bagheri H, Salmani T, Nourian J, Mirrezaie SM, Abbasi A, Mardani A, Vlaisavljevic Z. The Effects of Inhalation Aromatherapy Using Lavender Essential Oil on Postoperative Pain of Inguinal Hernia: A Randomized Controlled Trial. *J Perianesth Nurs*. 2020 Dec;35(6):642-648. doi: 10.1016/j.jopan.2020.03.003. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32709507.
- 23 Chraibi M., Fadil M., Farah A., Lebrazi S., Fikri-Benbrahim K. Antimicrobial Combined Action of *Mentha pulegium*, *Ormenis mixta* and *Mentha piperita* Essential Oils Against *S. aureus*, *E. coli* and *C. tropicalis*: Application of Mixture Design Methodology. *LWT-Food Sci. Technol*. 2021;145:111352. doi: 10.1016/j.lwt.2021.111352.
- 24 Bertone AC, Dekker RL. Aromatherapy in Obstetrics: A Critical Review of the Literature. *Clin Obstet Gynecol*. 2021 Sep 1;64(3):572-588. doi: 10.1097/GRF.0000000000000622. PMID: 33927109.
- 25 Deng C, Xie Y, Liu Y, Li Y, Xiao Y. Aromatherapy Plus Music Therapy Improve Pain Intensity and Anxiety Scores in Patients With Breast Cancer During Perioperative Periods: A Randomized Controlled Trial. *Clin Breast Cancer*. 2022 Feb;22(2):115-120. doi: 10.1016/j.clbc.2021.05.006. Epub 2021 May 20. PMID: 34134947.
- 26 Tang Y, Gong M, Qin X, Su H, Wang Z, Dong H. The Therapeutic Effect of Aromatherapy on Insomnia: a Meta-Analysis. *J Affect Disord*. 2021 Jun 1;288:1-9. doi: 10.1016/j.jad.2021.03.066. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33839552.

- 27 Mesquita KDSM, Feitosa BS, Cruz JN, Ferreira OO, Franco CJP, Cascaes MM, Oliveira MS, Andrade EHA. Chemical Composition and Preliminary Toxicity Evaluation of the Essential Oil from *Peperomia circinnata* Link var. *circinnata*. (Piperaceae) in *Artemia salina* Leach. *Molecules*. 2021 Dec 3;26(23):7359. doi: 10.3390/molecules26237359. PMID: 34885940; PMCID: PMC8659193.
- 28 Halicioglu O, Astarcioglu G, Yaprak I, Aydinlioglu H. Toxicity of *Salvia officinalis* in a newborn and a child: an alarming report. *Pediatr Neurol*. 2011 Oct;45(4):259-60. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.05.012. PMID: 21907890.
- 29 Ahangari F, Farshbaf-Khalili A, Javadzadeh Y, Adibpour M, Sadeghzadeh Oskouei B. Comparing the effectiveness of *Salvia officinalis*, clotrimazole and their combination on vulvovaginal candidiasis: A randomized, controlled clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Apr;45(4):897-907. doi: 10.1111/jog.13918. Epub 2019 Jan 20. PMID: 30663184.
- 30 Ovidi E, Laghezza Masci V, Zambelli M, Tiezzi A, Vitalini S, Garzoli S. *Laurus nobilis*, *Salvia sclarea* and *Salvia officinalis* Essential Oils and Hydrolates: Evaluation of Liquid and Vapor Phase Chemical Composition and Biological Activities. *Plants (Basel)*. 2021 Apr 6;10(4):707. doi: 10.3390/plants10040707. PMID: 33917630; PMCID: PMC8067454.
- 31 Ghorbani A, Esmaelzadeh M. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *J Tradit Complement Med*. 2017 Jan 13;7(4):433-440. doi: 10.1016/j.jtcme.2016.12.014. PMID: 29034191; PMCID: PMC5634728.
- 32 Pearson ACS, Cutshall SM, Hooten WM, Rodgers NJ, Bauer BA, Bhangra A. Perspectives on the use of aromatherapy from clinicians attending an integrative medicine continuing education event. *BMC Complement Altern Med*. 2019 Jul 12;19(1):174. doi: 10.1186/s12906-019-2572-y. PMID: 31299970; PMCID: PMC6625079.
- 33 Rafiee Sarbijan Nasab F, Mangolian Shahrbabaki P, Dehghan M, Tajadini H, Baniyasi H, Sabzevari S. Effect of Abdominal Massage with and without *Salvia officinalis* on Nausea and Vomiting in Patients with Cancer Undergoing Chemotherapy: A Randomized Clinical Trial. *J Oncol*. 2021 Oct 6;2021:9989228. doi: 10.1155/2021/9989228. PMID: 34659415; PMCID: PMC8514906.
- 34 Moslemi F, Alijaniha F, Naseri M, Kazemnejad A, Charkhkar M, Heidari MR. Citrus aurantium Aroma for Anxiety in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Altern Complement Med*. 2019 Aug;25(8):833-839. doi: 10.1089/acm.2019.0061. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31211612.
- 35 Craft JD, Satyal P, Setzer WN. The Chemotaxonomy of Common Sage (*Salvia officinalis*) Based on the Volatile Constituents. *Medicines (Basel)*. 2017 Jun 29;4(3):47. doi: 10.3390/medicines4030047. PMID: 28930262; PMCID: PMC5622382.
- 36 Jalalipour M, Yegdaneh A, Talebi A, Minaiyan M. *Salvia officinalis* leaf extracts protect against acute colitis in rats. *Res Pharm Sci*. 2022 Jul 14;17(4):350-359. doi: 10.4103/1735-5362.350236. PMID: 36034079; PMCID: PMC9400462.
- 37 Ammar Aldaddou W, Aljohani ASM, Adewale Ahmed I, Al-Wabel NA, El-Ashmawy IM. *Salvia officinalis* L. Methanolic Extract Reduces Lead and Nicotine-Induced Sperm Quality Degeneration in Male Rats. *Chem Biodivers*. 2023 May 26:e202300115. doi: 10.1002/cbdv.202300115. Epub ahead of print. PMID: 37236909.
- 38 Abdel Rahman AN, Van DoanH, Elsheshtawy HM, Dawood A, Salem SMART, She rabbani, Masoud SR, Abdelnaeim NS, Khamis T, Alkafafy M, Mahboub HH. Dietary *Salvia officinalis* leaves enhances antioxidant-immune-capacity, resistance to *Aeromonas sobria* challenge, and growth of *Cyprinus carpio*. *Fish Shellfish Immunol*. 2022 Aug;127:340-348. doi: 10.1016/j.fsi.2022.06.030. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35772675.
- 39 Ghorbel Koubaa F, Chaâbane M, Chiab N, Jdidi H, Sefi M, Boudawara O, Turki M, Gargouri Bouzid R, Boudawara Sellami T, Makni Ayadi F, El Feki A. Beneficial effects of *Salvia officinalis* essential oil on vanadium-induced testicular injury, DNA damage and histological alterations in Wistar rats. *Biometals*. 2022 Oct;35(5):833-851. doi: 10.1007/s10534-022-00407-3. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35763150.
- 40 Pachura N, Zimmer A, Grzywna K, Figiel A, Szumny A, Łyczko J. Chemical investigation on *Salvia officinalis* L. Affected by multiple drying techniques - The comprehensive analytical approach (HS-SPME, GC-MS, LC-MS/MS, GC-O and NMR). *Food Chem*. 2022 Dec 15;397:133802. doi: 10.1016/j.foodchem.2022.133802. Epub 2022 Jul 26. PMID: 35914462.
- 41 Busato I, Bertaiola O, Tundo S, Guarniero C, Lucchetta M, Sella L, Pressi G, Favaron F. A Phytocomplex Obtained from *Salvia officinalis* by Cell Culture Technology Effectively Controls the Grapevine Downy Mildew Pathogen *Plasmopara viticola*. *Plants (Basel)*. 2022 Oct 11;11(20):2675. doi: 10.3390/plants11202675. PMID: 36297699; PMCID: PMC9606852.
- 42 Yang H, Chen H, Ni Y, Li J, Cai Y, Wang J, Liu C. Mitochondrial Genome Sequence of *Salvia officinalis* (Lamiales: Lamiaceae) Suggests Diverse Genome Structures in Cogenetic Species and Finds the Stop Gain of Genes through RNA Editing Events. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 11;24(6):5372. doi: 10.3390/ijms24065372. PMID: 36982448; PMCID: PMC10048906.
- 43 Paloukopoulos C, Karioti A. A Validated Method for the Determination of Carnosic Acid and Carnosol in the Fresh Foliage of *Salvia rosmarinus* and *Salvia officinalis* from Greece. *Plants (Basel)*. 2022 Nov 15;11(22):3106. doi: 10.3390/plants11223106. PMID: 36432835; PMCID: PMC9697906.
- 44 Dab H, Ben Hamed S, Jery A, Chehidi A, Zourgui L. Effect of *Salvia officinalis* aqueous infusion on copper sulfate-induced inflammatory response and oxidative stress imbalance in mice liver and kidney. *Drug Chem Toxicol*. 2023 Jun 26:1-10. doi: 10.1080/01480545.2023.2228516. Epub ahead of print. PMID: 37357715.
- 45 Safarpour B, Kenari RE, Farmani J. Evaluation of antioxidant properties of nanoencapsulated sage (*Salvia officinalis* L.) extract in biopolymer coating based on whey protein isolate and Qodumeh Shahri (*Lepidium perfoliatum*) seed gum to increase the oxidative stability of sunflower oil. *Food Sci Nutr*. 2022 Dec 12;11(3):1394-1402. doi: 10.1002/fsn3.3177. PMID: 36911848; PMCID: PMC10002883.
- 46 Martin AP, Martínez MF, Chiesa MA, Garcia L, Gerhardt N, Uviedo F, Torres PS, Marano MR. Priming crop plants with rosemary (*Salvia rosmarinus* Spenn, syn *Rosmarinus officinalis* L.) extract triggers protective defense response against pathogens. *Plant Physiol Biochem*. 2023 Apr;197:107644. doi: 10.1016/j.plaphy.2023.107644. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36996636.
- 47 Silva BN, Cadavez V, Caleja C, Pereira E, Calhela RC, Añibarro-Ortega M, Finimundy T, Kostić M, Soković M, Teixeira JA, Barros L, Gonzales-Barron U. Phytochemical Composition and Bioactive Potential of *Melissa officinalis* L., *Salvia officinalis* L. and *Mentha spicata* L. Extracts. *Foods*. 2023 Feb 23;12(5):947. doi: 10.3390/foods12050947. PMID: 36900464; PMCID: PMC10000423.
- 48 Othman MS, Khaled AM, Aleid GM, Farid MA, Hameed RA, Abdel fattah MS, Aldine DE, Moneim AE. Evaluation of antiobesity and hepatorenal protective activities of *Salvia officinalis* extracts pretreatment in high-fat diet-induced obese rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022 Oct;29(49):75043-75056. doi: 10.1007/s11356-022-21092-2. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35648345.
- 49 AlibiS, Selma WB, Mansour HB, Navas J. Activity of Essential Oils Against Multidrug-Resistant *Salmonella enteritidis*. *Curr Microbiol*. 2022 Jul 30;79(9):273. doi: 10.1007/s00284-022-02938-x. PMID: 35907084.
- 50 Mohammadian Yasuj SF, Najafian S, Hosseinifarahi M. Comparison monoterpene and sesquiterpene, herbage yield of *Satureja hortensis*, *Thymus vulgaris*, and *Salvia officinalis* from the Fars province of Iran. *Nat Prod Res*. 2022 Jul 15:1-5. doi: 10.1080/14786419.2022.2099390. Epub ahead of print. PMID: 35837738.



*Сведения об авторах:*

**Айтбеков Ринат Нурмоллаевич**, <https://orcid.org/0000-0003-2170-1175> магистр естественных наук, PhD докторант по специальности «Биология» КазНУ имени аль-Фараби, младший научный сотрудник института генетики и физиологии, г.Алматы, [rinat\\_ait@mail.ru](mailto:rinat_ait@mail.ru)

**Мурзахметова Майра Кабдраушовна**, <https://orcid.org/0000-0002-8003-8169> д.б.н., профессор КазНУ имени аль-Фараби, г.Алматы, [maira\\_mur@mail.ru](mailto:maira_mur@mail.ru)

**Жаманбаева Гүлжан Төлеугажиевна**, <https://orcid.org/0000-0002-7450-2746>, PhD, старший преподаватель КазНУ имени аль-Фараби, г.Алматы, [gulzhan.kaznu.kz@gmail.com](mailto:gulzhan.kaznu.kz@gmail.com)

**Жусупова Айжан Избасаровна**, <https://orcid.org/0000-0001-6561-2268>, PhD, старший преподаватель КазНУ имени аль-Фараби, г.Алматы, [aizhan.zhusupova@gmail.com](mailto:aizhan.zhusupova@gmail.com)

*Авторлар туралы мәліметтер*

**Айтбеков Ринат Нурмоллаулы**, <https://orcid.org/0000-0003-2170-1175>, жаратылыстану ғылымдарының магистрі, әл-Фараби атындағы ҚазҰУ "Биология" мамандығы бойынша PhD докторанты, генетика және физиология институтының кіші ғылыми қызметкері, Алматы қ., [rinat\\_ait@mail.ru](mailto:rinat_ait@mail.ru)

**Мурзахметова Майра Кабдраушқызы**, <https://orcid.org/0000-0002-8003-8169> б.ғ.д., әл-Фараби атындағы ҚазҰУ профессоры, Алматы қ., [maira\\_mur@mail.ru](mailto:maira_mur@mail.ru)

**Гүлжан Төлеуғазықызы Жаманбаева**, <https://orcid.org/0000-0002-7450-2746>, PhD, әл-Фараби атындағы ҚазҰУ аға оқытушысы, Алматы қ., [gulzhan.kaznu.kz@gmail.com](mailto:gulzhan.kaznu.kz@gmail.com)

**Жусупова Айжан Избасаровна**, <https://orcid.org/0000-0001-6561-2268>, PhD, әл-Фараби атындағы ҚазҰУ аға оқытушысы, Алматы қ., [aizhan.zhusupova@gmail.com](mailto:aizhan.zhusupova@gmail.com)

*Information about the authors*

**Aitbekov Rinat Nurmollayevich**, <https://orcid.org/0000-0003-2170-1175> Master of Natural Sciences, PhD doctoral student in Biology at Al-Farabi Kazakh National University, Junior Researcher at the Institute of Genetics and Physiology, Almaty, [rinat\\_ait@mail.ru](mailto:rinat_ait@mail.ru)

**Murzakmetova Maira Kabdraushevna**, <https://orcid.org/0000-0002-8003-8169> Doctor of Biological Sciences, Professor of Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, [maira\\_mur@mail.ru](mailto:maira_mur@mail.ru)

**Zhamanbayeva Gulzhan Toleugazievna**, <https://orcid.org/0000-0002-7450-2746>, PhD, Senior lecturer at Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, [gulzhan.kaznu.kz@gmail.com](mailto:gulzhan.kaznu.kz@gmail.com)

**Zhusupova Aizhan Izbasarova**, <https://orcid.org/0000-0001-6561-2268>, PhD, Senior lecturer at Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, [aizhan.zhusupova@gmail.com](mailto:aizhan.zhusupova@gmail.com)

**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.

Получена: 30/05/2023/ Принята: 23/10/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023

УДК 615.32:582.893

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.98.27.052

М.Е. АМАНТАЕВА<sup>1</sup>, К.К. КОЖАНОВА<sup>1</sup>, А.Т. МЕДЕШОВА<sup>2</sup>,  
А.Д. ТАЖИЕВА<sup>3</sup>, Г.К. ЕЛЕКЕН<sup>1</sup>, М.А. ЖАНДАБАЕВА<sup>1</sup>, С.Х. САМЕТДИНОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», Алматы, Казахстан;

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганды, Казахстан;

<sup>3</sup> Сырдарья-Туркестанский Государственный региональный природный парк, г. Туркестан, Казахстан

## ИЗУЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА СЫРЬЯ ERYNGIUM KARATAVICUM ILJIN

**Резюме:** Для определения рациональной технологии получения лекарственных средств важным элементом исследования лекарственного растительного сырья является установление технологических параметров.

В данной статье представлены результаты изучения технологических параметров (измельченность, удельная масса, насыпная масса, объемная масса, пористость, порозность, свободный объем сырьевого слоя, коэффициенты поглощения экстрагентов) и отдельные числовые показатели (потеря в массе при высушивании, массовая доля общей золы, содержание золы, нерастворимой в кислоте хлороводородной, минеральные примеси, органические примеси) растительного сырья синеголовника каратауского (*Eryngium karatavicum* Iljin).

В качестве объекта была использована высушенная надземная часть синеголовника каратауского (*Eryngium karatavicum* Iljin).

Были изучены и определены следующие параметры *Eryngium karatavicum* Iljin: измельченность – 3-5 мм; удельная масса 1,34 г/см<sup>3</sup>; насыпная масса – 0,25 г/см<sup>3</sup>; объемная масса – 0,47 г/см<sup>3</sup>; пористость – 0,63 г/см<sup>3</sup>; порозность – 0,57 г/см<sup>3</sup>; свободный объем слоя – 0,84 г/см<sup>3</sup>; коэффициент поглощения экстрагента: вода – 5,1 мл/г; 30% этанол – 4,12 мл/г; 50% этанол – 3,92 мл/г; 70% этанол – 3,53 мл/г; 90% этанол – 2,91 мл/г.

Полученные данные будут использованы в технологическом процессе при производстве экстрактов из травы синеголовника каратауского.

**Ключевые слова:** синеголовник, *Eryngium*, технологические параметры, растительное сырье, числовые показатели.

М.Е. Амантаева<sup>1</sup>, К.К. Кожанова<sup>1</sup>, А.Т. Медешова<sup>2</sup>,  
А.Д. Тажиева<sup>3</sup>, Г.К. Елекен<sup>1</sup>, М.А. Жандабаева<sup>1</sup>,  
С.Х. Саметдинова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан;

<sup>2</sup> «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан;

<sup>3</sup> Сырдария-Түркістан мемлекеттік өңірлік табиғи паркі, Түркістан, Қазақстан КеАҚ, Алматы, Қазақстан

M.E. Amantayeva<sup>1</sup>, K.K. Kozhanova<sup>1</sup>, A.T. Medeshova<sup>2</sup>,  
A.D. Tazhieva<sup>3</sup>, G.K. Yeleken<sup>1</sup>, M.A. Zhandabayeva<sup>1</sup>, S.Kh. Sametdinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Asfendiyarov Kazakh National medical university, Almaty, Kazakhstan;

<sup>2</sup>Asfendiyarov Kazakh National medical university, Almaty, Kazakhstan;

<sup>3</sup>Syrdarya-Turkestan State Regional Nature Park, Turkistan, Kazakhstan

**ERYNGIUM KARATAVICUM ILJIN ШИКІЗАТЫНЫҢ ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ПАРАМЕТРЛЕРІН ЖӘНЕ САНДЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІН ЗЕРТТЕУ**

**STUDY OF TECHNOLOGICAL PARAMETERS AND NUMERICAL INDICATORS OF THE QUALITY OF CRUDE MATERIALS OF ERYNGIUM KARATAVICUM ILJIN**

**Түйін:** Қазіргі кезде қабынуға қарсы препараттардың синтетикалық жолмен алынған түрлері жиі қолданылады. Алайда, олардың жанама әсерлеріне байланысты кемшіліктері де орасан: асқазан-ішек жолдарының функциясының бұзылуы (құсу, дис-

**Resume:** Currently, drugs with an anti-inflammatory effect of synthetic origin are used. However, due to their side effects, the disadvantages are also huge: violation of the gastrointestinal tract (vomiting, dyspepsia, ulcerative effect), hematological changes (hemorrhage,

пепсия, ульцерогенді эффект), гематологиялық өзгерістер (геморрагия, агранулоцитоз, анемия, метгемоглобинемия), аллергиялық реакциялар.

Қазақстан Республикасының флорасы дәрілік өсімдіктерге өте бай. Біздің елімізде 600-ден аса эндемикалық өсімдіктер тіркелген. Олардың құрамында толық зерттелмеген дәрілік өсімдіктер шикізаттары көп.

ҚР дәрілік құралдар реестрінде өсімдік тектес шикізаттан жасалған дәрілік түрлер өте аз және Отанымыз дәрілік өсімдік шикізатының қорына өте бай болса да, отандық өнімнің кездеспеуі алаңдатады. Осыған орай, өсімдік шикізатының фармакогнозиялық зерттеуі және оның негізінде ұйыттылығы аз, әсері кең дәрілік құралдың құрамын жасау маңызды мәселе болып саналады. Әдебиеттік шолу мен құжаттарды қарастыру нәтижесінде көкбас (*Eryngium*) өсімдігі әсері кең фитопрепараттар алуда перспективті шикізат көзі болып табылады.

Көкбас өсімдіктерінде эфир майлары, қышқылдар (алма, лимон, малон, гликоль, қымыздық, аскорбин, хлороген, розмарин), фенолкарбон қосылыстары, танидтер, флаваноидтар, фруктоза, үштерпенді сапониндер, полисахаридер, сахароза, кумариндер, илік заттар кездеседі.

Фармацевтика міндеттерінің бірі – дәрілік өсімдік шикізаттарын зерттеу және олардың негізінде жаңа дәрілік құралдарды жасаудың перспективасын анықтау болып табылады. Сығындыны алу технологиясын және экстракциялаудың неғұрлым тиімді процесін әзірлеу мақсатында Қаратау көкбасы (*Eryngium karatavicum* Iljin) дәрілік өсімдік шикізатының мынадай сапа параметрлері анықталды: ұсақтық, үлестік масса, үйілмелі масса, көлемді масса, кеуектілік, кеуекшілдік, шикізат қабатының бос көлемі, экстрагенттерді сіңіру коэффициенттері. Экстрактивті заттардың құрамы анықталды және эксперименттер нәтижесінде шөпті ұсақтаудың оңтайлы дәрежесі – 3-5 мм екендігі анықталды.

**Түйінді сөздер:** көкбас, *Eryngium*, дәрілік өсімдік шикізаты, кеуектілігі, сусымалы массасы, көлемдік массасы, меншікті массасы, еркін қабат көлемі, экстрагенттің сіңіру коэффициенті, экстрактивті заттар.

**Введение.** Использование сырья природного происхождения в фармацевтической технологии очень актуально, так как существующие соединения, изготовленные на основе синтетических лекарственных средств, имеют множество неприятных побочных эффектов, из-за них недостатки также огромны: нарушение функции желудочно-кишечного тракта (рвота, диспепсия, ульцерогенный эффект), гематологические изменения (геморрагия, агранулоцитоз, анемия, метгемоглобинемия), аллергические реакции.

Флора Республики Казахстан очень богата лекарственными растениями. Несмотря на то, что в реестре лекарственных средств РК очень мало зарегистрированных лекарственных форм растительного происхождения и наша страна богата запасами лекарственного растительного сырья, отсутствие отечественной про-

агранулоцитоз, анемия, метгемоглобинемия), allergic reactions. The flora of the Republic of Kazakhstan is very rich in medicinal plants. It contains a large amount of raw materials of medicinal plants, which are not fully studied. More than 600 endemic plants have been registered in the country.

Despite the fact that there are very few registered medicinal forms of plant origin in the register of medicines of the Republic of Kazakhstan and our country is rich in reserves of medicinal plant materials, the share of domestic products is of concern. In this regard, an important issue is the pharmacognosic study of plant materials and the development of a low-toxic, anti-inflammatory, analgesic drug composition based on it.

As a result of a literary review and consideration of documents, the *Eryngium* is a promising source of raw materials for obtaining phytopreparations of a wide spectrum of action.

*Eryngium karatavicum* Iljin contains essential oils, acids (malic, citric, malonic, glycolic, oxalic, ascorbic, chlorogenic, rosemary), phenolic carbon compounds, tannins, flavanoids, fructose, triterpene saponins, polysaccharides, sucrose, coumarins, alkaline substances.

One of the tasks of pharmaceutical science is to study medicinal plant raw materials and determine the prospects for creating new medicines based on them. In order to develop the extract technology and the most effective extraction process of *Eryngium karatavicum* Iljin, the following quality parameters of medicinal plant raw materials were determined: fineness, specific gravity, bulk mass, porosity, free volume of the raw layer, extractant absorption coefficients. The composition of extractive substances was determined and, as a result of experiments, it was found that the optimal degree of grass grinding is 3-5 mm.

**Keywords:** *Eryngium*, medicinal plant raw materials, porosity, bulk mass, specific gravity, free volume of the layer, extractant absorption coefficient, extractive substances.

дукции вызывает беспокойство. В связи с этим, важным вопросом считается фармакогностическое исследование растительного сырья и разработка на его основе малотоксичного лекарственного средства с широким спектром действия.

Необходимо отметить относительно слабую изученность химико-терапевтических свойств локальных казахстанских видов растений. Из почти 800 эндемиков Казахстана фитохимия известна для нескольких десятков, а в качестве лекарственных средств применяются единицы [1]. Для флоры Казахстана выявлено 29 эндемичных видов растений семейства Umbelliferae из 14 родов. Большинство эндемичных видов (16) распространены в Южном Казахстане [2]. К таким эндемическим неизученным видам растений относится *Eryngium karatavicum* Iljin, произрастающий на терри-

тории Южного Казахстана [3].

В результате литературного обзора и рассмотрения документов растение синеголовник (*Eryngium*) является перспективным источником сырья для получения фитопрепаратов.

В растениях синеголовника содержатся эфирные масла, кислоты (яблочное, лимонное, малоновое, гликолевое, щавелевое, аскорбиновое, хлорогеновое, розмариновое), фенолкарбоновые соединения, таниды, флавоноиды, фруктоза, тритерпеновые сапонины, полисахариды, сахароза, кумарины, щелочные вещества. Одной из задач фармацевтической науки является изучение лекарственного растительного сырья и определение перспективы создания на их основе новых лекарственных средств. В целях разработки технологии получения экстракта и наиболее эффективного процесса экстракции синеголовника каратауского (*Eryngium karatavicum* Iljin) определены следующие параметры качества лекарственного растительного сырья: измельченность, удельная масса, насыпная масса, объемная масса, пористость, порозность, свободный объем сырьевого слоя, коэффициенты поглощения экстрагентов. Определен состав экстрактивных веществ и в результате экспериментов установлено, что оптимальная степень измельчения травы - 3-5 мм. *Eryngium* - самый крупный и, возможно, наиболее сложный в систематическом отношении род в семействе Ариáceае [4]. Некоторые виды *Eryngium* культивируются как декоративные, овощные или лекарственные культуры для народного использования. С увеличением числа химических и биологических исследований синеголовник успешно используется в фармацевтической практике [5].

Из сырья этих растений были выделены эфирные масла, полиацетилены, лигнаны, фенолы, флавоноиды. Экстракты этих растений обладали такими свойства-

ми как: цитотоксическое, антибактериальное, антимикробное, противовоспалительное, диуретическое, антиаллергическое, противогрибковое и др. В настоящее время имеются достаточное количество работ по исследованию химического состава и фармакологической активности растений видов *Eryngium* [6].

Цель исследования: Определение числовых показателей и технологических параметров лекарственного растительного сырья, как: удельная масса, насыпная масса, объемная масса, пористость, порозность, свободный объем слоя сырья, коэффициенты поглощения экстрагентов. Для выбора оптимальной технологии растительных экстрактов и других лекарственных средств из растительного сырья исследование технологических параметров и определение содержания экстрактивных веществ – является очень важной задачей.

Материалы и методы. Объектом нашего исследования является надземная часть растения синеголовника каратауского (*Eryngium karatavicum* Iljin) (рисунок 1), собранного в фазе цветения (июнь) на территории коммунального государственного учреждения «Сырдарья-Туркестанский государственный региональный природный парк», которое находится в Туркестанской области. Сбор сырья осуществляли ручным способом в сухую погоду, избегая попадания посторонних примесей.

Сырье предварительно высушивали воздушно-тенивым способом на специальных стеллажах с рамами, обтянутые металлической сеткой и измельчали. Степень измельчения составляло 3-5 мм.

Исследования по определению технологических параметров и числовых показателей качества растительного сырья синеголовника каратауского проводили в научно-исследовательской контрольно-аналитической лаборатории химии и фармакогнозии Ка-



а)



б)

Рисунок 1 - Сырье *Eryngium karatavicum* Iljin: а) измельченное б) цельное

захского национального медицинского университета им.С.Д.Асфендиярова и Казахстанско-Японском инновационном центре НАО «Казахский национальный аграрный университет».

Определение потери в массе при высушивании, золы общей и золы нерастворимой кислоте хлороводородной, содержание минеральных и органических примесей проводили в соответствии с методиками Государственной Фармакопеей Республики Казахстан [7]. Одним из наиболее важных показателей качества лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов является показатель «Измельченность», который характеризует размер частиц в лекарственном растительном сырье. От степени измельченности лекарственного растительного сырья зависит количество биологически активных веществ, перешедших в экстракционный препарат (например, водное извлечение, экстракт, настойку) [8,9]. Для определения среднего размера частиц проводили ситовой анализ сырья, по результатам которого рассчитывали средневзвешенный диаметр (d) (размер частиц) по формуле, мм:

$$d = a_1 \cdot d_1 / 100$$

где  $a_1$  – содержание каждой фракции, %;  $d_1$  – средний размер частиц каждой фракции, мм [10].

Для определения удельной массы около 5,0 г (точная навеска) сухого сырья помещали в пикнометр объемом 100 мл, и сырье заливали водой очищенной на 2/3 объема и выдерживали в течение 2 ч на кипящей водяной бане. Затем колбу охлаждали до комнатной температуры и доводили водой очищенной до 50 мл. Взвешивали колбу с растительным сырьем и водой очищенной. Массу колбы с водой определяли предварительно. Удельную массу ( $d_n$ ) рассчитывали по формуле, г/см<sup>3</sup>:

$$d_n = P \cdot d_{ж} / P + G - F,$$

где  $P$  – масса абсолютно сухого растительного сырья (г);  $G$  – масса пикнометра, заполненного водой (г);  $F$  – масса пикнометра, заполненного водой и сырьем (г);  $d_{ж}$  – удельная масса воды (г/см<sup>3</sup>) ( $d_{ж} = 0,9982$ , г/см<sup>3</sup>) [11].

Насыпная масса ( $d_n$ ) показывает отношение массы измельченного сырья при естественной влажности к полному объему, занятому сырьем. Для ее определения в мерный цилиндр помещали измельченное сырье и слегка встряхивали, затем измеряли полный объем, который занимает сырье, и взвешивали. Насыпную массу ( $d_n$ , г/см<sup>3</sup>) определили по формуле:

$$d_n = R_n / V_n,$$

где  $R_n$  – масса измельченного сырья, измеренная при определенной влажности (г);  $V_n$  – объем, занимаемый сырьем (см<sup>3</sup>) [12].

Для определения объемной массы около 10,0 г (точная навеска) растительного сырья быстро помещали в мерный цилиндр с водой очищенной и определили объем. По разности в мерном цилиндре измеряли объем, который занимает сырье. Объемную массу (г/см<sup>3</sup>)

рассчитывали по следующей формуле:

$$d_o = P_o / V_o,$$

где  $P_o$  – масса измельченного сырья при измерении в условиях с определенной влажностью (г);  $V_o$  – объем, занимаемый растительным сырьем (см<sup>3</sup>) [10-12]. Порозность сырья ( $P_{ш}$ ) – величина пустот между кусочками измельченного растительного материала и она определяется как отношение разницы между объемной массой и насыпной массы к объемной массе:

$$P_{ш} = d_o - d_n / d_o,$$

где  $d_o$  – объемная масса сырья (г/см<sup>3</sup>),  $d_n$  – насыпная масса сырья (г/см<sup>3</sup>).

Пористость сырья ( $P_c$ ) характеризует величину внутреннего свободного пространства частиц сырья и определяется как отношение разницы между удельным весом и объемной плотностью сырья к его удельному весу. Пористость ( $P_c$ ) рассчитывали по формуле:

$$P_c = d_v - d_o / d_v$$

Свободный объем слоя сырья ( $V$ ) – это относительный объем пустот в единице слоя сырья, и и определяется как отношение разницы между удельным весом и насыпной массой к удельному весу. Формула для расчета свободного объема слоя сырья:

$$V = d_y - d_n / d_y,$$

где  $d_y$  – удельная масса сырья (г/см<sup>3</sup>),  $d_n$  – насыпная масса сырья (г/см<sup>3</sup>).

Коэффициент поглощения экстрагента ( $X$ ) – это количество растворителя, который заполнял межклеточные поры, вакуоли, воздушные полости в сырье и не извлекался из шрота.

Около 5,0 г измельченного сырья, взвешенного с точностью до  $\pm 0,01$  г, помещали в мерный цилиндр и заливали экстрагентом (вода и этанол 30%, 50%, 70%, 90%) таким образом, чтобы сырье было покрыто полностью, и оставляли на несколько часов. Затем сырье фильтровали через бумажный фильтр. Фильтрат помещали в другой мерный цилиндр и фиксировали его объем [13]. Формула для расчета коэффициентов поглощения экстрагента ( $X$ , мл/г):

$$X = (V - V_1) / P,$$

где  $V$  – объем экстрагента, заполняющий сырье (мл);  $V_1$  – объем экстрагента, оставшийся после поглощения экстрагента сырьем (мл);  $P$  – масса измельченного сырья (г).

Содержание экстрактивных веществ ( $X$ ). Экстрактивные вещества извлекали из сырья водой очищенной и 30%, 50%, 70%, 90% этиловым спиртом. Около 1,0 г (точная навеска) сырья, просеянного сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм, помещали в коническую колбу емкостью 250 мл, добавляли 50 мл растворителя, колбу закрывали пробкой, взвешивали (с точностью до 0,01 г) и оставляли на один час. Затем колбу соединяли с обратным холодильником, нагревали на водяной бане в течение 2 час. После охлаждения колбу снова взвешивали, закрыв заранее той же пробкой, и потерю в массе заполняли растворите-

лем. Содержимое колбы взбалтывали и фильтровали через сухой бумажный фильтр в сухую колбу емкостью 200 мл. 25 мл фильтрата пипеткой переносили в заранее высушенную при температуре 100–105 °С до постоянной массы и точно взвешенную фарфоровую чашку диаметром 7–9 см и выпаривали на водяной бане досуха. Чашку с остатком сушили при температуре 100–105 °С до постоянной массы, затем охлаждали в течение 30 мин. в эксикаторе с безводным кальция хлоридом и взвешивали. Содержание экстрактивных веществ (X, %) в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляли по формуле:

$$X = \frac{m \times 200 \times 100}{m1 \times (100 - W)}$$

**Результаты и обсуждение.** Изучения числовых показателей и технологических параметров сырья *Eryngium karatavicum* Iljin приведены в таблице 1 и 2.

**Выводы.** По результатам экспериментальных работ,

наблюдается наибольший выход экстрактивных веществ при экстрагировании водой очищенной и 90% этанолом.

Для разработки оптимальной технологии получения экстракта и эффективности процесса экстрагирования из сырья – травы синеголовника каратауского установлены: измельченность – 3–5 мм; удельная масса 1,34 г/см<sup>3</sup>; насыпная масса – 0,25 г/см<sup>3</sup>; объемная масса – 0,47 г/см<sup>3</sup>; пористость – 0,63 г/см<sup>3</sup>; порозность – 0,57 г/см<sup>3</sup>; свободный объем слоя – 0,84 г/см<sup>3</sup>; коэффициент поглощения экстрагента: вода – 5,1 мл/г; 30% этанол – 4,12 мл/г; 50% этанол – 3,92 мл/г; 70% этанол – 3,53 мл/г; 90% этанол – 2,91 мл/г.

Изучены и определены технологические параметры растительного сырья *Eryngium karatavicum* Iljin: удельная масса, насыпная масса, объемная масса, пористость, порозность, свободный объем слоя сырья, а также коэффициенты поглощения экстрагентов и содержание экстрактивных веществ. Полученные данные будут использованы в технологическом процессе при производстве экстракционных препаратов на основе травы синеголовника каратауского.

Таблица 1 - Числовые показатели качества сырья *Eryngium karatavicum* Iljin

№	Наименование показателей, %	Фактические результаты, %
1	Потеря в массе при высушивании	5,7
2	Массовая доля общей золы	8,65
3	Содержание золы, нерастворимой в кислоте хлороводородной	0,064
4	Минеральные примеси	0,2
5	Органические примеси	0,4

Таблица 2 – Технологические параметры сырья *Eryngium karatavicum* Iljin

№	Технологические параметры	Фактические результаты, г/см <sup>3</sup>
1	Измельченность, мм	3-5 мм
2	Удельная масса (d <sub>y</sub> ), г/см <sup>3</sup>	1,34±0,02
3	Насыпная масса (d <sub>n</sub> ), г/см <sup>3</sup>	0,25±0,01
4	Объемная масса (d <sub>o</sub> ), г/см <sup>3</sup>	0,47±0,04
5	Пористость (Пс)	0,63±0,03
6	Порозность (Пш)	0,57±0,02
7	Свободный объем слоя сырья (V)	0,84±0,03

Таблица 3 - Коэффициенты поглощения экстрагента и содержание экстрактивных веществ

Коэффициенты поглощения экстрагента, мл/г				
Вода очищенная	30% этанол	50% этанол	70% этанол	90% этанол
5,10±0,19	4,12±0,15	3,92±0,12	3,53±0,09	2,91±0,07
Содержание экстрактивных веществ, %				
Вода очищенная	30% этанол	50% этанол	70% этанол	90% этанол
35,11	23,12	30,55	35,11	39,54

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Грудзинская Л.М., Гемеджиева Н.Г., Нелина Н.В., Каржаубекова Ж.Ж. Аннотированный список лекарственных растений Казахстана. Справочное издание. – Алматы: 2014. – 200 с.
- 2 Ключиков Е.В., Украинская У.А. Эндемичные зонтичные Казахстана // Ботанические исследования Сибири и Казахстана. – 2018. -№24, С. 3-18.
- 3 Amantayeva, M.; Kozhanova, K.; Kadyrbayeva, G.; Medeshova, A.; Tulebayev, Y.; Zhandabayeva, M.; Yeleken, G.; Allamberganova, Z.; Czigle, S. Macroscopical, Microscopical and Histochemical Analysis of Eryngium karatavicum Iljin Growing on the Territory of South Kazakhstan. Plants 2023, 12, 2714. <https://doi.org/10.3390/plants12142714>
- 4 Worz A. On the distribution and relationships of the South-West Asian species of Eryngium L. (Apiaceae-Saniculoideae). Turk J Bot 2004; 28: 85 – 92.
- 5 Calvino, C. I.; Martínez, S. G.; Downie, S. R. The evolutionary history of Eryngium (Apiaceae, Saniculoideae): rapid radiations, long distance dispersals, and hybridizations. Mol. Phylogenet. Evol., 2007, 46 (3), 1129-1150.
- 6 Амантаева М.Е., Кожанова К.К. Изучение растений рода синеголовник (Eryngium) как перспективных источников для получения фитосубстанций // Вестник КазНМУ. – 2019. - №1, С. 449-451.
- 7 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Т.2 - Алматы: Издательский дом «Жибек Жолы», 2009.
- 8 Калинин А.М., Антонова Н.П., Прохвятилова СС, Шефер ЕП, Моргунов ИМ. Влияние измельченности на содержание дубильных веществ в лекарственных растительных препаратах и лекарственном растительном сырье. Фармация. 2018;67(2):27–30.
- 9 Черкашина ЕА, Кусраева КВ, Терских АП. Определение степени измельченности лекарственного растительного сырья. Молодежный инновационный вестник. 2019;8(2):513–5.
- 10 Атажанова, Г. А. Перспективы использования в медицинской практике эфирных масел растений флоры Казахстана // Химия и применение природных и синтетических биологически активных соединений. – Алматы: Комплекс, 2004. – С. 230–235.
- 11 Жумашова Г.Т., Саякова Г.М., Гемеджиева Н.Г., Бекежанова Т.С. Изучение технологических и некоторых фармакопейных характеристик лекарственного растительного сырья – корневищ ревеня татарского. Вестник КазНМУ, 2016; 1: 531–4.
- 12 Сунина И.О., Теринко И.И. Изучение технологических параметров и числовых показателей качества сырья Aristolochia clematis L. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017; 4 (21): 202–5.
- 13 Сермухамедова О.В., Сакипова З.Б., Теринко И.И., Ибадуллаева Г.С., Басаргина Ю.Г. Изучение технологических параметров сырья Valeriana turkestanica (Sumn) Leonurus turkestanicus (V.I. Krecz. & Kuprian) // Вестник АТУ. – 2015. - №4(109). – С. 97-102.

REFERENCES

- 1 Grudzinskaja L.M., Gemedzhieva N.G., Nelina N.V., Karzhaubekova Zh.Zh. Annotirovannyj spisok lekarstvennyh rastenij Kazahstana. Spravochnoe izdanie. –Almaty: 2014. – 200 s.
- 2 Klyujkov E.V., Ukrainskaja U.A. Jendemichnye zontichnye Kazahstana // Botanicheskie issledovanija Sibiri i Kazahstana. – 2018. -№24, S. 3-18.
- 3 Amantayeva, M.; Kozhanova, K.; Kadyrbayeva, G.; Medeshova, A.; Tulebayev, Y.; Zhandabayeva, M.; Yeleken, G.; Allamberganova, Z.; Czigle, S. Macroscopical, Microscopical and Histochemical Analysis of Eryngium karatavicum Iljin Growing on the Territory of South Kazakhstan. Plants 2023, 12, 2714. <https://doi.org/10.3390/plants12142714>
- 4 Worz A. On the distribution and relationships of the South-West Asian species of Eryngium L. (Apiaceae-Saniculoideae). Turk J Bot 2004; 28: 85 – 92.
- 5 Calvino, C. I.; Martínez, S. G.; Downie, S. R. The evolutionary history of Eryngium (Apiaceae, Saniculoideae): rapid radiations, long distance dispersals, and hybridizations. Mol. Phylogenet. Evol., 2007, 46 (3), 1129-1150.
- 6 Amantaeva M.E., Kozhanova K.K. Izuchenie rastenij roda sinegolovnik (Eryngium) kak perspektivnyh istochnikov dlja poluchenija fitosubstancij // Vestnik KazNMU. – 2019. - №1, S. 449-451.
- 7 Gosudarstvennaja Farmakopeja Respubliki Kazahstan. T.2 -Almaty: Izdatel'skij dom «Zhibek Zholy», 2009.
- 8 Kalinin A.M., Antonova N.P., Prohvatilova SS, Shefer EP, Morgunov IM. Vlijanie izmel'chennosti na sodержание dubil'nyh veshhestv v lekarstvennyh rastitel'nyh preparatah i lekarstvennom rastitel'nom syr'e. Farmacija. 2018;67(2):27–30.
- 9 Cherkashina EA, Kusraeva KV, Terskih AP. Opredelenie stepeni izmel'chennosti lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ja. Molodezhnyj innovacionnyj vestnik. 2019;8(2):513–5.
- 10 Atazhanova, G. A. Perspektivy ispol'zovanija v medicinskoj praktike jefirnyh masel rastenij flory Kazahstana // Himija i primenenie prirodnyh i sinteticheskij biologicheski aktivnyh soedinenij. –Almaty: Kompleks, 2004. – S. 230–235.
- 11 Zhumashova G.T., Sajakova G.M., Gemedzhieva N.G., Bekezhanova T.S. Izuchenie tehnologicheskij i nekotoryh farmakopejnyh harakteristik lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ja – kornevishh revenja tatarskogo. Vestnik KazNMU, 2016; 1: 531–4.
- 12 Sunina I.O., Terninko I.I. Izuchenie tehnologicheskij parametrov i chislovyh pokazatelej kachestva syr'ja Aristolochia clematis L. Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv. 2017; 4 (21): 202–5.
- 13 Sermuhamedova O.V., Sakipova Z.B., Terninko I.I., Ibadullaeva G.S., Basargina Ju.G. Izuchenie tehnologicheskij parametrov syr'ja Valeriana turkestanica (Sumn) Leonurus turkestanicus (V.I. Krecz. & Kuprian) // Vestnik ATU. – 2015. - №4(109). – S. 97-102.

Сведения об авторах:

- М.Е. Амантаева** a.meru.79@mail.ru; amantaeva.meruert@kaznmu.kz ORCID ID – 0009-0009-9370-5141 Тел. 8 700 173 1006  
 Калданай Кожанова Фармацевтический факультет Казахского национального медицинского университета, г. Алматы Адрес электронной почты: kaldanay\_k@mail.ru, ссылка – университет: kzhanova.k@kaznmu.kz ORCID ID – 0000-0003-1512-6442 87017388625  
**Айгуль Медешова** Фармацевтический факультет Карагандинского медицинского университета, г. Караганда Адрес электронной почты: aigul--1980@mail.ru, ссылка – университет (соавторы): <https://qmu.edu.kz/en>, Medeshova@qmu.kz ORCID ID – 0000-0002-1447-0850 87011425469  
**Айгерим Тажиева Сырдарьинско** -Туркестанский государственный региональный природный парк, г. Шымкент Адрес электронной почты: gulyum.stgrpp@mail.ru aigerim.tazhiyeva@mail.ru 87079560011  
**Гульнур Елекен** Фармацевтический факультет Казахского национального медицинского университета, г. Алматы Адрес электронной почты: eleken-gulnur@mail.ru, ссылка – университет: eleken.g@kaznmu.kz ORCID ID – 0000-0002-8815-8122 87072996213  
**Молдир Жандабаева** Фармацевтический факультет Казахского национального медицинского университета, г. Алматы Адрес электронной почты: moti\_23.91@mail.ru, ссылка – университет: zhandabaeva.m@kaznmu.kz ORCID ID – 0000-0002-0775-6850 87026260926  
**Ситорачон Саметдинова** Фармацевтический факультет Казахского национального медицинского университета, г. Алматы Адрес электронной почты: ssitora01@mail.ru, 87789192686

Авторлар туралы мәліметтер

**М.Е. Амантаева** электрондық пошта мекенжайы: a.meru.79@mail.ru; amantaeva.meruert@kaznmu.kz ORCID ID – 0009-0009-9370-5141 Тел 8 700 173 1006

**Қалданай Қожанова** атындағы Фармация мектебі, Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ. e-mail: kaldanay\_k@mail.ru  
сілтеме – университет: kozhanova.k@kaznmu.kz ORCID ID – 0000-0003-1512-6442 87017388625

**Айгүл Медешова** атындағы Қарағанды медицина университетінің Фармация мектебі, Қарағанды электрондық пошта мекенжайы: aigul--1980@mail.ru  
сілтеме - университет (бірлескен авторлар): https://qmu.edu.kz/kz , Medeshova@qmu.kz ORCID ID – 0000-0002-1447-0850 87011425469

**Әйгерім Тәжиева Сырдария** - Түркістан мемлекеттік өңірлік табиғи паркі, Шымкент қ. электрондық пошта мекенжайы: gylym.stgrpp@mail.ru aigerim.tazhiyeva@mail.ru 87079560011

**Гүлнұр Елекен** атындағы Фармация мектебі, Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ. электрондық пошта мекенжайы: eleken-gulnur@mail.ru  
сілтеме – университет: eleken.g@kaznmu.kz ORCID ID – 0000-0002-8815-8122 87072996213

**Мөлдір Жандабаяева** атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті Фармация мектебі, Алматы қ. e-mail мекенжайы: moti\_23.91@mail.ru  
сілтеме – университет: zhandabaeva.m@kaznmu.kz ORCID ID – 0000-0002-0775-6850 87026260926

**Ситорачон Саметдинова** атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті Фармация мектебі, Алматы қ. e-mail: ssitora01@mail.ru  
87789192686

*Information about authors*

**M.E. Amantayeva** e-mail address: a.meru.79@mail.ru link – university: amantaeva.meruert@kaznmu.kz ORCID ID – 0009-0009-9370-5141 Tel 8 700 173 1006  
Kaldanay Kozhanova School of Pharmacy, Kazakh National Medical University, Almaty e-mail address: kaldanay\_k@mail.ru, link – university: kozhanova.k@kaznmu.kz ORCID ID – 0000-0003-1512-6442 87017388625

**Aigul Medeshova** School of Pharmacy of Karaganda Medical University, Karaganda e-mail address: aigul--1980@mail.ru, link - university (co-authors): https://qmu.edu.kz/en , Medeshova@qmu.kz ORCID ID – 0000-0002-1447-0850 87011425469

**Aigerim Tazhiyeva Syrdarya** - Turkestan State Regional Natural Park, Shymkent e-mail address: gylym.stgrpp@mail.ru aigerim.tazhiyeva@mail.ru 87079560011

**Gulnur Yeleken** School of Pharmacy, Kazakh National Medical University, Almaty e-mail address: eleken-gulnur@mail.ru, link – university: eleken.g@kaznmu.kz ORCID ID – 0000-0002-8815-8122 87072996213

**Moldir Zhandabayeva** School of Pharmacy, Kazakh National Medical University, Almaty e-mail address: moti\_23.91@mail.ru, link – university: zhandabaeva.m@kaznmu.kz ORCID ID – 0000-0002-0775-6850 87026260926

**Sitorachon Sametdinova** School of Pharmacy, Kazakh National Medical University, Almaty e-mail address: ssitora01@mail.ru, 87789192686

**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.



Получена: 03/05/2023/ Принята: 27/09/2023 / Опубликовано online: 30/10/2023  
УДК: 615.2:005.6

[DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.94.11.053](https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2023.94.11.053)

К.Н. ЕГИЗБАЕВА<sup>1</sup>, Э.А. СЕРИКБАЕВА<sup>1</sup>, З.А. ДАТХАЕВА<sup>1</sup>, Б.Н. САДЫКОВ<sup>2</sup>, Г.И. АЛТЫНБЕКОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup> НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

<sup>2</sup> КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №5», г. Алматы, Республика Казахстан

<sup>3</sup> «Казахстанско - Российский Медицинский Университет», г. Алматы Республика Казахстан

## ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ В ДИСТРИБЬЮТОРСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Резюме:** Стратегической целью фармацевтической деятельности является постоянное совершенствование системы менеджмента качества (СМК). В результате достижения конечной цели важную роль для системы играет удовлетворенность потребителя, что является основным принципом управления качеством, способствующим внедрению улучшений.

**Цель исследования:** изучение особенностей системы управления качеством в дистрибьюторской деятельности лекарственных средств.

**Стратегия поиска:** Для выполнения поставленной цели были изучены релевантные источники литературы, а также нормативно-правовые акты, действующие на территории Республики Казахстан (РК). Для составления данного обзора был проведен всесторонний поиск публикаций в электронных базах данных. В процессе поиска мы использовали следующие базы данных и поисковые системы: Google Scholar, eLIBRARY, Cyberleninka по ключевым словам управление рисками, система менеджмента качества, стандарт GDP. Поиск нормативно-правовых актов осуществлялся в информационно-правовой справочной системе «ИПС Эділет».

**Результаты:** Данный обзор показал, что существует 8 принципов СМК на основе которых создается данная система. Были указаны алгоритм стратегического планирования системы управления качеством, а также ее модель внедрения в дистрибьюторскую деятельность лекарственных средств (ЛС).

**Выводы:** Изучив материалы, мы пришли к выводу, что внедрение СМК в дистрибьюторскую деятельность позволяет организовать и проводить плановую, регулярную работу по управлению качеством, что повышает стабильность качества всей фармацевтической продукции.

**Ключевые слова:** система менеджмента качества, стандарт GDP, лекарственные средства, стандарты ISO серии 9000, дистрибуция.

К.Н. Егизбаева<sup>1</sup>, Э.А. Серикбаева<sup>1</sup>, З.А. Датхаева<sup>1</sup>,

Б.Н. Садыков<sup>2</sup>, Г.И. Алтынбекова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> «С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

<sup>2</sup> «№5 Қалалық клиникалық аурухана» ШЖҚКМК, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

<sup>3</sup> «Қазақстан-Ресей медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы

### ДИСТРИБУТОРЛЫҚ ҚЫЗМЕТТІҢ ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ САПАСЫН БАСҚАРУ ЖҮЙЕСІНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

**Түйін:** Фармацевтикалық қызметтің стратегиялық мақсаты сапа менеджменті жүйесін (СМЖ) үздіксіз жетілдіру болып табылады. Түпкі мақсатқа жету нәтижесінде тұтынушылардың қанағаттануы жүйе үшін маңызды рөл атқарады, ол жақсартуларды жүзеге асыруға ықпал ететін сапаны басқарудың негізгі қағида-сы болып табылады.

K.N. Yegizbaeva<sup>1</sup>, E.A. Serikbayeva<sup>1</sup>,

Z.A. Datkhaeva<sup>1</sup>, B.N. Sadikov<sup>2</sup>, G.I. Altynbekova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> NJSC «Asfendiyarov Kazakh National medical university», Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup> SOE «City Clinical Hospital №5», Almaty, Kazakhstan

<sup>3</sup> «Kazakhstan - Russian Medical University», Almaty, Kazakhstan

### PECULIARITIES OF THE QUALITY MANAGEMENT SYSTEM IN THE DISTRIBUTION OF MEDICINES

**Resume:** The strategic goal of pharmaceutical activities is the continuous improvement of the quality management system (QMS). As a result of the ultimate goal, customer satisfaction plays an important role for the system, which is a basic principle of quality management that facilitates the implementation of improvements.

**Objective:** study of features of the quality management system in the distribution of medicines.

**Search strategy:** In order to fulfill the goal, the relevant sources of literature, as well as normative-legal acts in force in the territory of the

**Зерттеудің мақсаты:** Дәрілік заттарды таратудағы сапа менеджменті жүйесінің ерекшеліктерін зерттеу.

**Іздеу стратегиясы:** Осы мақсатқа жету үшін тиісті әдебиет көздері, сондай-ақ Қазақстан Республикасының (ҚР) аумағында әрекет ететін нормативтік құқықтық актілер зерттелді. Осы шолуды құрастыру үшін электронды деректер қорындағы жарияланымдарды жан-жақты іздеу жүргізілді. Іздеу барысында біз келесі дерекқорлар мен іздеу жүйелерін пайдаландық: Google Scholar, eLIBRARY, Cyberleninka. «Әділет» ақпараттық-құқықтық анықтамалық жүйесінде нормативтік құқықтық актілерді іздеу жұмыстары жүргізілді.

**Нәтиже:** Бұл шолу СМЖ-нің 8 қағидасы бар екенін және олардың негізінде осы жүйе құрылатынын қарастырды. Сапаны басқару жүйесін стратегиялық жоспарлау алгоритмі, сондай-ақ оның дәрілік заттарды дистрибьюторлық қызметке енгізу моделі (ДЗ) көрсетілді.

**Қорытынды:** Материалдарды зерделей келе, СМЖ-ны дистрибьюторлық қызметке енгізу сапаны басқару бойынша жоспарлы, тұрақты жұмысты ұйымдастыруға және жүргізуге мүмкіндік береді, бұл барлық фармацевтикалық өнімдердің сапа тұрақтылығын арттырады деген қорытынды жасауға болады.

**Түйінді сөздер:** сапа менеджменті жүйесі, GDP стандарты, дәрілік заттар, ISO 9000 сериялы стандарттар, дистрибуция.

**Введение.** Современная система управления качеством — это система менеджмента, предназначенная для руководства и управления организацией в отношении качества выпускаемой продукции. Это организационная структура объектов фармацевтической деятельности, которая включает взаимодействующий управленческий персонал, осуществляющий функции управления качеством установленными методами в соответствии с действующим законодательством. В данной обзорной статье мы рассмотрим 8 принципов системы менеджмента качества (СМК), алгоритм стратегического планирования внедрения СМК, особенности внедрения системы управления качеством и модель ее внедрения в дистрибьюторскую деятельность лекарственных средств (ЛС).

Систему менеджмента качества организации можно рассматривать как совокупность организационной структуры, процессов, процедур, ответственности, полномочий, ресурсов необходимых для достижения целей организации в области качества [1]. Данная система включает в себя весь процесс создания продукции (услуги), начиная от стадии получения сырья, включая все последующие стадии производства, и заканчивая ее реализацией конечному потребителю. Каждое звено такой цепи влияет на качество продукции на любом этапе и является частью СМК [2]. Здесь необходимо отметить, что такое качество выпускаемой продукции. Качество продукции — это основополагающая характеристика любого товара. В соответствии с определением Международной организации по стандартизации (ИСО), качество — это совокупность свойств и характеристик продукта, которые придают ему способность удовлетворять обусловленные или предполага-

емые потребности [3]. В развитии понятия качества продукции, можно выделить четыре основных этапа. Первый этап — «соответствие стандарту». Второй этап — «соответствие использованию». Третий этап — «соответствие фактическим требованиям рынка». Четвертый этап — «соответствие скрытым (неочевидным) потребностям» [4].

На сегодняшний день высокая конкуренция и повышение роли качества ЛС как основы конкурентоспособности способствовали переходу фармацевтических предприятий от различных элементов управления качеством к формированию единой, комплексной системы управления, учитывающей все факторы, влияющие на качество [1]. При этом фармацевтические дистрибуторы тоже не остались в стороне. Это связано с тем, что в настоящее время одной из важнейших задач становится соблюдение всех операционных процедур, надежные гарантии соответствующего хранения и транспортирования ЛС, а также четкий механизм изъятия препаратов с рынка [5].

Это объясняется тем, что дистрибьюторская деятельность входит в число самых сложных задач в цепочке поставок фармацевтической продукции, и требует от поставщика транспортных услуг не только наличия современного автопарка, соответствующего международным стандартам качества и безопасности, но и определенных знаний и навыков со стороны задействованных в перевозке сотрудников [6]. Таким образом, современная система регулирования качества ЛС должна быть основана на соблюдении дистрибьютором фармацевтической продукции — стан-

**Keywords:** quality management system, GDP standard, pharmaceuticals, ISO 9000 series standards, distribution.

дартов надлежащей дистрибьюторской практики — GDP (Good Distribution Practice), в особенности его первого принципа – внедрение и совершенствование СМК [7]. Поэтому тема данной обзорной статьи является актуальным.

Цель исследования: изучение особенностей системы управления качеством в дистрибьюторской деятельности лекарственных средств.

Стратегия поиска: Для выполнения поставленной цели были изучены релевантные источники литературы, а также нормативно-правовые акты, действующие на территории Республики Казахстан (РК). Для составления данного обзора был проведен всесторонний поиск публикаций в электронных базах данных. В процессе поиска мы использовали следующие базы данных и поисковые системы: Pubmed, Google Scholar, eLIBRARY, Cyberleninka по ключевым словам управление рисками, система менеджмента качества, стандарт GDP. Поиск нормативно-правовых актов осуществлялся в информационно-правовой справочной системе «ИПС Эділет».

Результаты и обсуждение: Дистрибьюторские компании являются промежуточным звеном между производителем ЛС и его конечным потребителем. Дистрибьюторская деятельность всегда играла важную роль в развитии фармацевтического рынка и доминирует в цепочке поставок. Ее основная компетенция – эффективная логистика [8]. Чтобы построить целый комплекс взаимосвязанных функций, реализуемых в процессе распределения ЛС между покупателями эффективно, нужно соблюдать требований стандарта GDP. В странах Европейского Союза внедрение требований GDP являются обязательными для организаций фармацевтической деятельности, участвующих в хранении и дистрибуции ЛС [9]. Стандарт охватывает соответствующие инструменты для оказания помощи оптовым дистрибьюторам в осуществлении их деятельности и предотвращении проникновения фальсифицированных ЛС в легальную цепочку поставок. Соблюдение данного документа будет обеспечивать контроль цепи дистрибуции и, следовательно, поддерживать качество, а также целостность препаратов.

Основное содержание раздела данного стандарта GDP – «Принципы» состоит из требований к системе управления качеством, которая должна быть внедрена в оптовой организации [10]. Поскольку СМК представляет собой совокупность взаимодействия подсистем управления и контроля всеми сторонами деятельности организации, в полном соответствии с требованиями действующих стандартов, то использование данной системы нацелено на непрерывное улучшение качества оказываемых услуг и позволяет каждому дистрибьютору достигнуть его максимально возможного уровня [11].

Для внедрения СМК в систему дистрибуции необходимо придерживаться следующего алгоритма стратегического планирования:

проведение оценки степени готовности дистрибьюто-

ра к внедрению СМК;

разработка проекта внедрения СМК;

создание временной рабочей группы по формированию СМК, распределение ответственности и полномочий, подготовка распоряжений по объекту;

разработка политики в области качества дистрибьютора, пополнение персонала предстоящими изменениями;

разработка стратегических целей в области качества и формирование руководителей и сотрудников подразделений [12].

В настоящее время, защита качества фармацевтической продукции в процессе обращения должна быть направлена на обеспечение фармакологической, экологической и технической безопасности, а также рациональное использование ресурсов для поддержания и укрепления здоровья населения [13]. Выполнение задач такого уровня требует нового концептуального подхода к управлению качеством и возможно только при наличии СМК. Но создание и внедрение такой системы управления качеством ЛС является весьма не простой задачей и необходимо учитывать ряд особенностей ее внедрения.

В процессе создания и внедрения системы управления качеством ЛС в дистрибьюторскую деятельность необходимо учитывать следующие особенности:

Система качества должна полностью документироваться, а ее эффективность подвергаться периодическим контролям и анализу.

Действия ответственного персонала должны описываться в соответствующих письменных процедурах. Ответственным за обеспечение внедрения и поддержания состояния системы качества является лицо, назначенное Руководством организации.

При создании, поддержании или изменении системы качества должны учитываться организационная структура, объем выполняемых работ и услуг и многоплановость деятельности дистрибьютора.

Необходимо внедрить систему управления изменениями, которая является пропорциональной и эффективной, а также основанной на принципах управления рисками для качества [14].

Система качества должна гарантировать следующее: лекарственные средства приобретаются, хранятся, транспортируются, поставляются или экспортируются с соблюдением требований настоящего Стандарта; обязанности руководства организации четко определены;

лекарственные средства доставляются надлежащим получателям в согласованный период времени; документальное оформление действий осуществляется в ходе выполнения или непосредственно после завершения соответствующих действий;

отклонения от установленных процедур документально оформляются и в их отношении проводятся расследования;

необходимые корректирующие и предупреждающие действия предпринимаются для устранения отклоне-

ний и предупреждения их появления в соответствии с принципами управления рисками для качества [15]. Но, важно знать, что стратегической целью для объектов фармацевтической деятельности на рынке является не только внедрение, но и постоянное совершенствование СМК [16]. Чтобы, данная система функционировала надлежащим образом и показывала положительные результаты, необходимо спроектировать ее на основе 8 принципов ISO серии 9000 (таблица 1). За систему качества отвечает руководство организации, система требует от них проявления лидерских качеств и самого активного участия. Она должна поддерживаться благодаря ответственному отношению персонала [17].

Согласно требованиям вышеуказанного стандарта, дистрибьюторы должны задокументировать, внедрить и поддерживать систему управления качеством, постоянно улучшая ее результативность [18]. С этой целью должны идентифицироваться процессы, необходимые для системы менеджмента качества, а также определяться их последовательность и взаимодействие, критерии и методы, необходимые для обеспечения результативности процессов и управления ими [19].

Построение такой системы в дистрибьюторской компании в соответствии с требованиями GDP может состоять из следующих этапов (рисунок 1).

Надлежащее функционирование СМК служит для снижения рисков в области дистрибуции ЛС. Она дает возможность организациям сократить количества и критичности ошибок, минимизировать риски для качества фармацевтической продукции, улучшить систему документооборота, четко распределить ответственности, а также, повысить конкурентоспособность организации [20].

Поэтому оптовые дистрибьюторы обязаны внедрять

СМК, определять и систематически анализировать все критически важные этапы процессов дистрибуции и обосновывать значительные изменения и там, где это применимо, валидировать. Чтобы выделиться на фоне остальных и достичь успеха в условиях столь высокой конкуренции, необходимо четко следовать всем установленным нормам и правилам [21]. Потому что соблюдение правил надлежащей дистрибьюторской практики является одним из условий обеспечения высокого качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов, а также позволяет организациям оптовой торговли лекарственными средствами для медицинского применения соответствовать лицензионным требованиям и успешно проходить проверки надзорных органов.

Успешная реализация и внедрение описанных принципов приводит к качественному внедрению системы в целом и предпосылкам для ее улучшения на любом предприятии в будущем.

Заключение. Подводя итог, хотелось бы отметить, что каждый фармацевтический продукт имеет определенную идентичность, силу действия, чистоту и другие характеристики качества, призванные обеспечить необходимый уровень безопасности и эффективности, которые являются основными критериями для любого поставщика.

Обеспечение качества фармацевтической продукции — главная задача руководства фармацевтической деятельности, и она требует участия и ответственности персонала различных подразделений предприятия-производителя или компании на всех ее уровнях, а также поставщиков и дистрибьюторов.

Дистрибьюторское звено всегда играло важную роль в развитии фармацевтического рынка и доминировало в товаропроводящей цепочке и представляет со-

Таблица 1 - Принципы управления качеством согласно стандартам ISO серии 9000

№	Принцип	Определение принципа
1	Ориентация на потребителя	Необходимость предвидеть текущие и будущие потребности потребителей, выполнение требований потребителей
2	Лидерство или роли руководства	Создание руководителем необходимых условий для обучения персонала и обеспечения работы системы качества внутри предприятия
3	Вовлечение персонала	Привлечение каждого работника предприятия к работе системы качества и повышению ее уровня
4	Процессный подход	Управление деятельностью и связанными с ней ресурсами как процессом; процесс – совокупность взаимосвязанных работ (операций), преобразующих входы (например, сырье) на выходы (например, готовая продукция гарантированного качества)
5	Системный подход к управлению	Внесение всех определенных на предприятии процессов в общую систему с контролем выполнения и четким управлением
6	Постоянное улучшение	Непрерывный мониторинг всех несоответствий работы системы качества с последующим устранением путем улучшения показателей работы системы
7	Принятие решений, основанных на фактах	Принятие эффективных управленческих решений на основе анализа фактических данных и информации
8	Взаимовыгодные отношения с поставщиками	Повышение эффективности деятельности предприятия и его поставщиков за счет выстраивания взаимовыгодных отношений

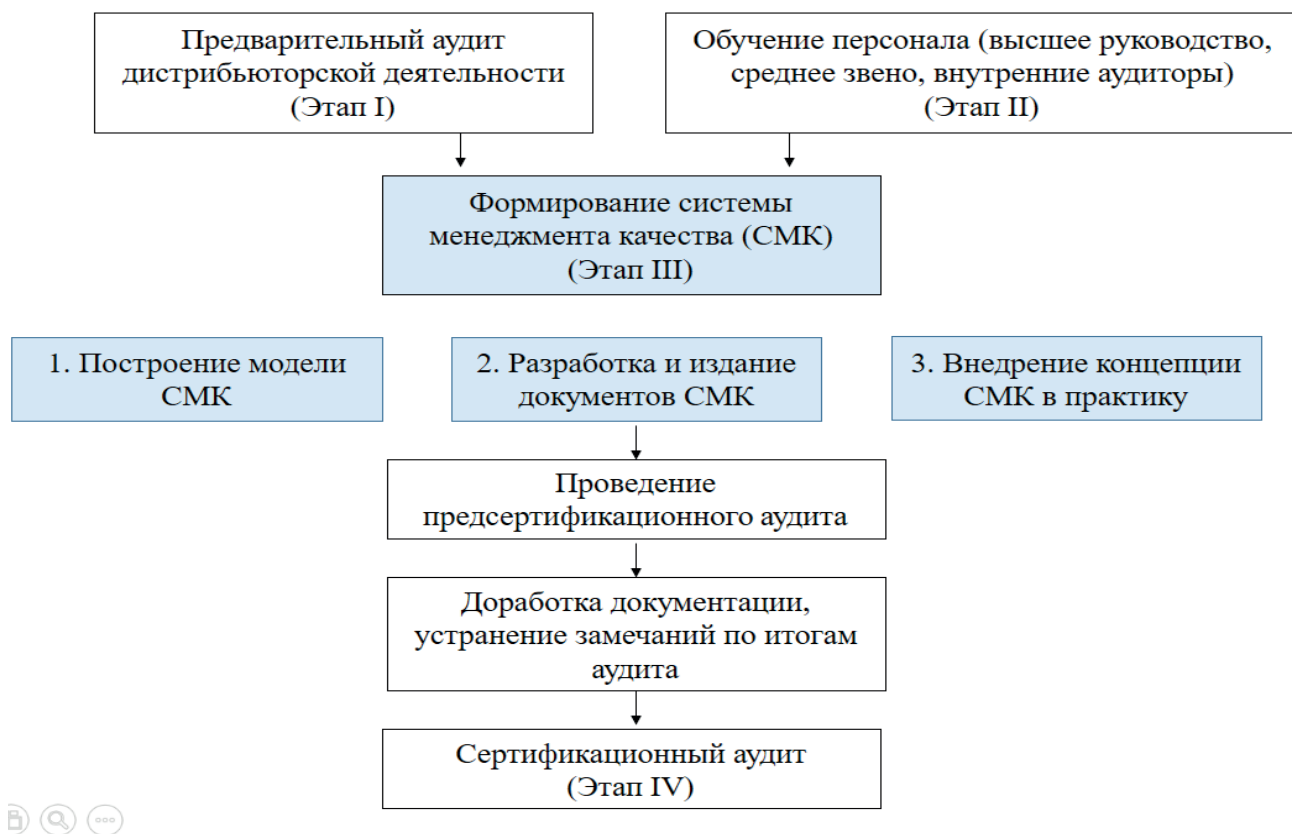


Рисунок 1 - Модель внедрения СМК в дистрибьюторскую деятельность ЛС

бой целый комплекс взаимосвязанных функций, которые реализуются в процессе распределения медикаментов между покупателями. Развитие СМК в системе дистрибуции ЛС, не только дает дистрибьюторам конкурентные преимущества, но и становится необхо-

димостью на общемировом уровне. Внедрение и совершенствование эффективных методов управления, борьба за качество на всех этапах жизненного цикла ЛС – единственная возможность фармацевтической отрасли любой страны выжить на конкурентном рынке.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Фармацевтическая система качества и надлежащие производственные практики: учебно-методическое пособие / А. В. Цивов, В. Ю. Орлов; Яросл. гос. ун-т им. П. Г. Демидова. — Ярославль: ЯрГУ, 2018. — 48 с.
- 2 О.А. Голубенко, Е.Н. Поглазова «Что такое интегрированная система менеджмента (исм)»: Международный научный журнал «символ науки» № 04–2/2017
- 3 Огвоздин В.Ю. Управление качеством. Основы теории и практики: Учебное пособие, 6-е издание. – М.: Дело и Сервис, 2009. – 304 с.
- 4 Транспортировка фармацевтической продукции. // girteka logistics URL: <https://www.girteka.eu/ru/> (дата обращения: 01.04.2023).
- 5 Гаврилова Д.Д. Подходы к совершенствованию системы менеджмента качества на фармацевтическом предприятии / Д.Д. Гаврилова, А.В. Бойкова // Молодой ученый. – 2020. – № 3 (293). – с. 330-332.
- 6 Дистрибуция лекарственных средств // brace-If URL: <https://brace-If.com/> (дата обращения: 01.04.2023).
- 7 Е. Яковлева Особенности внедрения стандартов GDP в фармацевтической компании // Контроль качества продукции. - 2017. - №12. - С. 33-39.
- 8 Фармацевтическая промышленность: как сложился мировой рынок // Kazinform [Электронный ресурс] URL: <https://www.inform.kz/ru/>
- 9 Е.В. Яковлева Надлежащая дистрибьюторская практика: модернизация системы качества дистрибуции лекарственных средств в России // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2018. - №1. - С. 36-43.
- 10 В.В. Кугач, А.Н. Мاستыков Перспективы развития нормативных правовых актов в сфере регулирования оптовой реализации лекарственных средств // Вестник фармации. - 2006. - №4. - С. 1-10.
- 11 А.А. Клименкова, Л.Н. Геллер, А.А. Скрипко, Л.А. Гравченко, Н.В. Федоренко Система менеджмента качества фармацевтической организации: критерии и реализация // Фармация и Фармакология. - 2019. - №3. - С. 170-179.
- 12 Пушкарев О.Н. Качество и особенности продвижения фармацевтической продукц // Казанский экономический Вестник. - 2013. - С. 36-40.
- 13 Скрипко А.А., Геллер Л.Н. Социальная фармацевтическая помощь в Иркутской области: монография // Иркутск: Оттиск, 2014. – 119 с.
- 14 Приказ МЗ РК "Об утверждении надлежащих фармацевтических практик" от 04.02.2021 № 15 // adilet.zan [Электронный ресурс] URL: <https://adilet.zan.kz/>
- 15 Фармацевтические дистрибьюторы, как одни из участников информационного потока на фармацевтическом рынке. М.М. Нерсесян, С.А. Михайлова // «Современные проблемы науки и образования». 2015. № 2 (часть 2).

- 16 Чекедь ЛС. Надлежашая дистрибьюторская практика: опыт внешних аудитов // Актуальные вопросы фармации Республики Беларусь. Сб. трудов 9-го съезда фармацевтических работников Республики Беларусь. — 2016. — С. 152–157.
- 17 Особенности дистрибуции фармацевтической продукции в России. А.Ю. Родионова // Journal of Economy and Business, № 4-2 (74). 2021. С 113.
- 18 Ветютнева Н.А., Убогов С.Г., Пилипчук Л.Б., Марусенко Н.А. Методические подходы к построению системы обеспечения качества лекарственных средств в Украине // «Рецепт». — 2014. — №1. — С. 52-59.
- 19 Солдатова, Е.В., Хохлова, Е.В. Организация логистических процессов в торгово-складской сети. — Режим доступа: <http://www.rusnauka.com/>
- 20 Что такое система менеджмента качества (смк)? // iso-management URL: <https://iso-management.com/smk/> (дата обращения: 02.04.2023).
- 21 Шабров Р.В., Шадрин А.Д. Стандарты GDP: проблемы внедрения в России // Ремедиум. — 2015. — № 1–2. — С. 38–42.

REFERENCES:

- 1 Farmaceuticheskaya sistema kachestva i nadlezhashhie proizvodstvenny'e praktiki: uchebno-metodicheskoe posobie / A. V. Czivov, V. Yu. Orlov; Yarosl. gos. un-t im. P. G. Demidova. — Yaroslavl': YarGU, 2018. — 48 s.
- 2 O.A. Golubenko, E.N. Poglazova «Chto takoe integrirovannaya sistema menedzhmenta (ism)»: Mezhdunarodny'j nauchny'j zhurnal «simvol nauki» # 04–2/2017
- 3 Ogvozhdin V.Yu. Upravlenie kachestvom. Osnovy' teorii i praktiki: Uchebnoe posobie, 6-e izdanie. — M.: Delo i Servis, 2009. — 304 s.
- 4 Transportirovka farmacevicheskoy produkci. // girteka logistics URL: <https://www.girteka.eu/ru/> (data obrashcheniya: 01.04.2023).
- 5 Gavrilova D.D. Podkhody' k sovershenstvovaniyu sistemy' menedzhmenta kachestva na farmacevicheskoy predpriyatii / D.D. Gavrilova, A.V. Bojkova // Molodoy ucheny'j. — 2020. — # 3 (293). — s. 330-332.
- 6 Distribuciya lekarstvenny'kh sredstv // brace-lf URL: <https://brace-lf.com/> (data obrashcheniya: 01.04.2023).
- 7 E. Yakovleva Osobennosti vnedreniya standartov GDP v farmacevicheskoy kompanii // Kontrol' kachestva produkcii. — 2017. — #12. — S. 33-39.
- 8 Farmaceuticheskaya promy'shennost': kak slozhilsya mirovoj ry'nok // Kazinform [E'lektronny'j resurs] URL: <https://www.inform.kz/ru/>
- 9 E.V. Yakovleva Nadlezhashaya distrib'yutorskaya praktika: modernizaciya sistemy' kachestva distrib'yucii lekarstvenny'kh sredstv v Rossii // Vedomosti Nauchnogo centra e'kspertizy' sredstv medicinskogo primeneniya. — 2018. — #1. — S. 36-43.
- 10 V.V. Kugach, A.N. Masty'kov Perspektivy' razvitiya normativny'kh pravovy'kh aktov v sfere regulirovaniya optovoy realizacii lekarstvenny'kh sredstv // Vestnik farmacii. — 2006. — #4. — S. 1-10.
- 11 A.A. Klimentkova, L.N. Geller, A.A. Skripko, L.A. Gravchenko, N.V. Fedorenko Sistema menedzhmenta kachestva farmacevicheskoy organizacii: kriterii i realizaciya // Farmaciya i Farmakologiya. — 2019. — #3. — S. 170-179.
- 12 Pushkarev O.N. Kachestvo i osobennosti prodvizheniya farmacevicheskoy produkci // Kazanskiy e'konomicheskij Vestnik. — 2013. — S. 36-40.
- 13 Skripko A.A., Geller L.N. Sotsial'naya farmacevicheskaya pomoshh' v Irkutskoy oblasti: monografiya // Irkutsk: Ottisk, 2014. — 119 s.
- 14 Prikaz MZ RK "Ob utverzhenii nadlezhashih farmacevicheskikh praktik" ot 04.02.2021 # 15 // adilet.zan [E'lektronny'j resurs] URL: <https://adilet.zan.kz/>
- 15 Farmaceuticheskies distrib'yutory', kak odni iz uchastnikov informacziionnogo potoka na farmacevicheskoy ry'nke. M.M. Nersesyan, S.A. Mikhajlova // «Sovremennyye problemy' nauki i obrazovaniya». 2015. # 2 (chast' 2).
- 16 Chekel' L.S. Nadlezhashaya distrib'yutorskaya praktika: opyt' vneshnikh auditov // Aktual'ny'e voprosy' farmacii Respubliki Belarus'. Sb. trudov 9-go s'ezda farmacevicheskikh rabotnikov Respubliki Belarus'. — 2016. — S. 152–157.
- 17 Osobennosti distribucii farmacevicheskoy produkcii v Rossii. A.Yu. Rodionova // Journal of Economy and Business, # 4-2 (74). 2021. S 113.
- 18 Vetyutneva N.A., Ubogov S.G., Piliplchuk L.B., Marusenko N.A. Metodicheskie podkhody' k postroeniyu sistemy' obespecheniya kachestva lekarstvenny'kh sredstv v Ukraine // «Рецепт». — 2014. — #1. — S. 52-59.
- 19 Soldatova, E.V., Khokhlova, E.V. Organizaciya logisticheskikh processov v torгово-kladskoj seti. — Rezhim dostupa: <http://www.rusnauka.com/>
- 20 Chto takoe sistema menedzhmenta kachestva (smk)? // iso-management URL: <https://iso-management.com/smk/> (data obrashcheniya: 02.04.2023).
- 21 Shabrov R.V., Shadrin A.D. Standarty' GDP: problemy' vnedreniya v Rossii // Remedium. — 2015. — # 1–2. — С. 38–42.

Сведения об авторах:

- К.Н. ЕГИЗБАЕВА** - магистрант 1 года обучения, НАО «КазНМУ», г. Алматы, Казахстан <https://orcid.org/0009-0006-8070-1086>
- Э.А. СЕРИКБАЕВА** - PhD, доцент кафедры ОУЭФ НАО «КазНМУ», г. Алматы, Казахстан <https://orcid.org/0000-0003-3576-0993>
- З.А. ДАТХАЕВА** - к.м.н., доцент кафедры «Общая врачебная практика №2» НАО «КазНМУ», г. Алматы, Казахстан
- Б.Н. САДЫКОВ** - д.м.н., главный врач КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №5», г. Алматы, Казахстан
- Г.И. АЛТЫНБЕКОВА** - д.м.н., старший преподаватель кафедры психиатрии и наркологии «Казахстанско - Российского медицинского университета», г. Алматы Казахстан

Авторлар туралы мәліметтер

- К.Н. ЕГИЗБАЕВА** - курс магистранты, «ҚазҰМУ» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан <https://orcid.org/0009-0006-8070-1086>
- Е.А. СЕРИКБАЕВА** - PhD, «ҚазҰМУ» КЕАҚ ОЭЭФ кафедрасының доценті, Алматы, Қазақстан <https://orcid.org/0000-0003-3576-0993>
- АРТЫНДА. ДАТХАЕВА** - медицина ғылымдарының кандидаты, «ҚазҰМУ» КЕАҚ «№2 жалпы дәрігерлік практика» кафедрасының доценті, Алматы, Қазақстан
- Б.Н. САДИКОВ** - медицина ғылымдарының докторы, «№5 қалалық клиникалық аурухана» РВК коммуналдық мемлекеттік қазыналық кәсіпорнының бас дәрігері, Алматы, Қазақстан
- Г.И. АЛТЫНБЕКОВА** - медицина ғылымдарының докторы, Қазақстан-Ресей медицина университетінің психиатрия және наркология кафедрасының аға оқытушысы, Алматы қ.

Information about authors

- K.N. EGIZBAEVA** - 1st year master's student, NJSC "KazNMU", Almaty, Kazakhstan <https://orcid.org/0009-0006-8070-1086>
- E.A. SERIKBAEVA** - PhD, Associate Professor of the Department of OUEF NJSC "KazNMU", Almaty, Kazakhstan <https://orcid.org/0000-0003-3576-0993>
- BEHIND. DATHAEVA** - candidate of medical sciences, associate professor of the department "General medical practice No. 2" NJSC "KazNMU", Almaty, Kazakhstan
- B.N. SADIKOV** - Doctor of Medical Sciences, Chief Physician of the Municipal State Enterprise at the RVC "City Clinical Hospital No. 5", Almaty, Kazakhstan
- G.I. ALTYNBEKOVA** - Doctor of Medical Sciences, senior lecturer of the Department of Psychiatry and Narcology of the Kazakhstan-Russian Medical University, Almaty Kazakhstan

**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.

К 70-летнему юбилею Лауреата Государственной премии РК, д.фарм.н., профессора кафедры фармацевтических дисциплин НАО «МУА»  
**АРЫСТАНОВОЙ ТАНАГУЛЬ АКИМБАЕВНЫ**



*Дорогая Танагуль Акимбаевна!*

Сегодня Ваш день – день, который олицетворяет великую педагогическую и научную деятельность. 70 лет – это момент, когда Ваши достижения и заслуги превращаются в величественный памятник, символизирующий Вашу посвященность фармацевтической науке и образованию. Словно великолепный химический эксперимент, Ваша жизнь на протяжении семидесяти лет превращала обыденные моменты в нечто удивительное и ценное. Вы не просто ученый, вы настоящий маг, который превращает химические формулы в ценные лекарства и знание в мудрость. Ваши коллеги и студенты с уважением и восхищением смотрят на Вас, как настоящего гуру в этой области. 70 лет - это невероятное достижение, и мы рады быть рядом с Вами, чтобы отметить этот важный момент в Вашей жизни.

Ваш путь в мире науки и образования был впечатляющим и вдохновляющим. Ваши таланты, лидерство и преданность исследованиям сделали Вас уважаемым профессором и ученым в области фармации. Ваши исследования и труды являются драгоценным вкладом в медицинскую науку и здравоохранение, и мы гордимся тем, что имеем возможность работать и учиться под Вашим руководством. Ваш вклад в развитие фармацевтических наук невозможно переоценить. Как профессор и лидер, Вы не только передавали знания своим студентам, но и вдохновляли их на достижение выдающихся результатов.

Вы всегда были не только прекрасным научным руководителем, но и замечательным педагогом. Ваши уроки и лекции всегда были исключительно интересными и вдохновляющими для нас, Ваших учеников. Спасибо, что дарите знания и мудрость, которые навсегда останутся с нами.

70 лет - это не только повод отметить Вашу великолепную карьеру и научные достижения, но и повод пожелать Вам здоровья, радости и счастья в этом новом этапе вашей жизни. Пусть каждый новый день будет наполнен радостью от окружающих вас людей и ваших научных исследований.

Пусть это поздравление будет маленьким вкладом в Вашу огромную коллекцию заслуженных похвал и признания. Вы заслуживаете всего наилучшего, и мы надеемся, что этот день принесет вам много радости и вдохновения для будущих достижений.

Сегодня мы празднуем не только Вашу 70-летнюю жизнь, но и Ваше научное наследие, которое останется живым и будет вдохновлять будущие поколения ученых и студентов. С днем рождения, уважаемая Танагуль Акимбаевна! Пусть Ваш юбилей будет началом новой главы удивительной жизни!

*С наилучшими пожеланиями,*

*Ваши ученики, школа фармации и кафедра фармацевтических дисциплин НАО «МУА»*



# Ф А Р М А К О П Е Я



ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА



# ВОЗРОЖДЕНИЕ ЧУВСТВ ОБОНЯНИЯ НАЧИНАЕТСЯ, ДЫШИТЕ КОМФОРТНО И ГЛУБОКО!

Apisal Dead Sea Jet, спрей назальный, 125 мл для взрослых и детей представляет собой изотонический раствор воды Мертвого моря, обогащенный минералами, такими как Na, K, Mg, Ca, Br и Zn

Благодаря наличию минералов, морская вода оказывает смягчающий эффект на слизистую оболочку верхних дыхательных путей и оказывает противовоспалительное действие

## Область применения:

- профилактика и лечение острых и хронических воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и носоглотки инфекционные, аллергические, атрофические
- ежедневное использование во время эпидемии сезонного аллергического ринита и гриппа (профилактика)
- ежедневная гигиена полости носа

Регистрационное удостоверение РК-ИМН-5N\*020954. Дата государственной регистрации (перерегистрации): 28.08.2020 г., действительно до: 28.08.2025 г.

Побочные действия (воздействие, индивидуальная непереносимость): Не выявлены.

Противопоказания для применения: Нет ограничений по применению продукта.

Производитель: Amman Pharmaceutical Industries, Иордания. Уполномоченный представитель производителя на территории РК: ТОО «R.T.A. GROUP», Республика Казахстан, г. Алматы, Алмалинский район, микрорайон Таста-3, ул. Аносова, д. 34, кв.34, тел.: +7 701 953 82 57

САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ  
ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



Amman Pharmaceutical Industries  
شركة عمان للصناعات الدوائية