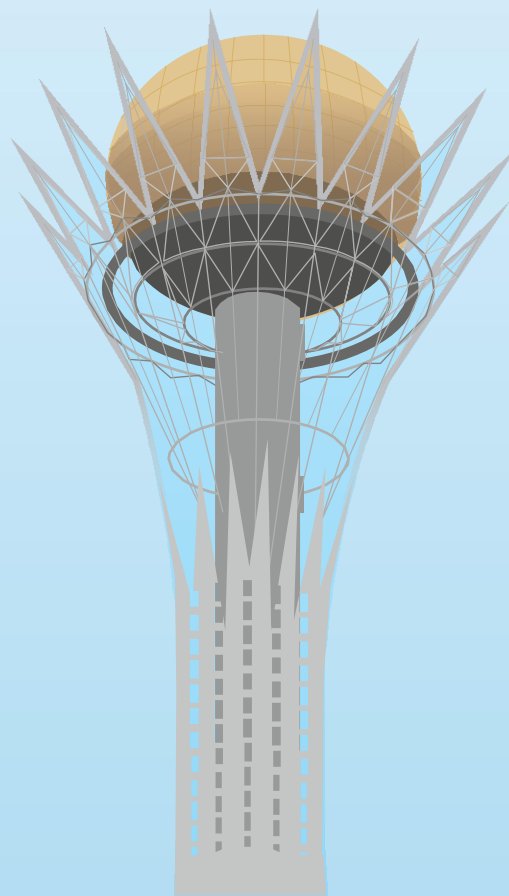


АСТАНА МЕДИЦИНАЛЫҚ ЖУРНАЛЫ



1/2022



Министерство здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан



**Астана
медициналық
журналы**
**Astana Medical
Journal**

2022 №1 (111)

*Ежеквартальный
научно-практический журнал
Собственник:
НАО "Медицинский университет
Астана"
Журнал перерегистрирован
Министерством культуры и
информации Республики Казахстан
29.10.2012 г. Астана*

Регистрационный номер 13129 Ж

ISSN (print) 1562-2940
ISSN (online) 2790-1203

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Надыров К.Т.

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Койков В.В., д.м.н.

ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ РЕДАКТОР

Цой О.Г., д.м.н., профессор

Абдрахманова С.Т., д.м.н., профессор
(Нур-Султан, Казахстан)

Балпуков У., к.м.н. (Нур-Султан,
Казахстан)

Оспанов О.Б., д.м.н., профессор
(Нур-Султан, Казахстан)

Сейтембетов Т.С., д.х.н., профессор
(Нур-Султан, Казахстан)

Қазымбет П.К., д.м.н., профессор
(Нур-Султан, Казахстан)

Кожаметов С.К., к.м.н, доцент
(Нур-Султан, Казахстан)

Мусина А.А., д.м.н., профессор
(Нур-Султан, Казахстан)

Тулешова Г.Т., доктор PhD, асс.
профессора (Нур-Султан, Казахстан)

Ахмедияр Н.С., д.м.н., (Нур-Султан,
Казахстан)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Нургожин Т.С. (Алматы)

Рысбеков М.М. (Шымкент)

Rainer Rienmuller (Medical University, of
Graz, Austria)

Comman I.E. (Rosewell Park Institute of
Cancer, Buffalo, USA)

Masaharu Hoshi (Hiroshima University,
Japan)

Professor Hakan Erdem, M.D., FESCMID
Infect.Dis.& Clin.Microbiol. Consultant,
Lecturer ID-IRI Lead Coordinator Ankara,
Türkiye

АДРЕС РЕДАКЦИИ

010000 Нур-Султан

ул.Бейбитшилик 49А

53 корпус, 1 этаж, 106 кабинет

НАО «Медицинский университет Астана»

Тел.: 87172577896 внутр.459

87016166251

87024168595

e-mail: info@medical-journal.kz

oleg_tsoy@rambler.ru

s.maira.e@yandex.kz

МАЗМҰНЫ

ОЗЫҚ МАҚАЛАЛАР		ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ	
<i>Даулетханова Ә.Ә.</i> Медицинада жасанды интеллектіні пайдаланудың құқықтық реттелуі		4	<i>Даулетханова А.А.</i> Правовое регулирование использования искусственного интеллекта в медицине
МАҚАЛАЛАРҒА ШОЛУ		ОБЗОРЫ	
<i>Нұрлыбекова Е.Н., Телеуова Т.С., Сүлейменов М.С., Утелбаева З.Т., Рахимова М.Д.</i> Птериgiumды емдеудің этиопатогенетикалық аспектілері		14	<i>Nurlybekova E., Teleuova T., Suleymenov M., Utelbaeva Z., Rakhimova M.</i> Etiopatogenetic aspects of the treatment of pterygium
<i>Байдурын С.А., Буяльская А.Л., Шалабаева Г.А.</i> Миелодисплазиялық синдромның диагнозы, емі және болжамы сұраққа		20	<i>Байдурын С.А., Буяльская А.Л., Шалабаева Г.А.</i> К вопросу о диагностике, лечении и прогнозе миелодиспластического синдрома
<i>Мұстафин Ә.Х., Мұстафин Ә.Ә., Карина Г.Б.</i> Меньер ауруын емдеудің хирургиялық тәсілдері		28	<i>Мустафин А.Х., Мустафин А.А., Карина Г.Б.</i> Хирургические методы лечения болезни меньера
<i>Абдрахманова Ж.Т., Базарова А.В.</i> 2-ші тип қант диабетіне шалдыққан пациенттерде SARS-COV-2 (Ковид19) коронавирустық инфекция ағымы және антигипергликемиялық терапиянының ауру нәтижелеріне әсері		37	<i>Абдрахманова Ж.Т., Базарова А.В.</i> Течение коронавирусной инфекции SARS-COV-2 (Ковид-19) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и влияние сахароснижающей терапии на исходы заболевания
<i>Афанасьева Т.П., Секенова Р.Қ.</i> Қан мен оның компоненттерін дайындау процестерінің сапасын қамтамасыз ету және басқару жүйесін жетілдіру		46	<i>Афанасьева Т.П., Секенова Р.К.</i> Совершенствование системы обеспечения и управления качеством процессов заготовки крови и её компонентов
КЛИНИКАЛЫҚ МЕДИЦИНА		КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	
<i>Мақышев А.Қ., Мәулетбаев М.С., Жақсыбай С.М.</i> Бүйрек рагына арналған операциялық лапаротомиядан кейінгі қайта операциялар		52	<i>Макишев А.К., Маулетбаев М.С., Жақсыбай С.М.</i> Повторные операции после эксплоративных лапаротомий при раке почки
<i>Нұрмаханова Ж.М., Жұбатқанова Ж.Қ., Мұсаев Ә.Т., Токбергенова С.М., Қалменова П.Е., Қалменова Г.М., Кылышбекова Г.Н., Лулаева Э.</i> Симптомиялық гиперурикемия артериалдық гипертензия агрессиясының маркері ретінде		59	<i>Nurmakhanova Zh., Zhubatkanova Zh., Musayev A., Tokbergenova S., Kalmenova P., Kalmenova G., Kylyshbekova G., Lulayeva E.</i> Asymptomatic hyperuricemia as a marker of aggravation of arterial hypertension

ҒТАМБ 76.01.11
ӘОЖ 346

МЕДИЦИНАДА ЖАСАНДЫ ИНТЕЛЛЕКТІНІ ПАЙДАЛАНУДЫҢ ҚҰҚЫҚТЫҚ РЕТТЕЛУІ

Ә. Ә. Дәулетханова

«Астана медицина университеті» КеАҚ, 010000, Қазақстан Республикасы, Нұр-Сұлтан қаласы, Бейбітшілік көшесі, 49 А

Дәулетханова Әсия Әлімғазықызы - «Астана медицина университеті» КеАҚ, Медициналық құқық және этика кафедрасының доценті, заң ғылымдарының кандидаты, asiyada@gmail.com

Мақала Қазақстан Республикасында медицинада жасанды интеллектіні жасау мен қолдануды құқықтық реттеудің проблемалық аспектілерін, сондай-ақ халықаралық тұжырымдамаға сәйкес жасанды интеллектінің ұғымдық аппаратын әзірлеу мен жасанды интеллектіні пайдаланудың рөлі мен орнын белгілеудің жасанды интеллектінің құқықтық қатынастардағы рөлін анықтаудың өзектілігін зерттеуге арналған. Автор ұлттық бағдарламалық құжаттарда айтылған өзекті міндеттерге қарамастан жасанды интеллектіні қолдануды құқықтық реттеу өзектілігіне де қарамастан жасанды интеллекті проблемаларының құқықтық салада жеткілікті әзірленбегендігін атап өтеді. жасанды интеллекті ұғымының анықтамасына қатысты кейбір теориялық амалдар талдап көрсетілген, «Ақпараттандыру туралы» Қазақстан Республикасының Заңы ережелеріне шолу жасалған.

Мақалада жасанды интеллектіге байланысты негізгі тәуекелдер мен осы саладағы заңнаманы жетілдіру үшін елеулі маңызы бар белгісіздіктер де аталып өткен. Осы заманғы сатыда жасанды интеллектті пайдалану мәселелерін әрі қарай талқылау; жасанды интеллектті пайдаланудың құқықтық реттелу бағыттарын таңдау бойынша ұсыныстар әзірленген және жасанды интеллектті пайдалану жөніндегі статистикалық деректер келтірілген және халықаралық тәжірибеге шолу жасалған.

Түйін сөздер: жасанды интеллект, жасанды интеллектті құқықтық реттеу, жасанды интеллекттің құқық субъектілігі, жасанды интеллект саласындағы жауапкершілік, жасанды интеллектті халықаралық реттеу, жасанды интеллекттің халықаралық тұжырымдамасы, ұлттық жасанды интеллект операторы, жасанды интеллект саласындағы жауапкершілік.

LEGAL REGULATION FOR USING OF AN ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE MEDICINE

A. Dauletshanova

NcJSC "Astana Medical University", Kazakhstan 010000, Nur-Sultan city, Beibitshilik st., 49A

Asia Dauletshanova - Docent, Department of Medical Law and Ethics NcJSC "Astana Medical University", Candidate of Law, asiyada@gmail.com

The article is devoted to the study of problematic aspects of the legal regulation for the creation and use of artificial intelligence in medicine in the Republic of Kazakhstan, as well as the actuality of the development of the conceptual apparatus and the definition of the role and place of artificial intelligence according to the international concept; the definition of the place of artificial intelligence in legal relations. The author notes the insufficient development of artificial intelligence problems in the legal sphere, despite the relevance of legal regulation of the use of artificial intelligence based on the actual tasks voiced in national program documents. Also analyzed some theoretical approaches to the definition of the concept of "artificial intelligence", an overview of the provisions of the Law of the Republic of Kazakhstan "On Informatization".

The article also highlights the main risks and uncertainties associated with artificial intelligence and are essential for improving national legislation in this area. Proposals have been developed for further discussion of the use of artificial intelligence at the present stage; the choice of directions in the legal regulation of the use of artificial intelligence, statistical data and an overview of international experience in the use of artificial intelligence.

Keywords: artificial intelligence, legal regulation of artificial intelligence, legal personality of artificial intelligence, responsibility in the field of artificial intelligence, international regulation of artificial intelligence,

international concepts of artificial intelligence, operator of artificial intelligence system, responsibility in the field of artificial intelligence.

**ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В МЕДИЦИНЕ**

Даулетханова А.А.

НАО «Медицинский университет Астана», Казахстан 010000, Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, 49А

Даулетханова Асия Алимгазыкызы - доцент кафедры медицинского права и этики НАО «Медицинский университет Астана», кандидат юридических наук, asiyada@gmail.com

Статья посвящена исследованию проблемных аспектов правового регулирования создания и использования искусственного интеллекта в медицине в Республике Казахстан, а также актуальности разработки понятийного аппарата и определения роли и места искусственного интеллекта согласно международной концепции; определение места искусственного интеллекта в правоотношениях. Автором отмечается недостаточная разработанность в правовой сфере проблем искусственного интеллекта несмотря на актуальность правового регулирования использования искусственного интеллекта исходя из актуальных задач, озвученных в национальных программных документах. Также проанализированы некоторые теоретические подходы к определению понятия «искусственный интеллект», обзор положений Закона Республики Казахстан «Об информатизации».

В статье также отмечены основные риски и неопределенности, связанные с искусственным интеллектом и имеющие существенное значение для совершенствования национального законодательства в этой области. Выработаны предложения по дальнейшему обсуждению вопросов применения искусственного интеллекта на современном этапе; выбор направлений в правовом регулировании использования искусственного интеллекта, приведены статистические данные и обзор международного опыта по использованию искусственного интеллекта.

Ключевые слова: искусственный интеллект, правовое регулирование искусственного интеллекта, правосубъектность искусственного интеллекта, ответственность в сфере искусственного интеллекта, международное регулирование искусственного интеллекта, международные концепции искусственного интеллекта, оператор системы искусственного интеллекта, ответственность в сфере искусственного интеллекта.

Received: 10.03.2022

Accepted: 15.03.2022

Bibliographic reference: Ә. Ә. Дәулетханова Медицинада жасанды интеллектіні пайдаланудың құқықтық реттелуі // Астана медициналық журналы. - 2022. - № 1 (111). - С.4-13

Қазақстан үшін өзекті әлемдік трендтер қатарына денсаулық сақтау саласын цифрландыру жатады, ол мобильді денсаулық сақтауды дамыту арқылы бұл саланы әрі қарай ақпараттандырумен қатар жасанды интеллектіні студенттерді оқыту жүйесіне, диагноз қою мен емдеу жоспарларына енгізуді де көздейді, яғни Индустрия 4.0. элементтерін күнделікті өмірге белсенді енгізу жоспарлануда. Әрине, бүгінде технология бұрын-соңды болмаған жоғары қарқынмен даму жолында. Түрлі озық технологиялар арқасында медицина саласы таңғажайып жетістіктерге қол жеткізіп, адам өмірінің сапасын жақсарту мүмкіндігіне ие болды және бұл әлі бастамасы деп қарастырамыз. Әлі де бұл салада келешекте жасалатын өзгерістер баршылық. Атап айтқанда, 2021 жылы денсаулық сақтауға жұмсалған мемлекеттік шығын 2,3 трлн теңгені немесе ЖІӨ-ге қатысты 2,9%-ды құраған.

Қазақстан Республикасының Президенті Қ. Тоқаевтың 2021 жылғы 1 қыркүйектегі «Халық бірлігі және жүйелі реформалар – ел өркендеуінің берік негізі» атты Қазақстан халқына Жолдауында «Медицина саласына қомақты қаржы құю керек.

Бұл қаражат инфрақұрылымға, маман даярлауға жұмсалуға тиіс» [1] деген міндет қойылды. Осы орайда, Қазақстан Республикасы Президентінің 2018 жылғы 15 ақпандағы № 636 Жарлығымен бекітілген Қазақстан Республикасының 2025 жылға дейінгі ұлттық даму жоспарында «медицина саласын цифрландыруды жасанды интеллект енгізу арқылы жаңа деңгейге шығару мемлекеттік басымдық» [2] ретінде айқындалғандығын да атап өту қажет.

Осы басымдықты іске асыру үшін цифрлық медицина мен жасанды интеллектіні кеңінен енгізу елде дербестендірілген медицинаны (4Д-медицина) іске асыру үшін жағдай жасалатындығы, 4Д-медицинаны іске асыруда негізгі рөлді генетикалық зертханалар мен биобанктер, медициналық ақпараттық жүйелер мен жасанды интеллект атқаратындығы, үлкен деректер базасы бар дербестендірілген медицина саласында клиникалық зерттеулер жүргізу үшін биобанк құрылатындығы айтылды. Мемлекет басшысы көтеріп отырған осы бағдарламалық құжаттардағы тапсырмаларды іске асыру үшін жасанды интеллектісі бар технологияларды дамыту үшін қолайлы жағдайлар жасау мақсатында нормативтік-құқықтық базаны жетілдіру жөнінде жұмыс жүргізілетін болады деп жоспарланды. Сонымен бірге, сарапшылардың бағалауы бойынша «2021 жылы тек қана жасанды интеллектіні, сымсыз желілерді, есептеуіш жүйелерді ғана дамытуға бағытталған техникалық, технологиялық және бағдарламалық шешімдер 35%-ға артып, 12 млрд. долларды құрамақ» [3]. Әрине, жасанды интеллект саласына инвестициялаған және одан кеш қалған мемлекеттер арасында алшақтық барған сайын ұлғайып барады. Ал, Қазақстан бұл мәселені сырттай бақылаушы болып қалмауы керек.

Сондықтан, осындай бағдарламалық құжаттардан келіп шығатын міндеттерді атқару үшін заң ғылымында жасанды интеллектіні пайдаланудан туындайтын көптеген сұрақтардың басы ашық болып қалды. Бұл мәселеде жасанды интеллектіні қолдану процесін құқықтық реттеу мәселелері бірінші орынға шығып тұр. Жасанды интеллектінің құқықтық табиғаты қандай, оны қолдану қандай құқықтық шеңбер көлемінде жасалуы тиіс, жауапкершілік шаралары қандай болмақ, ол қай салаларда өзекті болады және т.б. сұрақтар көп.

Әлемдік ғылымның соңғы бес жылдағы негізгі даму тенденцияларына шолу жасайтын UNESCO-ның 2021 жылға арналған ғылым бойынша баяндамасында әлем елдерінің (193 елден алынған ақпарат негізінде) цифрлық және экологиялық қауіпсіз келешек үшін ғылымды қалай пайдаланып жатқандығы, жаңа технологиялар, жасанды интеллект, үлкен деректер қоры, блокчейн түрлі салаларда жаңадан қолданылып, алға жылжуда екендігіне шолу жасалған. Осы баяндамада робототехника мен жасанды интеллект салалары бәрінен де қарқынды дамып келе жатқандығына назар аударылған. Мәселен, «2019 жылдың өзінде осы екі тақырып аясында 150 мың ғылыми зерттеу жарияланған» [4].

Сонымен бірге UNESCO жасанды интеллектіні этикалық қолдану жөнінде ұсынымдар әзірлегендігін атап өту қажет. Бұл ұсынымдарға сәйкес, жасанды интеллектіні пайдалану процесіндегі проблемалар қатарына «құқықтық реттеудің болмауы, осы технологияны дамытудың нақты бағдарламасының жоқтығы, гендерлік теңсіздік, мемлекеттер арасындағы экономикалық алшақтық, цифрлық дамудағы кедергілер, ықтимал теріс әлеуметтік салдар, қоршаған ортаға кері әсері сияқты көптеген мәселелер жатқызылған және олардың шешімін тез арада табу керектігі» [5] баяндалған.

Осындай озық ғаламдық трендтерден құр қалмау үшін Қазақстан Республикасының ғылым саласындағы басты мақсаты бюджеттен қаржыландырылатын ғылыми-техникалық және инновациялық қызмет

субъектілерінің нәтижелілігін арттыру, сондай-ақ жұмсалатын бюджет қаражатының тиімділігін арттыру болып отыр. Ресми деректерге жүгінер болсақ, Ұлттық ғылым баяндамасына (2020) сәйкес, елде 384 ғылыми ұйым бар, елдің 1 миллион тұрғынына 662 ғалым келеді. Мәселен, «2017 жылы Израильде миллион тұрғынға шаққанда 8250 адам ғылыми зерттеулермен айналысса; Данияда - 7897 адам, Швецияда - 7593 адам, Кореяда - 7514 адам, Сингапурда - 6730 адам және Жапония 5305 адам» [6].

Жоғарыда келтірілген фактілер экономикадағы инновациялық серпіліс пен отандық ғылымның әлемдік деңгейге шығуы үшін, бір жағынан, жоғары білікті ғылыми кадрларды көбейту, оның ішінде жас дарынды ғалымдарды ғылымға тарту қажет екенін көрсетеді. Осыған байланысты ел Президенті Қ.Қ. Тоқаев «алдағы екі жылда ғылымды қаржыландыруды екі есе, ал 2025 жылға қарай ЖІӨ-нің 1%-ға дейін ұлғайту туралы тапсырма берді, ол үшін ғылымды барлық мемлекеттік емес көздерден қаржыландыруды арттыру бойынша шаралар қабылдануда» [7]. Аталған міндеттерге қол жеткізу үшін ең алдымен, жасанды интеллектіні пайдаланудың ұлттық заңнамалық базасын қалыптастыру аса маңызды екендігі сөзсіз.

UNESCO-ға мүше 193 мемлекет ұсынымдар түріндегі жасанды интеллектінің этикалық аспектілері туралы ғаламдық нормативтік құжат әзірлеу үшін ЮНЕСКО мандатын берген екен. Бұл ұйымның ғылым мен технология саласындағы зор тәжірибесі ескеріле отырып, әлемнің түрлі елдерінен 24 жетекші сарапшы бірігіп 50 мыңнан астам комментарий алып, Ғаламдық ұсыным жобасын [жасанды интеллектінің этикалық аспектілері туралы] әзірлеп, оны барлық мемлекеттерге жолдап үлгерген. Осындай халықаралық тәжірибені ескере отырып, бұл мақсаттарға қол жеткізу үшін ұлттық заңнамада бекіте отырып, икемді құқықтық реттеу базасын қалыптастыру заңгерлерге қойылған бүгінгі күннің міндеті.

Ұлттық заңнамадағы олқылықтарды жасанды интеллект пен жасанды интеллект технологиясы ұғымын, ЖИ ұғымдар түсінігі шеңберін қалыптастыру, қағидаттары мен міндеттерін, медицина саласындағы қызметті пайдаланушылардың деректеріне қатысты құпиялықты сақтау, бұл саладағы құқықтық қатынас қатысушыларының құқықтары мен міндеттерін, жауапкершілік шараларын енгізе отырып жетілдіру арқылы құқықтық базаны орнықтыру. Цифрлық технологиялардың көптеген артықшылығы болса да күмәнді мәліметтерді көрсетуі мүмкін, сондықтан ЖИ қауіпсіздік үшін тиімді шешімдерді енгізген өте маңызды. Себебі инновациялық технологиялар қаншама прогрессивті болса да, ол құқықтық реттеу шеңберінен тыс қала алмайды.

Инновациялар саласындағы танымал кәсіпкер И. Масктың пікірінше, мемлекеттерге тым кеш болып кетпей тұрғанда, жасанды интеллектіні реттеу мәселелерін ойланатын уақыт келді. Оның айтуынша, «ЖИ адамзатқа қауіп төндіруі және бақылаудан шығып кетуі әбден мүмкін» [8]. Мұндай пікірді жақтаушылар қатарында жасанды интеллект саласындағы жетекші ғалымдардың бірі С. Рассел де бар. Оның пікірінше «бұл технологияларды пайдаланудағы тәуекелдерді азайту үшін бірыңғай әлемдік нормативтік база қажет, зерттеушілер үшін тәртіп ережесі, қауіпсіздікті қамтамасыз ететін заңнаманы қабылдау, нәсілдік кемсітушілікке жол бермеу сияқты проблемалардың басын ашып алуды ұсынған» [9]. Сонымен қатар «жасанды интеллект (artificial intelligence) – ЖИ (AI) автоматты жүйелердің адам интеллектісінің бөлек бір функцияларын атқаруы. Мысалы, ертерек алынған тәжірибе және сыртқы әсерлерді рационалды талдау негізінде тиімді шешімдерді таңдау және қабылдауды білдіреді. Интеллект деп мидың қабылдау, еске сақтау және бағытталған түрде білімді оқу барысында түрлендіруді пайдалана отырып тәжірибе және түрлі

жағдайларға байланысты адаптациялану негізінде интеллектуалды есептерді шешу мүмкіндігін айтады [10] деген пікір де бұл көзқарасты толықтыра түседі.

Қазақстан Smart Data Ukimet жобасы аясында жасанды интеллект технологиясын қолдануға қарай алғашқы қадамдарды бастап кетті. Назарбаев Университет базасында Азия, Еуропа және Америка Құрама Штаттарының үлгілерін ескере отырып, жасанды интеллект саласындағы ұлттық әлеуетті дамытуға бағытталған «Ақылды жүйелер мен жасанды интеллект институты» (ISSAI) құрылды [11]. Бұл ұйымның ғылыми-зерттеу бағыттары «Ақылды 4.0 индустрия», «Ақылды денсаулық сақтау» және «Ақылды өмір» салаларына бағытталғандығын атап өту қажет.

Денсаулық сақтау саласында жасанды интеллектіні дамыту өлімге душар қылдыратын дәрігерлік қателікті болдырмайды деген болжам бар. Ал дәрігерлік қателік медицинада өлімнің жүрек ауруы және қатерлі ісіктен кейінгі үшінші орындағы себебі екен. Мысалы, қазіргі уақытта медициналық түсірілімдерді шынайы уақытта талдау ота жасау кезінде пайдаланылуда. Енді хирург жасанды интеллектінің дәлдігі мен шапшаңдығы арқасында түсірілімдер деректеріне сүйене отырып отаны тоқтатпай әрекет ете беруге мүмкіндік алады екен.

Дегенмен ұлттық заңнамада медицина саласындағы жасанды интеллектінің құқықтық реттелу мәселелері оның даму бағдарына ілесе алмай отырғандығын атап өттік. Мәселен, «Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы» Қазақстан Республикасының 2020 жылғы 7 шілдедегі кодексінде цифрлық денсаулық сақтауға арналған 5 баптан тұратын арнайы тарау бар. Бұл тарауда пайдаланылатын негізгі ұғымдардың түсініктемесі берілген. Алайда жасанды интеллектіні пайдалану арқылы денсаулық сақтау нысандарын реттеу мүлдем қарастырылмаған. 58-бапта цифрлық денсаулық сақтау субъектісі ретінде цифрлық денсаулық сақтау саласында қызметті жүзеге асыратын немесе қоғамдық қатынастарға түсетін жеке және заңды тұлғалар, мемлекеттік органдар белгіленген. Ал, 61-бапта цифрлық денсаулық сақтау субъектілерінің жауаптылығы көзделген. Осы тарауды ЖИ технологиясын медицинада пайдалану аспектілерін қарастыратын баптармен келешекте толықтыруды қарастыру қажет деп пайымдаймыз.

Ғылыми зерттеу болжамдарына қарағанда 2030 жылға қарағанда жасанды интеллект нәтижесінде әлемдік экономика 15,7 триллион АҚШ долларына дейін өсуі мүмкін. Оның 40 пайызы өнімділікті арттыруға, қалғаны тұтынуға кетеді. Осы саладағы жетекші ғалымдардың бірі Эрик Тополь «Кемел медицина» кітабында: «Жетілдірілген жасанды интеллект дәрігерлерді күнделікті қайталанатын ұсақ шаруалардан босатуы мүмкін. Сонда олар науқастарға көбірек көңіл бөле алады. Мұның бәрі дәрігердің жұмыстан жалығуын азайтып, медициналық қызмет көрсету сапасын арттырады» [12] – деген пікір білдіреді және ол қолдауға тұрарлық ұсыныс деп пайымдаймыз. Осы ретте, американдық ғалым Э. Тополь Экономикалық зерттеулердің ұлттық бюросы жүргізген зерттеу нәтижесін мысалға келтіреді. Оның қорытындысы көрсеткендей, дәрігердің науқасты қабылдау кезіндегі қосымша бір минутының өзі аурудың қайта асқыну мүмкіндігін 8 пайызға азайтатын көрінеді.

Осы мәселе шеңберінде тағы бір мысал ретінде тұрғыны небәрі 1,3 миллион Эстония мемлекетінің блокчейн технологиясын медицина саласында, биржа секторларында, нотариоттарда қолдану тәжірибесін қарастыруға болады. eHealth Foundation - электронды медициналық ұйым GuardTime-мен серіктестік орнатып, 1 миллионнан астам медициналық жазбаларды құраған. Әр адамның жеке блоктар тізбегі болады және онда пациенттің ауруы, ауырған күні, емделген күндер аралығы, қабылдаған дәрігер және т.б. ауру тарихы сақталады. Мұндай желінің тағы бір жақсы

жағы ауруханадағы кезектің реттілігі, мемлекет тарапынан бөлінген қаражаттың көлемі, қайда бөлінгені, қандай дәрі-дәрмектер алынғаны жайлы мәлімет кіріктірілген. Әрине, мұндай функциялар Эстония елінде қолданыста, ал болашақ медицина саласын блокчейнмен қалай байланыстырған екен? «Жоғарыда айтылып өтілген функциялармен қатар, болашақта блокчейн технологиясы аясында медикокарта жасалынады. Яғни пациенттің бүкіл ауру тарихы жазылады. Сонымен қатар пациент дәрігер қабылдауына автоматтандырылған жүйелер арқылы жазылады» [13].

Дегенмен, жасанды интеллектіні жалпы пайдаланудың да, әсіресе оны медициналық салада пайдаланудың да құқықтық аспектілері Қазақстан Республикасының қолданыстағы заңнамасында жан-жақтылы реттелмеген. Атап өтуге болатыны тек, «Ақпараттандыру туралы» Қазақстан Республикасының 2015 жылғы 24 қарашадағы Заңында «Ақпараттандыру саласындағы қатынастарды реттеу негіздері» атты 1-бөлім дефинициясында екі тармақшада «54) ұлттық жасанды интеллект платформасы – деректер жиынтығын жинауға, өңдеуге, сақтау мен таратуға және жасанды интеллект саласында көрсетілетін қызметтер ұсынуға арналған технологиялық платформа; және 55) ұлттық жасанды интеллект платформасының операторы— өзіне бекітілген Ұлттық жасанды интеллект платформасының дамуы мен жұмыс істеуін қамтамасыз ету жүктелген, Қазақстан Республикасының Үкіметі айқындайтын заңды тұлға;» [14] ретінде ұғымдары бекітілген.

Осы Заңның 13-2-бабында Ұлттық жасанды интеллект платформасы операторының құзыреті белгіленген, олар мынадай:

- 1) ұлттық жасанды интеллект платформасының жұмыс істеуін қамтамасыз ету;
- 2) ұлттық жасанды интеллект платформасын қолдап отыру және оған жүйелік-техникалық қызмет көрсету;
- 3) ұлттық жасанды интеллект платформасының негізінде жасанды интеллект саласындағы көрсетілетін қызметтерді ұсыну;
- 4) ашық көздерден алынатын деректерді, "электрондық үкімет" ақпараттық-коммуникациялық инфрақұрылымының операторы, сондай-ақ ақпараттандыру объектілерінің меншік иелері мен иеленушілері ұсынған деректерді жинау, сақтау, өңдеу және тарату;
- 5) Қазақстан Республикасының заңнамасына сәйкес өзге де функцияларды жүзеге асыру».

Яғни, Ұлттық жасанды интеллект платформасы операторы жалпыға қол жетімді электрондық ақпараттық ресурстардың деректерінен де алынатын ашық деректермен жұмыс істейтіндігі белгілі. Сол арқылы аталған деректер әрі қарай пайдаланылуы, қайта жариялануы үшін өңдеуден өтпестен пайдаланыла беретін болмақ. Бұл ретте, ашық деректер авторлық құқықпен, басқа да бақылау тетіктерімен шектелмеуі тиісті. Мемлекеттік органдар өте үлкен көлемдегі ақпаратты өңдейді, сақтайды, олар мемлекеттік мекемелердің мұрағатында қалады, басқа жерлерде пайдаланылмайды. Дегенмен, дұрыс пайдалану арқылы бұл ақпаратты қолдану үлкен табысқа кенелтуі мүмкін. Ашық деректер қорының мәні мемлекеттік органдар мәліметтерінің пайдасыз сақталып тұрмай, бірыңғай ресурстар жалпыға қол жетімді жарияланымда болуы емес пе.

Бұл «жасанды интеллект» терминінің нақты құқықтық реттелуі мен ұлттық құқық жүйесіндегі идентификациясына қатысты осы саладағы құқықтық олқылықтардың орын алғандығын айғақтайды. Дегенмен, Қазақстанда Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2017 жылғы 12 желтоқсандағы № 827 қаулысымен бекітілген «Цифрлық Қазақстан» атты мемлекеттік бағдарламалық құжат [15] бар, ол

2018-2022 жылдар аралығында іске асырылуы тиіс болатын. Аталған Бағдарламаны іске асыруға 108 683 142 мың теңге көлемінде бюджет қаражатын жұмсау жоспарланған. Мемлекеттік бағдарламаның жаңартылған редакциясында жасанды интеллектті дамытуды және инновациялық экожүйені құру сияқты амбициялық мақсаттар алға қойылғанмен, бүгінгі күннің шынайы көрінісінде біздің қоғам бұл мақсат-міндеттердің әлі де болса іске асырылмағандығына куә болып отыр. Осы бағдарламалық құжат аясында «Қазақстан "нөлден" бастамайды. 1990-шы жылдары үдемелі индустриялық-инновациялық дамыту жөніндегі мемлекеттік бағдарлама, "Болашақ" халықаралық білім беру бағдарламасы бастау алды, 2005 жылы "электрондық үкіметтің" қалыптасуы басталды. Сондай-ақ Қазақстанда инновациялық экожүйенің бірқатар элементтері құрылды, Алатау "ИТП" АЭА, "Назарбаев университеті" АҚБ жұмыс істеуде, Astana hub халықаралық технопаркi іске қосылуда. Еліміздегі ересектердің $\frac{3}{4}$ цифрлық сауаттылықтың базалық деңгейіне ие, $\frac{3}{4}$ астамында интернетке қолжетімділік бар. Бұл Бағдарламаны іске асыруда біздің басты назарымызда болатындай айтарлықтай база» [15] деп бұған дейін де бірқатар бағдарламалар болғандығы алдыға тартылған. Ендігі кезекте, осы бағдарламалық құжаттардың іске асырылу нәтижесі бойынша халық алдындағы есептіліктің болуын күтудеміз.

Сонымен, жасанды интеллектіні өзіндік айрықша міндеттері бар, күрделі технологияға негізделетін ең жаңа ақпараттық технология ретінде қарастыратын болсақ, оның құқықтық реттелу мәселелері алдыңғы орынға шығары сөзсіз. Себебі, жасанды интеллектіні пайдалану барысындағы өзекті мәселелердің бірі жасанды интеллект нәтижелерінің құқықтық режимі, яғни ЖИ келтірген ықтимал зияндар үшін жауапкершіліктің көзделуі. Осы мәселе ЖИ технологиясын іске асыру жолындағы барлық мемлекеттер үшін маңызды болуда.

Қазақстан Республикасының Цифрлық даму, қорғаныс және аэроғарыш өнеркәсібі министрінің 2019 жылғы 11 сәуірдегі № 37/НҚ бұйрығымен бекітілген «Ақпараттық-коммуникациялық технологиялар саласындағы басым қызмет түрлерінің тізбесін және меншікті өндірістің өлшемшарттарында» жасанды интеллект технологияларын, құрылғылары мен жүйелерін әзірлеу, енгізу, сүйемелдеу, дамыту, түлендіру немесе әзірлеудің жеке кезеңдері (зерттеу, жобалау (құрастыру), техникалық сынау) және осындай әзірлемелердің нәтижелерін іске асыру ақпараттық-коммуникациялық технологиялар саласындағы басым қызмет түрлерінің тізбесіне [16] кіргізілген. Осы саладағы нормативтік құқықтық актілерді әзірлеуді аталған осы бағыттар бойынша бастауды ұсынамыз.

Қазақстан Республикасы Президентінің жанындағы Қазақстан Республикасында цифрландыруды енгізу мәселелері жөніндегі комиссияның 2021 жылғы 19 сәуірдегі отырысында [17] медициналық саладағы жасанды интеллектіні дамыту мәселелері талқыланды, қауіпсіздік пен өмірді қамсыздандыру салаларында цифрлық жобаларды іске асырушы жеке компаниялардың өкілдері өз көзқарастарымен бөлісті. Жалпы, денсаулық сақтау саласын цифрландырудың архитектурасы медициналық деректер және медициналық құжаттарды қағазсыз басқаруға көшіруге мүмкіндік беретін медициналық ақпараттық жүйені (МАЖ) енгізуді көздейді. Қазіргі таңда денсаулық сақтау ұйымдарында МАЖ енгізу үлесі 87,6% құрайды. 2019 жылғы 1 қаңтарға дейін бұл көрсеткішті 100%-ке жеткізу жоспарда бар. Дәрігердің қабылдауына жазылу, зерттеу нәтижелеріне және рецептілерге қол жеткізу, емделушілермен кері байланыс та электрондық форматта жүргізіледі, электронды денсаулық паспорты құрылуда. Дәрігерлер мен орта медицина қызметкерлерін компьютерлік техникамен жабдықтау 83,1%-ті құрайды. Денсаулық сақтау ұйымдарының 51% интернетке қосылған. 2021

жылдың соңына дейін бұл көрсеткіштерді 100%-ке жеткізу көзделген. Денсаулық сақтау министрлігі «IBM» компаниясымен бірлесе отырып жасанды интеллекті алдымен онкология саласында сынап көрмекші. Мұндай жоба Америка, Англия, Германия секілді әлемнің 15 елінде енгізіліп жатыр екен. Бұл жүйенің тиімділігі сол, науқастың ауру тарихын, қазіргі жалпы жағдайын, сараптамалар қорытындыларын бағдарламаға енгізсе болды, жасанды интеллект сол сәтте әлгі адамға қандай емдеу жолы тиімді екенін бірнеше секундтың ішінде сараптап айтып береді. Бірақ онымен келісу, келіспеу – дәрігердің еркінде. –Интеллектуалдық компьютерлік бағдарлама науқас туралы мәліметтерді бірнеше секундта өңдеп береді. Әрі ғаламтордағы сол ауруды емдеу тәсілдері жөніндегі соңғы зерттеулерді, ғылыми дәлелденген мақалаларды автоматты түрде талдап, соның негізінде ауруды емдеудің жолын нұсқайтын болады, - дейді Республикалық электронды денсаулық сақтау орталығының бас директоры Олжас Әбішев. Әлбетте, сараптамалық бағдарлама сырқатты емдеудің жолын 100 пайыз сенімділікпен көрсетіп береді десек, ағат айтқан болар едік. Жалпы медицинаның өзі - нақты ғылым емес. Сол сияқты жасанды интеллект те болжамды ұсыныс қана береді.

Денсаулық сақтау саласын цифрландыру шеңберінде жасанды интеллекті пайдаланылатын Ұлттық сақтау қорын құру (PACS жүйе сервері) және оны барлық деңгейлерде енгізу жоспарланып отыр. Мәселен, ШЖҚ КМК “Облыстық онкологиялық орталығы” деректері бойынша, қазіргі уақытта Солтүстік Қазақстан облысында медициналық бейнелерді сақтау және тапсыру жүйесі - PACS енгізілуде [18]. Бұл жүйе медициналық мекемелер арасында мамандандырылған бағдарламалық қамтамасыз ету және сервер көмегімен Интернет арқылы пациенттердің зерттеулерімен жедел алмасуды ұйымдастыру мүмкіндігін береді. Жүйенің жұмысы ең алдымен жылдамдықты арттыруға, сондай-ақ пациенттердің бастапқы диагностикасының дәлдігін, сонымен қатар басқа медициналық мекемелердегі, қалалардағы және басқа елдердегі мамандардан диагностикалық кеңестер алу мүмкіндігін арттыруға бағытталған. Қазақстандық онкология және радиология институтының, сондай-ақ басқа ғылыми институттар мен мекемелердің өкілдерімен пікір алмасу және күрделі жағдайлар бойынша бірлескен жұмыс - пациентті тасымалдамай немесе оның зерттеулерін электрондық тасымалдағышта жолдауға мүмкіндік береді. Пациенттің КТ, МРТ, рентген және басқа да кез келген зерттеулер орталық серверге келіп түскен сәттен бастап қолжетімді болады. Зерттеу кескінінің сапасы халықаралық стандарттарға сәйкес, сондай-ақ денсаулық жағдайына клиникалық бағалау үшін диагностикалық болуы мүмкін.

ЖИ технологиясы көптеген мүмкіндіктерге алып келетін жол. Мысалы, 2018 жылы «Қытай жасанды интеллектінің дамуына жұмсайтын қаржы көлемі бойынша АҚШ-тан озып, инвестиция көлемін 12 миллиард АҚШ долларына жеткізген. Қытай үкіметі 2030 жылға дейін жасанды интеллектіге \$150 миллиард қаржы құюды мақсат етіп отыр» [19] екен.

Осы көзқарастар тұрғысынан, Қазақстанда жасанды интеллектіні дамытудың болжамды сатыларын айқындасақ.

Бірінші сатысы: Таяу болашақта жасанды интеллект құқық объектісі ретінде қарастырылатын болады. Жасанды интеллект жұмысының нәтижелері үшін осы саладағы оператор жауапты болады.

Екінші сатысы: Орта мерзімді болашақта бірлескен ортақ жауаптылық негіздері орын алуы және жасанды интеллект құқықтық реттеу қатынастарына түсуі мүмкін.

Үшінші сатысы: Ұзақ мерзімді болашақта виртуальды (цифрлық) кеңістікте материалдық өмірдегі кеңістіктен тыс құқық субъектілік қатынастары туындауы

мүмкін. Бұл жағдайда кодификацияланған нормативтік құқықтық акті әзірлеу мен қабылдау қажет болуы мүмкін. Сол арқылы кибер кеңістік қарым-қатынастарының субъектілерін заң жауапкершілігіне тартудың тетіктері қарастырылады.

Қорытындылай келгенде, бағдарламалық құжаттардан туындаған басым бағыттардың бірі - цифрлық технологияларды жетілдіру елімізде қарқынды жүргізілуде. Алайда жасанды интеллекттің қоғам өміріне енуіне әлі де болса уақыт керек. Әсіресе осы саладағы заңнамалық базаны дайындап алу өзектілікке ие. Өкінішке орай, жасанды интеллект технологиясы Қазақстанда қалай және қандай бағытта дамуы мүмкін екендігі, оның келешек бағдары әлі де болса айқындалмағандығы. Әзірге тек бірнеше бағдарламалық мемлекеттік құжаттар қабылданып, оларды іске асыруға миллиондап бюджет қаражаты жұмсалып жатқанымен және осы бағдарламалық құжаттарды іске асыруға жұмсалған шығын өз мақсатына жете алмаса да, құқықтық жауапкершілікке тартылып жатқан жауапты тұлғалардың болмауы, оның қоғам талқысына түспеуі сияқты аса күрделі де өзекті проблемалар жеткілікті болып тұр әрі осы орайда жасанды интеллекттің құқықтық реттеу мәселесі сол күйі басы ашық мәселе болып қалуда.

Пайдаланылған қайнар көздер тізімі

1. Мемлекет басшысының 2021 жылғы 1 қыркүйектегі "Халық бірлігі және жүйелі реформалар - ел өркендеуінің берік негізі" атты Қазақстан халқына Жолдауы // «Әділет» [Қазақстан Республикасы нормативтік құқықтық актілерінің ақпараттық-құқықтық жүйесі](#) [Memleket basshysynun 2021 zhylgy 1 qyrkujektegi "Halıq birligi zhane zhujeli reformalar - el őrkendeuiniń berik negizi" atty Qazaqstan halquna Zholdauy // «Әділет» Qazaqstan Respublikasy normativtik qurqutqyq aktileriniń aqparattıq-qurqutqyq zhujesi].

2. Қазақстан Республикасының 2025 жылға дейінгі ұлттық даму жоспары. Қазақстан Республикасы Президентінің 2018 жылғы 15 ақпандағы № 636 Жарлығы // «Әділет» [Қазақстан Республикасы нормативтік құқықтық актілерінің ақпараттық-құқықтық жүйесі](#) [Qazaqstan Respublikasynun 2025 zhylga dejingi ılttyq damu zhospary. Qazaqstan Respublikasy Prezidentiniń 2018 zhylgy 15 aqpanday № 636 Zharlygy // «Әділет» Qazaqstan Respublikasy normativtik qurqutqyq aktileriniń aqparattıq-qurqutqyq zhujesi].

3. Новая цифровая реальность. Международный форум Digital Almaty// Интернет-ресурс: <https://www.kazpravda.kz/articles/view/novaya-tsifrovaya-realnost> [Novaja cifrovaja real'nost'. Mezhdunarodnyj forum Digital Almaty// Internet-resurs: <https://www.kazpravda.kz/articles/view/novaya-tsifrovaya-realnost>].

4. Доклад ЮНЕСКО по науке (UNESCO Science Report: towards 2030 – Executive Summary), официальный доклад по науке, 2021 год. Интернет-ресурс: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000377250> [Doklad JuNESKO po nauke (UNESCO Science Report: towards 2030 – Executive Summary), oficial'nyj doklad po nauke, 2021 god. Internet-resurs: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000377250>].

5. Интервью программного специалиста Сектора социальных и гуманитарных наук ЮНЕСКО Максим Карлюк «Как искусственный интеллект изменил нашу жизнь и зачем в ЮНЕСКО разработали рекомендации по его этичному использованию?» // Интернет-ресурс: <https://news.un.org/ru/story/2020/12/1391632> [Interv'ju programmnoego specialista Sektora social'nyh i gumanitarnyh nauk JuNESKO Maksim Karljuk «Kak iskusstvennyj intellekt izmenil nashu zhizn' i zachem v JuNESKO razrabotali rekomendacii po ego jetichnomu ispol'zovaniju?» // Internet-resurs: <https://news.un.org/ru/story/2020/12/1391632>].

6. Қазақстан Республикасы Білім және Ғылым Министрлігі, Қазақстан Республикасы Ұлттық Ғылым Академиясы //Ғылым туралы Ұлттық баяндама, Нұр-Сұлтан – Алматы, 2020. – 240 б. [Qazaqstan Respublikasy Bilim zhane Fylym Ministrliги, Qazaqstan Respublikasy Ұlttyq Fylym Akademijasy //Fylym turaly Ұlttyq bajandama, Nyr-Sultan – Almaty, 2020. – 240 b.].

7. Грантовое финансирование науки как мера поддержки отечественных ученых, 12 апреля 2021 года. Интернет-ресурс: <https://primeminister.kz/ru/news/reviews/grantovoe-finansirovanie-nauki-kak-mera-podderzhki-otechestvennyh-uchenyh-1234547> [Grantovoe finansirovanie nauki kak mera podderzhki otechestvennyh uchenyh, 12 aprelja 2021 goda. Internet-resurs: <https://primeminister.kz/ru/news/reviews/grantovoe-finansirovanie-nauki-kak-mera-podderzhki-otechestvennyh-uchenyh-1234547>].

8. Musk E. We need to Regulate AI before 'it's too Late' [Electronic Resources] / E. Musk. — Mode of access: <http://thehill.com/policy/technology/342345-elon-musk-we-need-to-regulate-ai-before-its-too-late>

9. Жасанды интеллектке қосқан үлесімен танымал британдық компьютертанушы Стюарт Джонатан Рассел // Автор самого известного учебника по искусственному интеллекту – о том, что общего между ИИ и ядерной бомбой. Интернет-ресурс: <https://newizv.ru/news/tech/30-10-2021/> [Zhasandy intellektke qosqan ulesimen tanymal britandyq komp'yutertanushy Stjuart Dzhonatan Rassel // Avtor samogo izvestnogo uchebnika po iskusstvennomu intellektu – o tom, chto obshhego mezhdru II i jadernoj bomboj. Internet-resurs: <https://newizv.ru/news/tech/30-10-2021/>].

10. Хакимова Т.Х. Жасанды интеллектті іс жүзінде пайдалану. ИНФОРМАТИКА НЕГІЗДЕРІ. Республикалық ғылыми әдістемелік журнал. – 2012 ж. - № 1. - 9- 13 бет. [Hakimova T.H. Zhasandy intellekti is zhyzinde pajdalanu. INFORMATIKA NEGIZDERI. Respublikalyq- ғылыми әдістемелік zhurnal. – 2012 zh. - № 1. - 9- 13 bet].

11. Интернет-ресурс: <https://strategy2050.kz/ru/news/v-kazakhstane-planiruyut-sozdat-natsionalnyy-klaster-iskusstvennogo-intellekta/> [Internet-resurs: <https://strategy2050.kz/ru/news/v-kazakhstane-planiruyut-sozdat-natsionalnyy-klaster-iskusstvennogo-intellekta/>].

12. How AI can strengthen doctor-patient connections // <https://www.weforum.org/agenda/2019/06/deep-empathy-how-ai-can-strengthen-doctor-patient-connections/>

13. Blockchain технологиясы және жасанды интеллект // Интернет-ресурс: <https://barinbil.kz/> [Blockchain tehnologijasy zhәне zhasandy intellekt // Internet-resurs: <https://barinbil.kz/>].

14. «Ақпараттандыру туралы» Қазақстан Республикасының 2015 жылғы 24 қарашадағы Заңы // Интернет-ресурс: <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/Z1500000418> [«Ақпараттандыру туралы» Қазақстан Respublikasynuң 2015 zhylzy 24 qarashadazy Zaңy // Internet-resurs: <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/Z1500000418>].

15. "Цифрлық Қазақстан" мемлекеттік бағдарламасын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2017 жылғы 12 желтоқсандағы № 827 қаулысы // Интернет-ресурс: <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/P1700000827> ["Cifrlыq Қазақстан" memlekettik baғdarlamasyn bekitu turaly» Қазақстан Respublikasy Ykimetiniң 2017 zhylzy 12 zheltoqsandazy № 827 qaulysy // Internet-resurs: <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/P1700000827>].

16. Ақпараттық-коммуникациялық технологиялар саласындағы басым қызмет түрлерінің тізбесін және меншікті өндірістің өлшемшарттарын бекіту туралы Қазақстан Республикасының Цифрлық даму, қорғаныс және аэроғарыш өнеркәсібі министрінің 2019 жылғы 11 сәуірдегі № 37/НҚ бұйрығы // Интернет-ресурс: <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/V1900018523> [Ақпараттық-kommunikacijalyq tehnologijalar salasynadazy basym qyzmet tyrleriniң tizbesin zhәне menshikti өndiristiң өlshemsharttarын bekitu turaly Қазақстан Respublikasynuң Cifrlыq damu, qorғаныs zhәне ajerоғarysh өnerkәsibi ministriniң 2019 zhylzy 11 säuirdegi № 37/NҚ bұjryzy // Internet-resurs: <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/V1900018523>].

17. Қазақстан Республикасы Президентінің жанындағы Қазақстан Республикасында цифрландыруды енгізу мәселелері жөніндегі комиссияның 2021 жылғы 19 сәуірдегі отырысы // <https://www.akorda.kz/kz> [Қазақстан Respublikasy Prezidentiniң zhanynadazy Қазақстан Respublikasynda cifrlandyrudу engizu мәseleleri zhөnindegi komissijanуң 2021 zhylzy 19 säuirdegi otyrysy // <https://www.akorda.kz/kz>].

18. «Облыстық жедел медициналық көмек орталығы» ШЖҚ КМК // <https://www.facebook.com/110700973737293/posts/httpswwwinformkzruvrach-infekcionist-iz-sko-poluchennaya-nadbavka-horoshaya-podd/165326674941389/> [«Oblystyq zhedel medicinalyq kömek ortalyzy» ShZhҚ КМК // <https://www.facebook.com/110700973737293/posts/httpswwwinformkzruvrach-infekcionist-iz-sko-poluchennaya-nadbavka-horoshaya-podd/165326674941389/>].

19. Жолдас Өрісбай. Жасанды интеллект деген не және оның адамзатқа қауіпі қандай? // <https://informburo.kz/kaz/zhasandy-intellekt-degen-ne-zhne-ony-adamzata-aup-anday.html> [Zholdas Örisbay. Zhasandy intellekt degen ne zhәне onуң adamzatqa қаupi қандаj? // <https://informburo.kz/kaz/zhasandy-intellekt-degen-ne-zhne-ony-adamzata-aup-anday.html>].

IRSTI 76.29.56
UDC 617.711-004.4

ETIOPATOGENETIC ASPECTS OF THE TREATMENT OF PTERYGIUM

E. Nurlybekova, T. Teleuova, M. Suleymenov, Z. Utelbaeva, M. Rakhimova

Department of Ophthalmology, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Kazakhstan, 050000, Almaty, Tole bi, 94

Yerkezhan Nurlybekova - PhD candidate department of Ophthalmology, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan. E-mail: yerke-zhan@mail.ru ORCID: [0000-0002-0195-1516](https://orcid.org/0000-0002-0195-1516).

Tynyskul Teleuova - professor at department of Ophthalmology, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan. E-mail: tteleuova@mail.ru. ORCID: [0000-0002-8238-265X](https://orcid.org/0000-0002-8238-265X).

Marat Suleymenov - professor at department of Ophthalmology, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan. E-mail: maratsuleymenov.71@mail.ru. ORCID: [0000-0001-6038-8009](https://orcid.org/0000-0001-6038-8009).

Zauresh Utelbayeva - professor at department of Ophthalmology, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan. E-mail: utelbayeva_z aure@mail.ru ORCID: [0000-0003-4312-9093](https://orcid.org/0000-0003-4312-9093).

Meruert Rakhimova - student of Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan. ORCID [0000-0002-5089-9144](https://orcid.org/0000-0002-5089-9144).

Pterygium is a common disease of the ocular surface associated with the growth of fibrovascular tissue from the conjunctiva through the limbal zone to the cornea, which in the advanced stage is not only a cosmetic defect, but also reduces visual acuity. The main problem of successful surgical treatment of pterygium is the high risk of recurrence. In modern pterygium surgery, the method of choice is the use of the so-called barrier method of treatment, with the replacement of the defect of the bulbar conjunctiva above the bed of the removed pterygium with various biocompatible tissues. These operations are performed selectively or in combination with adjuvant therapy. The search for an adequate method of treating pterygium, which combines ease of implementation, minimal risk of recurrence and complications, and optimal cosmetic effect, remains an urgent problem in modern ophthalmology.

Key words: pterygium, conjunctival autograft, amniotic membrane, adjuvant therapy.

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПТЕРИГИУМА

Е.Н. Нурлыбекова, Т.С. Телеуова, М.С. Сулейменов, З.Т. Утелбаева, М.Д. Рахимова

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, кафедра офтальмологии, Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Толе би, 64

Нурлыбекова Еркежан Нурлыбекқызы - докторант кафедры офтальмологии Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. Электронная почта: yerke-zhan@mail.ru. ORCID: [0000-0002-0195-1516](https://orcid.org/0000-0002-0195-1516).

Телеуова Тыныскуль Сулейменовна - профессор кафедры офтальмологии Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. Электронная почта: tteleuova@mail.ru ORCID: [0000-0002-8238-265X](https://orcid.org/0000-0002-8238-265X).

Сулейменов Марат Смагулович - профессор кафедры офтальмологии Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. Электронная почта: maratsuleymenov.71@mail.ru. ORCID : [0000-0001-6038-8009](https://orcid.org/0000-0001-6038-8009).

Утелбаева Зауреш Турсуновна - профессор кафедры офтальмологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. Электронная почта: utelbaeva_z aure@mail.ru. ORCID: [0000-0003-4312-9093](https://orcid.org/0000-0003-4312-9093).

Рахимова Мерuert Даниярқызы - студентка Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. ORCID : [0000-0002-5089-9144](https://orcid.org/0000-0002-5089-9144).

Птериgium - распространенное заболевание глазной поверхности, связанное с нарастанием фиброваскулярной ткани со стороны конъюнктивы через лимбальную зону на роговицу, которое в развитой стадии не только является косметическим дефектом, но и снижает остроту зрения. Основной проблемой успешного хирургического лечения птериgiumа является высокий риск рецидивов. В современной хирургии птериgiumа методом выбора считается использование так называемого барьерного способа лечения, с замещением дефекта бульбарной конъюнктивы над ложем удаленного птериgiumа различными биосовместимыми тканями. Данные операции проводятся селективно или в комбинации с антирецидивной адьювантной терапией. Поиск адекватного метода лечения птериgiumа, сочетающего простоту выполнения, минимальный риск рецидивов и осложнений, оптимальный косметический эффект, остается актуальной проблемой в современной офтальмологии.

Ключевые слова: птериgium, ауто трансплантат конъюнктивы, амниотическая мембрана, адьювантная терапия.

ПТЕРИГИУМДЫ ЕМДЕУДІҢ ЭТИОПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

Нұрлыбекова Е.Н., Телеуова Т.С., Сүлейменов М.С., Утелбаева З.Т., Рахимова М.Д.

С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, офтальмология кафедрасы, офтальмология кафедрасы, Қазақстан, 050000, Алматы, Төле би көшесі, 64

Нұрлыбекова Еркежан Нұрлыбекқызы - С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің офтальмология кафедрасының докторанты. Алматы, Қазақстан. E-mail: yerkezhan@mail.ru ORCID: 0000-0002-0195-1516.

Телеуова Тыныскүл Сүлейменқызы - С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті офтальмология кафедрасының профессоры. Алматы, Қазақстан. E-mail: teleuova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8238-265X.

Сүлейменов Марат Смағұлұлы - С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті офтальмология кафедрасының профессоры. Алматы, Қазақстан. E-mail: marat@suleymenov.71@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6038-8009.

Утелбаева Зәуреш Тұрсынқызы - С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті офтальмология кафедрасының профессоры. Алматы, Қазақстан. E-mail: utelbayeva_zauze@mail.ru ORCID: 0000-0003-4312-9093.

Рахимова Меруерт Дамьярқызы - С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің студенті. Алматы, Қазақстан. ORCID 0000-0002-5089-9144.

Птериgium – көз бетінің жиі кездесетін ауруының бірі, фиброваскулярлы тіннің конъюнктивадан лимбальды аймақ арқылы қасаң қабыққа дейін өсуімен байланысты. Ол асқынған кезеңде косметикалық ақау ғана емес, сонымен қатар көру өткірлігін төмендетеді. Птериgiumның сәтті хирургиялық емдеудің негізгі мәселесі - қайталану қаупі жоғары. Заманауи птериgium хирургиясында таңдалған әдіс емдеудің тосқауылдық әдісі деп аталатын. Жойылған птериgium төсегінің үстіндегі бульбар конъюнктивасының ақауын әртүрлі биоүйлесімді тіндермен алмастыру болып табылады. Бұл оталар селективті түрде немесе рецидивке қарсы көмекші терапиямен біріктіріліп орындалады. Іске асырудың қарапайымдылығын, қайталану мен асқинулардың минималды қаупін және оңтайлы косметикалық әсерді біріктіретін птериgiumды емдеудің адекватты әдісін іздеу қазіргі заманғы офтальмологияның өзекті мәселесі болып қала береді.

Түйін сөздер: птериgium, конъюнктивалық ауто трансплантат, амнион мембранасы, адьювантты терапия.

Corresponding author: Yerkezhan Nurlybekova - PhD candidate department of Ophthalmology, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan. E-mail: yerkezhan@mail.ru ORCID: **0000-0002-0195-1516**.

Received: 13.03.2022

Accepted: 17.03.2022

Bibliographic reference: Etiopatogenetic aspects of the treatment of pterygium/E. Nurlybekova, T. Teleuova, M. Suleymenov et al. //Астана медициналық журналы. - 2022. - № 1 (111). - С. 14-20

Introduction

In Kazakhstan and the republics of Central Asia, pterygium is one of the dominant diseases in the ophthalmopathology of the local population [1]. At the same time, the pterygoid hymen most often affects people of 30–60 age group and is characterized by frequent and multiple relapses after treatment [2]. According to various authors, the incidence of pterygium ranges from 1.1 to 53.0% [3]. In addition, less frequently it also found among agricultural workers living in hot climates and exposed to excessive insolation. The presence of many etiopathogenetic mechanisms for the formation of the pterygoid hymen requires the search for new ways to solve this problem. Various surgical methods are available for the treatment of pterygium. Removal of the pterygoid hymen is one of the most common ophthalmic surgeries. However, a significant number of surgical techniques indicate the absence of a truly universal operation. With a variety of surgical treatment methods, the number of relapses remains high. Furthermore, the treatment of recurrent pterygium is particularly difficult. Despite the use of modern combined surgical techniques in combination with cytostatics or radiation treatment, the number of pterygium recurrences remains high. These reasons are due to the dissatisfaction of ophthalmic surgeons with the results of pterygium treatment and the constant development of new methods of surgical treatment of pterygium.

Materials and methods

This study aimed to analyze the literature review on the prevalence, etiology, treatment of pterygium. This review provides an analysis of the literature related to the prevalence, etiology, treatment of pterygium. Full-text publications in written in English and Russian languages devoted to pterygium were studied. Pubmed, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar search engines were used for literature search. Thus, applying the keywords “pterygium”, “pterygoid hymen”, “surgical treatment”, 5345 publications were found. Of these, 253 publications corresponded to the purpose of our review. The inclusion criteria were limited to publications with evidence level A and B: meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. On the other hand, brief reports, newspaper articles and personal.

Results

Epidemiology

Pterygoid hymen is common in countries that are closer to the equator due to higher levels of ultraviolet (UV) exposure [4]. Pterygium is a common ophthalmic disease in regions of the so-called “pterygial belt” located between 40°N and 40°S from the equator [5]. Farhad Rezvan and colleagues examined 3255 articles from which 68 articles were selected with a total of 415,911 contributors from 24 countries. The authors determined the prevalence of pterygium in the general population to be 12% (95% confidence interval, CI, 11-14%). The lowest and highest prevalence rates were 3% (95% CI 0–9%) in the 10–20 age group and 19.5% (95% CI 14.3–24.8%) in the age group above 80 years old, respectively. The prevalence was 13% (95% CI 11-15%) in men and 12% (95% CI 9-13%) in women. The lowest prevalence of pterygium was reported in a clinical study in Saudi Arabia (0.07%) and the highest in China (53%) [6]. A multivariate regression analysis conducted in Korea analyzed data from 9193 participants. The study showed that the overall prevalence of pterygium at the age of 40 years and older was 8.8% [7]. According to a systematic review conducted in Iran among 10,838 people from 2004 to 2015, the overall prevalence was 11%, with 18% among women and 13% among men (95% CI 3 - 18%) [8]. In the southwestern region of Brazil, the incidence of pterygium was 8.12% between 2000 and 2003 [9]. In the epidemiological part, we sought to compare the prevalence of pterygium in Kazakhstan and throughout the world. The average prevalence of pterygium in Kazakhstan is 33%, and in

the world, according to a recent meta-analysis, the average level is 12% [9]. Therefore, we can say that pterygium occupies one of the first places in ophthalmopathology in terms of frequency of occurrence in Kazakhstan.

Etiology

There are many theories trying to explain the pathogenesis of pterygium. However, its etiology has not yet been established. It is believed that the disease is multifactorial. In this part, we will consider several theories. Older age, male gender, outdoor work, and rural living are the leading demographic risk factors for pterygium occurrence [11,12]. According to recent studies, UV radiation is the main risk factor leading to pterygium [13,14].

According to a study by Notara et al, prolonged exposure to UV radiation causes genetic changes in limbal stem cells [15]. Ultimately, this can lead to inflammation, remodeling of the extracellular matrix, and dehydration of the Bowman's membrane. Complications are caused by damage to DNA, proteins and lipids, (both direct and induced by active forms of oxygen), viral infections (in the extrinsic virus of proctogo, cytomegavirinu papillvecamy). According to Kadayifcilar et al, exposure to UV can also change the composition of the tear film in pterygium [16]. Thus, the main cause of the pathogenesis is the dysfunction of tear secretion, or by non-specific effects of lactic acid secreted by the sweat glands. Based on this, it can be said that there is an association between pterygium and manifestations of dry eye, such as decrease in tear film rupture time [17]. Malozhen pterygium is a manifestation of a generalized dysfunction of the corneal surface, including chronic inflammatory reaction [18]. According to a study by Suarez et.al, pterygium develops because of inflammation due to the products of DNA damage which can lead to neoplastic transformation. This was justified by the reduced levels of C10orf90, RARRES1, DMBT1 and SCGB3A1 in patients with pterygium. Acker and co-workers noted that during pterygium molecular and genetic changes such as point mutations in proto-oncogenes (like K-ras, and impaired expression of p53 or p63 tumor suppressor genes) and activation of growth factors (such as bFGF or VEGF) could happen [20]. Yet another theorized cause of pterygium is heredity. This theory was proposed in as early as in 1893 by Gutierrez-Ponce who described the heredity of pterygium. In his study five pterygium-affected males were identified in three generations. However, according to Hecht and co-workers, pterygium results from genetic-environmental interactions. Thus, it can be said that genetic factors determine the predisposition to pterygium.

Treatment

Despite the huge number of works devoted to the study of the treatment of pterygium, the problem of predicting the risk of developing and treating this complex multifactorial disease remains practically unresolved. The main method of treatment for this pathology is through surgery. There are many types of operations. Based on the pathogenetic mechanisms of pterygium growth, today preference is given to the use of the so-called barrier method with the replacement of the pterygium bulbar conjunctiva defect with various biocompatible tissues that create a barrier that prevents its re-growth. Various tissues are used as barrier transplants for the sclera: autotransplantation of the conjunctiva, lip mucosa, allotransplantation of biological materials (donor cornea, dura mater, amniotic membrane, etc.) [22]. Autotransplantation of the conjunctiva was first described in 1985 by Kenen. This method involves obtaining a free autograft from the nearby conjunctiva, which is then applied to the exposed scleral bed after performing pterygium excision. One of the most effective ones is the "pterygium extended removal followed by extended conjunctival transplantation" ("PERFECT") technique. The recurrence rate for this treatment is 1.6% [23]. The combination of autoconjunctival palsy with intraoperative administration of 0.02% mitomycin C (MMC) can reduce the recurrence rate to 3%. [24]. The current stage of

application of the amniotic membrane in ophthalmic surgery was discovered by Tseng et al. in 1997. The amniotic membrane is successfully used for the treatment of burns and corneal ulcers, bullous keratopathy, persistent corneal erosions, Stevens-Johnson syndrome, pemphigoid, recurrent pterygium, symblepharon, as well as for formation of the conjunctival cavity in anophthalmic syndrome [25]. The main goals of using the amniotic membrane in clinical practice are to accelerate epithelialization, reduce pain, and reduce inflammation. These goals are achieved using various surgical techniques for amniotic membrane transplantation, such as Inlay technique (transplantation), Onlay technique (“covering”), and Inlay-Onlay technique (“sandwich” method) [26]. The recurrence rate for amniotic membrane transplantation ranges from 3.8 to 40.9%. Also, adjuvant therapy is often used in addition to surgery to reduce the likelihood of recurrence. Such methods in the surgical treatment of pterygium include beta-irradiation, thiotepa, MMC, 5-fluorouracil (5-FU), β -irradiation, anti-VEGF therapy, cyclosporine. [27]. From adjuvant therapy, the use of MMC has become more widespread. The number of relapses during the use of MMC varies from 2.3 to 12.5% [28-30]. The use of the anti-VEGF and bevacizumab in the form of instillations or subconjunctival injections has shown its effectiveness in reducing the recurrence of pterygium to about 3.7% [31]. Despite the use of modern combined surgical techniques, the number of pterygium relapses remains high, and recurrence usually happens with more severe complications than primary pterygium.

Conclusion

To date, there is no optimal way to treat and prevent the progression of pterygium. Thus, the analysis of literature shows that the study of the pathogenesis and the emergence of new methods of surgical treatment of pterygium has come a long way from the simplest methods to modern, more complex combined methods of surgeries. Nevertheless, the search for effective methods continues. As of now, the main issues of pterygium treatment are not limited to only excision of the pterygium itself but extends to the prevention of its recurrence.

References

1. Каныков В.Н., Стадников А.А., Ломухина Е.А. Особенности микроскопического строения птеригиума. [in Russian]//Вестник ОГУ. - 2007. - Т. 78. - С. 119-120. [Kanyukov V.N., Stadnikov A.A., Lomukhina E.A. Osobennosti mikroskopicheskogo stroeniya pteygiuma (Features of the microscopic structure of the pterygium). [in Russian]//Vestnik OGU. - 2007. - Vol. 78. - P. 119-120].
2. Чередниченко Л.П., Кореньяк Г.В., Житенко Н.А. Роль эколого-географических факторов в развитии птеригиума//Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2006. - № 2. - С. 56-57. [Cherednichenko L.P., Korenyak G.V., Zhitenko N.A. Rol' ekologo-geograficheskikh faktorov v razvitiі pteygiuma//Medicinskii Vestnik Severnogo Kavkaza. - 2006. - № 2. - С. 56-57].
3. Sofonias Addis Fekadu, Abel Sinshaw Assem, Nebiyat Feleke Adimassu. Prevalence of pterygium and its associated factors among adults aged 18 years and above in Gambella town, Southwest Ethiopia, May 2019. *PLoS One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237891>.
4. Yam J.C., Kwok A.K. Ultraviolet light and ocular diseases.// *Int Ophthalmol*. - 2014. - Vol. 34. - P. 383-400.[http:// doi.10.1007/s10792-013-9791-x](http://doi.org/10.1007/s10792-013-9791-x).
5. Rajiv Luthra, MD, MPH; Barbara B. Nemesure, PhD; Suh-Yuh Wu, MA; Frequency and Risk Factors for Pterygium in the Barbados Eye Study.//*Jama ophthalmology*. - 2001. - Vol. 119 (12). - P. 1827-1832. [https://doi. 10.1001/archophth.119.12.1827](https://doi.org/10.1001/archophth.119.12.1827).
6. Prevalence and risk factors of pterygium: a systematic review and meta analysis./ Farhad Rezvan, Mehdi Khabazkhood, Elham Hooshmand et al. - 6.03.2018. - Vol. 63(5). - P. 719-735. [https://doi: 10.1016/j.survophthal.2018.03.001](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2018.03.001)
7. Eun Young Pyo , Gui Hyeong Mun, Kyung Chul Yoon. The prevalence and risk factors for pterygium in South Korea: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009-2010.// *Epidemiology and Health*. - 2016. - Vol. 38. - P. 1-7. <http://dx.doi.org/10.4178/epih.e2016015>
8. Prevalence of pterygium in Iran: a systematic review and meta-analysis study/ Masoud Yasemi, Shahram Bamdad, Diana Sarokhani et al. // *Electronic physician*. - 2017. - Vol. 9 (12). - P. 5914-5919.
9. Geographical prevalence and risk factors for pterygium: a systematic review and meta-analysis./ Liu L., Wu J., Geng J. et al. // *BMJ open*. - 2013. - Vol. 3 (11). - e003787 [10.1136/bmjopen-2013-003787](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003787)

10. The prevalence and risk factors for pterygium in an adult Chinese population in Singapore: the Tanjong Pagar survey./Wong T.Y., Foster P.J., Johnson G.J. et al. // *American journal of ophthalmology*. - 2001. - Vol. 131(2). - P. 176-183.[https://doi: 10.1016/s0002-9394\(00\)00703-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00703-0).
11. Prevalence and associated factors for pterygium in rural agrarian central India./ Nangia V., Jonas J.B., Nair D. et al. // *The central India eye and medical study. PloS one*. - 2013. - Vol. 8 (12). - e82439 [10.1371/journal.pone.0082439](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082439)
12. Prevalence and risk factors of pterygium in a southwestern island of Japan: the Kumejima Study./Shiroma H., Higa A., Sawaguchi S. et al.// *American journal of ophthalmology*. - 2009. - Vol. 148 (5). - P. 766–771. e1. [10.1016/j.ajo.2009.06.006](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.06.006).[https://doi: 10.1016/j.ajo.2009.06.006](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.06.006).
13. Prevalence of and factors associated with pterygium in adult Chinese: the Beijing Eye Study/ Ma K., Xu L., Jie Y., Jonas J.B. // *Cornea*. - 2007. - Vol. 26 (10). - P. 1184-1186. [10.1097/ICO.0b013e318151f9c6](https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318151f9c6)
14. Toktam Shahraki, Amir Arabi, Sepehr Feizi. Pterygium: an update on pathophysiology, clinical features, and management.// *Therapeutic Advances in Ophthalmology*. - 2021 May 31. - Vol. 13. - 25158414211020152.[https://doi: 10.1177/25158414211020152](https://doi.org/10.1177/25158414211020152)
15. Short-term uvb-irradiation leads to putative limbal stem cell damage and niche cell-mediated upregulation of macrophage recruiting cytokines/ Maria Notara, N. Refaian, G. Braun et al.// *Stem Cell Research*. - 2015. - [Vol 15, Issue 3](https://doi.org/10.3390/cells10071567). - P. 643-654.<https://doi.org/10.3390/cells10071567>
16. Kadayifcilar S., Orhan M., Irkec M. Tear functions in patients with pterygium.// *Acta Ophthalmol Scand*. - 1998. - Vol. 76 (2). - P. 176-179. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.1998.760210.x>
17. Петраевский А.В., Тришкин К.С. Патогенетическая связь птеригиума и синдрома сухого глаза. Патогенетическая связь птеригиума и синдрома сухого глаза // *Вестник офтальмологии*. - 2014. - № 1. - С. 52-56 [Petraevskij A.V., Trishkin K.S. Patogeneticheskaja svjaz' pterigiuma i sindroma suhogo glaza. Patogeneticheskaja svjaz' pterigiuma i sindroma suhogo glaza // *Vestnik oftal'mologii*. - 2014. - № 1. - С. 52-56].
18. Маложен С.А., Труфанов С.В., Крахмалева Д.А. Птеригиум: этиология, патогенез, лечение. // *Вестник офтальмологии*. - 2017. - Т. 5. - С. 76-83 [Petraevskij A.V., Trishkin K.S. Patogeneticheskaja svjaz' pterigiuma i sindroma suhogo glaza. Patogeneticheskaja svjaz' pterigiuma i sindroma suhogo glaza // *Vestnik oftal'mologii*. - 2014. - № 1. - С. 52-56].
19. **Transcriptome Analysis of Pterygium and Pinguecula Reveals Evidence of Genomic Instability Associated with Chronic Inflammation./ María Fernanda Suarez, José Echenique, Juan Manuel López et al.** // *Int J Mol Sci*. - 2021 Nov. - Vol. 22 (21). - P. 12090. [https://doi: 10.3390/ijms222112090](https://doi.org/10.3390/ijms222112090)
20. **Pterygium—The Good, the Bad, and the Ugly/Sara I. Van Acker; Bert Van den Bogerd, Michel Haagdorens et al.** // *Cells*. - 2021 Jul. - Vol. 10 (7). - P. 1567.[https://doi: 10.3390/cells10071567](https://doi.org/10.3390/cells10071567).
21. Hecht F., Shoptaugh M.G. Winglets of the eye: dominant transmission of early adult pterygium of the conjunctiva.// *J Med Genet*. - 1990. - Vol. 27. - P. 392-394. [https://doi: 10.1136/jmg.27.6.392](https://doi.org/10.1136/jmg.27.6.392).
22. Krakhmaleva D.A., Trufanov S.V. Pterygium. Etiopatogeneticheskij podkhod k lecheniyu. [in Russian]. Etiopathogenetic approach to treatment (review). // *Tochkazrenie.Vostok-Zapad*. - 2018. - Vol. 4. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2018-4-135-138>
23. Kenyon K.R., Wagoner M.D., Hettinger M.E. Conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium.// *Ophthalmology*. - 1985. - Vol. 92 (11). - P. 1461-1470.[https://doi: 10.1016/s0161-6420\(85\)33831-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(85)33831-9).
24. Hanahan D., Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis.// *Cell*. - 1996. - Vol. 86 (3). - P. 353-364.[https://doi 10.1016/s0092-8674\(00\)80108-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80108-7)
25. Involvement of bone marrow-derived stem and progenitor cells in the pathogenesis of pterygium./ Ye J., Song Y.S., Kang S.H. et al.//*Eye*. - 2004. - Vol. 18 (8). - P. 839-843.[https://doi:10.1038/sj.eye.6701346](https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701346).
26. Rate of epithelialisation and re-operations in corneal ulcers treated with amniotic membrane transplantation combined with botulinum toxin-induced ptosis /T. Fuchsluger, E. Tuerkeli, H. Westekemper et al.// *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. - 2007. - V. 245. - P. 955–964.
27. Nuzzi Raffaele, Tridico Federico How to minimize pterygium recurrence rates: clinical perspectives.// *Clinical Ophthalmology*. - 2018. - Vol. 12. - P. 2347-2362.[https://doi: 10.2147/OPTH.S186543](https://doi.org/10.2147/OPTH.S186543)
28. Frucht-Pery J., Ilsar M., Hemo I. Single dosage of mitomycin C for prevention of recurrent pterygium: Preliminary report. // *Cornea*. - 1994. - Vol. 13. - P. 411-413. [https://doi:10.1097/00003226-199409000-00006](https://doi.org/10.1097/00003226-199409000-00006).
29. Effectiveness of intra-operative mitomycin C in the treatment of recurrent pterygium/ Mastropasqua L., Carpineto P., Ciancaglini M. et al. // *Ophthalmologica*. - 1994. - Vol. 208. - P. 247-249.
30. Prospective trial of intraoperative mitomycin C in the treatment of primary pterygium. / Cano-Parra J., Diaz-Llopis M., Maldonado M.J. et al. // *Br J Ophthalmol*. - 1995. - Vol. 79. - P. 439-441. [https://doi:10.1136/bjo.79.5.439](https://doi.org/10.1136/bjo.79.5.439).

31. *A Randomized Controlled Trial of Intralesional Bevacizumab Injection on Primary Pterygium: Preliminary Results.* - 2011/*Enkvetchakul O. et al. // Cornea.* - 1213-1218.[https:// doi: 10.1097/ICO.0b013e31821c9b44](https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31821c9b44).

МРНТИ 76.29.33

УДК 616.155.342-008.6-07-08

К ВОПРОСУ О ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОГНОЗЕ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

С.А. Байдури́н, А.Л. Буяльская, Г.А. Шалабаева

НАО «Медицинский университет Астана», Казахстан 010000, Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, 49А

Байдури́н Серик Амангельдинович - д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом нефрологии, гематологии, аллергологии и иммунологии НАО «Медицинский университет Астана»; baidurin.s@yandex.ru; телефон: сот. 8701 5124220; Orcid.Org/0000-0002-3662-4160

Буяльская Анастасия Леонидовна - резидент-гематолог 2-го обучения, НАО «Медицинский университет Астана»; дом.адрес: Нур-Султан, 010000, ул. Кабанбай батыра, дом 2/6, квартира 71; тел.87073933489

Шалабаева Гауһар Ахметалиқызы - резидент-гематолог 1-го обучения, НАО «Медицинский университет Астана»; Z05P1A9(010000), г. Нур-Султан, ул. Култегина, дом 5, квартира 167

Учитывая трудности диагностики, отсутствие типичной клинической картины миелодиспластического синдрома, сопровождающегося цитопенией, высокий риск трансформации в острый миелобластный лейкоз, обсуждение вопросов становления, терминологии, патогенеза, классификации, особенностей клинического течения и принципов ведения этой группы опухолевых заболеваний является весьма актуальным.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, патогенез, диагностика, лечение.

О THE QUESTION OF DIAGNOSIS, TREATMENT AND PROGNOSIS OF MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME

S. Baidurin, A. Buyalskaya, G. Shalabaeva

NcJSC "Astana Medical University", Kazakhstan 010000, Nur-Sultan, st. Beibitshilik, 49A

Serik Baidurin - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases with a course of Nephrology, Hematology, Allergology and Immunology of NcJSC "Astana Medical University"; baidurin.s@yandex.ru; phone: cell. 8701 5124220; orcid.org/0000-0002-3662-4160

Anastasia Buyalskaya - resident hematologist of the 2nd training, NJSC "Astana Medical University"; home address: Nur-Sultan, 010000, st. Kabanbay batyra, house 2/6, apartment 71; tel. 87073933489

Gaukhar Shalabayeva - resident hematologist of the 1st training, NJSC "Astana Medical University"; Z05P1A9(010000), Nur-Sultan, st. Kulteгина, house 5, apartment 167

Given the difficulties of diagnosis, the absence of a typical clinical picture of myelodysplastic syndrome accompanied by cytopenia, a high risk of transformation into acute myeloid leukemia, discussion of the formation, terminology, pathogenesis, classification, features of the clinical course and principles of management of this group of tumor diseases is very relevant.

Key words: myelodysplastic syndrome, pathogenesis, diagnosis, treatment.

МИЕЛОДИСПЛАСТИЯЛЫҚ СИНДРОМНЫҢ ДИАГНОЗЫ, ЕМІ ЖӘНЕ БОЛЖАМЫ СҰРАҚҚА

С.А. Байдури́н, А.Л. Буяльская, Г.А. Шалабаева

«Астана медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан, 010000, Нур-Сұлтан қ., көш. Бейбітшілік, 49А

Байдурын Серік Амангелдіұлы - медицина ғылымдарының докторы, «Астана медицина университеті» КЕАҚ нефрология, гематология, аллергология және иммунология курсы бойынша ішкі аурулар кафедрасының профессоры; baidurin.s@yandex.ru; телефон: ұялы телефон. 8701 5124220; orcid.org/0000-0002-3662-4160

Буяльская Анастасия Леонидовна - «Астана медицина университеті» КеАҚ 2-оқытушы гематолог-ординаторы; үй мекенжайы: Нұр-Сұлтан қ., 010000, көш. Қабанбай батыр, 2/6 үй, 71-пәтер; тел.87073933489

Шалабаева Гауһар Ахметалиқызы - «Астана медицина университеті» КеАҚ 1-оқытушы гематолог-ординаторы; Z05P1A9(010000), Нұр-Сұлтан, көш. Күлтегіне, 5-үй, 167-пәтер

Диагностиканың қиындықтарын, цитопениямен жүретін миелодиспластикалық синдромның типтік клиникалық көрінісінің жоқтығын, жедел миелоидты лейкозға айналу қаупін ескере отырып, осы топтың қалыптасуын, терминологиясын, патогенезін, классификациясын, клиникалық ағымын және емдеу принциптерін талқылау. ісік аурулары өте өзекті.

Негізгі сөздер: миелодиспластикалық синдром, патогенезі, диагностикасы, емі.

Corresponding author: Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases with a course of Nephrology, Hematology, Allergology and Immunology of NcJSC "Astana Medical University"; baidurin.s@yandex.ru; phone: cell. 8701 5124220; orcid.org/0000-0002-3662-4160

Received: 20.01.2022

Accepted: 31.01.2022

Bibliographic reference: Байдурын С.А., Буяльская А.Л., Шалабаева Г.А. К вопросу о диагностике, лечении и прогнозе миелодиспластического синдрома //Астана медициналық журналы. - 2022. - № 1 (111). - С.20-28

Введение

В обзорной статье рассматриваются вопросы терминологии, патогенеза, классификации и диагностики миелодиспластического синдрома (МДС), а также принципы ведения этой категории больных. В связи с отсутствием специфической клинической картины МДС для исключения других заболеваний, сопровождающихся цитопенией необходимы не только рутинные гематологические методы обследования, но и обязательное цитогенетическое исследование костного мозга. Лечение пациентов с МДС должно быть индивидуализированным с учетом стратификации группы риска, возраста и соматического статуса. Для улучшения качества жизни больных с МДС преимущество имеет эпигенетическая терапия азацитидином.

Цель

Ознакомить врачей всех специальностей терапевтического профиля с критериями диагностики и принципами ведения больных миелодиспластическим синдромом.

Миелодиспластический синдром (МДС) представляет собой группу гетерогенных приобретенных клональных гематологических опухолей, объединенных общим происхождением из стволовой гемопоэтической клетки с нарушением дифференцировки клеток одного, двух или трех ростков кроветворения. МДС характеризуется цитопенией, признаками дисмиелопоэза и высоким риском трансформации в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) [1-4].

В Европе и США заболеваемость МДС в общей популяции составляет 4-5 случаев на 100 000 населения в год, приблизительно одинаково у мужчин и женщин. Основной контингент (более 80% пациентов) - это лица старше 60 лет. После 60 лет частота увеличивается до 20-50 случаев на 100 тыс. человек в год. По оценкам ведущих специалистов в настоящее время в России насчитывается около 2,5 тысяч пациентов с МДС. Однако централизованного учета больных МДС не ведется, а выявляемость заболевания остается на низком уровне. Статистических данных о

заболеваемости и распространенности МДС в Казахстане нет. Учитывая неуклонное «старение» населения планеты, полагают, что число пациентов с МДС будет в ближайшие десятилетия лишь возрастать [1,3,5,6]. По данным разных авторов, риск перехода МДС в острый лейкоз составляет 30% [1,5,7].

В основе МДС лежат различные генетические изменения, а также аномальное метилирование ДНК, приводящее к торможению экспрессии генов-онкосупрессоров, что в свою очередь приводит к множественным нарушениям клеточного цикла и дифференцировки [1,8]. К наиболее характерным изменениям хромосом при МДС относятся: делеция длинного плеча $del\ 5\ (5q-)$ - у 27-30%, $del\ 7\ (7q-)$ - у 4-10%, моносомия 7 (-7) - у 15-25%, трисомия 8 (+8) - выявляется у 20% пациентов, моносомия 5 (-5) - у 5-10%, $del\ 11\ (11q-)$ - у 7-11%, делеция Y-хромосомы - у 5-10%, а также транслокации $t\ (1;3)$, $t\ (1;7)$, $t\ (5;7)$, $t\ (2;11)$, $t\ (6;9)$, $t\ (11;27)$, инверсия 3 хромосомы [9,10].

Определенный вклад в понимание патогенеза МДС внесла эпигеномная концепция, описывающая роль гиперметилирования ДНК и нарушения ацетилирования гистонов в выключении функции генов онкосупрессоров [4,5,7,9-13]. С помощью секвенирования нового поколения было показано, что повторные соматические мутации наблюдаются более чем у 90% пациентов с МДС, при этом количество мутаций является независимым прогностическим фактором [14]. Установлено, что ключевую роль в возникновении патологического клеточного клона при МДС играют драйверные онкогенные мутации и эпигенетические изменения, включающие гиперметилирование ДНК [8,9]. Известно, что в патогенезе МДС принимают участие регуляторные Т-клетки (Treg), чем объясняется связь данного заболевания как с аутоиммунными нарушениями, так и с опухолевой трансформацией [12]. Предполагается, что ослабление функции Т-клеток ведет к нарушению контроля над чрезмерным иммунным ответом и нарушению иммунного противоопухолевого надзора. Этим объясняется тот факт, что в большинстве проведенных исследований плохой прогноз при МДС связывают с повышением количества Treg [15].

Появление термина «Миелодиспластический синдром» датируется 1982 годом, когда была представлена первая общепринятая классификация данного заболевания, разработанная Франко-Американо-Британской группой (FAB). Десятилетиями ученые описывали эту болезнь под разными названиями. Известно, что с 1923 года она сменила множество имен: от синдрома Ди Гульельмо до рефрактерной анемии, дисмиелопоэтического синдрома и др. Так, в 1942 году французский гематолог Р. Chevallier ввел термин «одо-лейкоз» для описания случаев поражения костного мозга, приводящих в итоге к развитию острого лейкоза. Слово «одо-лейкоз» означает «путь», «дорога» и Р. Chevallier выбрал данный термин, чтобы подчеркнуть высокую предрасположенность пациентов с этим заболеванием к лейкемизации с высоким риском развития острого лейкоза. Позже, в 1949 году появился термин «прелейкемическая анемия» для описания анемии, рефрактерной к терапии и ассоциированной с дальнейшей лейкемизацией. О связи анемии с конечным развитием лейкоза сообщали и другие авторы. Так, в 1953 году исследователи Медицинской Школы Университета Чикаго впервые назвали это состояние предлейкозом. Такое имя использовалось для описания МДС вплоть до 1976 года, и это неслучайно: у трети пациентов с МДС существует риск трансформации болезни в острый миелобластный лейкоз – жизне-угрожающее заболевание, характеризующееся ургентным течением и неблагоприятным исходом.

В 2017 году впервые была представлена актуальная на сегодняшний день классификация МДС. Ниже в соответствии с критериями ВОЗ указаны варианты МДС [16]:

1. МДС с линейной (однолинейной) дисплазией (ЛД);
2. МДС с мультилинейной дисплазией (МДС-МД);
3. МДС с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС):
 - МДС с кольцевыми сидеробластами и линейной дисплазией (МДС-КС-ЛД).
 - МДС с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией (МДС-КС-МД).
4. МДС с изолированной делецией длинного плеча 5-й хромосомы (МДС-5q-)
5. МДС с избытком бластов:
 - МДС с избытком бластов-1 (МДС-ИБ-1);
 - МДС с избытком бластов-2 (МДС-ИБ-2);
6. МДС неклассифицируемый (МДС-Н) [17].

Основные клинические проявления МДС неспецифичны и наиболее часто обусловлены как количественными, так и качественными изменениями системы кроветворения: цитопенический синдром (анемический и геморрагический синдромы, лейкопения), инфекционные осложнения, симптомы интоксикации, спленомегалия. Аутоиммунные проявления в 10% случаев МДС манифестируются с аутоиммунного процесса: системный васкулит, некротический панникулит, серонегативный артрит, ревматическая полимиалгия, Кумбс-положительная гемолитическая анемия, перикардит, плеврит [6].

Трудности выявления МДС связаны с отсутствием типичной клинической картины и со сложной диагностикой заболевания, которая, помимо обычного клинического обследования, проводимого при подозрении на любое онкогематологическое заболевание, включает обязательный морфологический анализ и цитогенетическое исследование костного мозга (КМ) [1,3,6,12,18,19,].

Диагноз МДС основывается при наличии стойкой (более 6 мес.) цитопении, выражающейся в снижении уровня гемоглобина < 100 г/л, абсолютного числа нейтрофилов $< 1,8 \times 10^9$ /л и/или количества тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л, признаков дисплазии КМ, характерных цитогенетических изменений бластных клеток при отсутствии других гематологических и негематологических заболеваний, которые могут объяснять указанные цитопении. Цитогенетические aberrации при МДС могут выявляться, по мнению разных авторов, в 20-50% случаев, при этом наиболее частыми отклонениями являются del (5q), трисомия 8 пары, -Y, de l(20q) и моносомия 7 хромосомы. Мажорная хромосомная аномалия при МДС - это утрата части длинного 23 плеча хромосомы 5 - del (5q), которая по классификации ВОЗ выделена в отдельный тип МДС и занимает около 30% всех цитогенетических перестроек при первичных случаях заболевания [2].

Для верификации диагноза МДС следует учитывать набор необходимых и решающих критериев.

1. Необходимые критерии: стабильная цитопения в 1 или более ростках в течение ≥ 4 месяцев, в частности: уровень гемоглобина < 110 г/л, количество нейтрофилов $< 1,8 \times 10^9$ /л, тромбоцитов - $< 100 \times 10^9$ /л.

2. Решающие критерии: дисплазия $\geq 10\%$ от всех клеток эритроидного и/или гранулоцитарного, и/или мегакариоцитарного ростков, выявленная при морфологическом исследовании КМ; $\geq 15\%$ кольцевых сидеробластов (КС) или $\geq 5\%$ КС в сочетании с мутацией SF3B1; 5-19% бластных клеток в КМ или 2-19% бластных клеток в периферической крови. Типичные аномалии кариотипа (-7, 5q- и

др.), выявленные при стандартном цитогенетическом исследовании или методом FISH.

3. Дополнительные критерии: если имеются необходимые критерии, но нет решающих критериев, имеется клиническая картина, представленная макроцитарной анемией и трансфузионной зависимостью, то подтверждением диагноза могут быть: атипичный иммунофенотип клеток КМ со множественными МДС - ассоциированными абберациями, выявленный при иммунофенотипировании и подтверждающий моноклональную популяцию эритроидных и миелоидных клеток; изменения в гистологической картине КМ, в том числе и при иммуногистохимическом исследовании, подтверждающие МДС [2,5,18].

Дифференциальная диагностика МДС проводится с макроцитарными В-¹² и фолиево-дефицитными анемиями, острыми лейкозами и апластическими анемиями. При В-¹² и фолиево-дефицитных анемиях имеется макроцитоз в периферической крови и мегалобластоидность в КМ, а у больных с МДС в периферической крови может быть увеличено количество бластных клеток и /или моноцитов и нередко нормальный или повышенный уровень тромбоцитов. При МДС выявляются различные неслучайные повреждения кариотипа кроветворных элементов и пациенты не реагируют на лечение витамином В-¹² и фолиевой кислотой. При апластической анемии решающим является наличие гипоплазии или даже пустой КМ в трепанобиоптате, нет признаков дисплазии и хромосомных изменений. При МДС выявляют нехарактерное для апластических анемий повышение экспрессии гена WT1, диагностическая и прогностическая значимость которого при ведении больных с МДС неоспорима [1]. При острых же лейкозах, помимо острого дебюта заболевания и яркой клинической картины главным отличием является наличие в КМ или в периферической крови более 20% бластных клеток.

После верификации диагноза МДС для принятия решения о проведении лечения важно точно оценить прогноз. С этой целью предложена международная прогностическая система баллов (IPSS), учитывающая количество бластных клеток в КМ, цитогенетические аномалии и выраженность периферических цитопений при МДС [6,17,20].

Из-за отсутствия универсальной прогностической шкалы, которая включала бы все значимые для МДС параметры при принятии решения о выборе тактики терапии можно оценивать прогноз сразу по нескольким шкалам (IPSS, IPSS-R, WPSS) [14,15]. Используя вышеуказанные прогностические шкалы баллов все больные МДС разделены на 5 цитогенетических прогностических групп риска с учетом данных о кариотипе, содержании бластов и тяжести отдельных видов цитопений: 1) очень хорошая (-Y, del (11q); 2) хорошая (норма, del (5q), del (20q), del (12p); 3) промежуточная (трисомия 8, del (7q)); 4) плохая (моносомия хромосомы 7, inv3, комплексный кариотип с 3 аномалиями) и 5) очень плохая (комплексный кариотип с более, чем 3 аномалиями). Следует отметить, что пороговые значения числа бластных клеток в КМ, используемые в IPSS-R, а именно меньше 2, больше 2-х, но меньше 5 - сложно определить на практике. Серьезное ограничение применения IPSS, WPSS и IPSS-R в клинической практике заключается в том, что эти шкалы разрабатывались исключительно для пациентов с впервые диагностированным МДС. Для пациентов с неочевидным в силу технических причин кариотипом при выборе терапевтического режима следует принимать во внимание морфологический вариант МДС по классификации ВОЗ, количество бластных клеток в КМ и динамику их изменения, клеточность КМ и тяжесть цитопений [1,5].

Выбор терапии зависит от возраста пациента, варианта МДС, принадлежности к группе риска, наличия и тяжести сопутствующей патологии, наличия НЛА-совместимого донора.

В терапии МДС с учетом особенностей патогенеза и разнородности заболевания существует несколько направлений, однако наиболее эффективными и признанными во всем мире являются:

- симптоматическая терапия: заместительная терапия компонентами крови, хелаторная терапия, стимуляторы гемопоэза, антибактериальная терапия;
- цитостатическая терапия: ПХТ по программам лечения ОМЛ, низкодозная химиотерапия, гипометилирующие препараты;
- иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия: антитимоцитарный глобулин (АТГ), циклоспорин -А (ЦСА), леналидомид, спленэктомия;
- аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Единственным эффективным методом лечения больных МДС является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [1,2,18,19]. К сожалению, применение этого метода ограничено рецидивами заболевания и большим числом осложнений, непосредственно связанных с процедурой трансплантации, включая острую и хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», что нередко приводит к летальному исходу [1,5]. При этом пациенты с МДС в возрасте 55-60 лет и старше, как правило, вообще не рассматриваются в качестве кандидатов для трансплантации. В этих и других случаях, когда проведение алло-ТГСК по каким-то причинам невозможно, в качестве стандарта выступает эпигенетическая терапия, а основными препаратами для нее служат децитабин (5-аза-2'-дезоксцитидин) и азацитидин (5-азацитидин), относящиеся к классу гипометилирующих агентов или ингибиторов фермента ДНК-метилтрансферазы [8,20].

Децитабин можно использовать в 2 режимах введения: 20 мг/м² в виде 60-минутной инфузии 1 раз в день в 1–5 дни каждые 28–35 дней или 15 мг/м² 3 раза в день в виде 3 часов внутривенной инфузии в 1–3 дни, каждые 6 недель.

Азацитидин назначается в нескольких режимах: 75 мг/м² подкожно 1 раз в сутки 1–7 дни каждые 28 дней или 75 мг/м² подкожно 1 раз в сутки (препарат вводится 1–5-й и 8–9 дни курса, 6-й и 7-й дни – перерыв) каждые 28 дней – этот режим можно использовать при лечении в условия дневного стационара.

Согласно последним данным из литературы, несмотря на более длительный опыт применения децитабина, приоритетным гипометилирующим препаратом для лечения МДС, особенно пожилых пациентов с высоким риском трансформации в острый лейкоз рассматривается азацитидин [3,21]. Тем не менее, общая выживаемость при назначении гипометилирующей терапии даже в стандартных случаях не превышает срок 10-17 мес. [1,5,11,12].

Заместительная терапия компонентами крови является основным методом коррекции рефрактерных анемий при МДС и часто становится причиной посттрансфузионной перегрузки железом у этой категории больных. Так, всем пациентам с симптомами гипоксемии (при Нв <85–80 г/л) и тромбоцитопенией (<10–20×10⁹/л) проводится гемотрансфузионная терапия эритроцитарной массой, тромбоконцентратами для купирования анемии и геморрагического синдрома [1,5,22]. Клиницисту часто приходится сталкиваться с такими трудностями как анемия с гемотрансфузионной зависимостью, трансфузионная перегрузка железом с развитием вторичного гемосидероза, аллоиммунизация с рефрактерностью к трансфузиям и прогрессирование заболевания с трансформацией в ОМЛ.

Пролиферация пула бластных клеток и нарушение клеточного состава костного мозга при МДС находятся под контролем ряда аутокринных и паракринных сигнальных каскадов, способных в значительной степени модулировать их злокачественный фенотип и приводить к прогрессированию заболевания. В ряде исследований было показано, что выживаемость «трансфузионнозависимых» пациентов с МДС при концентрации ферритина более 1000 нг/мл снижена [4,10,13].

Следует отметить, что для пациентов с МДС из группы низкого и промежуточного-1 риска по шкале IPSS и очень низкого и низкого риска по шкале IPSS-R с бессимптомной цитопенией не рекомендуется специфическое лечение, а показано динамическое наблюдение – тактика, называемая «наблюдай и жди» с целью контроля за развитием заболевания [1,5,7,8,11,12].

У пациентов с МДС отмечается склонность к повышению всасывания железа на фоне неэффективного эритропоэза. Вследствие отложения избыточного количества железа в печени, миокарде и других органах развивается посттрансфузионный гемосидероз. Хелаторная терапия деферазироксом - один из ключевых методов сопроводительной терапии пациентов, получающих большое количество гемотрансфузий [8,11,20,23]. Известно, что каждая доза перелитой пациенту эритроцитарной массы содержит 200–250 мг железа, а механизмов выведения его из организма не существует. Продолжительность жизни пациентов с МДС и гемосидерозом, получавших хелаторную терапию, значительно превосходит продолжительность жизни пациентов, не получавших такую терапию. Хелаторы железа назначаются пациентам при повышении уровня ферритина выше 1000 нг/мл или после трансфузии более 20 доз эритроцитарной взвеси. Применительно к МДС низкого риска (очень низкий, низкий и промежуточный риск по IPSS-R) одной из методов лечения рефрактерных анемий является назначение препаратов эритропоэтина (дарбэпоэтин альфа, эпоэтин альфа) [4,5,8,11,12,18,23]. Частота ответа на эритропоэтины при МДС составляет около 20%. Предикторами ответа является уровень эндогенного эритропоэтина ≤ 500 мЕ/мл и отсутствие высокой гемотрансфузионной зависимости. Из методов лекарственной терапии пациентов с анемией используется анаболический стероид даназол.

Пациентам с МДС при неэффективности лечения препаратами эритропоэтина в монорежиме рекомендуется для повышения эффективности добавление колониестимулирующих факторов [3,12,15,21].

Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) антитимоцитарным глобулином и циклоспорином А может быть эффективной для пациентов моложе 60 лет с высоким уровнем эндогенного эритропоэтина (>500 мЕ/мл), гипоклеточным костным мозгом и в случае экспрессии антигена HLA-DR15 или обнаружения клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Именно в случаях гипопластических форм МДС особенно важно проведение ИСТ. Препаратом, нашедшим свое применение у пациентов с МДС при изолированной делеции длинного плеча 5-й хромосомы (МДС с 5q-) и при невозможности проведения или неэффективности терапии препаратов эритропоэтина является леналидомид [1,24,25].

Перспективными новыми препаратами в клинических исследованиях гемотрансфузионно-зависимой анемии стали активаторы TGF-бета/ SMAD сигнального пути. К ним относятся TGFбета-адреномиметики – сотатерцепт (АСЕ-011) и луспатерцепт (АСЕ-536). Сотатерцепт – активатор рецептора типа IIА, способствующего высвобождению зрелых эритроцитов в циркуляцию. Результаты исследования 2 фазы сотатерцепта, вводимого 54 пациентам с МДС низкого и промежуточного-1 риска и трансфузионно-зависимой анемией показали, что у 21

(40%) из 53 оцениваемых пациентов было отмечено гематологическое улучшение [1,5,12,21].

В последнее десятилетие отмечен значительный прогресс в понимании молекулярно-генетических событий в патогенезе МДС. В настоящее время эти молекулярные открытия соответствующим образом используются для совершенствования подхода к постановке диагноза, оценке прогноза и терапии.

Закключение

Миелодиспластический синдром является необратимым опухолевым процессом с отчетливой тенденцией к трансформации в острый лейкоз. Диагноз МДС ставится всегда с осторожностью путем исключения других заболеваний, сопровождающихся цитопенией. Для постановки диагноза необходимы не только рутинные гематологические методы обследования, но и обязательное цитогенетическое исследование костного мозга. Ведение больных с МДС всё ещё является нерешённой проблемой. Подход к лечению МДС должен быть индивидуальным и основываться на группе риска больного, возрасте, соматическом статусе. При выборе тактики ведения при МДС в плане улучшения качества жизни больных преимуществом обладает эпигенетическая терапия.

Список литературы

1. Гематология: руководство для врачей /Под ред. Н.Н. Мамаева - 3-е изд., доп и испр. – Санкт-Петербург: Спец. лит., 2019. - С. 219-317. [*Gematologija: rukovodstvo dlja vrachej / Pod red.N.N.Mamaeva - 3-e izd., dop i ispr. - SPb.: Spec.lit., 2019. - S. 219-317*].
2. Дудина Г.А., Мабудзаде Ч.К., Глущенко Д.Ю. История изучения классификации и терапии миелодиспластического синдрома (лекция) // Вестник гематологии. - 2021. - Т. XVII, № 3. - С. 25-38. [*Dudina G.A., Mabudzade Ch.K., Glushhenko D.Ju. Istorija izuchenija klassifikacii i terapii mielodisplasticheskogo sindroma (lekcija) // Vestnik gematologii. - 2021. - T. XVII, № 3. - S. 25-38*].
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology/Greenberg P.L., Attar E., Bennett J.M. et al. // *Myelodysplastic syndromes*, 2019.
4. Malcovati L. Molecular classification of myelodysplastic syndromes // *Haematol. Educ. Book*. - 2015. - № 9. - P. 209-218.
5. Дудина Г. А. Патогенетическая терапия и иммунологический прогноз миелодиспластического синдрома: Дисс. на соиск. уч. ст. д. м. н. - Момква, 2019. [*Dudina G. A. Patogeneticheskaja terapija i immunologicheskij prognoz mielodisplasticheskogo sindroma: /Diss. na soisk. uch. st. d. m. n. - Москва, 2019*].
6. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2015 Update on diagnosis, risk-stratification and management. // *Am. J. Hematol.* - 2015. - V. 90, № 9. - P. 831–841.
7. Новое в классификации ВОЗ миелоидных новообразований и острых лейкозов (пересмотр 2016)/Глузман Д.Ф., Скляренко Л.М., Иванивская Т.С. и др. / Онкология. - 2016. - Т. 18 (3). - С. 184-191. [*Novoe v klassifikacii VOZ mieloidnyh novoobrazovanij i ostryh lejkozov (peresmotr 2016) Gluzman D.F., Skljarenko L.M., Ivanivskaja T.S. i dr. // Onkologija. – 2016. T. 18 (3). - S. 184-191*].
8. Миелодиспластический синдром и хелаторная терапия/Грицаев С.В., Зотова И.И., Кострома И.И. и др. // Фарматека. - 2011. - т.230.- Т. 230, № 17. - С. 48-52. [*Mielodisplasticheskij sindrom i helatornaja terapija/Gricaev S.V., Zotova I.I., Kostroma I.I. i dr. // Farmateka. - 2011. - T. 230, № 17. - S. 48-52*].
9. Dussiau C., Fontenay M. Mechanisms underlying the heterogeneity of myelodysplastic syndromes // *Exp Hematol.* - 2018. - V. 58. - P. 17-26.
10. Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia/Malcovati L., Papaemmanuil E., Ambaglio I. et al. // *Blood.* - 2014. - V. 9, № 124. - P.1513–1521.
11. Ширин А.Д., Баранова О.Ю. Гипометилирующие препараты в онкогематологии // Клиническая онкогематология. - 2016. - Т. 9 (4). - С. 369-382. [*Shirin A.D., Baranova O.Ju. Gipometilirujushhie preparaty v onkogematologii // Klinicheskaja onkogematologija. - 2016. - V. 9 (4). - P. 369–382*].
12. Gangat N., Patnaik M.M., Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. // *Am. J. Hematol.* - 2016. - T. 91 (1). -P. 76-89.
13. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia/ Malcovati L., Galli A., Travaglino E. et al. // *Blood.* - 2017. - V. 25, № 129. - P. 3371–3378.

14. *Preleukaemic clonal haemopoiesis and risk of therapy-related myeloid neoplasms: a casecontrol study* / Takahashi K., Wang F., Kantarjian H. et al. // *Lancet Oncol.* - 2017. - V. 18 (1). - P. 100-111.
15. *Regulatory T cells and progenitor B cells are independent prognostic predictors in lower risk myelodysplastic syndromes*/Kahn J.D., Chamuleau M.E., Westers T.M. et al. // *Haematologica.* - 2015. - V. 6, № 100. - P. 220-222.
16. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*// Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. // *Revised 4th ed.* - Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC), 2017. - 585 p.
17. *Predicting survival of patients with hypocellular myelodysplastic syndrome: development of a disease-specific prognostic score system*/Tong W.G., Quintas-Cardama A., Kadia T. et al. // *Cancer.* - 2012. - V. 118 (18). - P. 4462-4470.
18. *Миелодиспластический синдром у взрослых, код протокола МКБ -10: D46, 2015 г.*
Mielodisplasticheskiy sindrom u vzroslyh, kod protokola MKB -10: D46, 2015 g.
19. *Cogle C.R., Reddy S.R., Chang E. Bone marrow niche in the myelodysplastic syndromes*// *Leukemia research.* - 2015. - V. 39, № 10. - P. 1020-1027.
20. *Validation of International Working Group (IWG) Response Criteria in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): A Report on Behalf of the MDS Clinical Research Consortium (MDS CRC)*/Komrokji R.S., DeZern A.E., Sekeres M.A. et al. // *Blood.* – 2015. - P. 126-909.
21. *Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open label phase 2 dosefinding study with long-term extension study*/Platzbecker U., Germing U., Gotze K.S. et al. // *Lancet Oncol.* - 2017. - V. 1, № 18. - P. 1338-1347.
22. *Early treatment initiation in lower risk myelodysplastic syndromes produces an earlier and higher rate of transfusion independence*/Cogle C.R., Reddy S.R., Chang E. et al. // *Leuk Res.* - 2017. - V. 60. - P. 123-128.
23. *Deferasirox therapy is associated with reduced mortality risk in a medicare population with myelodysplastic syndromes* / Zeidan A.M., Al Ali N., Barnard J. et al. // *J. Comp. Eff. Res. Future Medicine Ltd.* - 2015. - V.4, № 4. - P. 327-340.
24. *Clinical characteristics and outcomes according to age in lenalidomide-treated patients with RBC transfusiondependent lower-risk MDS and del(5q)/Fenaux P., Giagounidis A., Selleslag D. et al.//J Hematol Oncol.* - V. 12017, № 10. - P. 131.
25. *Extended survival and reduced risk of AML progression in erythroid-responsive lenalidomide-treated patients with lower-risk del (5q) MDS*/List A.F., Bennett J.M., Sekeres M.A. et al. // *Leukemia.* - 2014. - V. 5, № 28. - P. 1033-1040.

МРНТИ 76.29.54
УДК 616.281-008.55-089

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ МЕНЬЕРА

А.Х. Мустафин, А.А. Мустафин, Г.Б. Карина

НАО «Медицинский университет Астана», Казахстан, 010000, Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, 49А

Мустафин Алибек Хамзенович - доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии №2 НАО «Медицинский университет Астана». Республика Казахстан, Нур-Султан, 010000, проспект Туран 14/1, квартира 104; 8 701 999 65 51; alibekmustafin@yandex.kz

Мустафин Адиль Алибекович - к.м.н., доцент кафедры ЛОР болезней НАО «Медицинский университет Астана». Республика Казахстан, Нур-Султан, 010000, проспект Туран 14/1, квартира 104; 8 701 999 08 69; admustafin@mail.ru

Карина Гаухар Баяновна - ассистент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии №2 НАО «Медицинский университет Астана». Республика Казахстан, Нур-Султан, 010000, улица Е.Серкебаева 25, квартира 8; 8 702 897 86 87; dr_karina@mail.ru

Рассматриваются эффективные хирургические методы лечения, улучшающие качество жизни, при неэффективности консервативных методов лечения.

Ключевые слова: болезнь Меньера, лабиринтэктомия, вестибулярный нерв, дренирование, эндолимфатический мешок.

SURGICAL METHODS OF TREATMENT OF MENIERE'S DISEASE

A. Mustafin, A. Mustafin, G. Karina

NcJSC "Astana Medical University", Kazakhstan 010000, Nur-Sultan, st. Beibitshilik, 49A

Alibek Mustafin - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care № 2, NcJSC "Astana Medical University". Republic of Kazakhstan, Nursultan, 010000, Turan Avenue 14/1, apartment 104; 8 701 999 65 51; alibekmustafin@yandex.kz

Adil Mustafin - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Otolaryngology of Diseases, NcJSC "Astana Medical University". Republic of Kazakhstan, Nursultan, 010000, Turan Avenue 14/1, apartment 104; 8 701 999 08 69; admustafin@mail.ru

Gauhar Karina - Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care №2, NcJSC "Astana Medical University". Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, 010000, E.Serkebaev street 25, apartment 8; 8 702 897 86 87; dr_karina@mail.ru

Effective surgical methods of treatment that improve the quality of life are considered, with the ineffectiveness of conservative methods of treatment.

Key words: Meniere's disease, labyrinthectomy, vestibular nerve, drainage, endolymphatic sac.

МЕНЬЕР АУРУЫН ЕМДЕУДІҢ ХИРУРГИЯЛЫҚ ТӘСІЛДЕРІ

Ә. Х. Мұстафин, Ә. Ә. Мұстафин, Г.Б. Карина

«Астана медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан, 010000, Нұр-Сұлтан, Бейбітшілік к., 49А

Мұстафин Әлібек Хамзенұлы - медицина ғылымдарының докторы, "Астана медицина университеті" КеАҚ, № 2 анестезиология және қарқынды терапия кафедрасының профессоры. Қазақстан Республикасы, Нұр-сұлтан, 010000, Тұран даңғылы 14/1, 104 пәтер; 8 701 999 65 51; alibekmustafin@yandex.kz

Мұстафин Әділ Әлібекұлы - м. ғ. к., "Астана медицина университеті" КеАҚ, ЛОР аурулары кафедрасының доценті., 010000, Тұран даңғылы 14/1, 1 пәтер; 8701 999 08 69; admustafin@mail.ru

Карина Гаухар Баянқызы - "Астана медицина университеті" КеАҚ, № 2 Анестезиология және қарқынды терапия кафедрасының ассистенті. Қазақстан Республикасы, Нұр-сұлтан, 010000, Е. Серкебаев көшесі 25, 8-пәтер; 8 702 897 86 87; dr_karina@mail.ru

Консервативті емдеу әдістерінің тиімсіздігінде, өмір сапасын жақсартатын тиімді хирургиялық емдеу әдістері қарастырылады.

Негізгі сөздер: Меньер ауруы, лабиринтэктомия, вестибулярлы нерв, дренаждау, эндолимфатикалық қап.

Corresponding author: Mustafin Alibek Hamzenovich - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care №2, NcJSC "Astana Medical University". Republic of Kazakhstan, Nursultan, 010000, Turan Avenue 14/1, apartment 104; 8 701 999 65 51; alibekmustafin@yandex.kz

Received: 26.11.2021

Accepted: 09.02.2022

Bibliographic reference: Мұстафин А.Х., Мұстафин А.А., Карина Г.Б. Хирургические методы лечения болезни Меньера // Астана медициналық журналы. - 2022. - № 1 (111). - С.28-37

Американская Академия Отоларингологии и Хирургии головы и шеи (AAO-HNS) (1995 год) определяет «очевидную» болезнь Меньера (БМ): два или более возникающих самопроизвольно приступа головокружения (vertigo) продолжительностью 20 мин. и более; потеря слуха, подтвержденная данными аудиологических исследований, по меньшей мере, в одном случае; шум в ушах или ощущение заложенности – в причинном ухе. Другие причины исключены. Большинство исследователей, изучающих болезнь Меньера (БМ), считают, что в ее основе лежит повышение внутрилабиринтного давления за счет скопления в нем избыточного количества эндолимфы. Избыток ее может быть обусловлен повышенной продукцией, нарушением всасывания или циркуляции.

Распространенность болезни Меньера среди населения нашей планеты относительно небольшая и составляет от 0,001 до 0,02% по данным разных авторов [1,2]. Однако, учитывая симптоматику и тяжесть заболевания, которая нередко приводит к инвалидизации, становится понятна важность исследований по определению этиологии и патогенеза, методов лечения этого тяжелого заболевания [3-5]. При неэффективности консервативного лечения пациентов с болезнью Меньера методом выбора является хирургическое лечение. Предоперационное консультирование пациента с БМ должно включать конкретные детали операции, возможные осложнения и прогнозируемый результат лечения. Необходимо обсудить с ним осложнения связанные с этой операцией, в том числе, любую потерю остаточного слуха в оперированном ухе, риск хронического нарушения равновесия и неустойчивости, а также возможность развития двухсторонней вестибулярной дисфункции при наличии контрлатерального БМ [6].

Пациентам следует проводить оценку аудиовестибулярной функции с противоположной стороны. Кроме того, возможно восстановление слуха путем кохлеарной имплантации, что сокращает продолжительность глухоты. Вестибулярная гиподисфункция может привести также к постуральной нестабильности, нечеткости зрения при движениях головы и чувству дисбаланса [7]. Остаточные его явления могут иметь большое значение для качества жизни пациента и его функциональных возможностей.

Оперативные вмешательства при болезни Меньера подразделяются на дренирующие, деструктивные и операции на вегетативной нервной системе. К дренирующим вмешательствам относятся различные декомпрессивные операции, направленные на увеличение оттока эндолимфы из полости внутреннего уха. Наиболее распространенными среди них являются: дренирование лабиринта через среднее ухо, перфорация основания стремени, фенестрация полукружного канала, дренирование эндолимфатического мешка. Деструктивными операциями при болезни Меньера являются: интракраниальное пересечение вестибулярной ветви VIII нерва, удаление лабиринта, лазеродеструкция лабиринта и разрушение его клеток ультразвуком. Другие виды оперативных вмешательств: хорд- и хордплексусэктомия [8], пересечение сухожилий внутрибарабанных мышц [9, 10], операция Арслана [11], декомпрессивные и деструктивные операции, а также операции на преддверноулитковом нерве - проводятся значительно реже и при соответствующих показаниях. Вмешательство на вегетативной нервной системе при болезни Меньера может заключаться в шейной симпатэктомии, резекции или пересечении барабанной струны или барабанного сплетения.

Пациенту могут предложить операцию лабиринтэктомии в случаях активной формы заболевания, у которых проводилось безуспешная консервативная терапия и

отмечалось прогрессивное ухудшение слуха. В GPG было показано качество доказательств: степень С на основе исследований, в данном случае наблюдений, показавших эффективность метода. Уровень их: высокий. Преимущества: окончательный контроль головокружения, целесообразное лечение, однократное и окончательное и способность прекратить другие не эффективные методы терапии, которые могут иметь побочные действия, контроль над дроп-атаками. Однако при этой операции существует риск хирургического вмешательства, потери остатков слуха, потребность в общей анестезии [12]. Если у пациента развилось двухстороннее заболевание, то может развиваться плохая компенсация, активный шум в ушах. Операция лабиринтэктомии представляет собой стандарт контроля активного головокружения у БМ. Данное хирургическое вмешательство противопоказано при двухстороннем заболевании или вестибулярной дисфункции другого уха.

Клиницисты могут предложить хирургическую лабиринтэктомию только небольшой группе пациентов со стойким симптоматическим односторонним БМ, рефрактерному к консервативному лечению, с глухотой в пораженном ухе. В последние годы отметилась снижение количества случаев хирургического лечения болезни Меньера из-за роста числа менее инвазивных методов терапии, включая ИТ введение препаратов [13]. Надо учитывать деструктивный характер хирургической лабиринтэктомии. Поэтому отбор больных с БМ, выбранных для этой операции, имеет решающее значение. Лабиринтэктомия должна быть предложена пациентам со стойким головокружением, приводящим к инвалидности, с «неиспользованным слухом», невосприимчивости к консервативным методам терапии, включая ограничения приема натрия, изменения в диете, пероральное и ИТ лечение препаратами. В GPG этот термин используется для указания того, что слух не работает для коммуникативных целей [14]. Данное Руководство показывает схему классификации, которая пытается отличить «полезный слух» от «неиспользованного слуха». Также ААО-HNS опубликовало схему категоризации слуха, которая полезна для идентификации «неиспользованного слуха». Она основана на РТА и состоит из 4 категорий и включает 0,5,1,2,3 кГц, а также распознавание/ различение речи (или, в данном случае WRS). В этой схеме выявляется категория Д с WRS менее 50% и по мнению большинства клиницистов пациентам не помогает использование слуховых аппаратов.

Лабиринтэктомия осуществляется через трансмастоидный доступ. Целью этой операции является полное удаление аномальных сенсорных нейроэпителиальных элементов полукружных каналов и отолитовых органов, которые считаются причиной эпизодов головокружения у пациентов с БМ. Вероятность успеха этого вмешательства оценивается в 95% [15,16]. Операция преобразует динамические колебания возникающие во внутреннем ухе при этом заболевании в статические. Болезнь больше не обостряется, что важно для пациентов, которые испытывают отолитические кризы Тумаркина (дроп - атаки), которые возникают в более поздние периоды БМ. Исследователи оценивали контроль головокружения у 44 пациентов с БМ, перенесших операцию лабиринтэктомии [17]. Все пациенты имели одностороннее заболевание с окончательным диагнозом болезни Меньера. Контроль головокружения также классифицировали Комитетом по слушанию ААО –HNSF. Руководство по слушанию и равновесию. Где класс А означает отсутствие головокружения в течении 6 месячного периода после операции, которые наблюдались в течении от 18 до 24 месяцев. В этой серии случаев 97% пациентов (31 из 32) сообщили о полном контроле головокружения. Остальные 12 пациентов имели меньший срок его, но все они заявили об его исчезновении в течении определенного времени [17]. В еще одной

серии случаев были обследованы 110 пациентов с «неиспользованным слухом» и стойкой лабиринтной инвалидностью, которым была сделана операция лабиринтэктомии [15]. «Неиспользованный слух» был определен как РТА более 60 дБ, а распознавание речи шкала равнялась или была меньше 50%. Послеоперационная оценка контроля головокружения произошла между 3 и 10 годами после трансмастOIDной лабиринтэктомии. Примерно 88% пациентов (n = 97) отметили отсутствие головокружения, а 9% (n =10) имели признаки его облегчения. А. W. Langman, R. C. Lindeman [16] оценили контроль над головокружением у 43 пациента после лабиринтэктомии. Все пациенты имели головокружение, приводящее к инвалидности и «неиспользованный слух». Срок наблюдения составил от 1 до 13 лет. Сообщалось о полном разрешении приступов головокружения в 95,3% пациентов (n=43).

Лабиринтэктомия - это успешная единичная окончательная процедура, которая помогает больным, а не испытание менее точных вмешательств, которые могут затребовать длительного приема лекарств или повторяющихся вмешательств, например, ИТ терапия гентамицином или стероидами. Пациенты отмечают улучшения качества жизни, особенно в физическом, эмоциональном, социальном аспектах [17,18]. Примерно половина пациентов с рефрактерным односторонним головокружением и «неиспользованным слухом» (56%) вернулись к работе после такой операции. Возможные последствия лабиринтэктомии включают в себя полную слуховую тугоухость, возможное развитие или обострение шума в ушах в пораженном ухе, а также длительную постуральную нестабильность [13]. Возникают проблемы с центральной компенсации односторонней вестибулярной слабости, особенно у пожилых людей [19]. Это важно для них, т.к. они подвержены риску падения. Все пациенты после операции лабиринтэктомии должны знать, что центральная компенсация может занимать от нескольких недель до месяцев и у многих из них может возникнуть стойкий дисбаланс равновесия/головокружение. Риск данной операции включает также в себя утечку спинномозговой жидкости из внутреннего слухового прохода, повреждение слухового нерва [15].

Диссекция вестибулярного нерва. При этой операции учитывается, что у пациентов после лабиринтэктомии разовьется полная потеря звукоощущения. Поэтому диссекция вестибулярного нерва выполнялась пациентам с рефрактерными симптомами БМ, но хорошей контралатеральной вестибулярной функцией и удовлетворительным слухом. Пациентов для этой операции специально тщательно подбирают. Хирургическое вмешательство включает выборочное рассечение вестибулярного нерва при сохранении кохлеарного нерва [19]. Ретроспективные исследования выявили контроль головокружения в диапазоне от 78% до 90% [20-23]. Возможные осложнения этой процедуры: потеря слуха, повреждение лицевого нерва, послеоперационная головная боль и риски связанные с трепанацией черепа в виде кровотечения, менингита и утечки спинномозговой жидкости [16, 19]. Возможны сохранение стойких симптомов головокружения при проведении неполной диссекции, так как нет четкого разделения каналов вестибулярного и улиткового нерва. Учитывая инвазивную природу вмешательства, данную операцию следует предлагать только в отдельных случаях активного головокружения, не поддающихся консервативному лечению, сохраненном слухе, при отсутствии доказательств контралатерального поражения и разумного ожидания компенсации после нее. Дроп - атаки, вызванные БМ, относительно редки, но когда они происходят возможны значительные осложнения, включающие скелетную и черепно-мозговую травму. Таким образом, имеется консенсусное заявление экспертов которые подчеркнули роль

вестибулярного абляциянного лечения такого как диссекция вестибулярного нерва для лечения дроп - атак [24].

Декомпрессия эндолимфатического мешка. Впервые описан в 1927 г. С момента его популяризации в 1960 году эта операция осталась одной из самых спорных тем в нейротологии [25]. Фактически Schuknecht включал эндолимфатическую операцию как один из его «мифов нейротологии» [26]. Хирургия эндолимфатического мешка – неаблативная хирургическая процедура. Операции на ней широко известны и делятся на 4 типа: разрез эндолимфатического мешка, эндолимфатическое субарахноидальное шунтирование, эндолимфатическое шунтирование отростка и эндолимфатическая декомпрессия. Первоначальная техника Portmann включала декомпрессию, довольно аналогичную таковой операции G. E. Shambaugh et al. [27], а также более недавнюю широкую декомпрессию эндолимфатическую задней черепной ямки и техникой декомпрессии мешочной вен [28,29]. House популяризировал эндолимфатический субарахноидальный шунт [30]. Этот метод был дополнительно модифицирован описанием эндолимфатического шунта сосцевидного отростка, который снижал риск интракраниальных осложнений и нарушений слуха [31]. При создании эндолимфатического сосцевидного шунта авторы описали разрез и открытие мешка или разрез и помещение эластичного листа, трубку или одно ходовой клапан [32-34]. В 1976 г. M.M. Paparella et al. [34] опубликовал технику операции в которой акцентировалось широкое вскрытие твердой мозговой оболочки и декомпрессия эндолимфатического мешка и протока. Результат этой операции был хорошим: у 75 пациентов отмечался контроль над головокружением в 94% случаев и даже значительное улучшение кохлеарной функции у 30% из них. Позже он назвал эту хирургическую технику на эндолимфатическом мешке лучшей. С тех пор, другие исследователи описали различные вариации хирургической техника при операциях на ЭМ с различными клиническими результатами [3,12]. В 1981 г. J. Thompson et al. [35] провели двойное слепое исследование в котором они лечили пациентов с БМ эндолимфатическим дренированием мешка с шунтированием и простой мастоидэктомией (контрольная группа). Они не нашли различий в результатах операций в обеих группах. Значительную до 70% в симптомах БМ отмечалось как у тех, так и у других. Пациенты проверялись и через 3 года после операции. Не отмечено различий в результатах хирургического вмешательства. Несколько лет позже, в 1996 г Sodemouh и соавт. подтвердили, что дренирование эндолимфатического была исключительно полезна в терапии неконтролируемого головокружения и имела меньше осложнений со стороны слуха [цитировано из Demonstration of autoantibodies to the endolymphatic sac in Meniere's disease /Alleman A. M., Dornhoffer J. L., Arenberg I. K., Walker P. D. // The Laryngoscope. - 1997. - V. 107, № 2. - P. 211-215] [36]. В последующем в 2005 г. Jr W.F. Durland et al. [37] отметили, что при проведении данного хирургического вмешательства улучшается качество жизни пациентов. В 2006 году C. Convert et al. [38] доложили о 10 летнем наблюдении за пациентами оперированными вскрытием и дренированием эндолимфатического мешка. Контроль над головокружением отмечен в 64,5%, а улучшение слуха у 14,8% пациентов. T. Goto et al. [39] и S.H. Kim et al. [40] отметили хорошие результаты этой операции в ближайшие годы после хирургического вмешательства. В систематическом обзоре и метаанализе A.J. Sood et al. [41] сравнили действие декомпрессии эндолимфатического дренирования мешка и дополнительно с мастоидным шунтированием в контроле над головокружением в течении небольшого промежутка времени (12-24 мес.) и длительного (более 24 мес.)

Эффективность обеих типов операции на vertigo составила 75% у пациентов с БМ, которых до хирургического вмешательства пытались лечить консервативно. Однако авторы отметили, что декомпрессия эндолимфатического мешка имеет преимущества перед операцией шунтирования. При ней наблюдается лучше контроль над головокружением, сохраняется слух.

Известно, что БМ может иметь иммунологическое основание и что эндолимфатический мешок является ее целевым комплексом/ Это поддерживает необходимость применения системных или локальных кортикостероидов эндолимфатически. Позднее G.B. Brookts et al. [42], M.A. Alleman et al. [36] описали наличие высокого уровня иммунных комплексов у больных с БМ. Согласно этим и другим исследованиям у больных с болезнью Меньера возникает иммуннообусловленный ответ во внутреннем ухе, что может быть главной причиной развития симптомов БМ. Поэтому J.J. Shea [43] продемонстрировал, что системное и локальное интратимпаническое применение дексаметазона уменьшало головокружение полностью в 63,4% пациентов и улучшало в 35,4% в течении 2 лет лечения. В 2005 г. ведущие исследователи опубликовали их опыт двухлетний проспективный плацебо контролируемый и двойное слепое и рандомизированное изучение по применению по использованию дексаметазона в виде перфузии интратимпанически у больных с односторонним БМ [44]. Были получены хорошие результаты по контролю над головокружением. Эта процедура, по мнению авторов, имеет преимущество над хирургией БМ, хорошо переносится и не нуждается в предоперационной оценке состояния пациента и его подготовке к операции. Затем показали, что декомпрессия эндолимфатического мешка и интралимфатическое введение стероидов в больших дозах имели дополнительный хороший эффект для контроля над головокружением и особенно для улучшения слуха в течении 7 лет [45]. Кохлеосакутомия у больных с тяжелой БМ подтвердило свое значение эффективности контроля над головокружением. Операция осуществлялась через круглое окно для создания шунта между кохлеарным протоком и ЭМ, с объективным снижением эндолимфатического давления. Продолжительного контроля над головокружением при этом вмешательстве не наблюдалось и что более важно, 80% пациентов из них страдали значительной потерей слуха. С другой стороны отметили, что кохлеосакутомия дает результаты сравнимые с хирургией эндолимфатического мешка и другими не деструктивными операциями, выполненными при выраженном головокружении у больных с БМ [46]. В 2015 году S. Soheilipour et al. [47] сделали ревизию обоих типов операций. Головокружение уменьшилось при том и другом виде операции, но уровень слуха ухудшился при кохлеосакутомии. Они отметили преимущество эндолимфатического дренирования для его сохранения.

Новая хирургическая лечения БМ описана недавно - блокада эндолимфатического протока. Вся кость вокруг эндолимфатического протока подвергается диссекции, что позволяет идентифицировать большую часть протока, после чего он блокируется двумя маленькими клипсами. В 2015 г. I. Saliba et al [48] в рандомизированных исследованиях сравнивали эту технику операции с традиционной эндолимфатического дренирования мешка. Они показали, что при операции блокирования протока 96,5% пациентов получили полный контроль над головокружением.

Эндолимфатическая хирургия ЭМ продолжает развиваться как универсальная процедура для лечения тяжелых форм БМ даже при наличии спорных моментов. В 2014 г. при анатомическом изучении темпоральной кости R. Loke et al. [49] показали, что возможной причиной неудачных операции по дренированию ЭМ является , что

он сам плохо идентифицируется и поэтому правильная его декомпрессия не часто удается, а еще хуже удается его дренировать. Критический обзор обширных отчетов относящихся к эффективности операции на эндолимфатическом мешке позволяет сделать следующие выводы: 1. Примерно 80%-90% пациентов после операции имеют полный или существенный контроль над головокружением через 2 года после операции. С увеличением периода наблюдения, благоприятный терапевтический результат снижается. Через 5 лет после хирургического вмешательства примерно у 60% пациентов отмечается полный или существенный контроль над головокружением. Он снижается в дальнейшем при 10 летнем наблюдении. Некоторые авторы объединяют результаты первичной и последующих ревизионных операций в единый пул данных. Наоборот другие авторы ограничивают свою меру результатов общим контролем над головокружением. Это жесткий критерий для хирургического вмешательства [26,31,33,50]. Независимо от используемого метода вмешательства на эндолимфатическом мешке, эти операции имеют мало осложнений слуха, менее 2%. Редкими бывают: подтекание спинномозговой жидкости, паралич лицевого нерва, головокружение, раневая инфекция.

Список литературы

1. *Epidemiological and clinical characteristics of Meniere's disease in Japan/ Watanabe Y., Mizukoshi K., Shojaku H. et al. // Acta Oto-Laryngologica. - 1995. - V. 115, № sup 519. - P. 206-210.*
2. *Pearson W., Brackmann D. Committee on hearing and equilibrium: Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease // Otolaryngol Head Neck Surg. - 1995. - V. 113, № 3. - P. 181-185.*
3. *Alford B. Report of subcommittee on equilibrium and its measurement // Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. - 1972. - V. 76. - P. 1462-1464.*
4. *Pearson B. W., Brackmann D. E. Committee on hearing and equilibrium guidelines for reporting treatment results in Meniere's disease // Book Committee on hearing and equilibrium guidelines for reporting treatment results in Meniere's disease / Editor SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, 1985. - P. 579-581.*
5. *Classification committee of the barany society; Japan society for equilibrium research; european academy of otology and neurotology (EAONO); equilibrium committee of the American academy of otolaryngology-head and neck surgery (AAO-HNS); Korean balance society. Diagnostic criteria for Meniere's disease/ Lopez-Escamez J. A., Carey J., Chung W.-H., et al. // J Vestib Res. - 2015. - V. 25, № 1. - P. 1-7.*
6. *Balkany T. J., Sires B., Arenberg I. K. Bilateral aspects of Meniere's disease: an underestimated clinical entity // Otolaryngologic Clinics of North America. - 1980. - V. 13, № 4. - P. 603-609.*
7. *Vestibular rehabilitation for peripheral vestibular hypofunction: an evidence-based clinical practice guideline: from the American Physical Therapy Association Neurology Section / Hall C. D., Herdman S. J., Whitney S. L. et al. // Journal of Neurologic Physical Therapy. - 2016. - V. 40, № 2. - P. 124.*
8. *Schuknecht H. F., Gulya A. J. Endolymphatic hydrops: an overview and classification // Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. - 1983. - V. 92, № 5_suppl. - P. 1-20.*
9. *The aetiopathologies of Ménière's disease: a contemporary review/ Oberman B., Patel V., Cureoglu S., Isildak H. // Acta Otorhinolaryngologica Italica. - 2017. - V. 37, № 4. - P. 250.*
10. *Merchant S. N., Adams J. C., Nadol Jr J. B. Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? // Otology & Neurotology. - 2005. - V. 26, № 1. - P. 74-81.*
11. *Silverstein H., Smouha E., Jones R. Natural history vs. surgery for Meniere's disease // Otolaryngology—Head and Neck Surgery. - 1989. - V. 100, № 1. - P. 6-16.*
12. *Celestino D., Ralli G. Incidence of Meniere's disease in Italy // Otology & Neurotology. - 1991. - V. 12, № 2. - P. 135-138.*
13. *Meniere's syndrome or disease: time trends in management and quality of evidence over the last two decades/ Syed M. I., Ilan O., Leong A. C. et al. // Otology & Neurotology. - 2015. - V. 36, № 8. - P. 1309-1316.*
14. *Clinical practice guideline: Ménière's disease/ Basura G. J., Adams M. E., Monfared A. et al. // Otolaryngology—Head and Neck Surgery. - 2020. - V. 162, № 2_suppl. - P. S1-S55.*
15. *Transmastoid labyrinthectomy: reliable surgical management of vertigo / Kemink J. L., Telian S. A., Graham M. D., Joynt L. // Otolaryngology—Head and Neck Surgery. - 1989. - V. 101, № 1. - P. 5-10.*

16. Langman A. W., Lindeman R. C. *Surgery for vertigo in the nonserviceable hearing ear: transmastoid labyrinthectomy or translabyrinthine vestibular nerve section // The Laryngoscope.* - 1993. - V. 103, № 12. - P. 1321-1325.
17. *Quality-of-life assessment of Ménière's disease patients after surgical labyrinthectomy/* Diaz R. C., LaRouere M. J., Bojrab D. I. et al. // *Otology & Neurotology.* - 2007. - V. 28, № 1. - P. 74-86.
18. *Outcomes in vestibular ablative procedures/* Badke M. B., Pyle G. M., Shea T., Miedaner J. // *Otology & neurotology.* - 2002. - V. 23, № 4. - P. 504-509.
19. Ghossaini S. N., Wazen J. J. *An update on the surgical treatment of Ménière's diseases // Journal of the American Academy of Audiology.* - 2006. - V. 17, № 01. - P. 038-044.
20. *An analysis of the retrolabyrinthine vs. the retrosigmoid vestibular nerve section/* Glasscock III M. E., Thedinger B. A., Cueva R. A., Jackson C. G. // *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* - 1991. - V. 104, № 1. - P. 88-95.
21. *Combined retrosigmoid retrolabyrinthine vestibular nerve section: results of our experience over 10 years /*Goksu N., Yilmaz M., Bayramoglu I., Bayazit Y. A. // *Otology & Neurotology.* - 2005. - V. 26, № 3. - P. 481-483
22. *Vestibular neurectomy: retrosigmoid-intracanalicular versus retrolabyrinthine approach/* McKenna M. J., Nadol Jr J. B., Ojemann R. G., Halpin C. // *The American journal of otology.* - 1996. - V. 17, № 2. - P. 253-258.
23. Rosenberg S. I. *Vestibular surgery for Meniere's disease in the elderly: a review of techniques and indications // Ear, nose & throat journal.* - 1999. - V. 78, № 6. - P. 443-446.
24. *Endolymphatic hydrops detected by 3-dimensional fluid-attenuated inversion recovery MRI following intratympanic injection of gadolinium in the asymptomatic contralateral ears of patients with unilateral Ménière's disease/* Liu Y., Jia H., Shi J., Zheng H. et al. // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* - 2015. - V. 21. - P. 701.
25. Portmann G. *The saccus endolymphaticus and an operation for draining for the relief of vertigo // Book The saccus endolymphaticus and an operation for draining for the relief of vertigo / Editor SAGE Publications, 1927.*
26. Telischi F. F., Luxford W. M. *Long-term efficacy of endolymphatic sac surgery for vertigo in Meniere's disease // Otolaryngology—Head and Neck Surgery.* - 1993. - V. 109, № 1. - P. 83-87.
27. Shambaugh G. E., Clemis J. D., Arenberg I. K. *Endolymphatic duct and sac in Meniere's disease // Archives of Otolaryngology.* - 1969. - V. 89, № 6. - P. 816-825.
28. *Sac-vein decompression for intractable Meniere's disease: two-year treatment results/* Gianoli G. J., Larouere M. J., Kartush J. M., Wayman J. // *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* - 1998. - V. 118, № 1. - P. 22-29.
29. Graham M. D., Kemink J. L. *Surgical management of Meniere's disease with endolymphatic sac decompression by wide bony decompression of the posterior fossa dura: Technique and results // The Laryngoscope.* - 1984. - V. 94, № 5. - P. 680-683.
30. *Wfh. subarachnoid shunt for drainage of hydrops. a report of 63 cases // Archives of Otolaryngology (Chicago, Ill.: 1960).* - 1964. - V. 79. - P. 338-354.
31. Brackmann D. E., Nissen R. L. *Ménière's disease: results of treatment with the endolymphatic subarachnoid shunt compared with the endolymphatic mastoid shunt // The American journal of otology.* - 1987. - V. 8, № 4. - P. 275-282.
32. *Unidirectional inner ear valve implant for endolymphatic sac surgery in Meniere's disease/* Arenberg I. K., Stahle J., Wilbrand H., Newkirk J. B. // *Archives of Otolaryngology.* - 1978. - V. 104, № 12. - P. 694-704.
33. *Endolymphatic system shunting: a long-term profile of the Denver Inner Ear Shunt/* Jackson C. G., Dickins J., McMenomey S. O. et al. // *The American journal of otology.* - 1996. - V. 17, № 1. - P. 85-88.
34. Paparella M. M., Sajjadi H. *Endolymphatic sac enhancement // Otolaryngologic Clinics of North America.* - 1994. - V. 27, № 2. - P. 381-402.
35. *Placebo effect in surgery for Meniere's disease: a double-blind, placebo-controlled study on endolymphatic sac shunt surgery/* Thomsen J., Bretlau P., Tos M., Johnsen N. J. // *Archives of Otolaryngology.* - 1981. - V. 107, № 5. - P. 271-277.
36. *Demonstration of autoantibodies to the endolymphatic sac in Meniere's disease /* Alleman A. M., Dornhoffer J. L., Arenberg I. K., Walker P. D. // *The Laryngoscope.* - 1997. - V. 107, № 2. - P. 211-215.
37. Durland Jr W. F., Pyle G. M., Connor N. P. *Endolymphatic sac decompression as a treatment for Meniere's disease // The Laryngoscope.* - 2005. - V. 115, № 8. - P. 1454-1457.
38. *Convert C., Franco-Vidal V., Bebear J.-P., Darrouzet V. Outcome-based assessment of endolymphatic sac decompression for Ménière's disease using the Ménière's disease outcome questionnaire: a review of 90 patients // Otology & Neurotology.* - 2006. - V. 27, № 5. - P. 687-696.

39. Goto F., Tsutsumi T., Ogawa K. Lateral semicircular canal plugging with endolymphatic sac decompression as new surgical treatment for intractable Meniere's disease // *Acta oto-laryngologica*. - 2012. - V. 132, № 8. - P. 893-895.
40. Significance of the development of the inner ear third window effect after endolymphatic sac surgery in Ménière disease patients/ Kim S. H., Ko S. H., Ahn S. H. et al. // *The Laryngoscope*. 2012. - V. 122, № 8. - P. 1838-1843.
41. Endolymphatic sac surgery for Ménière's disease: a systematic review and meta-analysis/ Sood A. J., Lambert P. R., Nguyen S. A., Meyer T. A. // *Otology & Neurotology*. - 2014. - V. 35, № 6. - P. 1033-1045.
42. Brookes G. B. Circulating immune complexes in Meniere's disease // *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*. - 1986. - V. 112, № 5. - P. 536-540.
43. Shea J. J. The role of dexamethasone or streptomycin perfusion in the treatment of Meniere's disease // *Otolaryngologic Clinics of North America*. - 1997. - V. 30, № 6. - P. 1051-1059.
44. Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Meniere's disease: a two-year prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized trial/ Garduño-Anaya M. A., De Toledo H. C., Hinojosa-González R. et al. // *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. - 2005. - V. 133, № 2. - P. 285-294.
45. Intratympanic dexamethasone, intratympanic gentamicin, and endolymphatic sac surgery for intractable vertigo in Meniere's disease/Sennaroglu L., Sennaroglu G., Gursel B., Dini F. M. // *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. - 2001. - V. 125, № 5. - P. 537-543.
46. Cochleosacculotomy revisited: Long-term results poorer than expected/ Giddings N. A., Shelton C., O'Leary M. J., Brackmann D. E. // *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. - 1991. - V. 117, № 10. - P. 1150-1152.
47. Soheilipour S., Abtahi S. H., Soltani M. Comparison the results of two different vestibular system surgery in patients with persistent Meniere's disease // *Advanced biomedical research*. - 2015. - V. 4.
48. Endolymphatic duct blockage: a randomized controlled trial of a novel surgical technique for Ménière's disease treatment/ Saliba I., Gabra N., Alzahrani M., Berbiche D. // *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. - 2015. - V. 152, № 1. - P. 122-129.
49. Locke R., Shaw-Dunn J., O'Reilly B. Endolymphatic sac surgical anatomy and transmastoid decompression of the sac for the management of Ménière's disease // *The Journal of Laryngology & Otology*. - 2014. - V. 128, № 6. - P. 488-493.
50. Brinson G. M., Chen D. A., Arriaga M. A. Endolymphatic mastoid shunt versus endolymphatic sac decompression for Ménière's disease // *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. - 2007. - V. 136, № 3. - P. 415-421.

МРНТИ 76.29.50+76.29.37

УДК 616.379-085:616.98:578.834.1-036

ТЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 (КОВИД-19) У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ВЛИЯНИЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ж.Т. Абдрахманова, А.В. Базарова

НАО «Медицинский университет Астана», Казахстан, 010000 Нур-Султан, Бейбітшілік 49А

Абдрахманова Жанар Талгатовна - магистрант кафедры Внутренних болезней с курсом нефрологии, гематологии, аллергологии и иммунологии, НАО «Медицинский университет Астана» г.Нур-султан, Казахстан. janara_a82@mail.ru

Базарова Анна Викентьевна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры Внутренних болезней с курсом нефрологии, гематологии, аллергологии и иммунологии, НАО «Медицинский университет Астана» г.Нур-султан, Казахстан. bazarova.a@gmail.com

Наличие сахарного диабета 2 типа оказалось значительным фактором риска по отношению к развитию осложненных форм коронавирусной инфекции (Ковид-19), включая высокую смертность, дыхательную недостаточность, тромбозмболические осложнения. В этой связи, является актуальным изучение факторов, влияющих на неблагоприятные исходы течения Ковид-19 при сахарном диабете 2

типа. Важнейшей задачей считается организация управления сахарным диабетом в условиях коронавирусной инфекции, подбор безопасной и эффективной сахароснижающей терапии. В статье проведен анализ влияния предшествующей и текущей сахароснижающей терапии на исходы коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по опубликованным результатам исследований.

Ключевые слова: SARS-Cov-2, Ковид-19, смертность, сахарный диабет тип 2, сахароснижающая терапия.

CORONAVIRUS INFECTION SARS-COV-2(COVID-19) IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND THE EFFECT OF GLUCOSE-LOWERING THERAPY ON DISEASE OUTCOMES

Zh. Abdrakhmanova, A. Bazarova

NcJSC "Astana Medical University", Kazakhstan 010000, Nur-Sultan, st. Beibitshilik, 49A

Zhanar Abdrakhmanova - postgraduate student of the Department of Internal Medicine with the course of Nephrology, Hematology, Allergology and Immunology, NcJSC "Astana Medical University", Kazakhstan, Nur-Sultan. janara_a82@mail.ru

Anna Bazarova - candidate of medical sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine with the course of Nephrology, Hematology, Allergology and Immunology, NcJSC "Astana Medical University", Kazakhstan, Nur-Sultan. bazarova.a@gmail.com

Underlying diabetes mellitus type 2 are considered risk factor for increased coronavirus disease (COVID-19) disease severity and worse outcomes, including higher mortality, respiratory failure, thromboembolic complications. In this regard, it is relevant to study the factors influencing the unfavorable outcomes of the course of Covid-19 in diabetes mellitus type 2. The most important task is to organize the management of diabetes mellitus during the period of coronavirus infection and the choice of safe and effective glucose-lowering therapy. This article analyzes the impact of previous and current glucose-lowering therapy on the outcomes of coronavirus infection in patients with diabetes mellitus type 2 based on published research results.

Key words: SARS-Cov-2, Covid-19, mortality, type 2 diabetes, glucose-lowering therapy.

2-ШІ ТИП ҚАНТ ДИАБЕТІНЕ ШАЛДЫҚҚАН ПАЦИЕНТТЕРДЕ SARS-COV-2 (КОВИД19) КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯ АҒЫМЫ ЖӘНЕ АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЯЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫҢ АУРУ НӘТИЖЕЛЕРІНЕ ӘСЕРІ

Ж.Т. Абдрахманова, А.В. Базарова

«Астана медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан, 010000, Нұр-Сұлтан қаласы, ул. Бейбітшілік, 49А

Абдрахманова Жанар Талғатқызы - Нефрология, гематология, аллергология және иммунология курстарымен ішкі аурулар кафедрасының магистранты, «Астана медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан, Нұр-Сұлтан қаласы. janara_a82@mail.ru

Базарова Анна Викентьевна - медицина ғылымдарының кандидаты, Нефрология, гематология, аллергология және иммунология курстарымен ішкі аурулар кафедрасының доценті, «Астана медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан, Нұр-Сұлтан қаласы. bazarova.a@gmail.com

2-ші тип қант диабетінің болуы жоғары өлімі ұшырауы, тынысалу жеткіліксіздігін, тромбозмболиялық асқинуларды қоса алғанда, коронавирустық инфекцияның (Ковид-19) асқынған түрлерінің дамуына қатысты елеулі қауіп факторы болып шықты. Осыған байланысты 2-ші тип қант диабетіндегі Ковид-19 ағымының қолайсыз нәтижелеріне әсерететін факторларды зерттеу өзекті болып табылады. Ең маңызды міндет-коронавирустық инфекция жағдайында қант диабетін басқаруды ұйымдастыру, қауіпсіз және тиімді қантты төмендететін терапияны таңдау. Мақалада жарияланған зерттеу нәтижелері бойынша 2-ші тип қант диабеті бар пациенттердің коронавирустық инфекция нәтижелеріне алдыңғы және ағымдағы қантты төмендететін терапияның әсері талданды.

Негізгі сөздер: SARS-Cov-2, Ковид-19, өлім көрсеткіші, 2-ші тип қант диабеті, қантты төмендететін терапия.

Corresponding author: Zhanar Abdrakhmanova - postgraduate student of the Department of Internal Medicine with the course of Nephrology, Hematology, Allergology and Immunology, NcJSC "Astana Medical University", Kazakhstan, 010000 Nur-Sultan, Kuishi Dina street. 87021319140 janara_a82@mail.ru

Recieved: 15.12.2021

Accepted: 29.03.2022

Bibliographic reference: Абдрахманова Ж.Т., Базарова А.В. Течение коронавирусной инфекции Sars-Cov-2 (Ковид-19) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и влияние сахароснижающей терапии на исходы заболевания //Астана медициналық журналы. - 2022. - № 1 (111). - С.37-45

Введение

В декабре 2019 года в китайском городе Ухань, появились первые случаи заболевания нижних дыхательных путей по типу пневмонии неизвестного происхождения. У больных был выявлен новый тип коронавируса, которому было дано название SARS-Cov-2, с официальным названием «коронавирусная болезнь-2019», или «COVID-19» [1]. По мере распространения данной инфекции по всему миру она уже приобрела колоссальные масштабы, унося с собой тысячи жизней, в результате чего 11 марта 2020 года ВОЗ объявила о пандемии коронавирусной инфекции. Пандемия коронавирусной инфекции SARS-Cov-2 стала настоящим вызовом для медицины всех стран. Вирус нанес и продолжает наносить огромный ущерб мировой экономике и общественному здравоохранению. В особой группе риска находятся люди старшей возрастной группы с нарушенным углеводным обменом, сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. Среди инфицированных коронавирусом людей большой процент составили пациенты с диабетом. Одно из крупнейших исследований, проведенное Китайским центром по контролю и профилактике заболеваний посвященных Ковид-19 показало, что распространенность диабета среди подтвержденных случаев (44672) составляет 5,3% [2]. В другом крупном исследовании в Испании распространенность диабета среди заболевших коронавирусом пациентов составила 10% [3]. Данные метаанализа с участием 1576 пациентов по распространенности сопутствующих заболеваний у инфицированных SARS-CoV-2 показали, что среди сопутствующих заболеваний наиболее чаще встречались артериальная гипертензия (21,1%) и сахарный диабет (9,7%) [4]. Связь между сахарным диабетом и тяжелой коронавирусной инфекцией выявлена Wu et al. [5], когда у пациентов с тяжелыми формами Ковид-19 диабет встречался более чем в 50% случаев, тогда как у пациентов с легкими формами Ковид-19 диабет был лишь в 7,11% случаев.

Цель

Анализ литературных источников по факторам риска высокой летальности пациентов с сахарным диабетом 2 типа и коронавирусной инфекцией и влиянию сахароснижающих препаратов на клинические исходы заболевания.

Сахарный диабет при респираторных инфекционных заболеваниях

Хорошо известно, что люди, страдающие диабетом, гораздо восприимчивее к инфекционным агентам и чаще имеют осложненные исходы инфекционного заболевания [6-8]. Рядом исследователей доказано, что инфекционные заболевания повышают смертность у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В 2010 году в Италии было проведено исследование 185 341 пациента с сахарным диабетом в возрасте 30-89 лет в период с 2010 по 2015 годы, где были отслежены причины смерти

пациентов с диабетом. При выяснении причин смертности среди основных были инфекции, сепсис и пневмонии [6]. В голландском национальном исследовании [7] высокая восприимчивость к респираторным инфекциям нижних дыхательных путей была выявлена как у пациентов с первым типом диабета, так и со вторым. В пятилетнем исследовании в Великобритании с участием 141 293 пациента выявлена большая частота заболеваемости гриппом среди людей с сахарным диабетом по сравнению с контрольной группой без диабета. В других исследованиях показано, что частота госпитализаций пациентов с диабетом в период эпидемий возрастает в 3-6 раз, риск смерти от гриппозных осложнений возрастает в 6 раз, в 31-92 раза выше риск смерти во время госпитализации.

Таким образом, у пациентов с сахарным диабетом увеличен риск заражения инфекционными заболеваниями, течение которых протекает более тяжело и сопряжено с большим числом осложнений. Это связано с первичными нарушениями иммунной системы, как на уровне гуморального иммунитета, так и на уровне Т-клеточного иммунитета, в связи со снижением фагоцитоза и гликозилированием антител. Вторичное нарушение иммунитета вследствие гипергликемии и неудовлетворительного гликемического контроля нарушают иммунный ответ на вирусную инфекцию в дыхательных путях [8]. Имеют значение и местные факторы - легочная микроангиопатия, снижение мукоцилиарного клиренса, снижение функциональной способности легких. Дополнительно сахарный диабет часто сопровождается другими хроническими заболеваниями, такими как хроническая сердечная недостаточность, гипертония, хроническая болезнь почек, ожирение и др., которые в свою очередь влияют на характер течения инфекции.

Сахарный диабет и Ковид-19

После вспышки Ковид-19 исследователи устремились изучать влияние коронавируса на сахарный диабет и их взаимосвязь. Исследования роли SARS-CoV-2 при сахарном диабете на стадии активного развития. Известно, что люди, страдающие сахарным диабетом, относятся к уязвимой группе по отношению к коронавирусной инфекции. Наблюдения ученых говорят о высоком риске смертности среди пациентов с сахарным диабетом от инфекции SARS-cov-2, более тяжелого течения инфекции.

В отчете, опубликованном Китайским центром по контролю и профилактике заболеваний о 72314 случаях заражения Ковид-19 выявлен высокий риск смертности у пациентов с сахарным диабетом. Так, общий коэффициент летальности составил 2,3%, тогда как среди пациентов с диабетом этот показатель был 7,3% [2]. В доказательство высокой летальности пациентов с диабетом от Ковид-19 служит еще одно исследование США, в котором коэффициент летальности составил 28,8% у 184 пациентов с диабетом по сравнению с 6,2% у 386 пациентов без диабета [9]. В исследовании CORONADO [10] было показано, что 10,6% госпитализированных по поводу коронавирусной инфекции пациентов с сахарным диабетом умирают в течении 7 дней.

В ряде исследований было доказано, что факторами риска смертности пациентов с Ковид-19 являются повышенные маркеры воспаления в крови, а также пожилой возраст. Так, в ретроспективном когортном исследовании, проведенном в г. Ухань среди госпитализированных пациентов с подтвержденным Ковид -19, более высокие показатели смертности были у пациентов с уровнем Д-димера более 1 мкг/мл [11]. В тяжелых случаях заболевания в крови чаще встречались повышенные уровни интерлейкина-6, лактатдегидрогеназы, сывороточного ферритина, прокальцитонина, а также высокочувствительного сердечного тропонина Т. В данном исследовании пожилой возраст являлся независимым предиктором смертности от Ковид-19.

Ретроспективное исследование в Центральной больнице г. Ухань [12], включавшее в себя 904 пациента с Ковид-19 в возрасте 15-99 лет показало, что для пациентов с сахарным диабетом на фоне Ковид-19 факторами более высокой смертности стали: пожилой возрасти повышенный уровень С-реактивного белка. Метаанализ случаев, зарегистрированной коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом (252 случая) и без сахарного диабета (497 случаев), показал, что более высокие маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок, интерлейкин-6, фибриноген и Д-димер, встречались в группе пациентов с сахарным диабетом [13]. Пациенты с диабетом на фоне коронавирусной инфекции оказались в большей степени подвержены воспалительным реакциям, развитию цитокинового шторма и склонностью к гиперкоагуляции по сравнению с группой без диабета.

При анализе многих исследований посвященных теме Ковид-19 и сахарного диабета обнаружено, что лица мужского пола чаще подвержены инфицированию, имеют более тяжелое течение заболевания, а также более высокий риск смертности по сравнению с женщинами. Это подтверждается данными китайского исследования, где количество мужчин умерших от Ковид-19 в 2,4 раза больше чем женщин и летальность составила 70,3% против 29,7% [14]. Свидетельство того, что мужчины чаще склонны к летальным исходам от коронавирусной инфекции нашлось в ретроспективном анализе базы данных Федерального регистра сахарного диабета Российской Федерации, в котором летальность среди мужчин оказалась в 2 раза выше чем у женщин (22% против 12%) [15]. Одной из гипотез такой тенденции является то, что рецепторы АПФ2 у мужского пола более восприимчивы к вирусу SARS-cov-2 и тестостерон имеет наименьшую степень защиты по сравнению с эстрогенами женщин. В этом же исследовании обнаружена зависимость летальности пациентов с Ковид-19 от длительности стажа диабета, степени компенсации и индекса массы тела. Летальность при стаже диабета более 10 лет была в 2 раза выше в сравнении с 5-летним стажем заболевания. Пациенты с худшим гликемическим контролем с уровнем HbA1c -7-9% и >9% также умирали в 2 раза чаще (10,7% против 5,6%). Летальность в группе с ожирением, где ИМТ более 40 кг/м² была в 1,5-2 раза выше чем в группе пациентов с нормальным весом ИМТ=25-29%. Еще одно многоцентровое обсервационное исследование [16], в котором приняло участие 1122 пациента выявило, что пациенты с постоянной гипергликемией (свыше 10 ммоль/л) в период госпитализации имели гораздо более высокий процент смертности чем лица с нормальным уровнем гликемии (41,7% против 6,2%). Также эти пациенты в среднем дольше находились на стационарном лечении (6,8 дня) по сравнению с пациентами без гипергликемии (4,3 дня). Таким образом, контроль гликемии и поддержание ее на уровне компенсации является одним из важных аспектов предотвращения худших прогнозов коронавирусной инфекции для пациентов с сахарным диабетом.

Эффективность сахароснижающих препаратов на фоне коронавирусной инфекции

Ежедневно наблюдается рост количества публикаций на тему тактики лечения и ведения пациентов с сахарным диабетом и Ковид-19. Вопросы о влиянии сахароснижающих препаратов на исходы коронавирусной инфекции являются одними из самых актуальных.

С момента оглашения пандемии появились публикации, касающиеся рекомендаций по ведению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне коронавирусной инфекции, которые указывали на преимущества инъекционной терапии инсулином. М. Longo et al. [17] в 2020г заявили, что инсулинотерапия является препаратом первого выбора в условиях стационара. Для достижения целевых

показателей глюкозы 140-180 мг/дл предпочтительнее назначать пациентам режим базис-болюсной терапии инсулинами продленного и короткого действия. Особенно актуален режим внутривенного введения инсулина посредством перфузионного устройства пациентам с тяжелыми формами Ковид-19 в условиях отделений интенсивной терапии. В клинических рекомендациях для пациентов с диабетом во время пандемии коронавирусной инфекции от R. Gupta et al. [18] было указано на инсулин как на препарат выбора лечения сахарного диабета у госпитализированных пациентов. Пациентам с тяжелым течением инфекционного заболевания рекомендовано было отменить пероральные сахароснижающие препараты, особенно метформин ингибиторы котранспортера-2 натрия глюкоз и перевести их на терапию инсулином.

Но по мере проведения новых исследований стали возникать противоречивые данные относительно инсулинотерапии у пациентов с Ковид-19. Так, ретроспективный анализ 689 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и коронавирусной инфекцией показал, что инсулинотерапия была связана с более высокой смертностью по сравнению с другими сахароснижающими препаратами (27,2% против 3,5%) и потому назначать ее пациентам необходимо с большой осторожностью [19]. Причем взаимосвязь инсулинотерапии с более высокой смертностью не зависела от степени тяжести коронавирусной инфекции. В доказательство этого была взята группа из 201 пациента с тяжелой степенью Ковид-19, в которой часть пациентов получала лечение инсулином (145 человек), а другая часть не получала инсулин (56 человек). В подгруппе тяжелобольных пациентов, получавших инсулин, показатель смертности был выше, чем в подгруппе тяжелобольных пациентов без инсулинотерапии (57,24% против 21,43%). Также было обнаружено, что у пациентов, получавших терапию инсулинами чаще возникали острая почечная недостаточность, сердечные катастрофы, эпизоды тяжелых гипогликемий, они чаще нуждались в интенсивной терапии по сравнению с группой без инсулина. По уровню гипогликемических реакций лидировала группа пациентов на инсулинотерапии. У 29,7% пациентов наблюдались эпизоды гипогликемии менее 3,9 ммоль/л, в то время как у пациентов, не получавших инсулин, всего лишь 1,4% испытали подобную реакцию. Даже те пациенты, у которых не наблюдалось гипогликемических реакций, но которые получали инсулин, имели более высокий показатель смертности (25,66% по сравнению с группой без инсулина 3,53%). В данном исследовании обнаружено, что длительное использование инсулина (свыше 7 дней) в 21 раз увеличивало риск смерти у пациентов с сахарным диабетом и Ковид-19.

Активно изучается один из самых широко применяемых сахароснижающих препаратов метформин в тактике ведения пациентов с коронавирусной инфекцией. В доковидный период метформин уже показал свое положительное влияние на течение и исход респираторных заболеваний у пациентов с диабетом. Водном из крупномасштабных исследований A. Mendy и др. с участием 5266 пациентов выявлено, что длительная терапия метформином приводит к значительному снижению риска смертности у пациентов с диабетом 2-го типа и хроническими респираторными заболеваниями [20]. По данным регистра сахарного диабета Российской Федерации [24] метформин оказал значимое влияние на снижение смертности у пациентов с диабетом и Ковид-19. Показатель летальности пациентов на фоне приема метформина был в 2,7 раз ниже чем в группе без метформина (8,7% против 23,3%). Проспективное исследование CORONADO [19] показало, что факт приема метформина до заражения Ковид-19 значительно снижал риск ранней смерти

в течение 28 дней более чем на 37% по сравнению с пациентами, не получавшими метформин. Еще ряд других исследований подтвердили эффективность метформина в отношении лечения пациентов с диабетом 2-го типа и коронавирусной инфекцией. Ретроспективное исследование в больнице Тунцзи в г. Ухань [21] среди госпитализированных пациентов с диабетом и подтвержденным Ковид-19 сравнило 2 группы пациентов с метформином и без. В группе с метформином внутрибольничная летальность составила 2,9%, в то время как в группе без приема данного препарата показатель летальности был значительно выше и составил 12,3%.

Несмотря на все положительные эффекты метформина, нельзя забывать, что в условиях тяжелой гипоксии вследствие поражения альвеол метформин противопоказан, так как он повышает риски лактатацидоза. В практических рекомендациях по ведению пациентов с сахарным диабетом и Ковид-19, опубликованных в журнале *Lancet Diabetes Endocrinology*, июнь 2020 [22], эксперты рекомендовали прекратить прием метформина из-за риска развития лактоацидоза у пациентов с тяжелыми формами Ковид-19. Однако нет необходимости отмены приема метформина пациентам с нетяжелыми или бессимптомными формами Ковид-19.

В последнее время огромный интерес представляют собой группа препаратов и-ДПП4. О влиянии препаратов и-ДПП4 на смертность пациентов с сахарным диабетом 2 типа и Ковид-19 могут судить данные систематического обзора девяти современных высококачественных обсервационных исследований [23]. Было обнаружено, что применение препаратов группы и-ДПП4 перед госпитализацией не влияло на показатель смертности пациентов с Ковид-19. Но назначение этой группы препаратов уже в стационаре привело к значительному снижению смертности. По скорректированным данным использование и-ДПП4 в госпитальных условиях снизило показатель смертности на 73%. К тому же использование препаратов группы и-ДПП4 безопасно при серьезных сердечно-сосудистых заболеваниях, а также почечной недостаточности. Результаты метаанализа предрасполагают к назначению или продлению терапии и-ДПП4 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне Ковид-19 при наличии показаний к этому.

При исследовании 338 пациентов с диабетом 2-го типа и COVID-19 в больницах Северной Италии в разгар пандемии весной 2020 года была оценена терапия препаратом из группы и-ДПП4 ситаглиптином [24]. В публикации в журнале *Diabetes Care* исследователи сообщили, что среди пациентов, получающих терапию ситаглиптином, процент внутрибольничной смертности был ниже чем у тех, кто его не принимал, а это 18% против 37%. К концу 1-го месяца наблюдения было обнаружено, что в группе с ситаглиптином у 52% пациентов отмечалось клиническое улучшение по сравнению с пациентами, не получавшими ситаглиптин, у которых улучшение отмечалось лишь 34% случаев. Как указывает многие источники, препараты и-ДПП4 можно использовать у пациентов при средне-тяжелой форме COVID-19, так как они достаточно эффективны и хорошо переносятся. Единственную настороженность представляет собой группа саксоглиптинов, которая по данным рандомизированного исследования SAVOR-TIMI53 [25] может повышать риск развития сердечно-сосудистой недостаточности.

Большой интерес представляет относительно недавно появившаяся группа сахароснижающих препаратов агонисты рецептора GLP-1. В экспериментальном исследовании на крысах было показано, что агонисты рецептора GLP-1 (GLP-1RA) оказывают противовоспалительный эффект при поражениях легочной ткани, имеют кардиопротективное действие улучшая функцию правого желудочка за счет увеличения экспрессии ACE 2 в легких и сердце [26]. В исследовании CORONADO

[10] и в ретроспективном когортном исследовании, проведенном в 3-х лондонских клиниках [27], отмечено положительное влияние препаратов агонистов рецептора GLP-1 на течение коронавирусной инфекции у больных сахарным диабетом.

Заключение

Анализ современной литературы позволил сделать следующие обобщения:

1. У пациентов с сахарным диабетом увеличен риск заражения инфекционными заболеваниями, течение которых протекает более тяжело и сопряжено с большим числом осложнений. Это связано с первичными нарушениями гуморального и Т-клеточного иммунитета.

2. Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа в стадии декомпенсации относятся к группе высокого риска неблагоприятного исхода при коронавирусной инфекции и чаще подвержены развитию осложнений и летальных исходов.

3. Хроническая гипергликемия является ведущей причиной осложненного течения коронавирусной инфекции, способствует нарушениям функции иммунной системы, гиперкоагуляции, приводит к системным воспалительным реакциям и развитию цитокинового шторма.

4. Компенсация сахарного диабета до нормогликемии независимо от типа сахароснижающей терапии, способствует благоприятным исходам коронавирусной инфекции и снижению смертности.

5. Исходная до инфицирования Ковид-19 терапия метформином снижает риск смертности от коронавирусной инфекции.

6. Положительные эффекты на течение диабета при коронавирусной инфекции, а также снижение риска респираторных осложнений замечены у препаратов группы и-ДПП4.

7. Положительные эффекты при легком и средней степени тяжести течения Ковид -19 отмечены на фоне терапии агонистами ГПП-1.

8. Тяжелое течение Ковид-19 с развитием цитокинового шторма и респираторной недостаточности в условиях декомпенсации сахарного диабета требует назначения интенсифицированной инсулинотерапии.

Список литературы

1. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China/Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. // *N Engl J Med.* - 2020. - Vol. 382(8). - P. 727-733.

2. Wu Z., Mc Googan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA.* - 2020. - Vol. 323 (13). - P. 1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.

3. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC who Clinical Characterisation Protocol/A.B. Docherty, E.M. Harrison, C.A. Green et al.// 2020. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042>. ДИ

4. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis/Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. // *Int J Infect Dis.* - 2020 May. - Vol. 94. - P. 91-95.

5. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19) /Wu J., Li W., Shi X. et al.// *J Intern Med.* - 2020. - Vol. 288. - P. 128-138.

6. Mortality from infectious diseases in diabetes/Zoppini G., Fedeli U., Schievano E. et al. // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* - 2018 May. - Vol. 28 (5). - P. 444-450. doi: 10.1016/j.numecd.2017.12.007.

7. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus/Muller L.M., Gorter K.J., Hak E. et al. // *Clin Infect Dis.* - 2005 Aug. 1. - Vol. 41 (3). - P. 281-288. doi: 10.1086/431587.

8. Infections in patients with type 2 diabetes in general practice/Bartelink M.L., Hoek L., Freriks J.P. et al. // *Diabetes Res Clin Pract.* - 1998 Apr. - Vol. 40 (1). - P. 15-19. doi: 10.1016/s0168-8227(98)00023-0.

9. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States/Bode B., Garrett V., Messler J., et al. // *J Diabetes Sci Technol.* - June 2020. - Vol. 14 (4). -P. 813-821.

10. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study/Cariou B., Hadjadj S., Warneet M. et al. // *Diabetologia*. - 2020 Aug. - Vol. 63(8). - P. 1500-1515. doi: 10.1007/s00125-020-05180-x.
11. The relationship between diabetes and clinical outcomes in COVID-19: a single - center retrospective analysis/Fox T., Ruddiman K., Lo K.B. et al. // *Acta Diabetol*. - 2021. - Vol. 58. - P. 33-38.
12. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Diabetes and COVID-19 in Association with Glucose-Lowering Medication/Chen Y., Yang D., Cheng B. et al. // *Diabetes Care*. - 2020 Jul. - Vol. 43 (7). - P. 1399-1407. doi: 10.2337/dc20-0660.
13. Varikasuvu S.R., Varshney S., Dutt N. Markers of coagulation dysfunction and inflammation in diabetic and non-diabetic COVID-19 // *J Thromb Thrombolysis*. - 2021. - Vol. 51. - P. 941-946.
14. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality/Jin J.M., Bai P., He W. et al. // *Front Public Health*. - 2020. - Vol. 8. - P. 152.
15. Сахарный диабет и Covid-19: анализ клинических исходов по данным Российского диабетического регистра/Шестакова М.В. и др. // *Проблемы эндокринологии*. - 2020. - Вып. 66 (1). - С. 35 [Saharnyj diabet i Covid-19: analiz klinicheskikh ishodov po dannym Rossijskogo diabeticheskogo registra/Shestakova M.V. i dr.//*Problemy jendokrinologii*. - 2020. - Vyp. 66 (1). - S. 35].
16. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes/Zhu L., She Z. G., Cheng X., et al. // *Cell Metabolism*. - 2020. - Vol. 31(6). - P. 1068-1077. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>.
17. Treatment Type 2 Diabetes in COVID-19 Patients: Potential Benefits of Injection Therapy Cardiovasc / Longo M., Caruso P., Majorino Michigan Bellastella G. et al. // *Diabetol*. - 2020. - Vol. 19. - P. 115.
18. Clinical consideration for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic/ R. Gupta et al. // *Diabetes and Metabolic syndrome: Clinical research and reviews*. - 2020. - Vol 14 (3). - P. 211-212.
19. Insulin Treatment Is Associated with Increased Mortality in Patients with COVID-19 and Type 2 Diabetes/Yu, Bo Li, Chenze Su et al. // *Journal Cell Metabolism*. - 2021. - P. 65-77.
20. Reduced mortality from lower respiratory tract disease in adult diabetic patients treatment with metformin/Mendy A., Gopal R., Alcorn J.F. et al. // *Respirology*. - 2019. - Vol. 24, № 7. - P. 646-651.
21. Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis/Luo P., Qiu L., Liu Y. et al. // *Am J Trop Med Hyg*. - 2020 Jul. - Vol. 03 (1). - P. 69-72. doi: 10.4269/ajtmh.20-0375.
22. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19/Bornstein S.R., Rubino F., Khunti K. et al.//*Lancet Diabetes Endocrinol*. - 2020 Jun. - Vol. 8 (6). - P. 546-550. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
23. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use and mortality in COVID-19 patients with diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis/Pal R., Banerjee M., Mukherjee S. et al. // *Ther Adv Endocrinol Metab*. - 2021 Feb 20. - Vol 12. P. 1-10. doi: 10.1177/2042018821996482.
24. Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization was Associated with Reduced Mortality in Patients with Type 2 Diabetes and COVID-19 A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study/Solerte S.B., D'Addio F., Trevisan R., et al. // *Diabetes Care*. - 2020 Dec. Vol. 43 (12). P. 2999-3006. doi: 10.2337/dc20-1521.
25. Spinar J., Smahelová A. SAVOR-TIMI 53 - Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *Vnitr Lek*. - 2013 Nov. Vol. 59 (11). P. 1003-1007.
26. Activation of the GLP-1 Receptor by Liraglutide Increases ACE2 Expression, Reversing Right Ventricle Hypertrophy, and Improving the Production of SP-A and SP-B in the Lungs of Type 1 Diabetes Rats/Romaní-Pérez M., Outeiriño-Iglesias V., Moya C.M. et al.//*Endocrinology*. - 2015 Oct. -Vol. 156 (10). - P. 3559-3569. doi: 10.1210/en.2014-1685.
27. Severe COVID-19 and Diabetes - A Retrospective Cohort Study from Three London Teaching Hospitals Chioma Izzi Engbeaya / Walter Distaso, Anjali Amin et al. // *MedRxiv*. - 2020.08.07.20160275; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.07>.

МРНТИ 76.75.75
УДК 614.2:615.38:005.6

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ И УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ПРОЦЕССОВ ЗАГОТОВКИ КРОВИ И ЕЁ КОМПОНЕНТОВ

Т.П. Афанасьева, Р.К. Секенова

НАО «Медицинский университет Астана», Казахстан, 010000, Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, 49А

Афанасьева Татьяна Петровна - специалист, отделения управления качеством и службы поддержки пациентов КГП «Областной центр крови» Управления здравоохранения акимата Костанайской области, Казахстан, 110000 Костанай, ул. Быковского 4А; afanaseva.tp@yandex.kz; телефон: сот. 87778987272

Секенова Раушан Козганбаевна - к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и менеджмента НАО «Медицинский университет Астана»; Sekenova.r@amu.kz; телефон: сот. 87051201028

В данной статье обозначены основные задачи клинической и производственной трансфузиологии: максимально безопасная и эффективная трансфузионная терапия вследствие принятия правильного управленческого решения во время производства, своевременное обнаружение и исправление ошибок.

Ключевые слова: безопасная и эффективная трансфузионная терапия, правильное управленческое решение, производство, контроль качества продукции.

IMPROVEMENT OF THE QUALITY ASSURANCE AND MANAGEMENT SYSTEM OF BLOOD PROCUREMENT PROCESSES AND ITS BLOOD COMPONENTS

T. Afanasyeva, R. Sekenova

NcJSC "Astana Medical University", Kazakhstan, 010000, Nur-Sultan, st. Beibitshilik, 49A

Tatyana Afanasyeva - specialist, quality management department and patient support service, KSE "Regional Blood Center" of the Health Department of the Akimat of Kostanay region, Kazakhstan, 110000 Kostanay, st. Bykovsky 4A; afanaseva.tp@yandex.kz; phone: cell. 87778987272

Raushan Sekenova - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Public Health and Management of NJSC "Astana Medical University"; Sekenova.r@amu.kz; phone: cell. 87051201028

Quality control is one of the key functions in the quality management process, which is the largest in type and uses different methods. The goal of quality management during production is timely detection and correction of errors. The data obtained as a result of product quality control at all stages of the product or process life cycle are the basis for making management decisions in the field of quality assurance.

Keywords: safe and effective transfusion therapy, correct management decision, production, product quality control.

ҚАН МЕН ОНЫҢ КОМПОНЕНТТЕРІН ДАЙЫНДАУ ПРОЦЕСТЕРІНІҢ САПАСЫН ҚАМТАМАСЫЗ ЕТУ ЖӘНЕ БАСҚАРУ ЖҮЙЕСІН ЖЕТІЛДІРУ

Афанасьева Т.П., Секенова Р.К.

"Астана медицина университеті" КеАҚ, Қазақстан, 010000, Нұр-Сұлтан Қ., Бейбітшілік к-сі, 49а

Афанасьева Татьяна Петровна - Қостанай облысы денсаулық сақтау басқармасының «Облыстық қан орталығы» МКҚК-ның сапа менеджменті және пациенттерге қызмет көрсету бөлімінің

маманы, Қазақстан, 110000 Қостанай қ., көш. Быковский 4А; afanaseva.tp@yandex.kz; телефон: сот. 87778987272

Секенова Раушан Қозғанбайқызы - м.ғ.к, «Астана медицина университеті» КеАҚ қоғамдық денсаулық сақтау және менеджмент кафедрасының доценті; Sekenova.r@amu.kz; телефон: сот. 87051201028

Сапаны бақылау - түрі мен пайдаланатын әдістері бойынша ең көлемді болып табылатын сапаны басқару үдерісіндегі негізгі қызметтердің бірі. Өндіріс кезінде сапаны басқарудың міндеті – қателіктерді дер кезінде анықтау және оны ең төмен шығыстармен түзету. Өнім сапасын өнім өмірінің немесе үдеріс дамуының барлық кезеңдерінде бақылаудың нәтижесінде алынған мәліметтер сапаны қамтамасыз ету саласында басқару шешімдерін қабылдау үшін негіз жасайды.

Түйін сөздер: қауіпсіз және тиімді трансфузиялық терапия, дұрыс басқарушылық шешім, өндіріс, өнім сапасын бақылау.

Corresponding author: Tatyana Afanasyeva - specialist, quality management department and patient support service, KSE "Regional Blood Center" of the Health Department of the Akimat of Kostanay region, Kazakhstan, 110000 Kostanay, st. Bykovsky 4A; afanaseva.tp@yandex.kz; phone: cell. 87778987272

Received: 09.02.2022

Accepted: 30.03.2022

Bibliographic reference: Афанасьева Т.П., Секенова Р.К. Совершенствование системы обеспечения и управления качеством процессов заготовки крови и её компонентов //Астана медициналық журналы. - 2022. - № 1 (111). - С.46-51

Введение

В обзорной статье рассматриваются вопросы качества заготовленных компонентов крови. Управление качеством представляет собой комплексную систему обеспечения качества, затрагивающую все моменты, связанные с производством компонентов крови и имеющую цель гарантировать их качество.

Учитывая предназначение компонентов крови, можно с уверенностью сказать, что хорошее качество является ключевым моментом при их производстве.

Таким образом, организация заготовки крови и её компонентов, а также переработки, хранения и распределения, должна гарантировать высокое качество конечного продукта. Достичь этого возможно только при наличии в службе крови системы управления качеством.

Цель

Совершенствование технологических процессов и обеспечение качества и безопасности заготовленной крови и её компонентов, а так же безопасности доноров и оказываемых медицинских услуг.

Служба крови в Казахстане является одной из актуальных областей отечественного здравоохранения. Эффективность неотложной медицинской помощи, внедрение новых технологий по различным направлениям медицины и, как следствие, состояние показателей здоровья граждан напрямую зависят от развития службы крови.

Основная задача развития здравоохранения Республики Казахстан - улучшение здоровья граждан Казахстана. В области деятельности службы крови намечены направления совершенствования ее функционирования – это развитие системы управления качеством продуктов крови и совершенствование лабораторной службы [1].

Для решения задач по технической модернизации и совершенствованию деятельности службы крови, по поручению Главы государства Н.А. Назарбаева, была разработана и утверждена Постановлением Правительства Республики Казахстан

«Программа совершенствования службы крови на 2008-2010 годы» и утверждена приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан «Концепция развития службы крови Республики Казахстан на 2011-2015 годы» [2,3].

Деятельность системы службы крови осуществляется в рамках Государственной программы реформирования и развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 гг. Основными направлениями указанной Программы является безопасность, эффективность, качество и своевременность оказания медицинской помощи населению [4].

Высокие требования предъявляются к продуктам крови по безопасности, ввиду угрозы возможного распространения инфекций через донорскую кровь и по качеству, в силу биологических особенностей данного сырья. Перед предприятиями службы крови постоянно стоит вопрос о необходимости поиска новых путей повышения качества и доверия к безопасности продукции. Ключевым аспектом работы службы крови определено обеспечение системы качества.

На сегодняшний день КПП «Областной центр крови» г. Костанай является единственным предприятием в области, обеспечивающим медицинские организации качественными компонентами крови [5].

Материалом анализа послужили законодательные основы: Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК (с изменениями и дополнениями по состоянию на 02.03.2022г.); Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 октября 2020 года № ҚР ДСМ-113/2020 Об утверждении требований к медицинскому освидетельствованию доноров, безопасности и качеству при производстве продуктов крови для медицинского применения; Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 20 октября 2020 года № ҚР ДСМ-140/2020 Об утверждении номенклатуры, правил заготовки, переработки, контроля качества, хранения, реализации крови, ее компонентов, а также правил переливания крови, ее компонентов; Международные Стандарты качества (ISO) [6-8].

Контроль качества донорской крови и ее компонентов осуществляется отделом контроля качества, который входит в структуру областного центра крови.

Функционирование системы обеспечения качества распространяется на деятельность, связанную с производством продуктов крови и направлено на обеспечение качества продуктов крови и оказываемых медицинских услуг, а также обеспечения безопасности доноров [8].

Задачи отдела контроля качества:

- осуществление контроля качества продуктов крови на всех этапах заготовки и переработки донорской крови, хранения, выдачи и транспортировки готовой продукции в соответствии с требованиями нормативной документации Республики Казахстан, касающейся вопросов службы крови и донорства, проведение мониторинга и аудита системы контроля качества;

- обеспечение качества лабораторных исследований;

- проведение анализа причин несоответствий компонентов крови, внутрипроизводственного брака;

- проведение входного контроля материалов, реагентов, комплектующих изделий, предназначенных для основного производства продуктов крови на соответствие нормативным требованиям сырья;

- проведение контроля санитарного состояния рабочих мест, производственных помещений;

- участие во внешней оценке качества лабораторных исследований.

Соответствие показателей качества выпускаемых продуктов крови, установленным стандартам, осуществляется проведением лабораторных исследований качества продуктов крови, с помощью измерений, контроля, испытаний [9].

Качество работы анализаторов и достоверность выдаваемых ими результатов устанавливаются проведением внешнего контроля качества. Международная система оценки качества, внешняя оценка качества (EQA), также называемая «Проверка квалификации», является важным аспектом любой лабораторной работы, предоставляющей средства для оценки эффективности анализа, работы оборудования, объективной проверки результатов лабораторных исследований с помощью внешнего агентства.

Отдел контроля качества является участником международных программ внешнего контроля качества Riqas и BioRad [10].

Надежность и достоверность результатов исследований в лаборатории подтверждается проведением ежедневного внутри лабораторного контроля качества [11].

Стандарты регламентируют частоту проведения тестов и показатели, наиболее полно характеризующие качество компонентов.

Показатели, по которым оценивается качество готового компонента, определены с учетом следующих требований: безопасность в отношении инфекций, передаваемых с кровью, микробиологическая безопасность, чистота компонента, содержание в единице выпускаемого компонента достаточного для получения лечебного эффекта, количества полноценных клеток или активности факторов свертывающей системы [4,12].

Качество работы лаборатории проверяется не только путем самоконтроля. На базе Научно–производственного центра трансфузиологии города Нур – Султан, организована референтская лаборатория, которая изготавливает и рассылает в центры крови Казахстана контрольные образцы с заданными, но неизвестными получателям значениями изучаемых показателей компонентов. Полученные данные результатов исследований контрольных образцов, проведенных в лабораториях центров крови, анализируют в референтной лаборатории с определением степени погрешности проведенных исследований и выдачей отчета исполнителям [13,14].

Управление качеством производственных процессов осуществляется путем статистического управления процессами, который включает:

- 1) сбор информации за определенный период времени о порядке выполнения производственного процесса;
- 2) обработку информации, путем анализа собранных данных;
- 3) принятие решений по улучшению выполнения производственного процесса при выявлении отклонений, способствующих ухудшению качества продуктов крови.

Обеспечение качества заготовки донорской крови и её компонентов обеспечивает:

- защиту здоровья и безопасность доноров крови, реципиентов и персонала;
- соответствие продуктов и услуг нуждам потребителей;
- эффективность гемотрансфузионной терапии;
- исключение переливаний необследованной крови;
- снижение риска гемотрансфузионных осложнений, побочных эффектов от переливания;
- минимизацию возникновения ошибок.

Высокие требования, предъявляемые к качеству и безопасности продуктов крови, определяет специфика их производства и применения. Компоненты крови получают из человеческого сырья.

На каждом этапе переработки, кровь остается биологически сложным объектом. В связи с этим необходимо жестко регламентировать обеспечение качества во всех звеньях технологической цепи заготовки крови и её компонентов. Жизненный цикл продукта не ограничивается этапом изготовления, он включает маркетинг; разработку процессов изготовления продукции; материально техническое снабжение; контроль; хранение; упаковку; реализацию; связь с потребителем [15].

Производство компонентов хорошего качества в значительной мере зависит от людей, выполняющих эту работу. Отсюда следует необходимость в адекватном количестве должным образом обученного персонала. Задачи и обязанности каждого сотрудника должны быть четко определены и подтверждены документально.

Для принятия управленческих решений и контроля их исполнения в КГП «Областной центр крови» создана Комиссия по выявленным несоответствиям производственной деятельности. Определяются ответственные лица, которые имеют право на рассмотрение и утверждение любого несоответствия или отклонения.

В случае выявления несоответствия компонента крови, заполняется «Бланк осуществления контроля за отклонениями в производственной деятельности КГП «Областной центр крови» г. Костанай» и регистрируется в «Журнал учёта несоответствий и принятых корректирующих мер» форма 108/у [16].

Пример выявленных несоответствий в компонентах крови:

1. Завышенное содержание остаточных лейкоцитов в лейкоредуцированных аферезных тромбоцитах в компоненте с добавочным раствором – $0,7 \times 10^9$ на дозу, при норме $< 0,3 \times 7 \times 10^9$ на дозу повышает риск аллоиммунизации HLA, передачи ЦМВ и фебрильных негемолитических реакций переливания;

2. Выявлены отклонения при исследовании гемоглобина в конечном суспензивном растворе (супернатанте) размороженных восстановленных эритроцитов – 0,6 г/дозу, при норме $< 0,2$ г/дозу.

В данном случае Комиссия проводит расследование причин, повлекших возникновение отклонений в составе продукта крови, и принимает незамедлительные действия по устранению несоответствия. Составляется план корректирующих мероприятий и принимает решение о:

- возможности использования данных продуктов крови для трансфузии;
- возможности использования данных продуктов крови для переработки;
- признании брака данных продуктов крови.

Заключение

Проведение контроля качества – это важная составная часть долгосрочного управления процессом при условии его валидации и проведения в соответствии с адекватным статистическим планом.

Чтобы получить качественный продукт необходимо оценить все то, что интегрируется в понятие – система управления качеством.

Реализовать намеченную программу совершенствования качества путем хорошо продуманной организации труда, четкого распределения ответственности и полномочий между сотрудниками предприятия, взаимодействия между подразделениями и внешними медицинскими организациями.

Данные, полученные во время анализа на всех стадиях процесса производства компонентов крови, являются основанием для принятия управленческих решений в области обеспечения качества, так как позволяют получить информацию об

отклонениях от критериев и требований стандартов и разработать корректирующие мероприятия с целью устранения или предотвращения в будущем подобных отклонений.

Список литературы

1. Кодекс о здоровье народа Республики Казахстан. [Kodeks o zdorov'e naroda Respubliki Kazakhstan].
2. «Программа совершенствования службы крови на 2008-2010 годы». [«Programma sovershenstvovaniya sluzhby krovi na 2008-2010 gody»].
3. «Концепция развития службы крови Республики Казахстан на 2011-2015 годы». [«Konsepcija razvitiya sluzhby krovi Respubliki Kazakhstan na 2011-2015 gody»].
4. Государственной программы реформирования и развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 гг. [Gosudarstvennoj programmy reformirovaniya i razvitiya zdavoohraneniya Respubliki Kazakhstan «Densaulық» na 2016-2019 gg.].
5. Стратегический план развития здравоохранения Костанайской области на 2018-2022 гг. [Strategicheskij plan razvitiya zdavoohraneniya Kostanajskoj oblasti na 2018-2022 gg.].
6. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 октября 2020 года № ҚР ДСМ-113/2020 Об утверждении требований к медицинскому освидетельствованию доноров, безопасности и качеству при производстве продуктов крови для медицинского применения. [Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazakhstan ot 2 oktjabrja 2020 goda № ҚR DSM-113/2020 Ob utverzhdenii trebovanij k medicinskomu osvidetel'stvovaniju donorov, bezopasnosti i kachestvu pri proizvodstve produktov krovi dlja medicinskogo primenenij].
7. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 20 октября 2020 года № ҚР ДСМ-140/2020 Об утверждении номенклатуры, правил заготовки, переработки, контроля качества, хранения, реализации крови, ее компонентов, а также правил переливания крови, ее компонентов. [Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazakhstan ot 20 oktjabrja 2020 goda № ҚR DSM-140/2020 Ob utverzhdenii nomenklatury, pravil zagotovki, pererabotki, kontrolja kachestva, hraneniya, realizacii krovi, ee komponentov, a takzhe pravil perelivaniya krovi, ee komponentov].
8. Стандарты ИСО 9000 на службе у трансфузиологии // Проблемы стандартизации в здравоохранении, 2000. [Standarty ISO 9000 na sluzhbe u transfuziologii // Problemy standartizacii v zdavoohranenii, 2000].
9. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-257/2020 Об утверждении Стандарта организации проведения лабораторной диагностики. [Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazakhstan ot 11 dekabrja 2020 goda № ҚR DSM-257/2020 Ob utverzhdenii Standarta organizacii provedeniya laboratornoj diagnostiki].
10. Внешняя оценка качества, ВОК (External Quality Assessment, EQA). [Vneshnjaja ocenka kachestva, VOK (External Quality Assessment, EQA)].
11. Нижечик, Ю.С., Богданова В.В., Шарина Р.А. Стандарты ИСО 9000 на службе у трансфузиологии // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2000. С. 22-24. [Nizhechik, Ju.S., Bogdanova V.V., Sharina R.A. Standarty ISO 9000 na sluzhbe u transfuziologii // Problemy standartizacii v zdavoohranenii. 2000. S. 22-24].
12. ГОСТ ISO/IEC 17025-2019. [GOST ISO/IEC 17025-2019].
13. Дюсебаев Т.К. Сравнительная характеристика тромбоцитов, полученных разными методами в Костанайском областном центре крови // Научно-практический журнал «Қан қызметінің журналы». - 2017 -. №1 (8). - С. 44-46. [Djusebaev T.K. Sravnitel'naja harakteristika trombocitov, poluchennyh raznymi metodami v Kostanajskom oblastnom centre krovi // Nauchno-prakticheskij zhurnal «Қан қызметінің zhurnaly». - 2017. - № 1(8). - S. 44-46].
14. Руководство по производству, использованию и обеспечению качества компонентов крови, издание 6-е. - Совет Европы, 2000. [Rukovodstvo po proizvodstvu, ispol'zovaniju i obespecheniju kachestva komponentov krovi, izdanie 6-e. - Sovet Evropy].
15. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-175/2020 Об утверждении форм учетной документации в области здравоохранения. [Prikaz i.o. Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazakhstan ot 30 oktjabrja 2020 goda № ҚR DSM-175/2020 Ob utverzhdenii form uchetnoj dokumentacii v oblasti zdavoohraneniya].
16. Полунина Н.В., Губанова Е.Б., Жибурт М.Н. Риск передачи инфекции при переливании крови // Российский медицинский журнал. - 2016. - Т. 22, № 6. - С. 284-286. [Polunina N.V., Gubanova E.B., Zhiburt E.B. Risk peredachi infekcii pri perelivanii krovi, // Rossijskij medicinskij zhurnal. - 2016. - T. 22, No 6. - S. 284-286].

МРНТИ 76.29.49
УДК 616.61-006.6-089

ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПОСЛЕ ЭКСПЛОРАТИВНЫХ ЛАПАРОТОМИЙ ПРИ РАКЕ ПОЧКИ

А.К. Макишев, М.С. Маулетбаев, С.М. Жақсыбай

НАО «Медицинский университет Астана», Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, 49А

Макишев Абай Каиргожинович - НАО «Медицинский университет Астана», заведующий кафедрой онкологии, доктор медицинских наук, профессор; abai_mak59@mail.ru

Маулетбаев Марат Серикович - НАО «Медицинский университет Астана», ассистент кафедры онкологии; mauletbaev@mail.ru

Жақсыбай Серік Мейрамбекұлы - НАО «Медицинский университет Астана», интерн факультета врачей общей практики; sako.2019@bk.ru

В доступной литературе имеются единичные сведения о непосредственных и отдаленных результатах повторных операций после эксплоративных лапаротомий, а также о качестве жизни больных, при раке почки III-IV стадии.

Цель: сделать сравнительный анализ результатов (непосредственных и отдаленных) и качества жизни больных раком почки III-IV стадии, повторно оперированных после эксплоративных лапаротомий, с аналогичными критериями эффективности лечения у пациентов с аналогичными диагнозами после первичных радикальных операций.

Материал и методы. Контрольную группу составили 15 больных запущенными формами рака почки и почечной лоханки III и IV стадиями заболевания в возрасте от 41 до 71 лет. Основная группа включала в себя 12 пациентов с аналогичными диагнозами от 25 до 85 лет. Вид исследования – наблюдательный, проспективный. Качество жизни оценивалось по опроснику EORTC QLQ C-30. Информационно аналитический, количественный и качественные методы статистического анализа (Statistica 6).

Результаты. Значительно преобладала нефрэктомия с тромбэктомией случаев рака почки, осложненным венозным тромбозом, в контрольной группе было 66,7%, в основной группе - в 83,3%. Средние сроки стационарного лечения: в контрольной группе – 17,9±1,0 дней, в основной – 18,30±1,25 дней ($p>0,05$). Послеоперационные осложнения наблюдались у 2 (13,3%) больных контрольной группы и у такого же количества оперированных основной группы (2 – 16,7%) ($p>0,05$). Послеоперационная летальность составила в контрольной группе 6,7%, в основной группе - 8,3% ($p>0,05$). Статистически значимых различий по всем шкалам качества жизни между больными контрольной и основной групп нет. Пациентов, которые были живы на момент исследования, в контрольной группе было 3 (21,4%); в основной – так же 3 (27,3%) ($p>0,05$).

Заключение. В 80% случаев больным раком почки III-IV-й стадии, перенесшим эксплоративную операцию, возможно выполнение повторного полноценного оперативного пособия в высокоспециализированных онкологических центрах. Непосредственные и отдаленные результаты повторных операций при раке почки III-IV-й стадии, не отличающиеся достоверно от таковых после первичных операций.

Ключевые слова: рак почки, эксплоративная лапаротомия, повторная операция, непосредственные и отдаленные результаты.

REOPERATIONS AFTER EXPLORATIVE LAPAROTOMIES FOR RENAL CANCER

A. Makishev, M. Mauletbaev, S. Zhaksybay

NcJSC "Astana Medical University", Kazakhstan, 010000, Nur-Sultan city, st. Beibitshilik, 49A

Abay Makishev - NcJSC "Astana Medical University", head of the department of oncology, doctor of medical sciences, professor; abai_mak59@mail.ru

Marat Mauletbaev - NcJSC "Astana Medical University", assistant of the Department of Oncology; mauletbaev@mail.ru

Serik Zhaksybay - NcJSC "Astana Medical University", intern at the Faculty of General Practitioners; sako.2019@bk.ru

The available literature contains isolated information about the immediate and long-term results of repeated operations after exploratory laparotomy, as well as the quality of life of patients with stage III-IV kidney cancer.

Purpose: to make a comparative analysis of the results (immediate and long-term) and quality of life in patients with stage III-IV kidney cancer, re-operated after exploratory laparotomy, with similar criteria for the effectiveness of treatment in patients with similar diagnoses after primary radical surgery.

Material and methods. The control group consisted of 15 patients with advanced forms of cancer of the kidney and renal pelvis III and IV stages of the disease, aged 41 to 71 years. The main group included 12 patients with similar diagnoses from 25 to 85 years old. Type of study - observational, prospective. Quality of life was assessed using the EORTC QLQ C-30 questionnaire. Information-analytical, quantitative and qualitative methods of statistical analysis (Statistica 6).

Results. Significantly prevailed nephrectomy with thrombectomy of cases of kidney cancer complicated by venous thrombosis, in the control group it was 66.7%, in the main group - 83.3%. Average terms of inpatient treatment: in the control group - 17.9 ± 1.0 days, in the main group - 18.30 ± 1.25 days ($p > 0.05$). Postoperative complications were observed in 2 (13.3%) patients in the control group and in the same number of operated patients in the main group (2–16.7%) ($p > 0.05$). Postoperative mortality was 6.7% in the control group and 8.3% in the main group ($p > 0.05$). There are no statistically significant differences in all quality of life scales between patients in the control and main groups. There were 3 patients in the control group who were alive at the time of the study (21.4%); in the main one - also 3 (27.3%) ($p > 0.05$).

Conclusion. In 80% of cases, patients with stage III-IV kidney cancer who have undergone exploratory surgery can perform a repeated full-fledged surgical intervention in highly specialized oncology centers. Immediate and long-term results of repeated surgeries for stage III-IV kidney cancer, not significantly different from those after primary surgeries.

Keywords: kidney cancer, exploratory laparotomy, reoperation, immediate and long-term results.

БҮЙРЕК РАҒЫНА АРНАЛҒАН ОПЕРАЦИЯЛЫҚ ЛАПАРОТОМИЯДАН КЕЙІНГІ ҚАЙТА ОПЕРАЦИЯЛАР

А.Қ. Мақышев, М.С. Мәулетбаев, С.М. Жақсыбай

«Астана медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан, 010000, Нұр-Сұлтан қ.,
Бейбітшілік к-сі, 49А

Мақышев Абай Қайырғожинұлы - «Астана медицина университеті» КеАҚ, онкология кафедрасының меңгерушісі, медицина ғылымдарының докторы, профессор; abai_mak59@mail.ru

Маулетбаев Марат Серікұлы - «Астана медицина университеті» КеАҚ, онкология кафедрасының ассистенті; mauletbaev@mail.ru

Жақсыбай Серік Мейрамбекұлы - «Астана медицина университеті» КеАҚ, жалпы тәжірибелік дәрігерлер факультетінің ординаторы; sako.2019@bk.ru

Қолда бар әдебиетте эксплораторлық лапаротомиядан кейін қайталанатын операциялардың дереу және ұзақ мерзімді нәтижелері, сондай-ақ бүйрек ісігі III-IV сатысы бар науқастардың өмір сапасы туралы оқшауланған ақпарат бар.

Мақсаты: барлау лапаротомиясынан кейін қайта операция жасалған бүйрек обырының III-IV сатысы бар науқастардың өмір сүру сапасына (жеке және ұзақ мерзімді) нәтижелерге салыстырмалы талдау жасау, ұқсас науқастарда емдеу тиімділігінің критерийлері ұқсас. бастапқы радикалды операциядан кейінгі диагноз.

Материал және әдістер. Бақылау тобына 41 жастан 71 жасқа дейінгі, аурудың III және IV сатысындағы бүйрек және бүйрек жамбас обырының асқынған түрімен ауыратын 15 науқас кірді. Негізгі топқа 25 пен 85 жас аралығындағы ұқсас диагнозы бар 12 науқас кірді. Зерттеу түрі – бақылау, перспективалық. Өмір сапасы EORTC QLQ C-30 сауалнамасы арқылы бағаланды. Статистикалық талдаудың ақпараттық-аналитикалық, сандық және сапалық әдістері (Statistica 6).

Нәтижелер. Веноздық тромбозбен асқынған бүйрек ісігі жағдайларында тромбозектомиямен нефрэктомия айтарлықтай басым болды, бақылау тобында 66,7%, негізгі топта – 83,3% құрады. Стационарлық емдеудің орташа мерзімі: бақылау тобында – $17,9 \pm 1,0$ күн, негізгі топта – $18,30 \pm 1,25$ күн ($p > 0,05$). Операциядан кейінгі асқынулар бақылау тобындағы 2 (13,3%) науқаста және негізгі топтағы операция жасалған науқастардың бірдей санында (2–16,7%) байқалды ($p > 0,05$). Операциядан кейінгі

өлім бақылау тобында 6,7%, негізгі топта 8,3% құрады ($p>0,05$). Бақылау және негізгі топтардағы пациенттер арасында өмір сапасының барлық шкалаларында статистикалық маңызды айырмашылықтар жоқ. Бақылау тобында зерттеу кезінде тірі болған 3 науқас болды (21,4%); негізгісінде – сондай-ақ 3 (27,3%) ($p>0,05$).

Қорытынды. 80% жағдайда барлау операциясынан өткен бүйрек обыры III-IV сатысы бар науқастар жоғары мамандандырылған онкологиялық орталықтарда қайталанатын толыққанды хирургиялық араласуды жасай алады. Бүйрек обырының III-IV сатысы бойынша қайталанатын операциялардың дереу және ұзақ мерзімді нәтижелері, бастапқы операциялардан кейінгілерден айтарлықтай ерекшеленбейді.

Түйінді сөздер: бүйрек ісігі, экспораторлы лапаротомия, қайта операция, жедел және ұзақ мерзімді нәтижелер.

Corresponding author: Marat Mauletbaev - NcJSC "Astana Medical University", assistant of the Department of Oncology; mauletbaev@mail.ru

Received: 13.03.2022

Accepted: 24.03.2022

Bibliographic reference: Макишев А.К., Маулетбаев М.С., Мерамбекұлы Ж.С. Повторные операции после эксплоративных лапаротомий при раке почки //Астана медициналық журналы. - 2022. - № 1 (111). - С.52-59

Введение

Несмотря на очевидные успехи в лечении больных онкологическими заболеваниями органов брюшной полости и огромное количество публикаций по данной проблеме, есть один важный, на наш взгляд, вопрос, который изучен явно недостаточно [1-3]. Речь идет о повторных операциях, выполняемых после эксплоративных («пробных» или «пробационных», диагностических лапаротомий). Практически нет исследований, посвященных сравнительной оценке непосредственных и отдаленных результатов, а также качества жизни (КЖ) пациентов, перенесших повторные оперативные вмешательства, с таковыми после первичных радикальных операций. Основная психологическая трудность в данном случае заключается в том, что перед хирургом для того, чтобы решиться на выполнение повторной операции стоит весьма непростая дилемма [4]. С одной стороны, наличие в анамнезе уже сделанной пробной лапаротомии, при которой, якобы, была установлена нецелесообразность выполнения радикального оперативного пособия. С другой стороны, нужно считаться с мнением самого пациента и его родных, которым ранее было сообщено о нерезектабельности опухоли, т.е. фатальном прогнозе заболевания. Значительное истощение пациента и тяжелые метаболические нарушения различной этиологии – в ряде случаев являются причиной отказа от повторной операции [2,5]. Хотя, совершенно очевидно, что в этих ситуациях только повторная радикальная операция дает хоть какой-то шанс благоприятного прогноза заболевания. Если непосредственные и отдаленные результаты лечения, как и качество жизни больных, после повторных операций, не хуже, чем после первичных радикальных операций (не различаются статистически достоверно), то это, несомненно, должно является убедительным доводом в пользу проведения радикального оперативного вмешательства.

Что касается результатов повторных операций после эксплоративной лапаротомии при раке почки, то такие сведения литературы нам не известны.

Нет работ, посвященных сравнительному анализу результатов (непосредственных и отдаленных) и качества жизни больных раком почки III-IV стадии, повторно оперированных после эксплоративных лапаротомий, с

аналогичными критериями эффективности лечения у пациентов с аналогичными диагнозами после первичных радикальных операций.

Во-первых, сведения о непосредственных и отдаленных результатах повторных операций после эксплоративных лапаротомий, а также о качестве жизни больных, при раке почки III-IV стадии в доступной литературе единичные.

Во-вторых, затруднен их анализ, ввиду порой значительных расхождений, которые, вероятно, объясняется неоднородностью материала исследования (стадии заболевания, формы, наличия осложнений и т.п.), а также различными объемами выполненных оперативных пособий.

Третье, нет работ, посвященных сравнительному анализу результатов (непосредственных и отдаленных) и качества жизни больных раком почки III-IV стадии, повторно оперированных после эксплоративных лапаротомий, с аналогичными критериями эффективности лечения у пациентов с такими же диагнозами после первичных радикальных операций.

Цель

Сделать сравнительный анализ результатов (непосредственных и отдаленных) и качества жизни больных раком почки III-IV стадии, повторно оперированных после эксплоративных лапаротомий, с аналогичными критериями эффективности лечения у пациентов с аналогичными диагнозами после первичных радикальных операций.

Материалы и методы исследования

Критерий включения: пациенты с диагнозом рак почки (T3, T4a, T4b, N1, N2, N3, M0, M1) IIIA, IIIB, IIIC, IVст., после эксплоративной лапаротомии.

Критерий исключения: пациенты с диагнозом рак почки (Tis, T0, T1, T2, N0, N1) I, II ст., которым проведена радикальная операция.

Клинические исследования пациентов раком почки (ОАК, ОАМ, КТ абдоминального сегмента, экскреторная урография, МРТ органов малого таза).

Опросник качества жизни (EORTC QLQ C-30).

Информационно аналитический, количественный и качественные методы статистического анализа (Statistica 6).

Вид исследования – наблюдательный, проспективный.

Всего с диагнозом: «Рак почки и почечной лоханки III и IV стадии» было 27 больных. Из них 15 пациентам (контрольная группа) были выполнены первичные радиальные операции, и 12 (основная группа) повторные после эксплоративных лапаротомий.

Контрольную группу составили 15 больных запущенными формами рака почки и почечной лоханки III и IV стадиями заболевания в возрасте от 41 до 71 лет (средний возраст – 58,4±2,2 года). Мужчин было 11 (73,3%), женщин - 4 (26,7%).

Основная группа включала в себя 12 пациентов так же с III и IV стадиями рака почки и почечной лоханки в возрасте от 25 до 85 лет (средний возраст – 56,2±5,4 года). Среди них мужчин было 7 (58,3%), женщин – 5 (41,7%).

По полу, возрасту, стадиям опухолевого процесса, сопутствующей патологии – контрольная и основная группы вполне сопоставимы.

Полученный цифровой материал обрабатывался общепринятыми методами вариационной статистики. Рассчитывались средние арифметические (\bar{x}), их средние ошибки (s). Достоверность различий оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия χ^2 (хи-квадрат) [6,7].

Результаты и их обсуждение

Объем оперативных вмешательств в обеих группах представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Операции, выполненные больным контрольной и основной группы, абс. (%).

	Операции	Контрольная группа (n=15)	Основная группа (n=12)
1.	Нефрэктомия с тромбэктомией	10 (66,7)	10 (83,3)
2.	Радикальная нефрэктомия	5 (33,3)	2 (16,7)
	Всего	15 (100,0)	12 (100,0)

Из данных таблицы 1 следует, что значительно преобладала операция нефрэктомия с тромбэктомией. больные раком почки, осложненным венозным тромбозом (66,7% в контрольной группе и 83,3% - в основной группе), хотя в общей совокупности рака почки относительное число их составляет 4-10% [8,9].

Несмотря на то, что, казалось бы, относительное количество больных контрольной и основной групп, перенесших нефрэктомию с тромбэктомией, различаются в 1,2 раза, статистически значимых отличий здесь нет ($\chi^2=0,96$; $p > 0,05$). То есть по объему выполненных оперативных вмешательств контрольная и основная группа вполне сопоставимы.

Всего же за пятилетний период было проведено 12 повторных оперативных вмешательств больным после эксплоративных лапаротомий. Если говорить о тромбэктомии, то все зависело от уровня поражения, согласно классификации Мейо. Применялась традиционная оперативная техника раздельного удаления опухолевого тромба при наддиафрагмальной локализации у 3 (25,0%) больных с тромбом в правом предсердии и фиксацией головки тромба к эндокарду и у 7 (58,0%) больных с поддиафрагмальной локализацией опухолевого тромба.

Во время эксплоративных операций проводилась биопсия опухоли почки, 7 биопсий, взятых с правой почки и 3 с левой почки. Дополнительно в одном случае была взята биопсия образования печени, у 5 больных выполнено цитологическое исследование асцитической жидкости. Во всех случаях диагноз рака почки подтвердился, в обоих случаях биопсии образования печени подтвердило метастатическое поражение печени. Цитологическое исследование асцитической жидкости во всех 8 случаях подтвердило наличие атипических клеток опухоли.

Интраоперационно проводилась оценка распространенности опухолевого процесса. Почка занятая опухолевым процессом во всех 12 случаях была неподвижная или ограничено неподвижная с прорастанием опухоли во все слои почки, в 5 случаях с воспалительной инфильтрацией в соседние органы – головку поджелудочной железы (25%), печень (8,0%), толстую (8,0%) и тонкую (8,0%) кишку.

Во время эксплоративной лапаротомии у 1 больной отмечался канцероматоз, то есть опухолевая инфильтрация брюшины, которая затрудняла доступ к забрюшинному пространству. Было выполнено частичное удаление брюшины, получен доступ к почке и взята биопсия. В обоих случаях канцероматоз сопровождался опухолевым асцитом. У 4 больных произведено рассечение спаек.

При инвазии рака правой почки в головку поджелудочной железы, после взятия биопсии была проведена тщательный осмотр двенадцатиперстной кишки и желудка, также взят дополнительный материал с 12-типтерстной кишки и со стенки желудка, с целью дальнейшей дифференцировки первичной опухоли. Во всех случаях диагноз рак почки подтвердился.

Анализируя результаты лабораторно-инструментальных исследований больных раком почки и почечной лоханки и сравнивая их с результатами эксплоративной лапаротомии, отмечается разница в оценке распространенности опухолевого процесса. Согласно данным ЯМРТ брюшной полости и забрюшинного пространства, у больных с инвазией в толстую и тонкую кишку, данной инвазии не описывалась, более того отмечалось, что опухоль не выходит за пределы капсулы почки. Признаков канцероматоза в обоих случаях по данным ЯМРТ не было выявлено. У одного больного инвазия опухоли правой почки в печень при исследовании ЯМРТ описывалась, как метастаз печени.

Проведен анализ питательного статуса у больных контрольной и основной групп до операции и на 7-е сутки после операции. В качестве основных параметров питательного статуса оценивались такие лабораторные показатели, как уровень гемоглобина, общего белка и альбумина [10] (таблица 2).

Таблица 2 - Основные параметров питательного статуса у больных контрольной и основной групп до операции и на 7-е сутки после нее, г/л ($x \pm s$).

	Группы	Нв	Общий белок	Альбумин
1.	Контрольная до операции 7-е сутки после операции	111,6 \pm 3,8 108,1 \pm 4,7	63,0 \pm 2,0 61,8 \pm 1,2	37,4 \pm 1,5 35,5 \pm 1,5
2.	Основная до операции 7-е сутки после операции	109,5 \pm 2,8 102,3 \pm 3,1	63,0 \pm 2,4 57,5 \pm 1,5	37,6 \pm 0,85 35,2 \pm 1,8

Как видно из данных таблицы 2, по концентрации основных параметров питательного статуса у больных до и после операции, а также между сопоставляемыми группами достоверных отличий не выявлено ($p > 0,05$).

Средние сроки стационарного лечения: в контрольной группе – 17,9 \pm 1,0 дней, в основной – 18,30 \pm 1,25 дней ($p > 0,05$).

Послеоперационные осложнения наблюдались у 2 (13,3%) больных контрольной группы и у такого же количества оперированных основной группы (2 – 16,7%) ($p > 0,05$). В обеих группах наблюдавшихся больных в одном случае послеоперационный период осложнился пневмонией, в другом – возникла тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), приведшая к смерти. Следовательно, послеоперационная летальность составила в контрольной группе 6,7%, в основной группе - 8,3% ($p > 0,05$).

Качество жизни оценено у 8 больных контрольной группы и у 5 больных основной группы (таблица 3).

Таблица 3 - Качество жизни больных раком почки и почечной лоханки III-IV стадии через 6 месяцев после полноценного оперативного пособия, баллы ($x \pm s$).

№	Шкалы	К-во пунктов	Диапазон ответа	Контроль-ная группа	Основная группа	№№ пунктов
1.	Физического функционирования	13	1-4	78,3 \pm 0,9	76,8 \pm 1,1	1-13
2.	Симптомы	6	1-4	19,6 \pm 3,1	21,1 \pm 4,2	14-19
3.	Психического функционирования	6	1-4	74,8 \pm 1,3	75,7 \pm 2,1	20-25
4.	Социального функционирования	3	1-4	80,0 \pm 1,0	77,7 \pm 2,4	26-28
5.	Самооценка здоровья	1	1-7	62,1 \pm 1,5	60,0 \pm 0,2	29

КЛИНИКАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

6.	Самооценка качества жизни	1	1-7	54,3±0,5	53,0±0,2	30
----	---------------------------	---	-----	----------	----------	----

Как видно из данных таблицы 3, статистически значимых различий по всем шкалам анкеты между больными контрольной и основной групп нет ($p > 0,05$).

Продолжительность жизни больных раком почки и почечной лоханки III-IV стадии, оперированных повторно после эксплоративных операций, контрольной и основной групп представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Продолжительность жизни больных раком почки и почечной лоханки III-IV стадии, оперированных повторно после эксплоративных операций, контрольной и основной групп, абс. (%).

№	Продолжительность жизни	Контрольная группа	Основная группа
1.	До 1 года	8 (57,1)	3 (27,3)
2.	От 1 года до 2 лет	6 (42,9)	8 (72,7)
	Всего	14 (100,0)	11 (100,0)

Несмотря на двукратное, межгрупповые различия по относительным показателям, статистически значимых отличий между ними не установлено ($\chi^2=2,23$; $p > 0,05$), что, скорее всего, объясняется относительно малым числом наблюдений. Пациентов, которые были живы на момент исследования, в контрольной группе было 3 (21,4%); в основной – так же 3 (27,3%) ($p > 0,05$).

Заключение

Полученные результаты настоящего исследования позволили сформулировать следующие выводы:

1. В 80% случаев больным раком почки III-IV-й стадии, перенесшим эксплоративную операцию, возможно выполнение повторного полноценного оперативного пособия в высокоспециализированных онкологических центрах.

2. Результаты повторных операций при раке почки III-IV-й стадии, не отличающиеся достоверно ($p > 0,05$) от таковых после первичных операций.

Таким образом, у больных раком почки III-IV стадии наличие в анамнезе перенесенной эксплоративной операции не является препятствием к выполнению повторного оперативного вмешательства, непосредственные и отдаленные результаты которого достоверно не отличаются от таковых после первичных радикальных операций. Научно обоснована целесообразность выполнения полноценных оперативных пособий больным раком почки III-IV стадии, ранее перенесшим эксплоративные лапаротомии.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Лагошный А.Т., Стилиди И.С. Повторные операции при первичном раке желудка//Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 1999. - Т. 10, № 3. - С. 24-29. [Davydov M.I., Lagoshnyj A.T., Stilidi I.S. Povtornye operacii pri pervichnom rake zheludka//Vestn. RONS im. N.N. Blohina RAMN. - 1999. - Т. 10, № 3. - С. 24-29].

2. Давыдов М.И., Лагошный А.Т., Тер-Ованесов М.Д. Паллиативные повторные операции при первичном раке желудка//Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 1999. - Т. 10, № 2. - С. 31-33. [Davydov M.I., Lagoshnyj A.T., Ter-Ovanesov M.D. Palliativnye povtornye operacii pri pervichnom rake zheludka//Vestn. RONS im. N.N. Blohina RAMN. - 1999. - Т. 10, № 2. - С. 31-33].

3. Непосредственные и отдаленные результаты повторных операций при первичном раке желудка//Лагошный А.Т., Давыдов М.И., Ротобельская Л.Е., Ахметов М.Ш.//Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 1999. - Т. 10, № 3. - С. 29-33. [Neposredstvennye i otdalennye rezul'taty povtornyh operacij pri pervichnom rake zheludka/Lagoshnyj A.T., Davydov M.I., Rotobel'skaja L.E., Ahmetov M.Sh.//Vestn. RONS im. N.N. Blohina RAMN. - 1999. - Т. 10, № 3. - С. 29-33].

4. Давыдов М.И., Лагошный А.Т. Обоснование показаний и противопоказаний к выполнению повторных операций при первичном раке желудка//Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 1998. - Т. 9, № 2. - С. 21-24. [Davydov M.I., Lagoshnyj A.T. Obosnovanie pokazanij i protivopokazanij k vypolneniju

povtornykh operacij pri pervichnom rake zheludka//Vestn. RONC im. N.N. Blohina RAMN. - 1998. - T. 9, № 2. - S. 21-24].

5. Невожай В.И., Федоренко Т.А. Комбинированные операции при раке желудка//Тихоокеанский медицинский журнал. - 2005. № 4. - С. 26-28. [Nevozhaj V.I., Fedorenko T.A. Kombinirovannye operacii pri rake zheludka // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. - 2005. № 4. - S. 26-28].

6. Шевченко И.Т., Богатов О.П., Хрипта Ф.П. Элементы вариационной статистики для медиков. - Киев: «Здоров'я», 1970. - 107 с. [Shevchenko I.T., Bogatov O.P., Hripta F.P. Jelementy variacionnoj statistiki dlja medikov. - Kiev: «Zdorov'ja», 1970. - 107 s.].

7. Руководство к практическим занятиям по социальной гигиене и организации здравоохранения/Под ред. Ю.П. Лисицына, Н.Я. Копыта. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1984. - 400 с. [Rukovodstvo k prakticheskim zanjatijam po social'noj gigiene i organizacii zdavoohranenija/Под ред. Ju.P. Lisicyна, N.Я. Копыта. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: Medicina, 1984. - 400 s.].

8. Хирургическое лечение рака почки, осложненного опухолевым венозным тромбозом III-IV уровня/Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. и др. // Онкоурология. - 2016. - Т. 12 (4). - С. 21-34. [Hirurgicheskoe lechenie рака pochki, oslozhnennogo opuholevym venoznym trombozom III-IV urovnja/Davydov M.I., Matveev V.B., Volkova M.I. i dr. // Onkourologija. - 2016. - T. 12 (4). - S. 21-34].

9. Горбачев А.Л. Хирургическое лечение местно-распространенного рака почки: Автореф. дис. ... к. м. н. - Москва, 2013. - 26 с. [Gorbachev A.L. Hirurgicheskoe lechenie mestno-rasprostrannennogo рака pochki: Avtoref. dis. ... k. m. n. - Москва, 2013. - 26 s.].

10. Мамедов С.М. Питательный статус и качество жизни после пилоруссохраняющей гастрэктомии // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 5 [Mamedov S.M. Pitatel'nyj status i kachestvo zhizni posle pilorussohranjajushhej gastrjektomii//Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. -2012. - № 5].

IRSTI 76.29.30

UDC 616.12-008.1

ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA AS A MARKER OF AGGRAVATION OF ARTERIAL HYPERTENSION

Zh. Nurmakhanova¹, Zh. Zhubatkanova¹, A. Musayev¹, S. Tokbergenova², P. Kalmenova², G. Kalmenova², G. Kylyshbekova², E. Lulayeva¹

¹Kazakh National Medical University named after N.N. S.D. Asfendiyarov", Kazakhstan, 050012, Almaty, Tole Bi, 88

²International Kazakh-Turkish University named after H.A. Yasawi, Kazakhstan, Turkestan, B. Sattarkhanov Ave., 29

¹Zhanna Nurmakhanova - PhD in medicine, professor. Asfendiyarov Kazakh National Medical University. Department of Family Medicine, Almaty, Kazakhstan, zhanna12932@mail.ru; ORCID 0000-0002-6528-7060

¹Zhanar Zhubatkanova - MSC in medicine. Asfendiyarov Kazakh National Medical University. Department of Emergency and First Aid. Almaty, Kazakhstan, zeinep_08@mail.ru; ORCID 0000-0003-3313-0760

¹Abdugani Musayev - Medical doctor, professor. Asfendiyarov Kazakh National Medical University. Department of Emergency and First Aid, Almaty, Kazakhstan, musaev.dr@mail.ru; ORCID 0000-0001-7782-6255

²Sveta Tokbergenova - PhD in medicine. International Kazakh-Turkish University. Department of General Medical Practice. Turkistan, Kazakhstan, sveta_tokbergenova@mail.ru; ORCID 0000-0002-2727-1981

²Perizat Kalmenova - PhD in medicine. International Kazakh-Turkish University. Department of General Medical Practice. Turkistan, Kazakhstan, perizat69@mail.ru; ORCID 0000-0001-5148-2781

²Gulzeinep Kalmenova - Assistant of Department of General Medical Practice. International Kazakh-Turkish University. Turkistan, Kazakhstan, gulzina.kalmenova@mail.ru; ORCID 0000-0003-0936-8621

²**Gulzhamal Kylyshbekova** - Assistant of Department of General Medical Practice. International Kazakh-Turkish University. Turkistan, Kazakhstan, gulzhamal.kylyshbekova@mail.ru; ORCID 0000-0001-8425-8575

¹**Emina Lulayeva** - Intern of Asfendiyarov Kazakh National Medical University. Almaty, Kazakhstan, eminalulaeva@gmail.com; ORCID 0000-0002-8424-5288

Introduction. Elevated serum uric acid (UA) concentration is considered to be as one of the factors contributing to endothelial dysfunction. However, it does not lead to clinical manifestations, so it is called asymptomatic hyperuricemia (ASH).

The aim of the investigation was to study the effect of ASH on arterial hypertension (AH) followed by its correction.

Materials and Methods. A retrospective analysis of patients with AH undergoing inpatient treatment was performed. The control group of patients received standard hypotensive therapy. Although, the main group received standard therapy combined with urate-reducing therapy.

Results. Comparative analysis showed that hypotensive therapy was effective in both investigated groups. By the way, index of the main group experienced better results, i.e., the systolic blood pressure (SBP) decreased by 18 Hg (11.6%) compared to the control group. In terms of diastolic blood pressure (DBP), it is dropped by 11.8 Hg (12.1%). The positive effect of urate-reducing therapy is the reason for rising efficiency of the therapy at all. Moreover, significant decrease of UA level was experienced from both researched groups. It averaged 38,3 mmol/l, which is 39.2% of the original result.

Conclusion. Thus, the adverse effect of ASH on BP in patients with AH can be compensated by prescription of additional urate-reducing therapy to hypotensive drugs, which helps to reduce the adverse effect of ASH. The obtained data should be taken into account when physicians implement a disease management program.

Keywords: hypertension, risk factors, hyperuricemia, uric acid, biochemistry.

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ КАК МАРКЕР ОБЕСТРЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ж.М. Нурмаханова¹, Ж.К. Жубатканова¹, А.Т. Мусаев¹, С.М. Токбергенова², П.Е. Калменова², Г.М. Калменова², Г.Н. Кылышбекова², Э.С. Лулаева¹

¹НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Казахстан, 050012, Алматы, Толе Би, 88.

²Международный казахско-турецкий университет имени Х.А. Ясави, Казахстан, Туркестан, пр. Б. Саттарханова, 29.

¹**Нурмаханова Жанна Махмутовна** - к.м.н., профессор кафедры ОБП-1 КазНМУ им. Асфендиярова, **1. Нурмаханова Жанна Махмутовна** - zhanna12932@mail.ru; ORCID 0000-0002-6528-7060

¹**Жубатканова Жанар Косановна** - магистр медицины, ассистент кафедры скорой и неотложной медицинской помощи КазНМУ им. Асфендиярова, zeinep_08@mail.ru; ORCID 0000-0003-3313-0760

¹**Мусаев Абдугани Таджибаевич** - д.м.н., профессор кафедры скорой и неотложной медицинской помощи КазНМУ им. Асфендиярова, musaev.dr@mail.ru; ORCID 0000-0001-7782-6255

²**Токбергенова Света Менлитаевна** - к.м.н., доцент кафедры педиатрии международного казахско-турецкого университета имени Х.А. Ясави, sveta_tokbergenova@mail.ru; ORCID 0000-0002-2727-1981

²**Калменова Перизат Есенкельдиевна** - к.м.н., доцент кафедры педиатрии международного казахско-турецкого университета имени Х.А. Ясави, perizat69@mail.ru; ORCID 0000-0001-5148-2781

²**Калменова Гулзейнеп Мирзашовна** - преподаватель кафедры педиатрии международного казахско-турецкого университета имени Х.А. Ясави, gulzina.kalmenova@mail.ru; ORCID 0000-0003-0936-8621

²**Кылышбекова Гулжамал Нуриевна** - преподаватель кафедры педиатрии международного казахско-турецкого университета имени Х.А. Ясави, gulzhamal.kylyshbekova@mail.ru; ORCID 0000-0001-8425-8575

¹**Лулаева Эмина Сайд-Эминовна** - интерн КазНМУ им. Асфендиярова, eminalulaeva@gmail.com; ORCID 0000-0002-8424-5288

Введение. Одним из факторов, способствующих развитию эндотелиальной дисфункции, является повышенная концентрация мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови, которая не приводит к развитию клинических проявлений и называется бессимптомной гиперурикемией (БГУ)

Целью исследования явилось изучение влияния бессимптомной гиперурикемии на течение артериальной гипертензии с последующей ее коррекцией.

Методы и материалы. Проводился ретроспективный анализ пациентов с артериальной гипертензией, находившихся на стационарном лечении.

Результаты. Сравнительный анализ показал, что гипотензивная терапия в обеих группах была эффективной, но в основной группе эти показатели были лучше, так средний показатель САД снизился на $18 \pm 1,6$ мм рт.ст. по сравнению с контрольной группой, что составило 11,6%, а средний показатель ДАД на $11,8 \pm 1,7$ мм рт.ст. (12,1%). Причиной более эффективного лечения считаем, что уратснижающая терапия оказала положительное влияние, приводя к достоверному снижению уровня МК в сыворотке крови на $38,3 \pm 1,4$ мкмоль/л от первоначальных показателей, что составило 39,2%.

Заключение. Таким образом, неблагоприятное влияние БГУ на уровень АД у пациентов с АГ, может быть компенсировано назначением дополнительной уратснижающей терапии к гипотензивным препаратам, что способствует снижению неблагоприятного влияния БГУ на течение АГ. Полученные данные необходимо учитывать при реализации программы управления заболеванием врачами первичной медико-санитарной помощи.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, гиперурикемия, мочевая кислота, биохимия.

СИМПТОМЯЛЫҚ ГИПЕРУРИКЕМИЯ АРТЕРИАЛДЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯ АГРЕССИЯСЫНЫҢ МАРКЕРІ РЕТІНДЕ

Ж.М. Нұрмаханова¹, Ж. Қ. Жұбатқанова¹, Ә.Т. Мұсаев¹, С.М. Токбергенова², П.Е. Қалменова², Г.М. Қалменова², Г.Н. Кылышбекова², Э. С-Э. Лулаева¹

¹«С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан, 050012, Алматы, Төле би, 88

²«Х.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті», Қазақстан, Түркістан қ., Б. Саттарханов даңғылы, 29

¹**Нұрмаханова Жанна Махмұтқызы** - м.ғ.к., ҚазҰМУ ӘПБ-1 кафедрасының профессоры. Асфендиярова, zhanna12932@mail.ru; ORCID 0000-0002-6528-7060

¹**Жұбатқанова Жанар Қосанқызы** - медицина магистрі, ҚазҰМУ жедел және шұғыл медициналық көмек кафедрасының ассистенті. Асфендиярова, zeinep_08@mail.ru; ORCID 0000-0003-3313-0760

¹**Мұсаев Әбдіғани Тәжібайұлы** - м.ғ.д., ҚазҰМУ жедел және шұғыл медициналық көмек кафедрасының профессоры. Асфендиярова, musaev.dr@mail.ru; ORCID 0000-0001-7782-6255

²**Токбергенова Света Менлитаевна** - м.ғ.к., қ. а. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің педиатрия кафедрасының доценті, sveta_tokbergenova@mail.ru; ORCID 0000-0002-2727-1981

²**Қалменова Перизат Есенкелдіқызы** - м.ғ.к., қ. а. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің педиатрия кафедрасының доценті, perizat69@mail.ru; ORCID 0000-0001-5148-2781

²**Қалменова Гүлзейнеп Мирзашқызы** - қ. а. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің педиатрия кафедрасының оқытушысы, ORCID 0000-0003-0936-8621

²**Кылышбекова Гулжамал Нуриевна** - қ. а. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің педиатрия кафедрасының оқытушысы, gulzhamal.kylyshbekova@mail.ru ORCID 0000-0001-8425-8575

¹**Лулаева Эмина Сайд-Эминовна** - ҚазҰМУ интерні. Асфендиярова, eminalulaeva@gmail.com; ORCID 0000-0002-8424-5288

Кіріспе. Эндотелий дисфункциясының дамуына ықпал ететін факторлардың бірі қан сарысуындағы зәр қышқылының (МК) жоғары концентрациясы болып табылады, ол клиникалық көріністердің дамуына әкелмейді және асимптоматикалық гиперурикемия (БГУ) деп аталады.

Зерттеудің мақсаты асимптоматикалық гиперурикемияның артериялық гипертензия ағымына әсерін зерттеу, оны кейіннен түзету болып табылады.

Әдістер мен материалдар. Стационарлық емделуде болған артериялық гипертензиясы бар пациенттерге ретроспективті талдау жүргізілді.

Нәтижелері. Салыстырмалы талдау екі топтағы гипотензивті терапияның тиімді екенін көрсетті, бірақ негізгі топта бұл көрсеткіштер жақсырақ болды, сондықтан бақтың орташа көрсеткіші $18 \pm 1,6$ мм рт.ст. төмендеді. бақылау тобымен салыстырғанда, бұл 11,6%, ал орташа есеппен $11,8 \pm 1,7$ мм рт.(12,1%). Неғұрлым тиімді емдеудің себебі уратснержающая терапия оң әсер етті деп есептейміз, бұл қан сарысуындағы МК деңгейінің бастапқы көрсеткіштерден $38,3 \pm 1,4$ мкмоль/л-ге сенімді төмендеуіне алып келді, бұл 39,2% - ды құрады.

Қорытынды. Осылайша, АГ бар пациенттерде АД деңгейіне БГҚ-ның қолайсыз әсері гипотензивті препараттарға қосымша уратснержающая ем тағайындаумен өтелуі мүмкін, бұл АГ ағымына БГҚ-ның қолайсыз әсерін төмендетуге ықпал етеді. Алынған деректерді алғашқы медициналық-санитарлық көмек дәрігерлерінің ауруды басқару бағдарламасын іске асыру кезінде ескеру қажет.

Түйінді сөздер: артериялық гипертензия, қауіп факторлары, гиперурикемия, зәр қышқылы, биохимия.

Corresponding Author: Abdugani Musayev. Mailing Address: Almaty, Kazakhstan. Mail Index: 050038. Nurkent microdistrict, house number 41, flat number 38. Designation: Professor. Institution: Asfendiyarov Kazakh National Medical University. Contact details: email: musayev.dr56@gmail.com, telephone: +77772509406

Received: 13.03.2022

Accepted: 28.03.2022

Bibliographic reference: Asymptomatic hyperuricemia as a marker of aggravation of arterial hypertension//Zh. Nurmakhanova, Zh. Zhubatkanova, A. Musayev et al. //Астана медициналық журналы. - 2022. - № 1 (111). - С.59-67

Introduction

AH is a multifactorial disease which currently remains one of the most common diseases responsible for morbidity [1-3]. Recently, much attention has been paid to the problem of impaired functional state of the vascular endothelium leading to the progression of AH [4, 5]. One of the factors contributing to endothelial dysfunction is elevated UA concentration, which does not lead to the clinical manifestations. It is called asymptomatic hyperuricemia (ASH) [6-8].

For many years, foreign and domestic literature sources note a pronounced relationship between increased UA and AH. ASH in patients with AH has more frequency than in the general population itself, from 25 to 50%. The incidence of ASH is even higher in patients with severe AH (up to 75%). The risk of AH soars by 40% with elevated UA levels [9-16]. Additionally, increased UA in patients with AH contributes to impaired renal function by increasing renal vascular resistance [17-18]. Hence, it is an important marker of renal damage and AH as a result [19-21].

European Society of Hypertension (ESH) (2018) and the European Society of Cardiology (ESC) declared that ASH is a brand-new factor of overall cardiovascular risk [22]. According to numerous literature data, UA carries on piquing an interest as a risk factor morbidity and mortality for cardiovascular patients [23-25].

The purpose of the study was to analyze the effect of ASH on the course of AH with its subsequent correction.

Methods

A retrospective analysis of patients with AH undergone inpatient treatment was performed. The investigation was held from 2018 to 2019. The prevalence and degree of severity of ASH were studied in 1018 patients with AH.

Hyperuricemia was discovered in 78 patients, which was 7.7% of the total number of studied patients. The level of UA over 360 µmol/L in males and over 320 µmol/L in females was considered as ASH [26], according to EULAR guidelines.

Subsequently, 60 patients aged from 45 to 75 years (mean age 58.3±0.8 years) were selected by random sampling out of 78 patients.

Furthermore, 60 patients were separated to 2 groups - control (n=30) and main group (n=30) by random sampling. The control group received combined hypotensive therapy (ramipril + amlodipine), and in the main group had the same therapy combined with urate-reducing drug allopurinol 200 mg daily. After 12 and 24 weeks of treatment, daily blood pressure monitoring (DBPM) and blood UA levels were performed and estimated.

The study did not include patients with symptomatic AH, diabetes mellitus, active inflammatory processes, coronary heart disease, chronic heart failure high functional class (III-IV by NYHA), gout, kidney, liver, blood diseases, and alcohol abuse.

Statistical processing of the obtained data was performed after creating a database in the Windows Excel system. Significance of the differences in the mean values was assessed by Student's t-test. The results were considered statistically significant if p<0,05.

Results

The mean age of the patients was 61.8±0.9 years among all respondents. The duration of AH was slightly more than 15 years. The mean value of adapted BP at the time of examination was nearly 146/87 mm/Hg. All patients were divided into age groups according to the age classification of the World Health Organization.

With regards the age composition of the respondents, it is apparent that elderly significantly prevailed over the other age categories and constituted 52% (table 1). In terms of all age groups, as well as in the study as a whole, the number of women took over men (656 vs. 362).

Table 1 - Age-sex composition of patients with hypertension (n=1018).

sex \ age	25-44 years old (n=31)	45-59 years old (n=268)	60-74 years old (n=530)	75-89 years old (n=189)
Male	5 (31,3%)	87 (32,4%)	208 (20,4%)	62 (6,1%)
Female	26(68,7%)	181(67,6%)	322 (60,7%)	127 (12,4%)
Total	31(3,1%)	268 (26,3%)	530 (52,1%)	189 (18,5%)

The mean UA level in patients with ASH was significantly higher than in women, on average, by 66 µmol/L (fig. 1). In addition, ASH in men was detected 30.6% more frequently than in women.

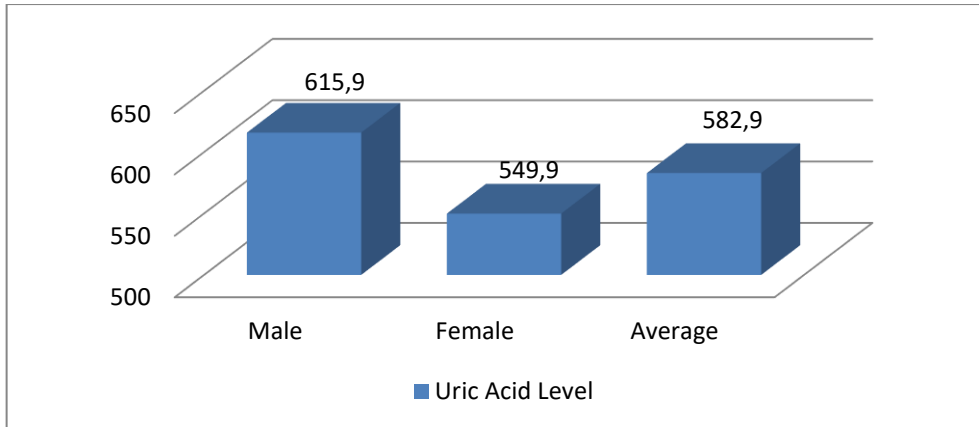


Figure 1 - Average uric acid levels by gender.

We calculated the average UA level depending on the AH risk factor according to the SCORE scale to determine the link between the UA level of the patients and the AH risk group itself (table 2). The results showed that the UA ratio tended to increase depending on AH risk factors. Thus, the data suggest a significant increase in UA in patients with very high AH risk level.

Table 2 - Indicators of the UA level depending on the risk group of hypertension (n=78) (* $p < 0,02$, ** $p < 0,02$, *** $p < 0,002$).

AH risk factors	UA level (mmol/L)
Risk 1 (low)	489,3±2,53
Risk 2 (medium)	502,8±2,52*($p < 0,02$)
Risk 3 (high)	628,2±2,18**($p < 0,02$)
Risk 4 (very high)	711,5±1,92***($p < 0,002$)

According to the results of the data obtained after 12 weeks of treatment (figure 2), both researched groups showed approximately similar figures in terms of the average SBP and DBP meanings. As for blood UA content, the index was significantly higher in the main group. The decreasing in UA level by 5.4% (34,2 $\mu\text{mol/L}$) after 12 weeks of treatment appears to suggest that the inclusion of allopurinol contributes to the better results ($p < 0,05$).

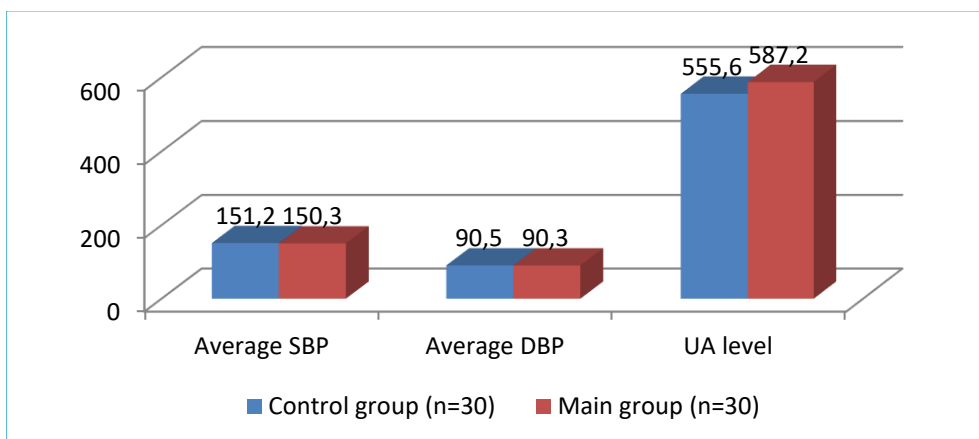


Figure 2 - The level of blood pressure and UA after 12 weeks of treatment. Note: the statistical significance of the differences (* $p < 0,05$) is indicated in relation to patients of the control group.

After 24 weeks of therapy, average SBP and DBP ratio in the main group decreased by 8,8 and 4,3 mmHg, correspondingly. As far as it concerns the same indexes of the control group, these dynamics were less significant (5,9 and 2,3 mmHg respectively).

The UA level in the control group tended to increase. At the same time, this index fell down by 24,1 $\mu\text{mol/l}$ in the main group. The given information indicates a significant effect of allopurinol on the blood UA level after 24 weeks of therapy in AH patients in combination with ASH and indirectly on BP indices (figure 3).

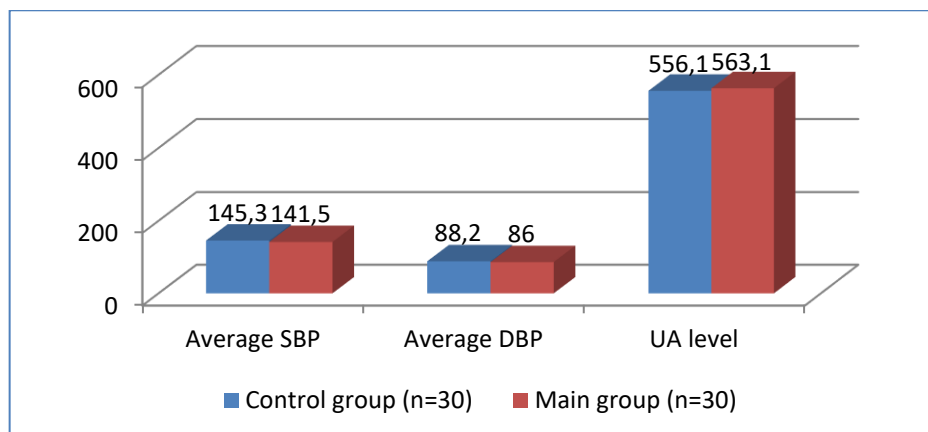


Figure 3 - The level of blood pressure and UA after 24 weeks of treatment. Note: the statistical significance of the differences ($*p<0,05$) is indicated in relation to patients of the control group.

Discussion

Overall, a comparative analysis showed that antihypertensive therapy was effective in both groups. By the way, the average SBP decreased by $18\pm 1,6$ mm Hg in the main group compared to the control one, which was 11,6%, and the average DBP as well by $11,8\pm 1,7$ mm Hg (12,1%). What is more, the reason for more effective treatment is that the urate-lowering therapy had a positive effect, leading to a significant decrease in the level of UA in the blood serum by $38,3\pm 1,4$ mmol/l from the initial indicators, which was 39,2%.

The adverse effect of ASH on the blood pressure level in patients with hypertension can be compensated by the appointment of additional urate-lowering therapy to antihypertensive drugs, which helps to reduce such an effect of ASH on the course of hypertension. The obtained data should be taken into account when the disease management program is implemented by general practitioners.

Conflicts of interest: Any potential and actual conflicts of interest were not meet during our investigation.

Limitations. Our work was not funded by governmental or non-governmental organizations. The translation of the article from the original language was not made by a professional translator certified in the field of medicine.

Conclusion

How does this paper make a difference in general practice?

- The prescription of additional urate-reducing therapy helps to reduce the incidence of AH;
- The use of allopurinol contributes to a significant reduction in uric acid levels in patients with AH;
- Men are more prone to elevated blood levels of uric acid than women.

References

1. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией/ Чазова И.Е. и др. // Кардиология. - 2014. - Вып. 54, № 10. - С. 4-12. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4-12> [Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией/ Чазова И.Е. и др. // Кардиология. - 2014. - Вып. 54, № 10. - С. 4-12. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4-12>].
2. Глобальные факторы риска для здоровья. Смертность и бремя болезней, вызванные некоторыми основными факторами риска // ВОЗ. - 2015. - 70 с. [Global'nye faktory riska dlja zdorov'ja. Smertnost' i bremja boleznej, vyzvannye некоторми основными факторами риска // ВОЗ. - 2015. - 70 с.].
3. Распространенность артериальной гипертензии, факторы риска и их связь со смертностью (проспективное исследование)/Курбанов Р.Д., Митропольский и др. // Совершенствование профилактики, диагностики и лечения основных сердечно-сосудистых заболеваний и оптимизация кардиологии. - Ташкент, 2003. - С. 53-55 [Распространенность артериальной гипертензии, факторы риска и их связь со смертностью (проспективное исследование)/ Курбанов Р.Д., Митропольский и др. // Совершенствование профилактики, диагностики и лечения основных сердечно-сосудистых заболеваний и оптимизация кардиологии. - Ташкент, 2003. - С. 53-55].
4. Шишкин А. Н., Лындина М. Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. - 2008. - № 4. - С. 315-319. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2008-14-4-315-319> [Shishkin A. N., Lyndina M. L. Jendotelial'naja disfunkcija i arterial'naja gipertenzija // Arterial'naja gipertenzija. - 2008. - № 4. - С. 315-319. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2008-14-4-315-319>].
5. Шишкин А. Н., Лындина М. Л. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия // Нефрология. - 2009. - № 3. - С. 24-32. DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2009-13-3-24-32> [Shishkin A. N., Lyndina M. L. Jendotelial'naja disfunkcija, metabolicheskij sindrom i mikroal'buminuriya // Nefrologija. - 2009. - № 3. - С. 24-32. DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2009-13-3-24-32>].
6. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study/Ioachimescu A.G., Brennan D.M., Hoar B.M. et al. // Arthritis Rheum. - 2008 Feb. - Vol. 58 (2). - P. 623-30. doi: 10.1002/art.23121.
7. Uric Acid Levels Are Associated With All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Independent of Systemic Inflammation in Men From the General Population/ The MONICA/KORA Cohort Study/Meisinger C., Koenig W., Baumert J., Doring A. // Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. - 2008 Mar 20. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.160184.
8. Мочевая кислота и функция эндотелия микроциркуляторного русла у больных с ранними стадиями артериальной гипертензии/ Атюнина И. В. и др. // Системная гипертензия. - 2012. - № 2. - С. 29-33. DOI: <https://doi.org/10.26442/SG33158> [Моchevaja kislota i funkcija jendotelija mikroatsirkuljatornogo rusla u bol'nyh s rannimi stadijami arterial'noj gipertenzii/ Atjunina I. V. i dr. // Sistemnaja gipertenzija. - 2012. - № 2. - С. 29-33. DOI: <https://doi.org/10.26442/SG33158>].
9. Повышенный уровень мочевой кислоты и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанные с ожирением, у молодежи с артериальной гипертензией/Решке Л. и др. // Детская нефрология. - 2015. - Т. 30(12). - С. 2169-2176. doi: 10.1007/s00467-015-3154-y [Povyshennyj uroven' mochevoj kisloty i faktory riska serdechno-sosudistyh zabolevanij, svjazannye s ozhireniem, u molodezhi s arterial'noj gipertenziej/ Reshke L. i dr. // Detskaja nefrologija. - 2015. - Т. 30(12). - С. 2169-2176. doi: 10.1007/s00467-015-3154-y].
10. Существует ли связь уровня мочевой кислоты с доклиническим поражением органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией умеренного и высокого риска? / Дмитриев В. А., Ощепкова Е. В., Титов В. Н. и др. // Терапевтический архив. - 2013. - Т. 85 (9). - С. 52-57 [Sushhestvuet li svjaz' urovnja mochevoj kisloty s doklinicheskim porazheniem organov-mishenej u pacientov s arterial'noj gipertenziej umerennogo i vysokogo riska? / Dmitriev V. A., Oshhepkova E. V., Titov V. N. i dr. // Terapevticheskij arhiv. - 2013. - Т. 85 (9). - С. 52-57].
11. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus/Davies M.J., Trujillo A., Vijapurkar U. et al. // Diabetes Obes Metab. - 2015 Apr. - Vol. 17 (4). - P. 426-429. doi: 10.1111/dom.12439.
12. Клиническое значение гиперурикемии и обмена мочевой кислоты при патологии сердечно-сосудистой системы/Ходжакулиев Б.Г. и др. // Молодой ученый. - 2014. - № 18. - С. 178-184. ISSN: 2072-0297 eISSN: 2077-8295 [Klinicheskoe znachenie giperurikemii i obmena mochevoj kisloty pri patologii serdechno-sosudistoj sistemy/ Hodzhakuliev B.G. i dr. // Molodoj uchenyj. - 2014. - № 18. - С. 178-184. ISSN: 2072-0297 eISSN: 2077-8295].

13. Athyros V.G., Karagiannis A., Ganotakis E.S. Association between the changes in renal function and serum uric acid levels during multifactorial intervention and clinical outcome in patients with metabolic syndrome. A post hoc analysis of the ATTEMPT study // *Curr Med Res Opin.* - 2011. - Vol. 27. - P. 1659-1668. DOI: 10.1185/03007995.2011.595782.
14. Cuenca A., Rolda V., Mari'n F. Hypouricemic effect of statins: another pleiotropic benefit? // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* - 2010. - Vol. 5. - P. 1358-1359. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.08.063.
15. Association between endothelial dysfunction and hyperuricaemia / Ho W., Tsai W., Yu K. et al. // *Rheumatology.* - 2010. - Vol. 10. - P. 1929-1934. doi: 10.1093/rheumatology/keq184. Epub 2010 Jun 23.
16. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study / Hoieggan A., Alderman M., Kjeldsen S. et al. // *Kidney International.* - 2004. - Vol. 65. - P. 1041-1049. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x.
17. Association Between Serum Uric Acid, Metabolic Syndrome, and Carotid Atherosclerosis in Japanese Individuals/Ishizaka N., Ishizaka Y., Toda E. et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2005. - Vol. 25. - P. 1038-1044. DOI: 10.1161/01.ATV.0000161274.87407.26.
18. Essential Hypertension, Progressive Renal Disease, and Uric Acid: A Pathogenetic Link?/Johnson R., Segal M., Srinivas T. et al. // *J Am Soc Nephrol.* - 2005. - Vol. 16. - P. 1909-1919. DOI: 10.1681/ASN.2005010063.
19. Is There a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease? / Johnson R., Kang D., Feig D. et al. // *Hypertensi.* - 2003. - Vol. 4. - P. 1183-1190. DOI: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.
20. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function/Kanbay M., Huddam B., Azak A. et al. // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2011. - Vol. 8. - P. 1887-1894. DOI: 10.2215/CJN.11451210.
21. Subclinical Kidney Damage in Hypertensive Patients: A Renal Window Opened on the Cardiovascular System. Focus on Microalbuminuria/Mule G. et al. // *Adv Exp Med Biol.* - 2017. - Vol. 956. - P. 279-306. DOI: 10.1007/5584_2016_85.
22. Рекомендации по лечению больных артериальной гипертензией/Брайан Уильямс и др. // *Российский кардиологический журнал.* - 2018. - Т. 23 (12). DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339 [Rekomendacii po lecheniju bol'nyh arterial'noj gipertenziej/Brajan Uil'jams i dr. // *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* - 2018. - Т. 23 (12). DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339].
23. Cerasola G., Cottone S., Mulè G. The progressive pathway of microalbuminuria: from early marker of renal damage to strong cardiovascular risk predictor // *J Hypertens.* - 2010 Dec. - Vol. 28 (12). - P.2357-69. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833ec377.
24. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice/ Piepoli M. F. et al. // *Eur. Heart J.* - 2016. - Vol. 37 (29) - P. 2315-2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
25. Microalbuminuria in subjects with hypertension attending specialist blood pressure clinics/Alharf A.A., Cleland S., Webster J. et al. // *J Hum Hypertens.* - 2016 Sep. - Vol. 30 (9). - P. 527-33. doi: 10.1038/jhh.2015.116.
26. Бекетова Т.В. Обзор рекомендаций Европейской антивревматической лиги (EULAR), рассмотренных в 2018 г. // *Современная ревматология.* - 2019. - Т. 13 (2). - С. 22-24. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-22-24> [Beketova T.V. Obzor rekomendacij Evropejskoj antirevmaticheskoy ligi (EULAR), rassmotrennyh v 2018 g. // *Sovremennaja revmatologija.* - 2019. - Т. 13 (2). - С. 22-24. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-22-24>].