

8D10102 – «Медицина» мамандығы бойынша
PhD дәрежесін иемдену үшін
диссертациялық жұмыстың аннотациясы

Тақырыбы: Қазақстан Республикасындағы артериовенозды ақауларындағы аурудың ағымына клиникалық-генетикалық болжамдық факторлардың әсерін бағалау.

Ғылыми жетекші:	м.ғ.д., ҚР ҰҒА академигі С.Қ. Ақшолақов
Ғылыми кеңесші	б.ғ.к. Е.В. Жолдыбаева
Шетелдік кеңесші:	M.D., Ph.D., Dr.Sci (Habil) A. Тамашаускас
Орындаушы:	Нұрیمانов Шыңғыс Сағдатұлы

Зерттеудің өзектілігі.

Мидың артериовенозды ақауларындағы аурудың ағымына клиникалық және генетикалық болжамдық факторлардың әсерін зерттеуге бағытталған.

Артериовенозды мальформация (АВМ) – аралық капиллярлық тордың қатысуынсыз артериялар мен веналардың ретсіз тоғысуымен сипатталатын тамырлар жүйесінің туа біткен аномалиясы. Бұл жағдайды алғаш рет 1764 жылы В.Хантер сипаттаған. Бұл назологияның жиілігі 100 000 халыққа шаққанда 1,3 жағдайды құрайды, ер адамдарда шамалы басым (1,1:1 қатынасы). Сонымен қатар, В.Ф. МакКормик, аутопсияларды талдау негізінде, АВМ жиілігі 0,52% құрайды, ал хирургиялық белсенділік барлық анықталған жағдайлардың 19,7% құрайды.

Көптеген АВМ жағдайлары симптомсыз болып қала берсе де, қан кету және эпилептикалық статус сияқты ауыр асқынулардың алдын алу үшін диагностикалау және емдеу қажет. Голдбергтің (2018) зерттеуіне сәйкес, жарылмаған АВМ интракраниальды қан кетумен бірге жүретіндерге қарағанда жиі кездеседі, бұл жарылулардың алдын алу үшін уақтылы диагностика мен емдеудің маңыздылығын көрсетеді. Церебральды қан құйылу 58% жағдайда кездесетін АВМ-нің ең жиі асқынуы болып табылады. Сонымен қатар, пациенттердің 34%-ында АВМ дәрі-дәрмекпен бақылау қиын болатын ұстамаларды тудырады.

Мидың АВМ-ның нақты даму себебі түсініксіз болып қалуда, бірақ, әдетте, олар эмбриогенез кезінде дамиды туа біткен деп саналады. Генетикалық факторлар АВМ патогенезі мен қалыптасуында, сондай-ақ олардың үзілуінде шешуші рөл атқарады. Жақында жүргізілген зерттеулер АВМ дамуы мен үзілу қаупін арттыратын ALK-1, IL-6, TNF- α және APOE гендерінің мутацияларын қоса алғанда, соматикалық және ұрықтық мутациялардың маңыздылығын анықтады. ENG, ACVRL1 және SMAD4 гендеріндегі мутациялар тұқым қуалайтын геморрагиялық телеангиэктазиямен (ННТ), АВМ тұқым қуалайтын түрімен байланысты. Қазіргі заманғы генетикалық зерттеулер диагностика мен емдеуді жақсарту үшін жана мутациялар мен маркерлерді анықтауды жалғастыруда.

АВМ-ның табиғи тарихы қан кетудің жоғары қаупімен байланысты, ол жылына 2,1% -дан 4,12% -ға дейін өзгереді (Abecassis, A., 2019). Қан кету қаупін статистикалық түрде айтарлықтай арттыратын факторлар бар. Бұл факторларға алдыңғы қан кету, АВМ-нің терең орналасуы, терең венаның дренажы және аневризмалардың болуы жатады. Қайталанатын қан кетулер 6-15,8% жағдайда кездеседі (Кан, А., 2017). Бұл деректер болжам және емдеу стратегиясын таңдау үшін өте маңызды.

Ми АВМ-дарының екінші клиникалық маңызды көрінісі ұстамалар болып табылады және науқастардың 29-43% кездеседі (Гарцин, Б., 2012). Олар бастапқы болуы немесе қан кету фонында дамуы мүмкін. Зерттеулер ұзақ уақыт бойы бұзылмаған АВМ бар науқастарда ұстамалардың жиі кездесетінін көрсетті.

Жақында ми АВМ-мен ауыратын науқастарды емдеуге қызығушылық артты, соның ішінде микрохирургиялық кесу, эндоваскулярлық эмболизация және радиохирургия сияқты әдістер. Осындай зерттеулердің бірі - ARUBA (Mohr, J., 2014), ол консервативті емдеудің хирургиядан артықшылығын көрсетті, нәтижесінде осы жағдайға арналған хирургиялық процедуралар саны айтарлықтай қысқарды. Дегенмен, Wahood, W. (2021) айтуынша, бұл жарылып кету жиілігінің екі есе өсуімен және осы жағдайдан болатын өлім-жітімнің үш есе өсуімен қатар жүрді. Бұл фактілер хирургиялық тәуекелді бағалаудың және хирургиялық араласудың оңтайлы көрсеткіштерін анықтаудың дәл жүйесін құру үшін қосымша зерттеулерді қажет етті. Мұндай жүйе қан кетудің алдын алуды ғана емес, сонымен қатар дәріге төзімді эпилепсиядағы ұстама көріністерін жақсартуды да ескеруі керек. Бұл емдеуді оңтайландыру және церебральды АВМ бар науқастардың өмір сүру сапасын жақсарту үшін үздіксіз зерттеулердің маңыздылығын көрсетеді.

Зерттеудің мақсаты:

Геморрагиялық және эпилептикалық симптомдармен байланысты клиникалық көріністерді ескере отырып, церебральды АВМ бар науқастарда хирургиялық араласулардың (соның ішінде эндоваскулярлық және микрохирургиялық әдістердің) тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау. Бұл бағалау клиникалық симптомдардың динамикасын талдауды, атап айтқанда, ұстамалар мен геморрагиялық қан кетулердің динамикасын қамтиды. Сонымен қатар, бұл зерттеу мидың АВМ ақауларын дамыту және бұзу қаупімен байланысты генетикалық маркерлерді анықтау үшін пациенттердің осы популяциясы арасында генетикалық зерттеулерді қамтиды.

Зерттеу мақсаттары:

1. Қазақстан Республикасындағы науқастарда церебральды АВМ барысы бойынша клиникалық және демографиялық факторларды (жасы, жынысы, артериялық гипертензияның болуы, бұрын болған қан кетулер, ұстама синдромы, хирургиялық араласулар) талдау.

2. Нейробейнелеу сипаттамаларының (мөлшері, АВМ локализациясы, дренаж түрі) және ми АВМ ағымының арасындағы байланысты талдау.

3. АВМ жыртылу қаупін болжау үшін негізгі болжамдық факторларды бағалау және оңтайлы хирургиялық тактиканы таңдау.

4. Симптоматикалық церебральды АВМ бар науқастарда хирургиялық емнен кейінгі эпилепсиялық синдромның ағымын зерттеу.

5. АВМ-мен байланысты гендерді іздеу және Қазақстан Республикасында АВМ түзілуіне және бұзылуына бейім гендік полиморфизмдердің нақты ассоциацияларын зерттеу үшін пациенттерде генетикалық зерттеу жүргізу.

Ғылыми жаңалық.

Бұл зерттеуде алғаш рет микрохирургиялық және эндоваскулярлық әдістерді қамтитын үлкен клиникалық материал негізінде церебральды АВМ хирургиялық емдеудің жедел және ұзақ мерзімді нәтижелері талданды. Алынған мәліметтер операциядан кейінгі кезеңде де, операциядан кейінгі ұзақ мерзімді кезеңде де эндоваскулярлық және хирургиялық емдеудің қауіпсіздігінің жоғары деңгейін көрсетеді.

Зерттеу клиникалық ағымның эпилептикалық түрі бар науқастарда ұстамалардың жиілігін төмендету үшін церебральды АВМ эндоваскулярлық эмболизациясының ғылыми негізділігін растады, сонымен қатар құрылымдық эпилепсия нәтижесінің Энгель және ILAE шкаласы бойынша ұзақтығына тәуелділігін растады. конвульсиялық синдром. Сондай-ақ, қолда бар деректер мидың кавернозды ақауларынан туындаған эпилептикалық синдромды емдеудегі микрохирургиялық әдістің жоғары тиімділігін растады.

Педиатриялық жас тобындағы Гален венасының АВМ эндоваскулярлық емінің ретроспективті талдауы жүргізілді, бұл ішінара эмболизацияның және балалардың жасының хирургиялық операцияның клиникалық нәтижесіне әсерін анықтауға мүмкіндік берді.

Мидың АВМ-мен ауыратын науқастарға генетикалық талдау жүргізілді, онда туа біткен артериовенозды ақаулармен (bAVM) байланысты SIRT генінің сирек нұсқалары (g.67884831C>T), сондай-ақ KRAS генінің 12 экзондағы соматикалық мутация анықталды (KRAS p.G12D), ол алдыңғы зерттеулерге сәйкес келеді және мидың артериовенозды ақауларының қалыптасуына соматикалық KRAS мутацияларының қатысуы туралы гипотезаны қолдайды.

Практикалық маңызы.

- Алынған деректер АВМ жыртылу қаупін болжауға және емдеу тактикасын таңдаудың нақты көрсеткіштерін анықтауға мүмкіндік береді.

- Жүргізілген жұмыстардың негізінде церебральды АВМ бар науқастардың функционалдық нәтижелеріне әсер ететін бірқатар қауіп факторлары анықталды. Олардың ішінде: АВМ-ның орналасуы, олардың қанмен қамтамасыз етілу түрі, CM шкаласы бойынша жіктелуі, ұстамалардың ұзақтығы және науқастардың жасы.

- Зерттеу барысында анықталған болжамдық маркерлерді және спецификалық генетикалық полиморфизмдерді қолдану АВМ пайда болу және

үзілу қаупін болжау үшін АВМ жыртылуының ерте диагностикасы мен алдын алуға ықпал етеді.

- Қазақстан Республикасындағы АВМ генетикалық зерттеулерінің нәтижелері медициналық қадағалау жүйесін ұйымдастыру және АВМ үзілуінің алдын алу, сондай-ақ генетикалық ақпарат негізінде осы мәселеге осал отбасы мүшелеріндегі патологияларды анықтау үшін пайдаланылатын болады.

- Әзірленген ұсынымдар практикалық денсаулық сақтау үшін өзекті болып табылады, өйткені полиморфизмге генетикалық тестілеу негізінде Қазақстан Республикасының популяциясында АВМ даму қаупін бағалауға және тәуекел тобына байланысты профилактикалық ген мен хирургиялық терапия жүргізуге септігін тигізеді.

- Зерттеу нәтижелері қазіргі уақытта Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Денсаулық сақтауды дамытудың республикалық орталығында церебральды АВМ бар науқастарға қолданылатын емдеу хаттамасында қолданылады. «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ-да бұл хаттамалар бас миының АВМ-ның әртүрлі түрлерімен ауыратын науқастармен жұмыс істейтін резиденттер мен тәжірибелік дәрігерлерге арналған оқу бағдарламасына енгізілген.

- Алынған деректер Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі ұсынған ғылыми грантқа да негіз болды. Бұл грант мидың АВМ-дарындағы жаңа ұрық сызығы мен соматикалық мутацияларды зерттеуге арналған.

Қорғауға ұсынылған негізгі ережелер

- Эндovasкулярлық эмболизация және ми АВМ микрохирургиялық кесу пациенттердің осы санатындағы ұстама синдромының динамикасына оң әсер етеді. Бұл әдістер эпилепсиялық ұстамаларды бақылауды жақсартады және пациенттердің өмір сапасын жақсартады.

- Эпилептикалық көріністері бар церебральды АВМ емдеуде эндovasкулярлық эмболизация және микрохирургиялық кесіп алып тастау осы нозологияның табиғи ағымымен салыстырғанда ауыр асқынулар мен өлім қаупін арттырмайды. Бұл пациенттердің осы тобында осы емдеу әдістерін қолдану бойынша ұсынысты негіздейді. Оның үстіне операция ішілік және операциядан кейінгі кезеңде асқыну қаупі анамнезінде қан кетулері бар АВМ бар науқастарда жоғары. Бұл церебральды артериовенозды ақаулардың үзілуіне байланысты бұрын қан кетулері бар науқастарға хирургиялық араласу қажеттілігін қолдайды.

- Гален венасының АВМ емдеуде кезеңді ішінара эмболизация, сондай-ақ 6 айдан асқан балаларда хирургиялық араласу басқа араласу әдістерімен салыстырғанда ерте және кеш операциядан кейінгі кезеңде де хирургиялық емдеудің қолайлы нәтижелерін көрсетеді.

- SIRT гендеріндегі сирек нұсқаларды және KRAS генінің 12 экзондағы мутацияларды анықтау маңызды және мидың АВМ пайда болуы мен үзілуіне бейімділікпен байланысты.

Жұмысты апробациялау.

Зерттеу нәтижелері мына жерде ұсынылды:

- Өзбекстан нейрохирургтерінің 3-ші конгресі (Самарқанд, 27-28 мамыр, 2022 ж.);
- Халықаралық нейрохирургиялық форум және нейрохирургиялық фильмдер фестивалі (Астана, 01-03 шілде 2022 ж.);
- LINNC SEMINAR – ASIA Edition 2022, Интервенциялық нейрорадиология, неврология және нейрохирургия курсы. (Сингапур , 6-7 желтоқсан 2022 ж.);
- Қазақстан нейрохирургтерінің V Конгресі (Астана, 29-30 маусым 2023 ж.);
- Микрохирургияның болашағы, 3-ші Халықаралық Ротон қоғамының жиналысы, Стамбул, Түркия (Стамбул , Түркия , 20-26 тамыз , 2023 ж.);
- Халықаралық нейрохирургиялық «Жібек жолы» конгресі және Халықаралық шағын инвазивті нейрохирургия қоғамының 7-ші конгресі (Ташкент , 15-17 қыркүйек , 2023 ж.).
- 15-ші Еуропалық эпилепсия конгресі (Италия , Рим , 7-11 қыркүйек , 2024 ж.)

Жарияланымдар туралы ақпарат:

- Ғылыми жұмыс тақырыбы бойынша 12 ғылыми баспа жұмыстары жарияланды, оның ішінде Web of Science Core Collection дерекқорына енгізілген журналдарда 6-ы бірінші квартильге (бес мақала) және екінші квартильге (бір мақала) енгізілген басылымдарда жарияланған. Clarivate Analytics журналының Citation Reports деректеріне сәйкес импакт-фактор. Мақаланың төртеуінде докторант бірінші автор, ал көпшілігінде сәйкес автор. Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған басылымдарда 2 мақала. Халықаралық конференциялар материалдарында 6 жарияланым (Қазақстан, Ресей Федерациясы, Өзбекстан, БАӘ, Түркия, Италия).