



ВЕСТНИК

№4 (81) 2020



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ПРЕЗИДЕНТІ ІС БАСҚАРМАСЫ
МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫНЫҢ ЖАРШЫСЫ

ВЕСТНИК МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА
УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

HERALD OF THE MEDICAL CENTER
OF PRESIDENT'S AFFAIRS ADMINISTRATION OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ISSN 2075-8790

Учредители журнала:
Управление Делами
Президента Республики
Казахстан

Медицинский центр
Управления Делами
Президента Республики
Казахстан

Главный редактор –
академик Национальной Академии наук
Республики Казахстан, д.м.н., профессор
Бенберин В.В.

Заместитель главного редактора -
д.м.н., профессор Сарсебеков Е.К.

Ответственный секретарь –
Жумаева Г.Ш.

Журнал зарегистрирован
Министерством информации РК
4 января 2002 года
Регистрационный номер-2582-Ж

С 2019 г. входит в перечень изданий,
рекомендованных Комитетом по
контролю в сфере образования и
науки МОН РК

Адрес редакции:
г. Нур-Султан, ул. Мәңгілік ел 80,
Блок С2, 4 этаж, каб.47
тел: +7 (7172) 70-81-76
e-mail: vestnik_2002@mail.ru,
Веб-сайт: www.mcdprk.kz

Реквизиты:
Акмолинский филиал
АО Казкоммерцбанк г. Астана.
БИК KZKOKZKX
РНН 620300000517
ИИК№KZ679261501119357001
БИН 080240012523

Подписной индекс: 75229

Мнение авторов может не совпадать с
мнением редакции.
Редакция оставляет за собой право в
отказе публикации материалов в случае
несоблюдения правил оформления.

Қазақстан Республикасы
Президенті Іс Басқармасы
Медициналық орталығының

ЖАРШЫСЫ
Әр тоқсандық ғылыми-практикалық журналы

қазан - желтоқсан
4 (81) 2020
октябрь - декабрь

Ежеквартальный научно-практический журнал

ВЕСТНИК
Медицинского центра
Управления Делами Президента
Республики Казахстан

Журнал 2002 ж. бастап шыға бастаған
Жылына 4 рет шығады
Журнал издаётся с 2002 г.
Выходит 4 раза в год

Редакционная коллегия:

Аженов Т.М., д.м.н.
Арыстан А.Ж., д.м.н.
Бакенова Р.А., д.м.н.
Бимбетов Б.Р., д.м.н., профессор
Жолдасбекова А.У., д.м.н.
Енсебаев Е.Ж., д.м.н., профессор
Карабаева Р.Ж., д.м.н.
Кисикова С.Д., д.м.н.
Мустафин А.Х., д.м.н., профессор
Садуакасова А.Б., д.м.н.
Шаназаров Н.А., д.м.н.

Редакционный совет:

Бектаева Р.Р., д.м.н., профессор
Байтова Г.М., д.м.н., профессор (Кыргызстан)
Худояров А.А., д.м.н., профессор (Узбекистан)
Кветной И.М., д.м.н., профессор (РФ)
Разумов А.Н., д.м.н., профессор, академик РАН (РФ)
Рахмонов Х.Э., д.м.н., профессор (Таджикистан)
Хавинсон В.Х., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (РФ)
Шкода А.С., д.м.н., профессор (РФ)
Шарманов Т.Ш., д.м.н., профессор, академик РАН и НАН РК

Журналдың тақырыптық бағыты: медицина ғылымдарының жетістіктерін жариялау, қазіргі заманғы технологияларды қолдану тәжірибесі, ресми құжаттар, ерекше мақалалар, ғылыми шолу, тақырыптық басылымдар

Тематическая направленность журнала: освещение достижений медицинской науки, опыт применения современных технологий, официальные документы, оригинальные статьи, научные обзоры, тематические выпуски

Қазақ, орыс, ағылшын тілдеріндегі мақалалар жарияланған
Опубликованы статьи на казахском, русском, английском языках

**ҚОҒАМДЫҚ ДЕНСАУЛЫҚ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ
PUBLIC HEALTH AND HEALTHCARE**

УДК 614.2

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СИСТЕМЫ МЕДИЦИНСКОГО
СТРАХОВАНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КОРЕЯ И РЕСПУБЛИКИ
КАЗАХСТАН И УРОКИ ДЛЯ БУДУЩЕГО**

В.В.БЕНБЕРИН, Е.К.САРСЕБЕКОВ,
Г.Д.ДАНИЯРОВА, Г.Ш.ЖУМАЕВА
РГП «Больница Медицинского центра» УДП РК
г.Нур-Султан, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. В статье дана характеристика исторического опыта развития медицинского страхования в Корее и в Казахстане, его основные характеристики, эффективность и реформы. Выделены ключевые уроки из корейского опыта медицинского страхования для Казахстана, стремящегося обеспечить охват медицинским обслуживанием всего населения.

Ключевые слова: медицинское страхование Республики Корея, обязательная система медицинского страхования в Казахстане, реформы финансирования, всеобщий охват, система единого плательщика

ТҮЙІНДЕМЕ. КОРЕЯ РЕСПУБЛИКАСЫ МЕН ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ САҚТАНДЫРУ ЖҮЙЕСІН САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУ ЖӘНЕ БОЛАШАҚҚА АРНАЛҒАН САБАҚТАР. В.В.Бенберин, Е.К.Сарсебеков, Г.Д.Даниярова, Г.Ш.Жумаева. Мақалада Корея мен Қазақстанда медициналық сақтандыруды дамытудың тарихи тәжірибесіне, оның негізгі сипаттамаларына, тиімділігі мен реформаларына сипаттама берілген. Бүкіл халықты медициналық қызмет көрсетумен қамтуды қамтамасыз етуге ұмтылатын Қазақстан үшін Кореялық медициналық сақтандыру тәжірибесінен негізгі сабақтар бөліп көрсетілген.

Түйін сөздер: Корея Республикасының медициналық сақтандыруы, Қазақстандағы міндетті медициналық сақтандыру жүйесі, қаржыландыру реформасы, жалпыұлттық қамту, бірыңғай төлем жүйесі

SUMMARY. COMPARATIVE ANALYSIS OF THE HEALTH INSURANCE SYSTEM IN THE REPUBLIC OF KOREA AND THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN AND LESSONS FOR THE FUTURE. V.V.Benberin, E.K.Sarsebekov, G.D.Daniyarova, G.Sh.Zhumayeva. The article describes the historical experience of the development of health insurance in Korea and Kazakhstan, its main characteristics, effectiveness and recent reforms. The key lessons from the Korean experience of health insurance for Kazakhstan, which seeks to provide health coverage to the entire population, are highlighted.

Keywords: National Health Insurance in Korea, Mandatory medical insurance system in Kazakhstan, financial reform, universal health coverage, single-payer health insurance system

Республика Корея добилась быстрого улучшения результатов в области здравоохранения благодаря экономическому развитию и всеобщему охвату услугами здравоохранения за счет Национального медицинского страхования (НМС). Она достигла всеобщего охвата населения в 1989 году, всего через 12 лет после введения социального медицинского страхования. В 2000 году все страховые схемы были объединены в единый плательщик с единым графиком взносов и покрытием льгот [1].

За годы независимости Казахстан достиг небывалых успехов в сфере экономического развития и сегодня по уровню ВВП на душу населения сравнялся со странами Центральной Европы – членами ОЭСР. В результате Казахстан увеличил инвестиции в здравоохранение и приступил к поэтапному реформированию системы здравоохранения в целях повышения доступности и эффективности медицинских услуг, а также обеспечения равного доступа к ПМСП. Однако, несмотря на проведенные реформы, впечатляющий рост экономики Казахстана не сопровождался столь же заметным улучшением показателей в области здравоохранения, которые отстают от уровня стран – членов ОЭСР. По меркам ОЭСР, в Казахстане сохраняется низкий уровень государственных инвестиций в здравоохранение, что порождает большие издержки для пациентов в виде неформальных выплат, дополнительно затрудняющих доступ к медицинской помощи [2].

Цель данного исследования - сравнить системы финансирования и структуры медицинского страхования между Республикой Корея и Республикой Казахстан. А также определение стратегий успеха в достижений всеобщего охвата и применить для системы здравоохранения Казахстана как возможные уроки для будущего.

Реформы финансирования в Корее

Закон о медицинском страховании в Корее был принят военным Правительством в

декабре 1963 года после государственного переворота. Из-за слабой экономической и социальной инфраструктуры страны закон отменил обязательное страховое покрытие, и в результате социальное страхование для медицинского обслуживания фактически не осуществлялось до середины 1970-х годов. Закон о медицинском страховании был существенно пересмотрен в декабре 1976 года с целью включения обязательного охвата населения медицинским страхованием [3].

Работники корпораций, насчитывающих более 500 работников, были первой группой, которая была охвачена медицинским страхованием в 1977 году. Медицинское страхование было распространено на работников фирм свыше 300 работниками в 1979 году, было также распространено на фирмы свыше 100 работниками в 1981 году и на фирмы свыше 16 работниками в 1983 году. Программа оказания медицинской помощи (Medicaid) начал работать для бедных в 1977 году, а государственные служащие и учителя присоединились к программе медицинского страхования в 1979 году. Чтобы распространить медицинское страхование на самозанятых, Правительство осуществило пилотную программу в трех сельских районах в 1981 году, а также в одном городском районе и еще в двух сельских районах - в 1982 году. Программа медицинского страхования обеспечила всеобщий охват населения, включив в нее сельских самозанятых в январе 1988 года и городских самозанятых в 1989 году. С самого начала система медицинского страхования была основана на семейном членстве, причем иждивенцы становились участниками схемы, в которую был включен глава их домохозяйства. Медицинское страхование для работников было основано на рабочих местах, а для самозанятых – в регионе проживания. Что касается системы медицинского страхования работников, то крупные корпорации имели индивидуальные страховые общества на уровне фирм, в

то время как малые и средние фирмы объединились для присоединения к страховым обществам в их географическом районе [4].

Реформы финансирования в Казахстане

Реформы системы финансирования здравоохранения прошли этап создания Фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС). В период с 1996 по 1998 год по ОМС системе здравоохранения было обеспечено 24,5 млрд.тенге дополнительного финансирования. Однако в 1998 году система ОМС была отменена в силу ряда причин. Во-первых, ФОМС испытывал сильнейший дефицит средств и в 1998 году оказался не в состоянии выполнить некоторые из своих договорных обязательств. В результате к концу 1998 года долг областных органов исполнительной власти перед ФОМС составил 27 млрд.тенге. ФОМС оказался не в состоянии выполнить свои договорные обязательства и задолжал медицинским организациям в общей сложности 8 млрд.тенге. В 1998 году страна была затронута финансовым кризисом в России, и международные финансовые организации (Международный валютный фонд и Всемирный банк) рекомендовали Казахстану закрыть все внебюджетные фонды, включая ФОМС. После упразднения ФОМС в 1999 году система здравоохранения финансировалась из средств республиканского бюджета здравоохранения и областных бюджетов, однако в 2001 году в рамках процесса более широкой децентрализации функции финансирования здравоохранения и управления были децентрализованы до районного уровня, что негативно повлияло на общую эффективность системы здравоохранения и доступность медицинских услуг для населения. В настоящий момент финансовые ресурсы здравоохранения объединены на национальном и областном уровнях и находятся под администрированием Министерства здравоохранения РК и ОУЗ соответственно [5].

Политический и экономический контекст

Внедрение медицинского страхования в Корею

Авторитарный политический режим и его мотивация к политической легитимации сыграли ключевую роль во внедрении и расширении социального медицинского страхования для медицинского обслуживания в Корее [6]. Начиная с начала 1960-х годов, серия 5-летних планов экономического развития, существенно улучшил экономическое благосостояние страны с помощью экспортно-ориентированной экономической политики. Правительство начало признавать важность системы социального обеспечения, и в четвертом плане экономического развития 1977-1981 годов особое внимание уделялось социальному развитию, направленному на распределение плодов экономического развития среди трудящихся [4].

Внедрение медицинского страхования в Казахстане

Казахстан приступил к масштабной реформе своей системы здравоохранения с целью достижения всеобщего охвата услугами здравоохранения. Связанные со здоровьем стратегические цели развития на период до 2020 года отражают эти политические амбиции [2]. Для усиления финансовой устойчивости системы здравоохранения по Плану нации «100 конкретных шагов по реализации пяти институциональных реформ» как основная мера модернизации системы здравоохранения было предусмотрено введение в Республике Казахстан обязательного социального медицинского страхования населения (ОСМС).

Внедрению ОСМС предшествовал пакет последовательных реформ в сфере финансирования и управления здравоохранения, направленные на развитие конкуренции в отрасли, внедрение международно-признанных стандартов управления и способов оплаты медицинских услуг, стимулирующих непрерывное повышение ка-

чества и эффективности [7].

Распространение медицинского страхования на самостоятельно занятых лиц в Корее

Как экономические, так и политические факторы способствовали быстрому распространению медицинского страхования на самозанятых - последнюю группу, присоединившуюся к НМС в 1989 году [3]. Во-первых, быстро развивающаяся экономика конца 1980-х годов существенно повысила способность самозанятых платить за социальное страхование.

В период с 1986 по 1988 годы в Корее наблюдались рекордно высокие ежегодные темпы роста - около 12%. Таким образом, Правительство располагало финансовыми возможностями для предоставления субсидий на медицинское страхование для самозанятых. В 1986 году правительство объявило о планах включить самозанятых в НМС, ввести национальную пенсионную систему и ввести систему минимальной заработной платы. Правительство также было вынуждено предоставлять медицинскую страховку самозанятым из-за растущего неравенства между суммами, выплачиваемыми за медицинское обслуживание (застрахованными) и (незастрахованными) самозанятыми. Система социального медицинского страхования возмещала поставщикам услуги на основе регулируемого графика взносов, что побуждало поставщиков медицинских услуг взимать более высокие (нерегулируемые и рыночные) взносы с незастрахованных. Разница между взносами, уплачиваемыми застрахованными (наемными работниками), и незастрахованными (самозанятыми) увеличивалась и из-за нерегулируемого тарифа для самозанятых. Смещение расходов из занятого сектора в самозанятый сектор вызвало озабоченность по поводу отсутствия справедливости в оплате услуг здравоохранения.

Правительство хотело, чтобы наемные работники и самозанятые были охвачены отдельными страховыми обществами, что-

бы избежать проблем, связанные различиями оценки доходов между двумя группами. Фермеры просили увеличить государственные субсидии на их систему медицинского страхования и расширить медицинские учреждения в сельских районах для улучшения доступа к медицинской помощи. Следовательно, правительство субсидировало взносы самозанятых на медицинское страхование и оказывало финансовую поддержку больницам, открывающимся в сельских районах. Сумма налоговых субсидий самозанятым первоначально составляла примерно половину от общего дохода системы медицинского страхования для самозанятых [4].

Распространение медицинского страхования на самостоятельно занятых лиц в Казахстане

В Казахстане взносы платят в ФОМС только работодатели – около 8 млрд 169,5 млн.тенге ежемесячно. С 1 июля 2017 года по 30 апреля 2018 года со стороны работодателей было отчислено 63,3 млрд.тенге [5]. Основная проблема заключается в большом количестве самозанятого населения, за которого отчисления не производятся. В эту категорию входят более 2 млн.человек. Из них 503 374 человека составляет молодежь. Для привлечения такого количества самозанятых Правительство в апреле 2018 года предложило создать Единый совокупный платеж – специальный налоговый режим. Гражданин, который оплатил налог, автоматически регистрируется в системе ОСМС и пенсионного обеспечения [8].

В настоящее время вопрос о самостоятельно занятом населении остается открытым. С 1 июля 2017 года в Республике Казахстан внедряется обязательное социальное медицинское страхование. Согласно Закону Республики Казахстан от 22 декабря 2016 года №29-У1 ЗРК «О внесении изменений и дополнений в некоторые законодательные акты Республики Казахстан по вопросам обязательного социального меди-

цинского страхования» участие в системе обязательного социального медицинского страхования является обязательным для всех граждан РК. Кроме того, государством разрабатываются меры в сфере налогообложения (включая социальные платежи), которые позволят легализовать доходы и расходы юридических лиц и индивидуальных предпринимателей. Граждане страны должны принять активное участие в реализации указанных мер, так как они непосредственно определяют их социальную обеспеченность, включая медицинское страхование [9].

Организационная структура НМС в Корее

До слияния всех обществ медицинского страхования в 2000 году существовало три типа систем социального медицинского страхования в Корее:

- 1) государственные служащие и учителя и их иждивенцы, управляемые одним страховым обществом;
- 2) промышленные рабочие и их иждивенцы, насчитывающие около 140 страховых обществ;
- 3) самозанятые и рабочие в фирмы с менее чем пятью работниками, насчитывающие около 230 страховых обществ.

Существовала и остается отдельная программа для бедных - Medicaid, охватывающая оставшиеся 3-5% населения, с ежегодной оценкой состояния бедности. Программа Medicaid финансируется за счет общих доходов центральных и местных органов власти, но управляется (например, платежами поставщикам услуг) через систему медицинского страхования [10]. Между обществами социального страхования не существует различий в объеме установленных законом пособий. До слияния в 2000 году каждая страховая схема состояла из квазигосударственных страховых обществ, которые подлежали строгому регулированию Министерством здравоохранения и социального обеспечения. Бе-

нефициары распределялись по страховым обществам на основе занятости (наемные работники) и жилой площади (самозанятые). Между медицинскими страховыми обществами не было конкуренции за привлечение застрахованных лиц и не было избирательных контрактов с поставщиками медицинских услуг.

Организационная структура ОСМС в Казахстане

Согласно «Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан "Денсаулық" на 2016-2019 годы» формируется трехуровневая система предоставления медицинской помощи, где ответственность за здоровье граждан распределяется между государством, работодателями и работниками, при этом:

- 1) первый уровень - базовый пакет или ГОБМП, финансируемый за счет республиканского и местных бюджетов;
- 2) второй уровень - дополнительный пакет или перечень медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования в соответствии с действующим законодательством Республики Казахстан, финансируемый за счет взносов государства, отчислений работодателей, работников и иных поступлений, не запрещенных законодательством Республики Казахстан;
- 3) третий уровень - индивидуальный пакет или перечень услуг, определяемый на добровольной договорной основе между страховыми компаниями и плательщиками взносов, финансируемых за счет добровольных отчислений граждан или работодателей в пользу своих работников.

С целью развития солидарности населения и работодателей в устойчивом развитии и повышении эффективности национальной системы здравоохранения, а также устранения финансовых рисков вследствие растущих государственных и частных затрат на здравоохранение будет внедрена система обязательного ОСМС.

В рамках развития системы ОСМС был

создан Фонд социального медицинского страхования (ФСМС), который аккумулирует отчисления и взносы на обязательное медицинское страхование от участников системы и выступит в качестве единого плательщика за оказание медицинских услуг [11].

Взносы и льготы национального страхования в Корее

Для промышленных рабочих, государственных служащих и работников школ размер взноса пропорционален доходу от заработной платы и распределяется поровну между работником и работодателем. До слияния страховых обществ в 2000 году средняя ставка взносов составляла 5,6% (от заработной платы) для государственных служащих и работников школ и 3,75% для промышленных рабочих, с диапазоном 3,0-4,2% в зависимости от страхового общества (при условии согласования с Министерством здравоохранения и социального обеспечения). По состоянию на 2006 год ставка взноса составляла 4,48% [12]. **Льготный пакет медицинского страхования** в основном включает лечебные услуги, но включает в себя двухлетние медицинские осмотры, а вакцинация предоставляется бесплатно в государственных медицинских центрах. За услуги, подпадающие под действие государственной системы страхования, со страхования ставка равномерно 20% на стационарное лечение. Ставка со страхования составляет 35-50% на амбулаторную помощь в больницах в зависимости от типа соответствующей больницы. Бенефициары программы Medicaid, люди старше 65 лет и те, кто нуждается в длительном лечении из-за хронических или неотложных состояний (таких как хроническая почечная недостаточность, гемофилия, лейкемия и рак в возрасте до 18 лет), платят льготные доплаты за амбулаторное лечение. Одним из основных вкладов медицинского страхования является сокращение выплат из собственного кармана (ВСК). Доля выплат

ВСК в общем объеме расходов на здравоохранение снизилась с 63% в 1983 году до 38% в 2004 году. Однако доля ВСК платежи в Корее по-прежнему выше, чем в среднем по ОЭСР, хотя разрыв сократился [4].

Взносы и льготы в ОСМС Казахстан

Источниками финансирования системы ОСМС являются: отчисления, взносы, пеня, полученная за просрочку уплаты отчислений и (или) взносов, и инвестиционный доход; иные поступления, не запрещенные законодательством Республики Казахстан. Государства оплачивает взносы за уязвимых категорий граждан: дети, лица, зарегистрированные в качестве безработных, неработающие беременные женщины, лица, осуществляющие уход за ребенком-инвалидом, получатели пенсионных выплат, в том числе ветераны Великой Отечественной войны, лица, отбывающие наказание по приговору суда в учреждениях уголовно-исполнительной (пенитенциарной) системы (за исключением учреждений минимальной безопасности), неработающие оралманы, многодетные матери, студенты и школьники - в 2020 году 4% от среднемесячной заработной платы.

Работодателей, подлежащие уплате в фонд, отчисляют с 2017 года - 1%, с 2018 года - 1,5%, с 2020 года - 2%, с 2022 года - 3% дохода. Взносы работников, в том числе государственных и гражданских служащих, а также физических лиц, получающих доходы по договорам гражданско-правового характера, подлежащие уплате в фонд, устанавливаются в размере с 2020 года - 1%, с 2021 года - 2% от дохода. Индивидуальные предприниматели, лица, занимающихся частной практикой, отчисляют взнос с 1 января 2020 года в размере 5% от 1,4-кратного минимального размера заработной платы, самостоятельные плательщики отчисляют взнос с 1 января 2020 года в размере 5% от минимального размера заработной платы [13].

Льготный пакет медицинского стра-

хования: в систему ОСМС переданы все основные медицинские услуги, характеризующиеся стабильной потребностью и потреблением, управляемостью и прогнозируемостью, т.е. комплекс услуг, не несущий выраженного финансового риска внезапного сверхпотребления. При этом государство сохранит за собой обязательства по финансированию ГОБМП, т.е. базового пакета медицинских услуг, включающего: услуги скорой помощи и санитарной авиации, вакцинации, медицинскую помощь при некоторых социально значимых заболеваниях (туберкулез, ВИЧ, наркология и психиатрия), стационарной помощи по экстренным показаниям и до 2020 года амбулаторно-поликлинической помощи для лиц, не имеющих права на медицинскую помощь в системе ОСМС в соответствии с Законом Республики Казахстан «Об обязательном социальном медицинском страховании» [11].

Оказание медицинской помощи и ее оплата поставщикам медицинских услуг в Корее

Оказание медицинской помощи в Корее в значительной степени зависит от частного сектора; только около 10% больниц являются государственными. Для медицинского страховщика нет разницы в его отношениях - например, в тарифах - с частными или государственными больницами. Большинство офисных (или поликлинических) врачей являются сертифицированными специалистами, а те, кто работает в области хирургии, даже имеют небольшие стационарные учреждения. Не существует формального направления пациентов (gate keeping), и клиники и больницы выполняют аналогичные функции, что приводит к ограниченной роли первичной медицинской помощи и конкуренции, а не координации между медицинскими клиниками и больницами.

Поставщики медицинских услуг в Корее были возмещены регулируемой систе-

мой оплаты за услугами (fee for service) с момента начала НМС. Система оплаты за услугами привела к увеличению объема и интенсивности услуг, предоставлению услуг с большей маржой, а также искажению предложения медицинских специальностей в долгосрочной перспективе. В качестве первого шага в переходе от возмещения платы за услуги к перспективной системе оплаты стационарной помощи на основе клинично-затратной группы (КЗГ) Правительство в феврале 1997 года приступило к осуществлению экспериментальной программы КЗГ для добровольно участвующих медицинских учреждений. Эта программа оказала положительное влияние на поведение медицинских работников, такое как сокращение продолжительности пребывания, медицинских расходов, среднего числа анализов и использования лекарств, не оказав негативного влияния на качество медицинской помощи [14].

Регулирование поведения провайдеров также влияет на финансовое бремя пациентов. Поскольку тарифы регулируются для покрываемых услуг (covered service), поставщики имеют финансовые стимулы предоставлять больше не покрываемых услуг, главным образом новые технологии, за которые они могут взимать рыночную цену. В недавнем опросе [15] было установлено, что средняя оплата ВСК в процентах от общих медицинских расходов на стационарную помощь составляет 41% для больниц (18% для совместной оплаты покрываемых услуг и 23% для не покрываемых услуг) и 28% для врачебных клиник (18% и 10% соответственно). Что касается амбулаторно-поликлинической помощи, то средняя оплата ВСК составила 50% для больниц (27% для софинансирования покрываемых услуг и 23% для не покрываемых услуг) и 34% для врачебных клиник (26% и 8% соответственно).

Оказание медицинской помощи и ее оплата поставщикам медицинских услуг

в Казахстане

Казахстан, так же, как и другие страны бывшего Советского Союза, унаследовал от советского периода непропорционально развитую инфраструктуру стационарной помощи.

В базу данных субъектов здравоохранения, претендующих на оказание медицинских услуг в 2018 году, подали заявки 1655 медицинских организаций, из которых 48% (799) являются частными. На 2018 год в структуре плана закупа медицинской помощи в рамках ГОБМП на амбулаторно-поликлиническую помощь предусмотрено 257 млрд.тенге, на стационарную помощь – 263 млрд.тенге. В 2008 году расходы на стационарную помощь из государственного бюджета в 2,6 раза превышали расходы на амбулаторную помощь [16]. Больше частных клиник, привлеченных к обслуживанию населения, договора были заключены с поставщиками медицинских услуг, к которым прикрепилась 1 500 и более граждан в городе (1 000 и более на селе). 2018 году были заключены договоры закупа с 1389 субъектами здравоохранения, из них государственные субъекты здравоохранения – 798 (57%), частные – 591 (43%). В структуре общих расходов на здравоохранение в 2016 году государственные расходы составили 54%, частные – 37%, в т.ч. 35,7% представляет собой прямые платежи из личных средств граждан, создавая потенциальную угрозу катастрофических расходов на медицинские услуги для наиболее уязвимых групп населения [16]. Наблюдаемые в Казахстане высокие частные расходы создают угрозу доступности услуг здравоохранения, усиливают неравенство в уровне получения медицинских услуг и возлагают дополнительное бремя на беднейшие слои общества, связанное с необходимостью приобретения дорогостоящего лечения с вытекающими последствиями. В структуре текущих расходов на здравоохранение 61% занимают непосредственно услуги лечения, профилактические расходы обходятся 3,7%

текущих расходов. На вспомогательные услуги направлялось 2,3% средств. По итогам 2016 года 30,7% от текущих расходов на здравоохранения было направлено на стационарные услуги, в то время как доля финансирования амбулаторного лечения составила 28,3% от текущего расхода здравоохранения, что говорит о преобладании стационарных услуг в структуре финансирования здравоохранения, что отличает Казахстан от статистики ОЭСР, где в среднем 33% средств текущих расходов расходуются на амбулаторную помощь и 28% на стационарные услуги [17]. Для всей системы здравоохранения была характерна тенденция направления пациентов на более высокие уровни оказания помощи. В настоящий момент система предоставления медицинских услуг находится в процессе реорганизации [16].

Реформа финансирования здравоохранения: система единого плательщика в Коре

В 2000 году все общества медицинского страхования были объединены в единую Национальную корпорацию медицинского страхования (НКМС). Неравенство в финансировании здравоохранения и финансовые трудности многих обществ медицинского страхования для самозанятых были основными движущими силами реформы [18]. До слияния страховых компаний бремя взноса в зависимости от дохода для самозанятых в бедных районах было больше чем самозанятых в богатых регионах. Горизонтальное неравенство, при котором люди с одинаковым заработком платили различные взносы на социальное страхование в зависимости от вида страховой компании к которому были зачислены, привело к несправедливому бремени взносов на медицинское страхование. Кроме того, многие общества медицинского страхования для самозанятых в сельской местности испытывали финансовые трудности из-за увеличения расходов на здравоохранение

и снижения платежеспособности их членов в результате сокращения численности населения, плохого состояния здоровья и старения населения. До слияния многие компании медицинского страхования были слишком малы с точки зрения количества участников, чтобы эффективно объединять финансовые риски своих членов. Многие небольшие страховые компании не смогли использовать масштабный эффект управления и слияние позволило сократить административные расходы. До слияния доля административных расходов в общих расходах была самой низкой (4,8%) в системе медицинского страхования государственных и школьных служащих (единое страховое общество) и самой высокой (9,5%) в системе медицинского страхования самозанятых. В результате на 2006 год административные расходы на национальное медицинское страхование составил 4% от общих расходов [4]. НМС в Корею началось с низкого пакета льгот, и охват льгот постепенно расширялся. Правительство уделяло повышенное внимание этому вопросу и с самого начала ввела амбулаторное медицинское обслуживание, которое, по сравнению с покрытием только стационарных расходов, предоставило новичкам больше возможностей испытать преимущества медицинского страхования.

Корея начала с нескольких схем, но в 2000 году, через 11 лет после достижения всеобщего охвата услугами здравоохранения, перешла к единой схеме. С точки зрения эффективности объединения рисков или финансовой устойчивости предпочтение отдается единому фонду, хотя может существовать порог, выше которого предельный прирост эффективности становится меньше. Единый плательщик корейского медицинского страхования использует местные отделения для регистрации и сбора премий. Еще до слияния страховых систем медицинские требования поставщиков о возмещении расходов рассматривались центральным надзорным органом.

Максимальное вовлечение населения в систему ОСМС в Казахстане

Основой эффективной деятельности ОСМС стала ясная и прозрачная тарифная и контрактная политика во взаимоотношениях с поставщиками различных медицинских услуг.

С июля 2017 года Фонд начал осуществлять аккумуляцию платежей. По данным на 22 января 2018 года, отчисления и взносы работодателей и индивидуальных предпринимателей в НАО «Фонд социального медицинского страхования» составили около 34,6 млрд.тенге. Количество лиц, за которых поступили отчисления и взносы, составило 5,1 млн.человек. На 2018 год в структуре плана закупок медицинской помощи в рамках ГОБМП на амбулаторно-поликлиническую помощь предусмотрено 257 млрд.тенге, на стационарную помощь - 263 млрд. Концепция стратегической закупки медицинской помощи базируется на трех функциях финансирования здравоохранения: сбор средств, аккумуляция финансовых средств, закупка медицинской помощи. Логическим продолжением предыдущих последовательных реформ в секторе здравоохранения является развитие и совершенствование функций стратегического закупщика. Основным механизмом повышения доступности медицинской помощи станет концентрация средств ОСМС и ГОБМП на уровне ПМСП, в максимальной близости к пациенту. Расширение охвата будет осуществляться системно и включать максимально допустимый на амбулаторном уровне спектр услуг: услуги ПМСП, стационарозамещающей помощи и амбулаторное лекарственное обеспечение [19].

Закупки и регулирование медицинских услуг в Корею

Закупки и выплаты поставщикам медицинских услуг имеют решающее значение для финансовой устойчивости и качества медицинской помощи, предоставляемой системой финансирования здравоохранения.

ния. Для эффективной покупки там, где деньги следуют за пациентом, страховая компания должна учитывать значительную долю доходов поставщиков медицинских услуг, например, за счет увеличения охвата населения и охвата льгот медицинским страхованием. Кроме того, объединение средств может способствовать повышению эффективности закупок. Например, уменьшение роли государственного бюджета, выделяемого государственным поставщикам, и вместо этого направление бюджета страховую компанию в виде премиального взноса увеличивает рычаги воздействия, которые система медицинского страхования может использовать на поставщиков медицинских услуг. Введение той или иной формы финансовой и управленческой автономии для государственных больниц, возможно, должно последовать за вышеупомянутым изменением потока финансирования. Большинство государственных больниц в Корее была акционирована с момента введения медицинского страхования, и они в значительной степени зависят от доходов пациентов для финансовых ресурсов.

Платежная система является важным элементом финансового стимулирования медицинских работников и ключевым фактором, влияющим на их поведение. Регулирование платы, применяемое ко всем поставщикам услуг (государственным и частным) в Корее, способствовало общему сдерживанию расходов, как и в Японии [20], и, следовательно, быстрому расширению охвата населения. С самого начала программа медицинского страхования в Корее использовала централизованное рассмотрение претензий и выплаты поставщикам услуг благодаря единому графику сборов, введенному Министерством здравоохранения и социального обеспечения. В этом смысле даже до слияния страховых схем в 2000 году НМС Кореи осуществляло единовременные (объединенные) закупки. Правительство обязало всех медицинских работников участвовать в программе

медицинского страхования. Сейчас Корея располагает достаточным количеством поставщиков медицинских услуг, и программа медицинского страхования принял выборочные контракты с поставщиками для эффективного осуществления закупок и контроля качества.

Закупки и регулирование медицинских услуг в Казахстане

Совершенствуется механизмы планирования, формирования и реализации тарифной политики на основе прозрачности, социальной ориентированности, единой инвестиционной политики и механизмов управления затратами.

На амбулаторном уровне существует система подушевого финансирования со стимулирующим компонентом, на стационарном уровне существует тарифы на основе КЗГ для обеспечения комплексности и преемственности медицинских услуг в интересах пациентов.

В рамках внедряемой концепции управления болезнями в некоторых случаях существует тарифы с объединением всех уровней оказания медицинской помощи: от ПМСП до стационарного лечения и последующей реабилитации, особенно в случаях применения дорогостоящих технологий диагностики и лечения. На основе информатизации учета расходов и внедрения электронных историй болезней внедрена система мониторинга затрат в медицинских организациях. Это позволило значительно повысить прозрачность и эффективность тарифной политики на основе фактических затрат.

С целью повышения финансовой устойчивости субъектов здравоохранения, участвующих в оказании услуг ОСМС, в тарифы на медицинские услуги поэтапно включаются расходы на обновление основных средств. Это повысил привлекательность сектора для привлечения частных инвестиций и развития государственно-частного партнерства (ГЧП).

Тарифная политика направлена на стимулирование частных инвестиций и ГЧП. При этом совершенствованы механизмы планирования и контроля объемов медицинских услуг в рамках ОСМС на основе рыночных принципов свободного выбора гражданами поставщиков медицинских услуг [11].

Управление национальной системой страхования в Корее

Национальная корпорация медицинского страхования, некоммерческий единый покупатель в Корее, не является государственным учреждением, но находится под строгим контролем и регулированием Министерства здравоохранения и социального обеспечения. Тесная координация между Агентством медицинского страхования и Министерством здравоохранения помогает медицинскому страхованию лучше служить целям политики здравоохранения. Но если Министерство Здравоохранения непосредственно управляет программой медицинского страхования, когда медицинское обслуживание предоставляется в основном государственными поставщиками, эффективная закупочная функция может пострадать, поскольку покупатель не отделен от поставщиков.

НМС в Корее успешно мобилизует ресурсы на здравоохранение, быстро расширяет охват населения, эффективно объединяет ресурсы для приобретения медицинских услуг для всего населения и разумно сдерживает расходы на здравоохранение. Корейская система медицинского страхования также показывает, что сочетание страховых взносов и налогового финансирования хорошо работает для финансирования здравоохранения, что социальное медицинское страхование может использовать несогласованную формулу взносов для самозанятых и что существует положительное преимущество наличия системы с одним плательщиком по сравнению с системой с несколькими фонда-

ми. Однако, когда большинство населения работает в неформальном секторе, как во многих странах с низким уровнем дохода, фиксированный взнос в виде премии может быть неизбежным, по крайней мере на ранних этапах. Существует также много проблем для НМС в Корее. Государственное финансирование, основанное на социальном медицинском страховании в сочетании с эффективной закупкой медицинских услуг у частных поставщиков, может иметь преимущества эффективного предоставления услуг и справедливой оплаты. Однако конкуренция между частными поставщиками часто приводит к увеличению расходов без существенного улучшения качества медицинской помощи. Преобладание частных поставщиков является проблемой для государственного регулирования и сдерживания расходов в рамках программы медицинского страхования. Реформа платежной системы станет ключевым фактором финансовой устойчивости программы в долгосрочной перспективе.

Быстрое старение населения является серьезной проблемой, которая затронет НМС наряду с другими программами социального страхования в Корее. По состоянию на 2006 год доля пожилых людей (старше 65 лет) в населении составляет 8,6%, но на их долю приходится 25,9% расходов на медицинское страхование, увеличившись с 17,7% в 2001 году [12]. Чтобы облегчить бремя старения населения, связанное с медицинским страхованием, Правительство в 2008 году ввело новую систему социального страхования для долгосрочного ухода, отдельную от медицинского страхования [21]. Сочетание государственного и частного секторов является еще одной проблемой в области здравоохранения в Корее, включая роль частного медицинского страхования.

Управление ОСМС в Казахстане

Фонд – финансово устойчивая организация, осуществляющая стратегические

закупки эффективной и качественной медицинской помощи в интересах пациентов. Обновленная стратегия развития содержит цели и задачи, направленные на улучшение результатов деятельности Фонда. Задачи по реструктуризации потребления медицинских услуг, дальнейшей реализации потенциала единого закупщика направлены на достижение цели по развитию Фонда в качестве стратегического закупщика медицинских услуг. Задачи по развитию инфраструктуры для уплаты платежей в системе ОСМС, развитию устойчивой коммуникационной инфраструктуры направлены на достижение цели по максимальному вовлечению населения в систему ОСМС. Задачи по цифровизации бизнес-процессов Фонда элементов цикла планирования и закупа медицинских услуг направлены на достижение цели по цифровой трансформации. Фонд, как единый закупщик медицинских услуг осуществляет полный цикл услуг в рамках ГОБМП и в системе ОСМС. Фонд оказывает услуги по аккумулированию средств, формированию долгосрочного плана закупа медицинской помощи, отбору поставщиков и заключению договоров с ними, мониторингу объема и качества оказываемых медицинских услуг населению и оплате поставщикам за оказанные услуги по тарифам, определенные Регулятором. В 2017 году Фондом начата формализация бизнес-процессов, выстраивание технологических процессов, касающихся аккумулирования средств и закупа медицинских услуг. Проведены работы по формализации бизнес-процессов возврата отчислений и взносов, оплаты медицинских услуг в рамках ГОБМП, мониторинга исполнения договоров, комплексного планирования доходов и расходов Фонда, тарифообразования для услуг медицинской помощи, установления и администрирования комиссионного вознаграждения.

Таким образом, при сравнительном анализе систем медицинского страхования двух стран выделены ключевые уроки из

корейского опыта, считающегося передовым на азиатском континенте, для изучения некоторых моментов и возможного использования в Казахстане, стремящегося обеспечить охват медицинским обслуживанием всего населения.

Литература

1. Republic of Korea health system review. *Health Systems in Transition*, Vol. 5 No. 4, 2015.

2. OECD (2018), *Обзоры систем здравоохранения: Казахстан 2018*, OECD Publishing, Paris, DOI: <https://dx.doi.org/10.1787/9789264292895-ru>.

3. Kwon S. 2005. *Health policy in*. In Gauld R. (ed.) *Comparative Health Policy in the Asia-Pacific*. Buckingham & Philadelphia: Open University Press, pp. 48-68.

4. Soonman Kwon, *Thirty years of national health insurance in South Korea: lessons for achieving universal health care coverage*, *Health Policy Plan*. 2009 Jan;24(1):63-71. doi: 10.1093/heapol/czn037. Epub 2008 Nov 12.

5. Katsaga A, Kulzhanov M, Karanikolos M, Rechel B. *Kazakhstan: Health system review*. *Health Systems in Transition*, 2012; 14(4):1-154.

6. Kwon S. 2001. *Economic crisis and social policy reform in*. *International Journal of Social Welfare* 10: 97-106.

7. *Стратегия развития НАО «Фонд социального медицинского страхования» на 2017- 2021 годы*.

8. Ростовская Т.К., Танатова Д.К., Абдрашитова А.Х. *Формирование системы обязательного медицинского страхования в России и Казахстане: ретроспективный анализ // Социальная политика и социология*. -2018. -№3 (128).- С.73-82.

9. Абдыкерова М.Т., Тулебаев К.А., Куракбаев К.К., Джурунова К.С. *Социально-экономические особенности самосто-ятельно занятого населения в Республике Казахстан // Вестник КазНМУ -№3*. -2017. -С. 418-42.

10. Shin Y. 2006. *Policy context of the*

poor progress of the pro-poor policy: a case study on the medical-aid policy during Kim Dae-Joong's government (1998–2000) in the Republic of Korea. Health Policy 78: 209–23.

11. Указ Президента Республики Казахстан "Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан "Денсаулық" на 2016 - 2019 годы.

12. National Health Insurance Corporation (NHIC). 2007. *Health Insurance Statistics. Seoul (in Korean).*

13. Закон Республики Казахстан от 16 ноября 2015 года № 405-V «Об обязательном социальном медицинском страховании» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 07.07.2020 г).

14. Kwon S. 2003a. *Payment system reform for health care providers in Korea. Health Policy and Planning 18: 84–93.*

15. Chung J, Kim J. 2005. *Survey of out-of-pocket payment of patients. Health Insurance Forum, Spring.*

16. Katsaga A, Kulzhanov M, Karanikolos M, Rechel B. *Kazakhstan: Health system review. Health Systems in Transition, 2012; 14(4):1–154.*

17. Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК: *Национальные счета здравоохранения Республики Казахстан, обзор расходов на здравоохранение за 2010-2016 годы. – Астана, 2017.*

18. Kwon S. 2003c. *Health care financing reform and the new single payer system in Korea: social solidarity or efficiency? International Social Security Review 56: 75–94.*

19. *Стратегия развития НАО «Фонд социального медицинского страхования на 2017-2021 годы», <https://fms.kz>.*

20. Ikegami N, Campbell L. 1999. *Health care reform in Japan: the virtues of muddling through. Health Affairs 18: 56–75.*

21. Kwon S. 2008. *Future of long-term care financing for the elderly in. Journal of Aging and Social Policy 20: 119–136.*

УДК 378.048.2

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПОДГОТОВКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КАДРОВ В НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

Ж.К.БУРКИТБАЕВ, Г.У.КУЛКАЕВА, К.П.ОШАКБАЕВ,
А.А.ЖУКУБАЕВА, Д.Д.ЖУСУПБЕКОВ
ТОО «Национальный научный онкологический центр»
г. Нур-Султан, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. В статье рассматривается состояние и перспективы развития в подготовке и переподготовке профессиональных кадров в ННОЦ.

Ключевые слова: онкология, обучение, профессиональные кадры, интеграция

ТҮЙІНДЕМЕ. ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМИ ОНКОЛОГИЯ ОРТАЛЫҒЫНДА КӘСІБИ КАДРЛАРДЫ ДАЯРЛАУДЫҢ ЖАҒДАЙЫ МЕН ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ. Ж.К.Буркитбаев, Г.У.Кулкаева, К.П.Ошакбаев, А.А.Жукубаева, Д.Д.Жусупбеков. Мақалада ҰҒОО-да кәсіби кадрларды даярлау мен қайта даярлаудағы даму жағдайы мен перспективалары қарастырылады.

Түйін сөздер: онкология, даярлау, кәсіби кадрлар, интеграция

SUMMARY. PROFESSIONAL ENVIRONMENT OF TRAINING STAFF FOR THE NATIONAL RESEARCH ONCOLOGY CENTER. Zh.K.Burkitbayev, G.U.Kulkayeva, K.P.Oshakbayev, A.A.Zhukubayeva, D.D.Zhusupbekov. The article considers the state and prospects for the development of training and retraining of professional personnel in NROC.

Keywords: oncology, training, professional staff, integration

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования занимают второе место в структуре смертности населения Республики Казахстан (далее – РК), что относит их к социально-значимым заболеваниям. По прогнозам ВОЗ, заболеваемость онкологическими заболеваниями в ближайшие 20 лет возрастет на 70% и к 2032 году может достигнуть 21,4 млн. новых случаев в год [1]. На 1 января 2020 года на онкологическом учете состояло 202 186 пациентов, что составляет более 1% от общей численности населения страны [2].

Своевременно вышло Послание Президента Республики Казахстан Н.А.Назарбаева народу Казахстана о необходимости «...принять комплексный план по борьбе с онкологическими заболеваниями, создать научный онкологический центр с обеспечением высокоэффективной ранней диагностики и лечения рака на основе передового международного опыта» [3]. Правительство РК уделяет пристальное внимание онкологической проблеме, в связи с чем постановлением Правительства РК №255 от 11 мая 2018 года создано ТОО «Национальный научный онкологический центр» (далее – ННОЦ) со 100% участием государства, являющееся подведомственной организацией Министерства здравоохранения РК [4].

Согласно утвержденному постановлением Правительства №395 от 29 июня 2018 года «Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в РК на 2018-2022 гг.», ННОЦ определена координирующая роль в развитии и мониторинге онкологической службы страны [5].

ЦЕЛЬ

представить состояние и перспективы развития в подготовке и переподготовке профессиональных кадров в ННОЦ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ текущей ситуации и перспектив развития по борьбе с онкологическими заболеваниями по данным официальных международных и отечественных организации здравоохранения, а также изучение возможности ННОЦ в подготовке и переподготовке профессиональных кадров в строящийся ННОЦ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Миссией ННОЦ определено: снижение смертности от онкологических заболеваний путем повышения доступности к высокотехнологичным методам профилактики, ранней диагностики и лечения злокачественных новообразований соответствующим международным стандартам. ННОЦ предстоит стать центром координации и контроля за развитием онкологической службы страны.

Новый лечебно-диагностический корпус будет состоять из современной клиники, научно-исследовательского центра, научных и клинических лабораторий. В ННОЦ предусмотрены самые передовые технологии диагностики и лечения пациентов с онкологическими заболеваниями: современными линейными ускорителями; лечение рака с использованием лазера; с роботизированными системами для облучения; а также центры протонной и ядерной медицины будут представлены впервые.

Одновременно со строительством, актуальной задачей является подготовка и формирование профессионального кадро-

вого состава подготовленных по современным международным стандартам. Подготовка специалистов ведется по нескольким направлениям:

- 1) переподготовка и повышение квалификации специалистов с высшим и средним медицинским образованием;
- 2) обучение в резидентуре по узким клиническим специальностям: онкология, лучевая терапия, хирургия, гематология, ангиохирургия и др;
- 3) подготовка медицинских физиков в технических университетах республики;
- 5) обучение специалистов в ведущих

онкологических центрах СНГ и дальнего зарубежья;

- б) стажировки для сестринского медицинского персонала, в том числе зарубежном в рамках различных грантов (005 бюджетная программа, по программе «Болашак», по линии Всемирного банка и др.).

Согласно дорожной карте по формированию и пополнению кадрового состава ННОЦ планируется дополнительно увеличить штатную структуру к действующей структуре почти в 2 раза: на 559 единиц профессионального уровня (таблица 1).

Таблица 1 - Дорожная карта по формированию и пополнению кадрового состава ННОЦ на 2020-2021 годы

Специалисты	Действующее штатное расписание в 2020 году, ед.	План штатного расписания на 2021 год, ед.	Кол-во вакансии, ед.
Врачебный персонал	160	456	296
Сестринский персонал	462	670	208
Специалисты с техническим образованием, а также фармацевты для сопровождения работы протонного и ядерного Центров	0	55	55
Всего	622	1281	559

С 2019 года ННОЦ как клиническая база для реализации бюджетной программы 006 «Подготовка специалистов с высшим, послевузовским образованием и оказание социальной поддержки» осуществляет про-

грамму резидентуры, обеспечивая подготовку высококвалифицированных кадров.

В 2019 году резидентуру завершили 45 выпускников, в 2020 году завершили 25 выпускников (таблица 2).

Таблица 2 - Подготовленные кадры в резидентуре в разрезе специальностей за период 2019 год и 10 мес. 2020 года

№	Специальность	2019 год	2020 год
1	Ангиохирургия, в том числе детская	11	-
2	Анестезиология и реаниматология, в том числе детская	3	7
3	Гастроэнтерология, в том числе детская	10	1
4	Гематология	9	
5	Кардиология, в том числе детская	7	8
6	Лучевая диагностика	-	2
7	Урология и андрология, в том числе детская	5	7
	Всего	45	25

По результатам Национального центра независимой экзаменации отмечается высокий балл подготовленных выпускников резидентуры в ННОЦ. Например, за 2019 и 2020 годы на выпускных экзаменах резиденты набрали 4,4 и 4,7 баллов соответственно.

Несмотря на сложную эпидемиологическую ситуацию COVID-19 запланированные мероприятия по подготовке кадров в резидентуре, осуществляется за счет собственных средств. В настоящее время, ос-

нован целевой грант ННОЦ для обучения в резидентуре по востребованным специальностям, и в 2020 году были отобраны 30 лучших перспективных выпускников вузов страны с высокими показателями GPA, владением английского языка, имеющих научные публикации. ННОЦ за счет своих резервов обеспечивает покрытие затрат на обучение в резидентуре.

На данный момент проходят обучение 90 резидентов по разным востребованным специальностям (таблица 3).

Таблица 3 - Обучающиеся резиденты в разрезе специальностей на 2020-2024 годы

№	Специальность	Количество
1	Лучевая диагностика	13
2	Лучевая терапия	3
3	Онкология	4
4	Гематология	11
5	Общая хирургия	11
6	Ангиохирургия, в том числе детская	15
7	Анестезиология и реаниматология, в том числе детская	13
8	Кардиология, в том числе детская	3
9	Урология и андрология, в том числе детская	17
	Всего	90

Для качественной и всесторонней подготовки специалистов на базе ННОЦ действует учебно-симуляционный центр, представляющий собой образовательный центр коллективного доступа, реализующий современные методы обучения в рамках развития послевузовского и дополнительного образования.

Также создана научная библиотека, составлен каталог электронной библиотеки. Сотрудники и обучающиеся имеют доступ к международным наукометрическим и библиографическим базам данных Web Of Science (Clarivate Analytics), Scopus

(Elsevier), Springer-Nature. Среди профессорско-преподавательского состава работают известные профессора РК по различным направлениям клинической медицины.

В рамках дополнительного образования ННОЦ в 2019 и 2020 годы был обучен 241 специалист, в том числе 179 врачей и 62 специалистов со средним медицинским образованием. Проводятся циклы повышения квалификации, переподготовки, семинары по специальностям: онкология, гематология, хирургия, лучевая диагностика, ангиохирургия, анестезиология и реаниматология, сестринское дело и др. (таблица 4).

Таблица 4 - Подготовленные специалисты в ННОЦ в рамках дополнительного образования в 2019 и 2020 годах

Наименование	Специальности	2019 год	2020 год
Переподготовка по (первичная специализация)	Онкология, лучевая диагностика, ангиохирургия	43	3
Повышение квалификации врачей	Онкология, гематология, хирургия, лучевая диагностика, ангиохирургия, анестезиология и реанимация,	58	75
Повышение квалификации сестринского персонала	Сестринское дело	10	52
Итого		111	130
Всего		241	

ПЛАНЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Для наращивания кадрового и научного потенциала ННОЦ ведется следующая работа:

1) совместно с администратором программы «Болашак» АО «Центр международных программ» идет организация стажировок за рубежом на 2021-2022 годы для

специалистов с медицинским и немедицинским образованием (специалисты в области ядерной медицины и радиологии). Обучение запланировано в ведущих центрах и клиниках Азии, Европы, США и СНГ, продолжительностью от 3-х до 12 месяцев (таблица 5).

Таблица 5 - План обучения специалистов ННОЦ в 2021-2022 годах
(Медицинские специальности)

№	Специальности	Кол-во
1	Лучевая диагностика (рентгенология, компьютерная и магнитно-резонансная томография, ультразвуковая диагностика, ядерная медицина)	12
2	Лучевая терапия (радиационная онкология)	12
3	Онкология (химиотерапия, маммология)	10
4	Клиническая фармакология	3
5	Клиническая лабораторная диагностика	5
6	Общая хирургия	5
7	Ангиохирургия (рентгенохирургия, интервенционная хирургия)	3
8	Нейрохирургия (взрослая, детская)	1
9	Пластическая хирургия	1
10	Гастроэнтерология	2
11	Гематология (взрослая)	3
12	Урология и андрология	2
13	Офтальмология (взрослая, детская)	1
14	Травматология-ортопедия	2
15	Оториноларингология	1
16	Патологическая анатомия (цитопатология) (взрослая, детская)	3
17	Акушерство-гинекология	2
18	Технология фармацевтического производства	3
ИТОГО		71

(Немедицинские специальности)

№	Специальность	Кол-во
1	Физика	3
2	Ядерная физика	3
3	Химия	3
4	Техническая физика	3
ИТОГО		12

2) совместно с МЗ РК и Республиканским центром развития здравоохранения ведется организация стажировок по 005 бюджетной программе по компоненту «Обучение за рубежом», продолжительностью от 1 до 2-х месяцев. Обучение запланировано для специалистов с опытом работы, а также для молодых перспективных специалистов. Прорабатывается вопрос об обучении специалистов со средним медицинским образованием;

3) установлено стратегическое партнерское сотрудничество с зарубежными центрами и клиниками, в том числе с Национальным онкологическим центром Южной Кореи, Национальным онкологическим центром Японии, Западногерманским онкологическим центром (Эссен, Германия), Центром онкогематологии клиники Шаритэ (Германия), Датским протонным центром, Манчестерским университетом. Со всеми клиниками заключены меморандумы о партнерском сотрудничестве и достигнута договоренность по организации обучения в рамках проекта по линии Всемирного Банка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реализация проекта по созданию ННОЦ будет способствовать:

1) внедрению современных инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных новообразований на основе передового международного опыта;

2) укреплению профессионализма специалистов онкологической службы и

повышения качества оказываемых медицинской помощи населению РК, ближнего и дальнего зарубежья;

3) становлению ведущего научного центра в области онкологии в странах Центрально-азиатского региона, с образцовой инфраструктурой и интеграцией научной, клинической и образовательной практики;

4) снижение смертности от онкологических заболеваний путем повышения доступности к высокотехнологичным методам профилактики, ранней диагностики и лечения злокачественных новообразований соответствующим международным стандартам.

Литература:

1. WHO, Cancer Statistics 2020 - The Latest Reports. https://www.reportlinker.com/market-report/Cancer/514442/Cancer?gclid=CjwKCAjw_NX7BRA1EiwA2dpg0hYFbPZuQkyq7dFH7y0Hi50YP5egsWBE49efVJGxG8O-YYsrPeBchoC_WUQAvD_BwE

2. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2019 году. Статистический сборник. Нур-Султан, 2020. - 324 с.

3. Послание Президента Республики Казахстан Н.А.Назарбаева народу Казахстана от 10 января 2018 года «Новые возможности развития в условиях четвертой промышленной революции».

4. Постановление Правительства РК от 11.05.2018 г. №255 «О создании ТОО «Национальный научный онкологический центр».

5. Постановление Правительства РК от 29.06.2018 г. №395 «Об утверждении Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в РК на 2018-2022гг.».

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СИСТЕМЕ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ

И.Р.АХМЕТОВ

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр
онкологии и ядерной медицины»
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава России
г.Челябинск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ. Обязанность Территориальных фондов обязательного медицинского страхования формировать нормированный страховой запас за счет поступления части средств от финансовых санкций, наложенных на медицинские страховые организации при проведении контрольных мероприятий, является фактором, способствующим их заинтересованности в увеличении числа выявленных нарушений.

Ключевые слова: нормированный страховой запас, качество медицинской помощи, контроль качества медицинской помощи, государственный контроль, конфликт интересов, обязательное медицинское страхование

ТҮЙІНДЕМЕ. МІНДЕТТІ МЕДИЦИНАЛЫҚ САҚТАНДЫРУ ЖҮЙЕСІНДЕГІ МЕДИЦИНАЛЫҚ КӨМЕКТІҢ САПАСЫН МЕМЛЕКЕТТІК БАҚЫЛАУ. И.Р.Ахметов. Міндетті медициналық сақтандырудың аумақтық қорларының бақылау іс-шараларын жүргізу кезінде медициналық сақтандыру ұйымдарына салынған қаржылық санкциялардан түскен қаражаттың бір бөлігінің түсуі есебінен нормаланған сақтандыру қорын қалыптастыру міндеті олардың анықталған бұзушылықтар санын ұлғайтуға мүдделілігіне ықпал ететін фактор болып табылады.

Түйін сөздер: нормаланған сақтандыру қоры, медициналық көмектің сапасы, медициналық көмек сапасын бақылау, мемлекеттік бақылау, мүдделер қақтығысы, міндетті медициналық сақтандыру

SUMMARY. STATE QUALITY CONTROL OF MEDICAL CARE IN THE SYSTEM OF COMPULSORY MEDICAL INSURANCE. I.R.Akhmetov. The obligation of Territorial funds of compulsory medical insurance to form a normalized insurance reserve due to the receipt of part of the funds from financial sanctions imposed on medical insurance organizations during control measures is a factor that contributes to their interest in increasing the number of detected violations.

Keywords: normalized insurance stock, quality of care, quality control of medical care, state control, conflict of interest, obligatory medical insurance

В настоящее время большое внимание уделяется вопросам государственного

контроля качества медицинской помощи, оказываемой в системе обязательного ме-

дицинского страхования [1].

В законодательстве выстроена модель регулирования, при которой страховые медицинские организации заинтересованы в увеличении количества «нарушений», выявленных при проведении экспертизы качества медицинской помощи, так как в соответствии с частью 4 статьи 28 Федерального закона от 29.11.2010г. №326-ФЗ (ред. от 29.07.2018г.) «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» часть средств от применяемых к медицинской организации финансовых санкций за выявленные «нарушения» переходит в собственность страховой медицинской организации [2].

На Территориальные фонды обязательного медицинского страхования возложена обязанность «решения спорных и конфликтных вопросов, возникающих в ходе контроля между медицинской организацией и страховой медицинской организацией» [2]. Вместе с тем, необходимо оценить наличие или отсутствие прямой, или косвенной заинтересованности Территориальных фондов обязательного медицинского страхования в получении тех или иных результатов экспертизы качества медицинской помощи.

В составе бюджета Территориального фонда обязательного медицинского страхования статьей 26 Федерального закона от 29.11.2010г. №326-ФЗ предусмотрено формирование нормированного страхового запаса, в том числе, для «финансового обеспечения мероприятий по организации дополнительного профессионального образования медицинских работников по программам повышения квалификации, а также по приобретению и проведению ремонта медицинского оборудования». Нормированный страховой запас в этой части средств в соответствии с частью 6 статьи 26 Федерального закона от 29 ноября 2010г. №326-ФЗ формируется за счет средств от применения финансовых санкций со стороны страховых медицинских организаций

и Территориальных фондов обязательного медицинского страхования в отношении медицинских организаций за нарушения, выявленные при контрольных мероприятиях, в том числе при проведении экспертизы качества медицинской помощи [2]. При этом необходимо учитывать, что иных источников для пополнения нормированного страхового запаса в названной части средств бюджета, кроме как средства от применения финансовых санкций к медицинским организациям, оказывающим медицинскую помощь в системе обязательного медицинского страхования, законом не предусмотрено.

Таким образом, учитывая предусмотренную обязанность Территориальных фондов обязательного медицинского страхования именно таким образом формировать указанную часть бюджета, необходимо констатировать факт неизбежной заинтересованности Территориальных фондов обязательного медицинского страхования в увеличении количества «нарушений», выявляемых при проведении медико-экономической экспертизы и экспертизы качества медицинской помощи.

Несложный анализ существующей нормативной базы показывает совпадение интересов страховых медицинских организаций и Территориальных фондов обязательного медицинского страхования, связанное с обоюдной заинтересованностью в увеличении количества «нарушений», выявляемых при проведении экспертизы качества медицинской помощи.

При этом риски медицинских организаций существенно возрастают, учитывая, что в соответствии с действующими нормативными актами, в том числе, в соответствии с пунктом 75 Приказа Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 28 февраля 2019г. №36, именно на Территориальные фонды обязательного медицинского страхования возложена обязанность «решения спорных и конфликтных вопросов, возникающих в ходе контроля

между медицинской организацией и страховой медицинской организацией» [3].

Таким образом, на основании существующих норм, регулирующих проведение контрольных мероприятий в сфере обязательного медицинского страхования, фактически создаются условия для появления конфликтов интересов, нарушающих права медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в системе обязательного медицинского страхования.

Литература

1. Улумбекова Г.Э. Клинические рекомендации и индикаторы качества в системе управления качеством медицинской помощи: методические рекомендации / Е.И.

Полубенцева, К.И. Сайткулов // Брошюра. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2006. – 60 с.

2. Федеральный закон от 29.11.2010 № 326-ФЗ (ред. от 24.04.2020) «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» // СЗ РФ. – 2010. – № 49. – Ст. 6422.

3. Приказ ФФОМС от 28 февраля 2019 г. N 36 «Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию» // СПС «Консультант Плюс» [Электронный ресурс]. URL: www.consultant.ru (дата обращения: 12.10.2020).

ЭКСПЕРТИЗА КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СИСТЕМЕ ГОСУДАРСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

И.РАХМЕТОВ

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр
онкологии и ядерной медицины»
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава России
г.Челябинск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ. Существующие в настоящее время клинические рекомендации могут быть временно использованы в практической деятельности медицинских организаций; использование клинических рекомендаций, утвержденных в установленном законом порядке, при проведении экспертизы качества медицинской помощи допустимо лишь с 01.01.2022г.

Ключевые слова: качество медицинской помощи, контроль качества медицинской помощи, клинические рекомендации, обязательное медицинское страхование

ТҮЙІНДЕМЕ. МЕДИЦИНАЛЫҚ КӨМЕК САПАСЫН МЕМЛЕКЕТТІК БАҚЫЛАУ ЖҮЙЕСІНДЕГІ МЕДИЦИНАЛЫҚ КӨМЕК САПАСЫН САРАПТАУ. И.Р.Ахметов. Қазіргі уақытта бар клиникалық ұсынымдар медициналық ұйымдардың практикалық қызметінде уақытша пайдаланылуы мүмкін; медициналық көмектің сапасына сараптама жүргізу кезінде заңда белгіленген тәртіппен бекітілген клиникалық ұсынымдарды пайдалануға тек 01.01.2022 ж. бастап жол беріледі.

Түйін сөздер: медициналық көмек сапасы, медициналық көмектің сапасын бақылау, клиникалық ұсыныстар, міндетті медициналық сақтандыру

SUMMARY. EXAMINATION OF THE QUALITY OF MEDICAL CARE IN THE

SYSTEM OF STATE QUALITY CONTROL OF MEDICAL CARE. I.R.Akhmetov. Currently existing clinical recommendations can be temporarily used in the practice of medical organizations; the use of clinical recommendations approved in accordance with the procedure established by law during the examination of the quality of medical care is allowed only from 01.01.2022.

Keywords: quality of medical care, quality control of medical care, clinical recommendations, obligatory medical insurance

При проведении экспертизы качества медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования эксперты качества медицинской помощи, привлеченные к проведению экспертизы страховыми медицинскими организациями и Территориальными фондами обязательного медицинского страхования, в качестве одного из критериев качества медицинской помощи используют существующие в настоящее время клинические рекомендации.

В соответствии с частью 2 статьи 64 Федерального закона от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [1], именно критерии оценки качества медицинской помощи, разработанные на основе соответствующих порядков оказания медицинской помощи, стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций, а не сами эти порядки, стандарты и клинические рекомендации должны использоваться при проведении экспертизы качества медицинской помощи. Таким образом, законом четко определено, что именно надлежащим образом утвержденные критерии оценки качества медицинской помощи могут использоваться для проведения экспертизы качества медицинской помощи. Вместе с тем, статья 1 Федерального закона от 25 декабря 2018г. № 489-ФЗ вступает в силу лишь с 01.01.2022г. в соответствии с частью 2 статьи 3 того же закона [2]. До этого срока проведение экспертизы качества медицинской помощи практически невозможно вследствие отсутствия критериев оценки, которые допустимо было бы использовать на законных основаниях.

Принимая такую норму закона и опре-

деляя сроки вступления ее в силу, законодателем, вероятно, принималось во внимание отсутствие должным образом разработанных и утвержденных клинических рекомендаций, а также части порядков, на основе которых должны формироваться критерии качества медицинской помощи. Одновременно часть 3 статьи 37 Федерального закона от 21 ноября 2011г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» изложена в новой редакции, предусматривающей необходимость в срок до 31 декабря 2021г. медицинским профессиональным некоммерческим организациям разработать и в соответствии с установленным Федеральным законом от 25 декабря 2018г. №489-ФЗ порядком утвердить клинические рекомендации по заболеваниям или состояниям, предусмотренным номенклатурой медицинских услуг, перечень которых формируется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Такой большой срок для разработки и утверждения клинических рекомендаций был дан с учетом значительного объема предстоящей работы. В соответствии с определением, данным в Федеральном законе от 25 декабря 2018г. №489-ФЗ: «клинические рекомендации - документы, содержащие основанную на научных доказательствах структурированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в том числе протоколы ведения (протоколы лечения) пациента, варианты медицинского вмешательства и описание последовательности действий медицинского работника с учетом течения заболевания, наличия осложнений

и сопутствующих заболеваний, иных факторов, влияющих на результаты оказания медицинской помощи» [2]. Существующие в настоящее время клинические рекомендации не отвечают требованиям представленного определения и не утверждены в установленном порядке.

Таким образом, законодательно признается, что любые существующие в настоящее время критерии оценки качества медицинской помощи, принятые ранее при отсутствии должным образом утвержденных клинических рекомендаций, на основе которых в том числе, наряду с порядками оказания медицинской помощи и стандартами медицинской помощи должны формироваться эти критерии, использовать с целью проведения экспертизы качества медицинской помощи недопустимо.

Вместе с тем, учитывая необходимость осуществлять медицинскую деятельность в настоящее время при отсутствии надлежащим образом разработанных и утвержденных клинических рекомендаций, законодательно закреплена возможность временно использовать существующие клинические рекомендации, утвержденные ранее (до дня вступления в силу Федерального закона от 25 декабря 2018г. №489-ФЗ) медицинскими профессиональными некоммерческими организациями.

Учитывая прямое указание, приведенное в статье 1 Федерального закона от 25 декабря 2018г. №489-ФЗ, о возможности использования с целью проведения экспертизы качества медицинской помощи лишь надлежащим образом утвержденных клинических рекомендаций и в срок лишь после 01.01.2022г., очевидно, что законом допускается временное использование существующих клинических рекомендаций с целью руководства для применения в клинической практике, но не для проведения контрольных мероприятий. В течение этого срока надлежит устранить несоответствие в части отсутствия надлежащих клинических рекомендаций и, соответственно критериев

оценки качества медицинской помощи, т.е. заняться решением вопросов обеспечения качества, а не его контроля.

При этом Министерство здравоохранения РФ рекомендует временно использовать в практической деятельности не все существующие клинические рекомендации, а лишь размещенные на официальном сайте Минздрава РФ [3].

Вместе с тем, в настоящее время страховыми медицинскими организациями и Территориальными фондами обязательного медицинского страхования в лице привлеченных ими экспертов качества медицинской помощи при проведении экспертизы качества медицинской помощи в полной мере применяются как указанные критерии оценки качества медицинской помощи, так и сами порядки, стандарты оказания медицинской помощи, а также любые существующие клинические рекомендации, трактующие в силу своего понимания.

Литература

1. *Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 31.07.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // СЗ РФ. – 2011. – № 48. – Ст. 6724.*
2. *Федеральный закон Российской Федерации от 25.12.2018 N 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций» // СПС «Консультант Плюс» [Электронный ресурс]. URL: www.consultant.ru (дата обращения: 11.09.2020).*
3. *Письмо Министерства здравоохранения РФ от 6 октября 2017 г. N 17-4/10/2-6989 «О клинических рекомендациях по вопросам оказания медицинской помощи» // СПС «Консультант Плюс» [Электронный ресурс]. URL: www.consultant.ru (дата обращения – 21.06.2018).*

**ПРАКТИКАЛЫҚ ДӘРІГЕР ҚЫЗМЕТІ
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА
ACTIVITIES OF THE DOCTOR**

УДК 616.352

**ДОПЛЕРОКОНТРОЛИРУЕМАЯ ДЕЗАРТЕРИЗАЦИЯ
ГЕМОРОИДАЛЬНЫХ УЗЛОВ С МУКОПЕКСИЕЙ
И ЛИФТИНГОМ СЛИЗИСТОЙ (HAL-RAR)**

Е.Ж.ЕНСЕБАЕВ, Ф.З.БОРСОВА, Г.И.ЯКОВЕНКО
РГП «Больница Медицинского центра УДП РК»
г. Нур-Султан, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. Приведены результаты оперативного лечения 58 пациентов с внутренним геморроем 3 стадии в сочетании с пролапсом слизистой анального канала методом HAL-RAR. Для данной категории пациентов операцию рекомендуется выполнять в условиях стационара под спинальной анестезией и с применением в послеоперационном периоде антибактериальную терапию и ряд местных средств по оригинальной схеме. Вышеуказанный комплекс мер позволил обеспечить восстановление трудоспособности у 88% пациентов к 14 суткам после операции.

Ключевые слова: геморроидальные узлы, доплероконтролируемая дезартеризация, мукопексия, лифтинг слизистой

ТҮЙІНДЕМЕ. МУКОПЕКСИЯМЕН ЖӘНЕ ШЫРЫШТЫ КӨТЕРУМЕН ГЕМОРОИДАЛЬДЫ ТҮЙІНДЕРДІҢ ДОПЛЕРЛІ БАҚЫЛАНАТЫН ДЕЗАРТЕРИЗАЦИЯСЫ (HAL-RAR). Е.Ж.Еңсебаев, Ф.З.Борсова, Г.И.Яковенко. HAL-RAR әдісімен анальды каналдың шырышты пролапсына қоса 3 сатыдағы ішкі геморройы бар 58 пациентке жүргізілген хирургиялық емдеу нәтижелері келтірілген. Пациенттердің осы санаты үшін операцияны стационар жағдайында, жұлын анестезиясымен және операциядан кейінгі кезеңде жекелеген схема бойынша антибактериалды терапияны және бірқатар жергілікті құралдарды қоса алғанда, кешенді түрде орындау ұсынылады. Жоғарыда көрсетілген шаралар кешені, операциядан кейін 14 тәулікке қарай пациенттердің 88%-да еңбекке қабілеттілікті қалпына келтіруді қамтамасыз етуге мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: геморроидалды түйіндер, доплермен бақыланатын дезартеризация, мукопексия, шырышты қабаттың лифтингі

SUMMARY. DOPPLER CONTROLLED DEARTERIZATION HEMORRHOIDS WITH MUCOPEXY AND LIFTING OF THE MUCOSA (HAL-RAR). E.Zh.Yensebaev, F.Z.Borsova, G.I.Yakovenko. The results of surgical treatment of 58 patients with stage 3 internal hemorrhoids in combination with prolapse of the anal canal mucosa by the HAL-RAR method are presented. For this category of patients, the operation is recommended to be performed in a hospital setting, under spinal anesthesia and with the use of complex drug treatment in the postoperative period, including antibiotic therapy and a number of local agents according to the original scheme. The above set of measures allows to ensure the restoration of working capacity in 88% of patients by 14 days after surgery.

Keywords: hemorrhoids, doppler controlled dearterization, mucopexy, mucosal lifting

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время переход на малоинвазивные технологии является главной тенденцией в хирургии и колопроктологии, в частности. Основными требованиями к современным операциям являются быстрота их выполнения, минимальность операционной травмы и, в то же время, радикальность. Таким, достаточно жестким требованиям в хирургическом лечении геморроя обладает операция, доплер-контролируемая дезартеризация геморроидальных узлов с мукопексией и лифтингом слизистой (HAL-RAR).

Анализ литературных данных за последние годы показал большой интерес практических хирургов к данному виду операций [1-3], попытки ее усовершенствования и комбинации с прочими малоинвазивными технологиями [4,5].

Безусловно, накопленный практический опыт и комбинированный подход в выборе оперативной тактики значительно расширил показания для данного метода – сегодня метод HAL-RAR широко применяют не только при внутреннем, но и при смешанном геморрое 1-2 стадии. Между тем, вопрос о возможности применения данной, перспективной методики у пациентов с внутренним геморроем 3 стадии в сочетании с пролапсом слизистой анального канала все еще остается малоизученным.

Целью настоящей работы явился анализ опыта по проведению операций HAL-RAR при внутреннем геморрое 3 стадии в сочетании с пролапсом слизистой анального канала (ХВГ+ПСАК).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данное исследование включает анализ результатов оперативного лечения 58 пациентов с ХВГ+ПСАК, госпитализированных в хирургическое отделение №4 в период с октября 2018 года по март 2020 года. Все пациенты входили в среднюю возрастную группу от 26 до 49 лет с преобладанием по полу: мужчин 36 (62%) человек, так же в

исследовании участвовало 22 (38%) женщины.

Всем пациентам была выполнена операция HAL-RAR с применением аппарата «TRILOGY» производства A.M.I. GmbH (Австрия). Оценку боли проводили по общепринятой визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 1 до 10 баллов. В пред- и послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия с применением антибиотиков цефалоспоринового ряда 3-го поколения. Так же с целью более быстрого купирования послеоперационного отека применялись свечи «Ультрапрокт» по схеме 2 раза в день в течение 10 дней, далее применялись свечи «Натальсид» по схеме 2 раза в день так же в течение 10 дней. Для профилактики послеоперационного отека анодермы и для обеспечения более легкого и комфортного введения суппозитория мы применяли ректальную мазь «Ауробин». Осмотр и оценка динамики восстановления пациентов проводилась в стационаре ежедневно, а после выписки в срок на 14-е, 21-е и 28-е сутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований у всех 58 пациентов нами подтверждено главное достоинство данной методики – низкий уровень болевого синдрома в первые сутки после операции (уровень 4-6 по 10 бальной шкале). Купирование болевого синдрома было возможно применением стандартных доз НПВС и отсутствовала необходимость применения наркотических анальгетиков как в случаях с традиционной геморроидэктомией. Кроме того, нами широко применялись лекарственные средства для местного лечения (мази и ректальные суппозитории).

Быстрый регресс болевого синдрома по шкале ВАШ до уровня (2-3) на 2-е сутки после операции наблюдался у 54 пациентов (93,1±3,3%). Лишь у 4 пациентов (6,9±3,3%) болевой синдром сохранялся на уровне (3-

5). К 5-м суткам после операции, к моменту выписки пациентов из стационара болевой синдром сохранялся на уровне (1-2) и не требовал применения инъекционных форм анальгетиков. Наблюдение пациентов после выписки из стационара позволило констатировать полное прекращение болевого синдрома на 14-е сутки у 30 пациентов ($51,7 \pm 6,6\%$), у оставшихся 25 пациентов ($43,1 \pm 6,5\%$) боли полностью купировались к 21 суткам и лишь у 3 пациентов ($5,2 \pm 2,9\%$) пациентов болевой синдром был купирован к 28 суткам после операции. Во всех случаях речь шла о тянущих, ноющих болях с невыраженной степенью интенсивности на уровне (1-2), боли купировались двукратным приемом пероральных анальгетиков. В отношении трудоспособности необходимо отметить следующее: непосредственно после выписки из стационара приступили к работе 21 пациент ($36,2 \pm 6,3\%$), на 14-е сутки 29 пациентов ($50,0 \pm 6,6\%$), и лишь 8 пациентов ($13,8 \pm 4,5\%$) пациентов возобновили трудовую деятельность к 21-м суткам после вмешательства.

В отношении осложнений необходимо отметить следующее: из 58 пациентов у 2-х ($3,4 \pm 2,4\%$) имело место невыраженное кровотечение в раннем послеоперационном периоде (до 7 суток), вызванное прорезыванием лигатур обвивного шва и обнажением раневой поверхности. В обоих случаях кровотечение купировано консервативно. Так же у 5-х пациентов ($8,6 \pm 3,7\%$) в течение 3-4 суток после операции мы отмечали субфебрильную температуру от $37,0$ до $37,5$ С. Прочих осложнений или нежелательных состояний мы не наблюдали.

Динамика изменений локального статуса имела прямую сопоставимость с динамикой болевого синдрома, выраженный отек слизистой анального канала регрессировал к 5 суткам у 54 пациентов ($93,1 \pm 3,3\%$), в последующем оставаясь в умеренном и незначительном проявлении до 14 суток после операции. К 21 суткам отек не был ни у одного из 58 пациентов. Тем не менее,

на данном сроке мы все еще наблюдали частичное наличие шовного материала в зоне прошивания геморроидальных узлов. Полное отхождение остатков шовного материала и полноценная эпителизация этих участков наблюдалось лишь к 28 суткам у всех 58 пациентов. Формирование плотного соединительно-тканного субстрата в месте прошивания заканчивалось к 45 суткам после операции. Осложнений, связанных с рубцовыми процессами мы не наблюдали.

ВЫВОДЫ

1. Применение операции HAL RAR при внутреннем геморрое 3-й стадии с пролапсом слизистой анального канала считается возможным только в условиях круглосуточного стационара, в качестве анестезии рекомендуется метод СМА.

2. Для исключения нагноительных осложнений анального канала и перианальной области необходимо проведение антибактериальной профилактики и терапии.

3. Восстановление трудоспособности пациентов при внутреннем геморрое 3-й стадии с пролапсом слизистой анального канала после операции HAL RAR наблюдалось на 6-7-е сутки у $36,2 \pm 6,3\%$, на 14-е сутки – у $50,0 \pm 6,6\%$ пациентов, на 21-е сутки – у $13,8 \pm 4,5\%$ пациентов.

4. HAL RAR может быть рекомендован как метод выбора для пациентов с хроническим внутренним геморроем 3- стадии с пролапсом слизистой анального канала.

Литература

1. Госткин П.А. Лечение хронического геморроя в стационаре кратковременного пребывания методом дезартеризации геморроидальных узлов с мукопексией и лифтингом слизистой / П.А. Госткин // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, №1. – С. 79-82.

2. Загрядский Е.А. Трансанальная доплер-контролируемая дезартеризация с мукопексией в малоинвазивном лечении геморроидальной болезни/ Загрядский Е.А.//

Колопроктология. – 2016. – № 4 (58). – С. 26-32.

3. Абрицова М.В. Допплероконтролируемая дезартеризация геморроидальных узлов с мукопексией при 3–4а стадии геморроя: Дис....канд.мед.наук: -М.,2016. – 153 с.

4. Титов А.Ю., Мудров А.А., Костарев И.В., Кучеренко О.В. Дезартеризация внутренних геморроидальных узлов со склеротерапией при лечении больных хроническим

геморроем // *Медицинский совет.* – 2012. – №9. – С. 94-96.

5. Шихметов А.Н., Лебедев Н.Н., Крищанович О.С. Первые результаты применения HAL-RAR в сочетании с радиочастотной абляцией геморроидальных узлов в стационарозамещающих условиях // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* - 2017. – т. 12. – № 3. – С. 39-45.

УДК 616.71-007.15

ВИТАМИН Д И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ДРУГИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОРГАНИЗМА

З.О.ЖАКСЫЛЫКОВА, Д.А.БАЙМАХАНОВА
АО «Центральная клиническая больница»
г.Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. В данной статье представлены результаты исследования по выявлению дефицита витамина Д, а также других костных маркеров, следствием дефицита которых является – остеопороз. В исследование были включены данные около 300 пациентов. Результаты испытаний образцов пациентов автоматически определялись программным обеспечением системы Access-2.

Ключевые слова: витамин Д, коллаген I, остеопороз, β -cross laps

ТҮЙІНДЕМЕ. Д ДӘРУМЕНІ ЖӘНЕ ОНЫҢ ОРГАНИЗМНІҢ БАСҚА БИОЛОГИЯЛЫҚ МАРКЕРЛЕРІНЕ ӘСЕРІ. З.О.Жаксылыкова, Д.А.Баймаханова. Бұл мақалада Д витаминінің жетіспеушілігін, сондай-ақ остеопороз болатын басқа сүйек маркерлерін анықтауға арналған зерттеу нәтижелері келтірілген. Зерттеуге 300-ге жуық науқастың мәліметтері енгізілді. Науқастардың сынамаларының нәтижелері Assess-2 жүйесінің бағдарламалық жасақтамасымен автоматты түрде анықталды.

Түйін сөздер: Д дәрумені, коллаген I, остеопороз, β -cross laps

SUMMARY. VITAMIN D AND ITS EFFECT ON OTHER BIOLOGICAL MARKERS OF THE ORGANISM. Zaure O.Zhaksylykova, Dina A.Baimakhanova. This article presents the results of a study to identify deficiency of vitamin D, as well as other bone markers, the consequence of which is osteoporosis. The study included data from about 300 patients. The test results of patient samples were automatically determined by the software of the Assess-2 system.

Keywords: Vitamin D, collagen I, osteoporosis, β -cross laps

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D в организме человека в основном поступает из кожи после воздействия ультрафиолета и из пищевых источников. Витамин D является производным 7-дегидрохолестерина, который преобразуется в коже под действием ультрафиолетового диапазона В (УФВ) в витамин D₃ (холекальциферол), неактивный предшественник. Более 90% системного витамина D поступает из кожи и около 10% - с пищей [1].

Витамин D, незаменимое питательное вещество для поддержания здоровья, является членом суперсемейства стероидных ядерных гормонов, и было впервые обнаружено, что он способен предотвращать рахит у детей [2,3]. Дальнейшие исследования показали, что витамин D имеет более широкие физиологические функции. В настоящее время биологические эффекты витамина D делятся на две категории: во-первых, на метаболизм кальция и фосфора, который считается классической активностью; и во-вторых, неклассический или альтернативный путь, который главным образом затрагивает иммунную функцию, воспаления, антиокислительные, анти-фиброз и другие [4,5], как колодцы, как ингибирующее действие на многие виды злокачественных опухолей [6-8].

Дефицит 25ОНD в основном влияет на возникновение и развитие многих хронических заболеваний. По мере старения населения количество пациентов с остеопорозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, раком, диабетом и другими хроническими заболеваниями резко увеличивается. Точно так же с каждым годом увеличивается количество неврологических и психиатрических заболеваний. Эти результаты приводят к гибели населения, снижению качества жизни и значительному социальному и экономическому бремени. Поскольку эти хронические заболевания не требуют специального лечения или лечебные эффекты не являются лечебными, стратегии борьбы с

хроническими заболеваниями должны быть сосредоточены на профилактике. Дефицит витамина D связан с хроническим заболеванием. Следовательно, сложно выяснить, является ли дефицит витамина D причиной или только следствием различных хронических заболеваний [9].

Определение витамина D в нашей лаборатории позволяет сделать прогноз появления остеопороза.

Тест Access 25(OH) Vitamin D Total представляет собой хемилюминесцентный иммунный анализ с использованием парамагнитных частиц, применяемый для количественного определения концентраций общего 25-гидроксивитамина D в человеческой сыворотке и плазме с использованием систем иммунного анализа Access 2. Результаты являются вспомогательными в оценке достаточности витамина D.

ЦЕЛЬ

Провести исследование на базе АО «Центральная клиническая больница» на содержание витамина D, а также других костных маркеров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения анализа используется венозная кровь (сыворотка) и плазма (гепарин лития).

Тест Access 25(OH) Vitamin D Total является двухстадийным иммуноферментным анализом конкурентного связывания. При первой инкубации проба добавляется в реакционный сосуд с ВДСБ (витамин D-связывающего белка) – высвобождающим агентом (ВА) и парамагнитными частицами, покрытыми моноклональными антителами овцы анти-25 (OH) Vitamin D. 25(OH) Vitamin D высвобождается из ВДСБ и связывается с иммобилизованными моноклональными антителами анти-25 (OH) Vitamin D на твердой фазе. Далее добавляется конъюгат аналога 25 (OH) Vitamin D щелочной фосфатазы, который конкурирует за связывание с иммобилизованными мо-

ноклональными антителами анти-25 (ОН) Vitamin D. После второй инкубации материалы, связанные с твердой фазой, удерживаются в магнитном поле, а несвязанные материалы смываются. После этого в пробирку добавляется хемилюминесцентный субстрат Lumi-Phos 530, а излучение, генерируемое в процессе реакции, измеряется

люминометром [7].

Свечение обратно пропорционально концентрации 25 (ОН) витамина в пробе.

Количество анализируемого вещества в пробе определяется по хранимой многоочечной калибровочной кривой.

Алгоритм действий проиллюстрирован на рисунке 1.

Тест Access 25(ОН) Vitamin D

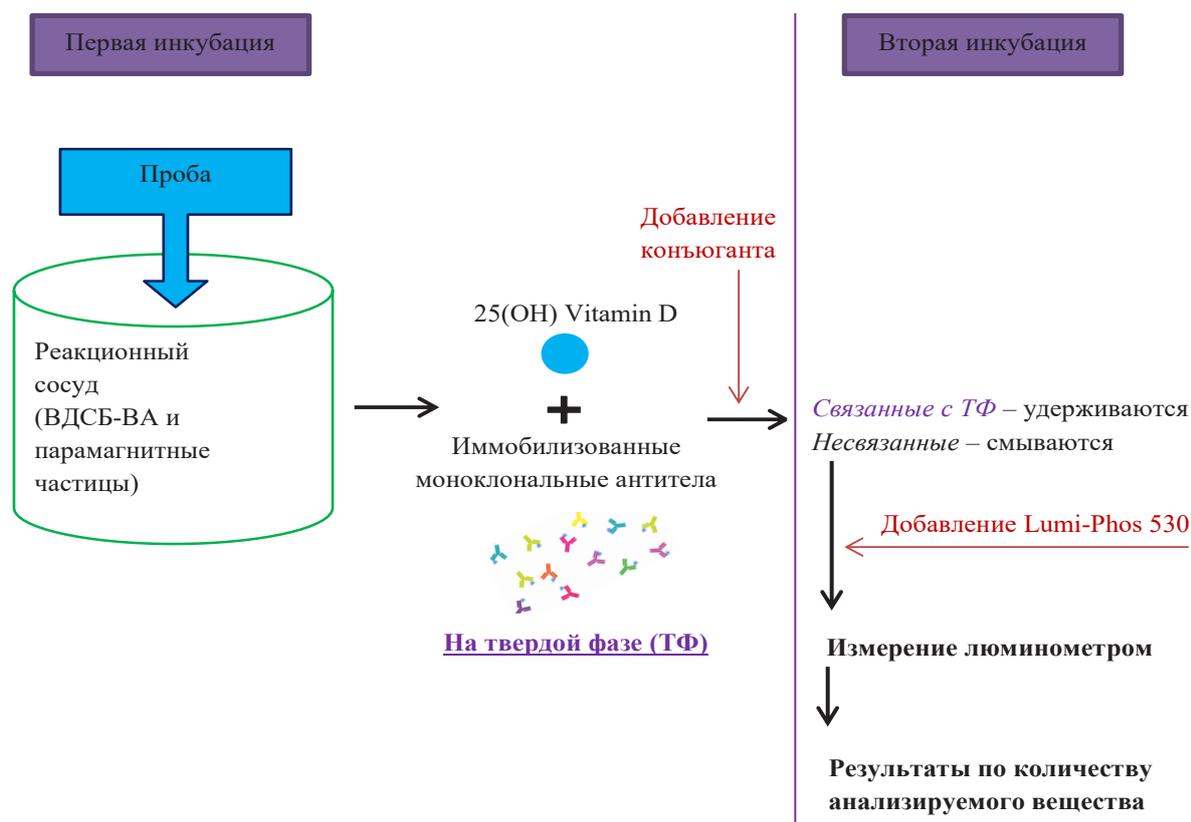


Рисунок 1 - Алгоритм выполнения клинической оценки статуса витамина D с помощью теста Access 25(ОН) Vitamin D Total

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На базе нашей клиники в исследование на содержание витамина D было включено около 300 пациентов. Наряду с витамином D пациенты обследованы и на другие костные маркеры: остеокальцин, паратгормон и β -cross laps. Результаты испытаний образцов пациентов автоматически определялись программным обеспечением системы Access-2. Проведенные исследования

показали, что у 95% людей имеется недостаток, а у 80% низкий уровень витамина D. Наряду с витамином D наблюдалось изменение уровня паратгормона и β -cross laps. Иммунотест β -cross laps предназначен для количественного определения продуктов распада коллагена 1 типа в сыворотке. Высокие концентрации коллагена 1 типа (с-телопептид) и других маркеров формирования костной ткани свидетельствуют о

ее активном ремоделировании, что часто наблюдается у женщин в период менопаузы. Показатель β -cross laps позволяет контролировать эффективность проводимой антирезорбтивной терапии без инструментальных исследований. Результаты тести-

рования пациентов можно просмотреть в таблице 1. В данной таблице 1 мы видим существенные изменения концентрации витамина D, полученные при проведении исследования на анализаторе Access2.

Таблица 1 - Статус витамина D среди исследуемых

Количество обследованных	Возраст пациентов	Диапазон концентраций 25(OH) витамина D	Диапазон концентраций 25(OH) витамина D	Диапазон концентраций 25(OH) витамина D
		(нг/мл)	(нг/мл)	(нг/мл)
		Степень недостаточности: дефицитное <20	Недостаточное от 20 до 30	Достаточное 30-100
Всего: 300		9 (3,0%)	215 (71,6%)	76 (25,3%)
	2-40 лет	- (0%)	16 (80,0%)	4 (20,0%)
	41-70 лет	2 (1,2%)	104 (67,5%)	48 (31,1%)
	>70 лет	7 (5,5%)	95 (75,3%)	24 (19,0%)

В исследование вошло 300 пациентов (45% мужского пола и 55% женского пола) (рисунок 2). Возраст респондентов варьировал от 2 до 75 лет. Выраженный дефицит витамина D определялся у 3% пациентов, у которых уровень концентрации 25(OH) Vitamin D был ниже 20 нг/мл.

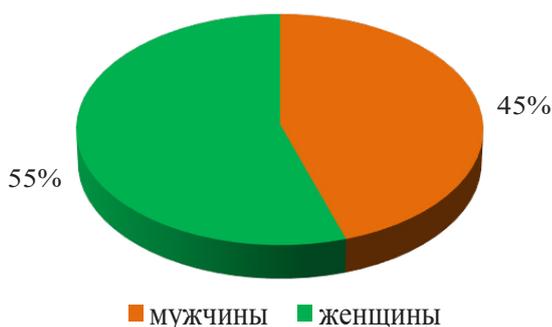


Рисунок 2 - Ранжирование по полу исследуемых

Недостаточное количество (от 20 до 30 нг/мл) определялось у 71,6% пациентов, а достаточное количество (30-100 нг/мл) было отмечено у 25,3% пациентов.

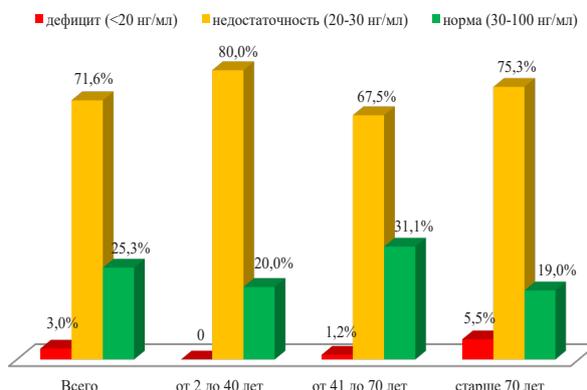


Рисунок 3 - Статус витамина D среди исследуемых

В возрастной категории от 2 до 40 лет дефицит витамина D не был выявлен. Недостаточное количество было у 80,0% исследуемых данной когорты исследуемых. У оставшихся 20,0% уровень витамина D был в норме.

У 1,2% участников, возраст которых был от 41 до 70 лет, зарегистрирован дефицит, т.е. уровень витамина D имел по-

казатель ниже 20 нг/мл. Недостаточность выявлена у 67,5%, нормальные показатели у 31,1%.

У пожилых респондентов (старше 70 лет) дефицит составил 5,5%. Недостаточное количество у 75,3%, а нормальный уровень – 19,0%. Вышеуказанные данные проиллюстрированы на рисунке 3.

Пробы пациентов с выраженным дефицитом витамина D в диагностических целях протестированы на другие биологические маркеры костной системы: β -cross laps, остеокальцин и паратгормон. У этих пациентов наблюдалось увеличение концентраций β -cross laps. Данный тест применяется как вспомогательное средство в мониторинге антирезорбтивной терапии у пациентов с диагностированной остеопенией.

В результате тестирования у этих же пациентов выявлено снижение остеокальцина, это – самый важный неколлагеновый белок в матриксе костной ткани. Уровень остеокальцина отображает одновременно два процесса:

1. Разрушение кости: нарушение целостности костной ткани приводит к тому, что остеокальцин, который уже был «встроен» в ткань, отщепляется от матрицы и попадает в кровоток.

2. Формирование новых клеточных элементов, то есть процесс остеосинтеза: активированные остеобласты производят большое количество остеокальцина.

В таблице 2 представлены обследования наших пациентов, где дается характеристика показателей костных биологических маркеров при дефиците витамина D.

Таблица 2 - Результаты лабораторных исследований

Показатель	Норма	Патология	Всего
β -cross laps	295	5	300
остеокальцин	288	12	300
парат гормона	285	15	300

Из таблицы 2 видно, что из 300 обследованных пациентов у 20 были повышенные результаты β -cross laps и паратгормона. Эти показатели являются высокоспецифичными белками костной системы. Также в ходе исследования были обнаружены низкие показатели остеокальцина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение отметим еще раз, что действие солнечного витамина распространяется на весь организм, поэтому проявления могут быть многочисленными и неспецифическими, то есть нет какого-либо синдрома, который бы явно указывал на нехватку витамина D. Снижение уровня витамина D начинает цепочку для развития остеопороза. Далее в организме наблюдается повышение Коллагена I (β -cross laps),

которые в свою очередь снижают синтез остеокальцина. Таким образом у пациентов повышается риск развития остеопороза. Именно поэтому всегда требуется лабораторная диагностика, которая объективно покажет уровень витамина D в крови у пациента.

Литература

1. Wang H, Chen W, Li D, et al. *Vitamin D and Chronic Diseases. Aging Dis.* 2017; 8(3):346-353. Published 2017 May 2. doi:10.14336/AD.2016.1021.
2. Н.А.Герасимова, Е.А.Чигвинцева, Н.П.Евстигнеева, М.Ш.Бутинский, Д.В.Орехов. *Сравнительная оценка информативности методов генодиагностики урогенитального хламидиоза у мужчин // Молекулярная диагностика – 2010 // Сбор-*

ник трудов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. - 2010. - Том 3. С.200-202.

3. Lee MJ, Hsu HJ, Wu IW, Sun CY, Ting MK, Lee CC. Vitamin D deficiency in northern Taiwan: a community-based cohort study. *BMC Public Health*. 2019;19(1):337. Published 2019 Mar 22. doi:10.1186/s12889-019-6657-9.

4. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ Jr, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(1):50-62. doi:10.2215/CJN.03940510.

5. А.И.Якубович, А.Р. Корепанов. Урогенитальный хламидиоз. - 2006.

6. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med*. 2010;152(5):307-314. doi:10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00009.

7. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):500S-506S. doi:10.1093/ajcn/88.2.500S.

8. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2062-2072. doi:10.1172/JCI29449.

9. А.М.Савичева. Микробиологическая диагностика инфекций, передаваемых половым путем // *Consilium Medicum*. - 2007. - Том 9, №6. - С.11-14.

УДК 616.36-022.6

ДИАГНОСТИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА «С» С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ И ГЕНОТИПА

Ф.А.АУЛЬБЕКОВА

АО «Центральная клиническая больница»
г. Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. Представлены результаты исследования, проведенного с целью определения количества лиц с активной формой гепатита, уровня вирусемии и определения генотипа ВГС среди пациентов многопрофильной больницы ЦКБ МЦ УДП РК. Исследования показали, что наиболее распространенными являются генотипы 1 и 3, а также субтипы 1b и 3a. Показатели вирусной нагрузки у ВГС – позитивных проб больше характерны средним (30-800 тыс. МЕ/мл) и высоким (более 800 тыс. МЕ/мл) значениям.

Ключевые слова: ПЦР, РНК, генотип, вирусная нагрузка

ТҮЙІНДЕМЕ. ВИРУСТЫҚ ЖҮКТЕМЕ МЕН ГЕНОТИПТІ АНЫҚТАУ КӨМЕГІМЕН ВИРУСТЫ ГЕПАТИТ «С» ДИАГНОСТИКАСЫ. Ф.А.Аульбекова. Гепатиттің белсенді түрі бар адамдардың санын, вирусемия деңгейін анықтау және ҚР ПБ МО көпбейінді ауруханасының пациенттері арасында СВГ генотипін анықтау мақсатымен жүргізілген зерттеу нәтижелері берілген. Зерттеулер көрсеткендей, ең көп таралған генотиптер 1 және 3, сондай-ақ 1b және 3a кіші типтері. СВГ вирустық жүктемесінің көрсеткіштері - оң сынамалар орташа (30-800 мың ХБ/мл) және жоғары (800 мың ХБ/мл-ден астам) мәндерге көбірек тән.

Түйін сөздер: ПТР, РНК, генотип, вирустық жүктеме

SUMMARY. DIAGNOSTICS OF VIRAL HEPATITIS «C» WITH DETERMINATION OF VIRAL LOAD AND GENOTYPE. Farida A. Aulbekova. Presents results of a study conducted to determine the number of persons with an active form of hepatitis, the level of viremia and determining HCV genotype among patients of the General hospital. Studies have shown that genotypes 1 and 3, as well as subtypes 1b and 3A, are the most common. Indicators of viral load in HCV – positive samples are more typical of the average (30-800 thousand). IU / ml) and high (more than 800 thousand IU / ml) values.

Keywords: PCR, RNA, genotype, viral load

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время вирусный гепатит С (ВГС) – актуальная медицинская и социальная проблема системы здравоохранения и общества в целом. Примерно 120-130 миллионов или 3% всего населения мира инфицированы ВГС. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно регистрируется около 3-4 миллионов новых случаев заражения [1,2]. ВГС считается серьезной проблемой общественного здравоохранения, поскольку вирус является этиологическим фактором хронического гепатита, который часто прогрессирует до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В развитых странах наиболее важным путем передачи ВГС является внутривенное употребление наркотиков, тогда как в странах с ограниченными ресурсами инвазивные процедуры или инъекционная терапия с использованием зараженных инструментов являются преобладающим источником новых инфекций [3]. Гепатит С – антропонозное вирусное заболевание с парентеральным механизмом заражения и преобладанием безжелтушных форм. ВГС называют «ласковым убийцей» из-за способности маскировать истинную причину под видом множества других заболеваний. Без лечения большинство острых инфекций переходит в хронические, за которыми следуют заболевания печени, такие как цирроз и ГЦК. Злоупотребление алкоголем и метаболический синдром являются основными кофакторами, влияющими на прогрессирование заболевания печени и ГЦК [4]. Ежегодно около трети транс-

плантаций печени проводится пациентам с осложнениями, связанными с инфекцией ВГС, с декомпенсированным циррозом или ГЦК [5]. В ближайшее десятилетие ожидается рост бремени гепатита С из-за старения инфицированного в настоящее время населения [6,7]. По оценкам, в этот период количество случаев цирроза, связанного с ВГС, увеличится на 31%, а ГЦК - примерно на 50% [6] из-за возникновения метаболического синдрома [1].

Несмотря на то, что за последние годы в лечении гепатита С наблюдается значительный прогресс, схема лечения пациентов остается строго индивидуальной и зависит от лабораторной диагностики гепатита [7]. Большое значение имеет определение степени активности вируса (вирусная нагрузка), что позволяет следить за динамикой вiremии во время лечения. Также определение генотипической принадлежности ВГС является неотъемлемой частью лабораторного исследования.

В связи с этим целью данного исследования явилось определение количества лиц с активной формой гепатита, уровня вiremии и определение генотипа ВГС среди пациентов многопрофильной больницы ЦКБ МЦ УДПРК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования служила плазма крови пациентов. Для выявления РНК вируса гепатита С, определения вирусной нагрузки и генотипа использовали ПЦР тест-системы «АмплиСенс» (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г.Москва).

Амплификацию специфических фрагментов и детекцию продуктов амплификации проводили в режиме Real-time на термоциклере Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период с января 2010г. по февраль 2017г. на наличие в плазме крови вируса гепатита С методом ПЦР было обследовано 3698 пациентов. РНК вируса обнаружена у 1461 пациентов, что составило 39,5% (рисунок 1). За этот же период было про-

ведено 1541 исследований на определение вирусной нагрузки гепатита С. Анализ результатов показал, что для большинства ВГС-инфицированных характерен высокий уровень виремии (более 800 тыс. МЕ/мл). Он был определен у 695 пациентов, что составило 45,1%. Со средним уровнем виремии (30-800 тыс. МЕ/мл) определились 544 пациента (35,3%). С низким уровнем виремии (менее 30 тыс. МЕ/мл) было определено 302 случая, что составило 19,6% обследованных (рисунок 2).

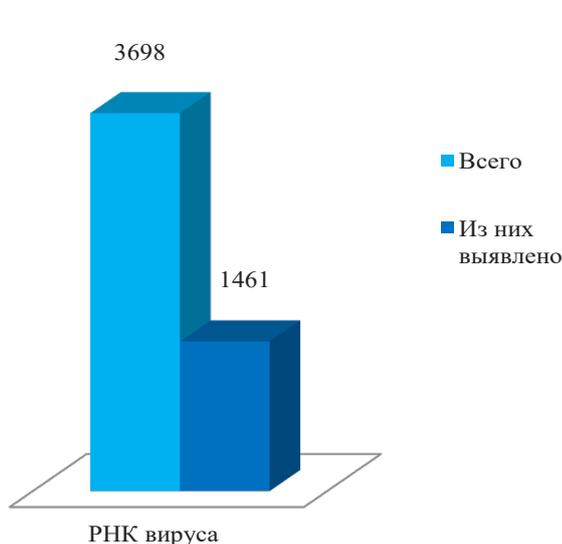


Рисунок 1 - Результаты ПЦР исследования на выявление РНК вируса в плазме крови (январь 2010 г. – февраль 2017 г.)

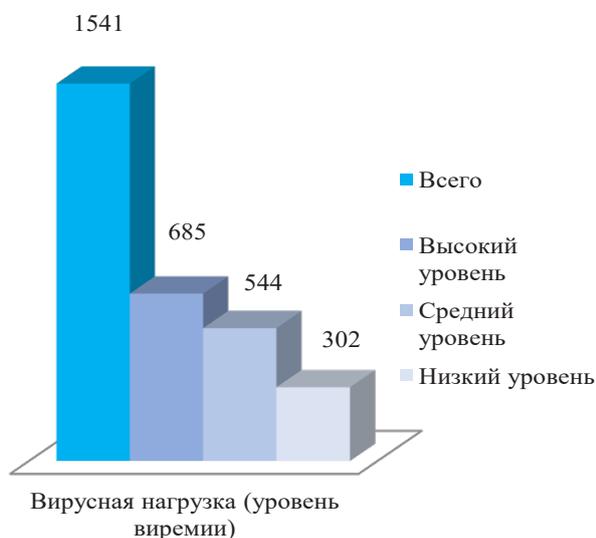


Рисунок 2 - Уровни виремии среди ВГС-инфицированных (январь 2010 г. – февраль 2017 г.)

На определение генотипа ВГС было проведено 639 исследований. Анализ показал, что наиболее выявляемым является генотип 1 (рисунок 3). Он определился в 381 случае, что составило 59,6% среди всех генотипов. Вторым по распространенности является генотип 3. Он выявился в 189 пробах (29,5%). Генотип 2 определился в 69 пробах, что составило 10,7%. С середины

2016 года, по запросу врачей-гепатологов и инфекционистов, мы начали использовать набор для диагностики генотипа с возможностью определить субтипы. И за этот период субтип 1b определился в 53 пробах (8,3%) среди всех генотипов. Субтип 3a выявился в 12 образцах, что составило 1,9%. Субтип 1a и микст-генотипы ни в одном случае не были выявлены.

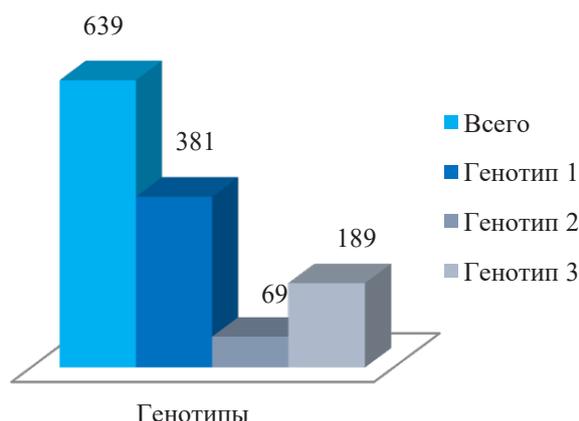


Рисунок 3 - Исследования на определение генотипа ВГС (январь 2010 г. – февраль 2017 г.)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сбор и анализ результатов ПЦР-исследований, проводимых на протяжении более 6 лет с 2010 года выявил, что наиболее распространенными являются генотипы 1 и 3, а также субтипы 1b и 3a. Показатели вирусной нагрузки у ВГС – положительных проб больше характерны средним (30-800 тыс. МЕ/мл) и высоким (более 800 тыс. МЕ/мл) значениям.

Литература

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence.

Hepatology. 2013;57(4):1333-1342. doi:10.1002/hep.26141.

2. Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJ. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. *Int J STD AIDS.* 2004;15(1):7-16. doi:10.1258/095646204322637182.

3. Kanwal F, Hoang T, Kramer JR, et al. Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 2011;140(4):1182-1188.e1. doi:10.1053/j.gastro.2010.12.032.

4. Dash S, Haque S, Joshi V, et al. HCV-hepatocellular carcinoma: new findings and hope for effective treatment. *Microsc Res Tech.* 2005;68(3-4):130-148. doi:10.1002/jemt.20227.

5. Sharma SD. Hepatitis C virus: molecular biology & current therapeutic options. *Indian J Med Res.* 2010;131:17-34.

6. Алахвердова Т.С., Краснопеева Е.Г. и др. ПЦР-диагностика вирусного гепатита С в Южном регионе России/ Сборник трудов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием/ Москва, 2010. С.200.

7. De Francesco, R., Tomei, L., Altamura, S., Summa, V. & Migliaccio, G Approaching a new era for hepatitis C virus therapy: inhibitors of the NS3-4A serine protease and the NS5B RNA-dependent RNA polymerase. *Antiviral Res* 2003. 58, 1–16.

УДК: 618.19-006.6-615.47-114

PHOTODYNAMIC THERAPY IN PALLIATIVE TREATMENT OF SKIN METASTASES OF BREAST CANCER

N.A.SHANAZAROV^{1,2}, R.I.RAKHIMZHANOVA², D.E.TURZHANOVA², T.B.TASHPULATOV¹

¹RSE “Medical centre hospital of President’s affairs Administration of the Republic of Kazakhstan”

²Astana Medical University Nur-Sultan, Kazakhstan

SUMMARY. The article presents the experience of using photodynamic therapy in the treatment of skin metastases of breast cancer patients. The received data show that photodynamic therapy is a very promising method of treating this group of patients.

Keywords: breast cancer, skin metastases, photodynamic therapy, photosensitizer

ТҮЙІНДЕМЕ. СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ ПАЛЛИАТИВТІ ЕМІНДЕГІ ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯ. Н.А.Шаназаров, Р.И.Рахимжанова, Д.Е.Туржанова, Т.Б.Ташпулатов. Мақалада сүт безі қатерлі ісігі бар науқастарда тері метастаздарын емдеуде фотодинамикалық терапияны қолдану тәжірибесі келтірілген. Алынған мәліметтер фотодинамикалық терапия пациенттердің осы контингентін емдеудің өте перспективалы әдісі екенін көрсетеді.

Түйін сөздер: сүт безі қатерлі ісігі, тері метастаздары, фотодинамикалық терапия, фотосенсибилизатор

АННОТАЦИЯ. ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ПАЛЛИАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ КОЖНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. Н.А.Шаназаров, Р.И.Рахимжанова, Д.Е.Туржанова, Т.Б.Ташпулатов. В статье представлен опыт применения фотодинамической терапии в лечении кожных метастазов у пациентов с раком молочной железы. Полученные данные показывают, что фотодинамическая терапия является весьма перспективным методом лечения данного контингента пациентов.

Ключевые слова: рак молочной железы, кожные метастазы, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) remains a major health problem worldwide and a leading cause of death. Thus, according to Global cancer estimates, more than 2 million new cases of breast cancer and more than 629 thousand deaths from this disease are diagnosed annually in the world [1].

Currently, a huge arsenal is used in the treatment of breast cancer: surgical treatment, chemo-and radiation therapy, targeted and hormone therapy. The choice of treatment tactics and strategies is determined by the stage of the process, as well as the form and type of cancer.

One of the most difficult problems in the treatment of patients with breast cancer is local recurrences, intradermal and subcutaneous metastases.

All over the world, new approaches to the treatment of malignant neoplasms of breast cancer are being developed. The use of photodynamic therapy (PDT), which is

currently considered one of the most effective methods of treating malignant neoplasms, is recognized as one of the most relevant areas [2,3].

PDT method can be used either independently or in combination with surgical, medical, and radiation treatment, as well as with palliative care. The advantages of PDT are the high selectivity of tumor cell damage, the absence of serious side effects, the possibility of repeated treatment courses, and the combination of diagnostic and therapeutic options in one procedure. An additional advantage of PDT is its relative safety and the possibility of repeated courses in outpatient settings.

PDT is a systemic therapeutic procedure that begins to function when three separate components are combined – a light-activated photosensitizer, a specific light source, and molecular oxygen [4-7]. This method is since tumor cells are able to selectively accumulate certain photosensitizers to a greater extent

than healthy tissues [8,9]. In the future, when irradiated with light, the spectrum of which corresponds to the spectral composition of the photosensitizer absorption, a photochemical reaction occurs in the tumor cells. As a result, substances with cytotoxic activity are formed, the action of which leads to tumor necrosis [10-12].

In recent years, many scientific studies have been conducted, which are reflected in the publications devoted to evaluating the effectiveness of PDT in skin metastases of breast cancer. For example, Russian scientists E.V. Goranskaya and M.A. Kaplan demonstrated that PDT with the use of Photolon photosensitizer was effective in 85% of cases [13]. The authors of another study in the treatment of intradermal metastases of breast cancer by PDT noted an even higher clinical effectiveness – the therapeutic effect was achieved in 97% of cases [14].

Objective - evaluation of the PDT effectiveness in palliative treatment of patients with skin metastases of breast cancer.

MATERIALS AND METHODS

PDT has been used in the Medical centre hospital of President's affairs Administration of the Republic of Kazakhstan since 2016. Over the period from 2016 to the present, 400 patients were treated, including 30 women with local recurrence and intradermal metastases of breast cancer. A chlorin-type photosensitizer with light exposure on laser devices with a wavelength corresponding to 661 ± 1 nm was used in the treatment. The treatment was performed using a laser device «Lakhta - Milon» and «Latus - Fara». The patients ranged in age from 24 to 79 years, with an average age of 55 years.

Local recurrences and metastatic skin lesions in breast cancer patients were localized in a significant part of the anterior chest wall – 14 (47%), in the area of the postoperative scar – 11 (37%), the transition to the side and back wall of the chest – 5 (16%).

Patients received PDT from 2 to 6, with

an average of 3 sessions. During this period, 259 PDT sessions were performed. The area of metastatic skin lesions ranged from 10 cm² to 1400 cm². The zones were irradiated using a Latus-Fara device with an impact area of 250 cm² at a distance of 5 to 8 cm. Large foci were irradiated using the «Latus-Fara» device from several fields (up to 8), small foci were irradiated using a light guide with a lens for laser irradiation of biological tissues «Lakhta-Milon». The total number of metastatic foci on the skin is 576. The size of the irradiation zones varied from 1 to 15 cm², the number of affected areas from 2 to 27. The applied power density of light effects of laser devices ranged from 0.10 to 0.60 mW/cm², the output power of the device from 0.5 to 2 W, and the energy density from 300 to 450 J/cm².

RESULTS

The dynamics of treatment of intradermal metastases were evaluated 1-2 and 6 months after the end of treatment: complete regression was observed in 32,4% (n = 187) cases out of 576 (100%) foci, partial regression – in 44,4% (n = 256), stabilization – in 17,1% (n = 99), progression – in 6,1% (n = 34). No adverse reactions or adverse events were recorded.

The quality of life of patients before and after treatment was assessed using the QOL-CS questionnaire. According to the scale of physical, psychological, social and spiritual well-being, patients were evaluated after treatment at 2 and 6 months. The results showed that, on the scale of physical well-being, there were higher physical well-being after 6 months. Clinically, patients reported significant improvements in well-being, sleep, and appetite.

CLINICAL EXAMPLE

Patient H., 63 years old. Primary multiple metachronous cancer. Left breast cancer T1N1M0 IIA. Condition after complex treatment in 2008. Condition after 4 courses of Neoadjuvant chemotherapy. Radical mastectomy on the left, 4 courses of

adjuvant chemotherapy in April-July 2018. Angiosarcoma with skin lesions of the anterior chest wall - October 2018. Condition after surgical treatment (excision of recurrent tumor of the skin). Continue growth. Condition after



Fig. 1a - Before photodynamic therapy

Patient K., 69 years old, was diagnosed with left breast cancer in October 2015. T2N3M0. Stage IIIC. Complex treatment of 3 courses of neoadjuvant palliative chemotherapy+ surgical aid in the amount of radical mastectomy + remote radiation therapy (FRT 30gr. + 4 courses of adjuvante palliative chemotherapie was performed. Histological conclusion: infiltrating carcinoma with therapeutic pathomorphosis of 2st. metastases in regional lymph nodes (19 of 21). In October 2018, the process progressed. Palliative hormone and targeted therapy. In November 2019, there

3 courses of chemotherapy. Continue growth. In the process of chemotherapy. Directed to PDT. After 1 PDT session, a positive trend was noted – a decrease in the number and size of lesions (Fig. 1a,b).



Fig. 1b - After 1 month after 1 PDT session

is a progression of the process: continued growth of skin metastases, the appearance of metastatic foci in the lungs. Considering the ineffectiveness of the therapy, deterioration of the general condition, and the severity of the patient's comorbidity, antitumor therapy was discontinued. In the period up to February 2020, the patient received multiple supportive treatment in the palliative care unit. Directed to PDT. After 1 PDT session, a positive trend was noted – a decrease in the number and size of lesions, the cessation of bleeding and suppuration (Fig. 2a,b).



Fig. 2a. Before photodynamic therapy



Fig. 2b. Condition after 2 months after 2 PDT sessions

CONCLUSION.

Thus, the possibility of using PDT in the palliative treatment of skin metastases of breast cancer patients shows high efficiency and at the same time safety. The use of PDT for palliative purposes can reduce the size of the tumor and improve the quality of life of patients with breast cancer with skin metastases.

References

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Cancer fact sheets: Breast*, Source: Globocan 2018. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>. Accessed 24 July 2019.
2. Anand S., Denisyuk A., Bullock T. et al. Non-toxic approach for treatment of breast cancer and its cutaneous metastasis: Capecitabine (Xeloda) enhanced photodynamic therapy in a murine tumor model // *Proc. SPIE 10476: Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy*. – 2018. – Vol. XXVII. – 104760P.
3. Гюлов Х.Я., Шаназаров Н.А., Яйцев С.В. Фотодинамическая терапия как альтернативный метод в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями в пожилом и старческом возрасте // *Вестник Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан*. №1 (58) 2015 с. 140-142.
4. Романов К.С. Лазерная флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в маммологии: автореф. дисс... канд.мед.наук. – М., 2005. – 24 с.
5. Соболев А.С. Модульные нанотранспортеры – многоцелевая платформа для доставки противораковых лекарств // *Вестник российской академии наук*. – 2013. – Т. 83, № 8. – С. 685–697.
6. Филоненко Е.В., Окушко А.Н., Сухин Д.Г., Яникова А.Г. Фотодинамическая терапия больных с внутрикожными метастазами меланомы // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2012. – № 3. – С. 52-54.
7. Cheng Y., Cheng H., Jiang C. et al. Perfluorocarbon nanoparticles enhance reactive oxygen levels and tumour growth inhibition in photodynamic therapy // *Nat. Commun.* – 2015. – Vol. 6. – P. 878.
8. Лукьянец Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. – 2013. – № 3. – С. 3–16.
9. Deng K., Li C., Huang S. et al. Recent progress in near infrared light triggered photodynamic therapy // *Small*. – 2017. – Vol. 13. – P.1702299.
10. Рахимжанова Р.И., Шаназаров Н.А., Туржанова Д.Е. Фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы (обзор литературы). *Biomedical Photonics*. 2019;8(3):36-2. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-3-36-42>.
11. Wentrup R., Winkelmann N., Mitroshkin A. et al. Photodynamic Therapy Plus Chemotherapy Compared with Photodynamic Therapy Alone in Hilar Non resectable Cholangio carcinoma // *Gut Liver*. – 2016. – Vol. 10(3). – P. 470-5.
12. Ширяев А.А., Мусаев Г.Х., Лоценов М.В. и др. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в комбинированном лечении холангиоцеллюлярного рака. – 2016. – Т. 5, № 4. – С. 15–24.
13. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романенко Ю.С., Попучиев В.В. Клинические аспекты фотодинамической терапии. – Калуга: Изд-во науч. литер-ры. Н.Ф. Бочкаревой, 2009. – 204 с.
14. Chen Y.J., Jiang H.T., Cao J.Y. Influence of Photodynamic Therapy on Apoptosis and Invasion of Human Cholangiocarcinoma QBC939 Cell Line // *Chin. Med. Sci. J.* – 2015. – Vol. 30(4). – P. 252-9.

**ШОЛУ
ОБЗОР
REVIEW**

УДК 617-089

**КСЕНОТРАНСПЛАНТАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОЖОГОВ
(обзор литературы)**

К.Р.АБУГАЛИЕВ¹, Б.Е.ТУЛЕУБАЕВ², Б.Б.ЭНАПИЯ², Ә.Б.БЕЙБІТ¹

¹ТОО «Национальный Научный Онкологический Центр»

г. Нур-Султан, Республика Казахстан

²НАО «Медицинский Университет Караганды»

г. Караганда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. На сегодняшний день ожоги являются одними из самых распространенных травм. В данной работе проведен обзор зарубежных и отечественных литературных источников о применении ксенотрансплантатов в лечении термических ожогов, за последние 50-лет.

Ключевые слова: ожоги, ксенотрансплантаты, аллогенные трансплантаты

ТҮЙІНДЕМЕ. КҮЙІКТЕРДІ ЕМДЕУДЕГІ КСЕНОТРАНСПЛАНТАТТАР (әдебиетке шолу). К.Р.Абугалиев, Б.Е.Туллубаев, Б.Б.Энапия, Ә.Б.Бейбіт. Қазіргі уақытта күйіктер ең көп таралған жарақаттардың бірі болып саналады. Бұл жұмыста соңғы 50 жылдағы күйіктерді емдеу кезінде ксенотрансплантаттарды қолдану туралы шетелдік және отандық әдебиет көздеріне шолу жасалған.

Түйін сөздер: күйіктер, ксенотрансплантаттар, аллогенді трансплантаттар

SUMMARY. XENOGRAFTS IN THE TREATMENT OF BURNS (literature review). K.R.Abugaliev, B.E.Tuleubaev, B.B.Anapiya, A.B.Beibit. Burns are one of the most common injuries of nowadays. This work provides a review of foreign and domestic literature sources on the use of xenografts in thermal burns' the treatment, over the past 50 years.

Keywords: burns, xenografts, allogeneic grafts

ВВЕДЕНИЕ

Ожоги являются одними из самых распространенных травм в мире, потребляющие большое количество медицинских ресурсов [1,2]. Поиск подходящего материала для закрытия ран остается серьезной проблемой, особенно при обширных и глубоких ожогах. Трансплантация культивированных клеток кожи, пластов кератиноцитов, фибробластов не решило проблему

лечения обширных ожогов в виду невысокой жизнеспособности, длительных сроков культивирования и дороговизны [3]. Поиск раневых покрытий для уменьшения потерь воды и белково-содержащих жидкостей, подавления микробного роста, снижения потери тепла, уменьшения гиперметаболического стрессового ответа при термической травме сохраняет свою актуальность до настоящего времени [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В представленном литературном обзоре рассмотрена информация о применении ксенотрансплантатов в лечении ожогов. Поиск литературы производился в международных базах данных: Scopus, Web of Science, e-Library а так же фонд национальной научной библиотеки. Глубина поиска составила 50 лет. В качестве источников рассматривались статьи и авторефераты диссертационных работ на присвоение ученых степеней. Исходя из актуальности и объема информации, для обзора было отобрано 39 источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оснащение отделений реанимации современной аппаратурой, изделиями медицинского назначения, применение современной технологии интенсивного лечения привело к выживаемости больных с обширными ожогами. Но, вместе с прогрессом в интенсивной терапии ожогов имеется отставание уровня местного и хирургического лечения. Одной из причин этого является отсутствие в Республике Казахстан (РК) современных раневых покрытий и повязок. В стационарах республики, несмотря на большую потребность, не применяются биологические повязки (коллагеновые покрытия, ксенокожа, аллогенная кожа), раневые покрытия на синтетической основе. Современные временные раневые покрытия, не адгезивные повязки используются крайне редко из-за их малой доступности и отсутствия собственного производства. До настоящего времени стандартным методом местного лечения ожогов являются марлевые повязки с растворами антисептиков (фурацилин, хлоргексидин, повидон-йод) или мазями на жировой и водорастворимой основе, что в современных условиях является анахронизмом, и не применяется в клиниках развитых стран мира.

В результате неадекватного местного лечения при пограничных ожогах удлиняются сроки восстановления кожных покро-

вов, происходит углубление ожоговых ран, удлиняются сроки лечения. При глубоких ожогах это приводит к удлинению сроков подготовки раны к аутодермопластике, частым послеоперационным лизисам кожных трансплантатов, замедлению сроков эпителизации ячеек перфорации, перехода раны в категорию длительно существующей [5,6]. Нередки случаи смерти больных, ожоговое истощение вследствие инфекционного осложнения и потерь с поверхности ожоговой раны.

Современным стандартом лечения глубоких ожогов является раннее иссечение ожогового струпа с одновременной аутодермопластикой или временным закрытием раны консервированной аллогенной кожей или ксенотрансплантатами [7-9]. Отсутствие в РК временных раневых покрытий, которые предотвращают высыхание раны, изолирует её от инфицирования, делают невозможным внедрение активного хирургического метода лечения [10].

Поэтому, целью настоящего литературного обзора является анализ наиболее часто используемых для закрытия ран природных биологических повязок, возможность их использования в РК и поиск альтернативных покрытий, приближённых по лечебным свойствам к общепринятым в мире природным раневым покрытиям. Важным аспектом является доступность и цена природного покрытия.

Золотым стандартом временного покрытия для замещения утраченного кожного покрова является аллогенная кожа [11]. Наиболее полно решить проблему дефицита кожи может решить может трупное донорство. Трупная кожа применяется для лечения ожогов с середины 19 века [12]. Использование трупной кожи позволяет эффективно решить многие проблемы, возникающие при обширных ожогах [13,14]. По данным зарубежных ожоговых центров применение трупной кожи при глубоких ожогах, после хирургического иссечения ожогового струпа позволяет уменьшить

смертность и сроки нахождения на стационарном лечении. Так, анализ результатов лечения пациентов ожогового центра Сингапура, показало, что летальность при ожогах с применением трупной кожи снизилась на 29%, срок стационарного лечения в среднем уменьшился на 10 суток [15].

В ряде стран мира тканевая трансплантация до сих пор является предметом социальных и религиозных дискуссии [16]. Нерешённые проблемы юридического характера, отсутствие инициативы внедрения со стороны специалистов привели к тому, что тканевая трансплантация в общем и в частности трансплантация трупной кожи в Республике Казахстан не используется. Широкое применение аллотрансплантатов кожи ограничивается необходимостью дорогой инфраструктуры, включающей в себя банк кожи, дорогостоящего оборудования, высоких технологии для культивирования и производства продукции из кожи, координаторов, команду для изъятия, ограниченным количеством доноров. Это является одной из причин, почему многие страны мира не могут использовать трупную кожу для трансплантации. Также на принятие аллогенной трансплантации оказывают влияние финансовое состояние страны, культурный и религиозный менталитет. Аллогенная трансплантация невозможна без применения высоких технологий обработки кожи, развитой службы биотехнологии. Экспор-

ту аллогенных трансплантатов кожи препятствует высокая цена – около 3 долларов США за 1 см². Таким образом, трансплантация 150 см², что составляет около 1% человеческого тела, обойдётся в 450 долларов США.

Одним из вариантов временного замещения утраченной в результате ожогов кожного покрова являются ткани животных. Ксенотрансплантаты более доступны по стоимости, заготовке, могут забираться в больших объёмах, имеют меньшее ограничение, связанное с культурным и религиозным менталитетом населения. В передовых странах мира для нужд трансплантологии и тканевой инженерии используют сердечные клапаны, сухожилия, связки и хрящи, кожу животных [17-20]. Проводятся исследования, направленные на ремоделирование органов и тканей, ликвидацию иммунных реакции на имплантацию [21]. В перспективе ксенотрансплантация может решить проблему нехватки человеческих органов и тканей. Ксенотрансплантаты находят применение в сердечно-сосудистой хирургии для пластики сердечного клапана, перикарда, нейрохирургии для пластики твёрдой мозговой оболочки. В травматологии и ортопедии материалы из ксенотрансплантаты используются для пластики и укрепления связочного аппарата, замещения дефектов мягких тканей.

Таблица 1 - Частичный список ксеногенных раневых покрытий

Продукт	Компания	Материал	Происхождение	Использование
CollaMend	Бард	Свиная кожа	Сшитый	Пластика мягких тканей
CuffPatch	Arthrotek	Свиной SIS	Сшитый	Армирование мягких тканей
Oasis	Healthpoint	Свиной SIS	Природный	Раны; поверхностные и глубокие ожоги
OrthADAPT	Pegasus Biologicals	Лошадинаый перикард	Сшитый	Пластика и реконструкция мягких тканей в ортопедии

Продукт	Компания	Материал	Происхождение	Использование
Pelvicol	Bard	Свиная кожа	Сшитый	Пластика мягких тканей
PriMatrix	TEI Biosciences	Кожа абортированных телят	Природный	Ожоги
SurgiMend	TEI Biosciences	Кожа абортированных телят	Природный	Хирургическое восстановление поврежденных мягких тканей
Surgisis	Cook SIS	Свиной SIS	Природный	Пластика тканей и армирование

Среди ксенотрансплантатов кожи, наиболее удачной оказалась свиная кожа, которая используется при лечении ожогов. Продукция из свиной кожи применяется для лечения ожогов в Китае, России, Украине, Великобритании, США [22-24]. Помимо свиной кожи различные производители, для получения биологических повязок используют кожу абортированных телят, лошадиный и бычий перикард, кишечник свиной [25].

Использование трансплантатов кожи свиной для лечения ожогов уменьшает боль, защищают рану от микробного загрязнения, уменьшают потерю жидкости, сокращают сроки заживления раны [26,27]. Исследователи отмечают, что использование консервированной свиной кожи облегчает уход за раной, при тяжёлых ожогах улучшают прогноз выживания. За счёт сокращения количества перевязок, уменьшения дней стационарного лечения, в ряде случаев, использование свиной кожи может оказаться более рентабельным, чем использование некоторых перевязочных средств [28].

Вместе с тем, использование кожи животных не исключает остаточную антигенность ткани и иммунологическую реакцию организма [29,30]. Данные достижений современных исследований показывают, что для получения новых биологических материалов используется децеллюляризация и получение соединительнотканых

каркасов (СТК) [31]. СТК - это сложная пространственно-ориентированная система структурных и функциональных белков экстраклеточного матрикса, составляющих основу ткани. Компоненты экстраклеточного матрикса - это в основном коллаген и эластин, не имеющие видоспецифичности и идентичны у большинства млекопитающих. В процессе создания идеального тканеинженерного покрытия важным этапом становится необходимость максимально полно удалить клетки исходного донорского материала, но с минимальным нарушением структурной и пространственной целостности соединительнотканного каркаса. Удаление клеток донора, а также частей разрушенных клеточных стенок приводит к существенному снижению иммуногенности имплантата и, следовательно, риска постимплантационного воспаления, некробиоза и других дегенеративных процессов, запускаемых иммунной системой реципиента. Имеются ряд работ клинического использования СТК из кожи свиной [32,33].

В этой связи интерес для последующих исследований представляет брюшина крупного рогатого скота. Несмотря на положительные свойства свиной кожи в качестве временного раневого покрытия её использование не всегда возможно в виду религиозного менталитета ряда народов планеты. Идея применения брюшины животных принадлежит известному американскому хирургу Холстеду (1884). Он

впервые использовал брюшину свиньи для пломбировки костной полости при остеомиелите. Моррис (1902) использовал брюшину быка для пластики дефектов твёрдой мозговой оболочки. В СССР и Казахстане цельная брюшина коров использовалась для временного закрытия различных ран и ожогов [34,35], формирования связок и пластике суставов [36-38]. Отличием ксеногенной брюшины от других биологических тканей является доступность, низкая себестоимость получения, возможность одномоментного получения больших партий. В исследованиях Мадыкенова О.М. [39] для лечения глубоких ожогов была использована природная ксеногенная брюшина, консервированная в хлорамине. Показано, что использование ксеногенной брюшины уменьшает боль вовремя и после перевязки, ускоряют эпителизацию ожогов II-III степени, гранулирование глубоких ожогов, уменьшает плазмопотерю, защищает рану от инфицирования, уменьшают кровотечение после некрэктомии. Указанные положительные свойства ксеногенной брюшины свидетельствуют о необходимости продолжить исследование клинических результатов применения децеллюляризованных форм ксеногенной брюшины для лечения ожогов и ран.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее часто для закрытия обширных ожогов и ран в мире используются консервированные трансплантаты кожи человека и покрытия из кожи свиньи. В РК эти покрытия не используются в виду их высокой стоимости и отсутствия собственного производства. В этой связи актуальным остаётся поиск новых природных покрытий, обладающими достаточными лечебными свойствами, низкой стоимостью и доступностью.

Литература

1. Алексеев А.А., Шаповалов С.Г. Модель и принципы организации оказания ме-

дицинской помощи пострадавшим от ожоговой травмы в чрезвычайных ситуациях. Сборник тезисов IV съезда комбустиологов России. Москва 2013, С. 9-11.

2. Воронин А.В., Стаскевич С.В., Назаренко В.М., Социенкова Л.С., Исаенко Н.П. Состояние оказания комбустиологической помощи населению Киева за 2012 год. Сборник тезисов IV съезда комбустиологов России. Москва 2013, С. 18-19.

3. Böttcher-Haberzeth S., Biedermann T., Reichmann E. Tissue engineering of skin // Burns. – 2010. – Vol. 36, N.4. – P. 450–460.

4. Kim S.S., Song C.K., Shon S.K., Lee K.Y., Kim C.H., Lee M.J. et al. Effects of human amniotic membrane grafts combined with marrow mesenchymal stem cells on healing of full-thickness skin defects in rabbits. CellTissueRes. 2009 v336, Pages. 59–66.

5. Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Крутиков М.Г., Лагвилава М.Г. Тактика лечения пострадавших с остаточными длительно существующими ожоговыми ранами. Методическая разработка. Москва 2010, 21с.

6. Sanjay D., Rakesh D., Anand K., Bhavani R. Comparative study of skin grafting with and without surgical removal of granulation tissue in chronic burn wounds. Burns. 2007 v33. Pages. 872–878.

7. Mohammadi A.A., Riazi H., Hasheminasab M.J., Sabet B., Mohammadi M.K., Abbasi S., et al. Amniotic membrane dressing vs conventional topical antibiotic dressing in hospitalized burn patients. Iranian Red Crescent Medical Journal. 11.2009 v1. Pages. 66–70.

8. Sheridan R.L., Tompkins R.G., Alternative wound coverings. D.R. Herndon (Ed.). Total burn care (2nd ed.). Saunders, London (2002), Pages. 212–217.

9. Atiyeha B.S., Hayek S., Gann S.W., New technologies for burn wound closure and healing - review of the literature. Burns, December 2005, v31 pp. 944-956.

10. Парамонов П.Я, Порембский Я.О, Яблонский В.Г. Ожоги: Руководство для

врачей. СПб. Спецлит 2000. 480с.

11. Pirnay J-P., Verween G., Pascual B., et al. Evaluation of a microbiological screening and acceptance procedure for cryopreserved skin allografts based on 14 day cultures. *Cell and tissue banking*. June 2012. Pages. 287-295.

12. Pianigiani E., Ierardi F., Cuciti C., et al. Processing efficacy in relation to microbial contamination of skin allografts from 723 donors. *Burns*. May 2010. Pages: 347-351.

13. Leon-Villapalos J., Eldardiri M., Dziejewski P. The use of human deceased donor skin allograft in burn care . *Cell and tissue banking*. February 10 2010. V. 11 Issue: 1 Special Issue: SI Pages. 99-104.

14. Michel H.E. Hermans. Preservation methods of allografts and their (lack of) influence on clinical results in partial thickness burns. *Burns*. August 2011. V. 37 Issue 5. Pages 873–881.

15. Chua A., Song C., Chai A., Chan L., et al. The impact of skin banking and the use of its cadaveric skin allografts for severe burn victims in Singapore. *Original Research Article. Burns*. November 2004. V. 30 Issue 7. Pages 696-700.

16. Zidan S.M., Eleowa S.A. Banking and use of glycerol preserved full-thickness skin allograft harvested from body contouring procedures. *Original Research Article. Burns*. 23 September 2013. V.4. Pages 641-647.

17. Schenke-Layland K., Vasilevski O., Opitz F., König K., et al. Impact of decellularization of xenogeneic tissue on extracellular matrix integrity for tissue engineering of heart valves. *Journal of Structural Biology*. September 2003. V. 143 Issue 3. Pages 201–208.

18. Yoshida R., Vavken P., Murray M.M. Decellularization of bovine anterior cruciate ligament tissues minimizes immunogenic reactions to alpha-gal epitopes by human peripheral blood mononuclear cells. *The Knee*. October 2012. V.19 Issue 5. Pages 672–675.

19. Gupta S.K., Dinda A.K., Potdar P.D., Mishra N.C. Fabrication and characterization

of scaffold from cadaver goat-lung tissue for skin tissue engineering applications. *Materials Science and Engineering*. October 2013. V. 33 Issue 7. Pages 4032–4038.

20. Badylak S.F. Xenogeneic extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction. *Transplant Immunology*. 12 2004. Pages 367–377.

21. Keane T.J., Londono R., Carey R.M., Carruthers C.A., et al. Preparation and characterization of a biologic scaffold from esophageal mucosa. *Biomaterials*. September 2013. V. 34 Issue 28. Pages 6729–6737.

22. Алексеев А.А., Тюрников Ю.И. Применение биологической повязки «Ксенодерм» при лечении ожоговых ран. *Комбустиология*. 2007. №32 - 33.

23. Matousková E., Broz L., Stolbová V. et al. Human allogeneic keratinocytes cultured on acellular xenodermis: the use in healing of burns and other skin defects. *Bio-Medical Materials and Engineering. Bio-Medical Materials and Engineering*. 2006. SUPPL V. 16 Issue 4. Pages S63-S71.

24. Chiu Y., Burd A. “Xenograft” dressing in the treatment of burns. *Clinics in Dermatology*. July–August 2005. V. 23 Issue 4. Pages 419–423.

25. Brown B.N., Badylak S.F. Extracellular matrix as an inductive scaffold for functional tissue reconstruction. *Translational Research*. April 2014. V. 163 Issue 4. Pages 268–285.

26. Salisbury R.E., Carnes R.W., D. Enterline. Biological dressings and evaporative water loss from burn wounds. *Annals of plastic surgery*. 5 October 1980. V.5 Issue 4. Pages 270–272.

27. Chiu T., Burd A. “Xenograft” dressing in the treatment of burns. *Clinics in Dermatology*. July–August 2005. V.23 Issue 4. Pages 419–423.

28. Davis D.A., Arpey C.J. Porcine heterografts in dermatologic surgery and reconstruction. *Dermatologic Surgery*. February 2000. V.26 Issue 1. Pages 76–80.

29. Elliot RA, Hoehn J.G. Use of commercial porcine skin for wound dressing.

Plastic and Reconstructive Surgery. October 1973. V. 52 Issue 4. Pages 401-405.

30. Kreis R.W., Vloemans A.F.P.M., Hoekstra M.J. et al. *The use of non-viable glycerol-preserved cadaver skin combined with widely expanded autografts in the treatment of extensive third-degree burns. The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care. January 1989. V. 29 Issue 1. Pages 51-54.*

31. Gilbert T.W., Sellaro T.L., Badylak S.F. *Decellularization of tissues and organs. Biomaterials. 2006. V. 27. Pages 3675-3683.*

32. Srivastava A., DeSagun E.Z., Jennings L.J., Sethi S., et al. *Use of Porcine Acellular Dermal Matrix as a Dermal Substitute in Rats. Annals of Surgery. March 2001. V. 233 Issue 3. Pages 400-408.*

33. Badylak S.F. *Xenogeneic extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction. Transplant Immunology. April 2004. V. 12 Issues 3-4. Pages 367-377.*

34. Шуляковская М.Д. *Применение брюшины крупнорогатого скота в лечении ожогов. Ортопедия, травматология и протезирование. Ноябрь 1963. №24. С. 21-23.*

35. Мадыкенов О.М., Недорезова А.И. *Иммунологическая реактивность больных при ожоговой болезни. Здоровоохранение Казахстана. 1981. №12. С. 42-43.*

36. Макажанов Х.Ж. *Гетеропластика в травматологии и ортопедии. Алма-Ата. 1974. С. 136.*

37. Мадыкенов О.М. *Разрывы крестообразных и боковых связок коленного сустава и их пластика гетерогенной брюшиной. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Караганда, 1967. 295 с.*

38. Мадыкенов О.М., Берко Д.Г. *Пластика связок коленного сустава комбинированным алло- и ксенобрюшинным трансплантатом. Хирургия. 1981. № 6. С. 83-85.*

39. Мадыкенов О.М. *Местное применение консервированной ксеногенной брюшины при комплексном лечении термических ожогов (клинико-экспериментальное исследование). Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктор медицинских наук. Куйбышев, 1981. 38 с.*

УДК 61:001.89

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ (обзор литературы)

М.А.АХАЕВА, М.Е.ОСПАНОВА, А.Х.ДОСМУХАМЕДОВА
Научно-производственный центр трансфузиологии
г. Нур-Султан, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. В статье представлены результаты обзора современной литературы, в которой проведено исследование мезенхимальных стволовых клеток, считающихся терапевтическим перспективным подходом при лечении ряда заболеваний.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, выделения стволовых клеток, культивирования стволовых клеток, регенерация, ко-трансплантации мультипотентных мезенхимных стромальных клеток

ТҮЙІНДЕМЕ. РЕГЕНЕРАТИВТІК МЕДИЦИНАДАҒЫ МЕЗЕНХИМАЛДЫ БАҒАНАЛЫ ЖАСУШАЛАР (әдебиетке шолу). М.А.Ахаева, М.Е.Оспанова, А.Х.Досмухамедова. Мақалада бірқатар ауруларды емдеуде терапиялық перспективалық тәсіл болып саналатын мезенхималды бағаналы жасушаларға зерттеу жүргізілген заманауи әдебиеттерге жасалған шолу нәтижелері берілді.

Түйін сөздер: мезенхималды бағаналы жасушалар, бағаналы жасушаларды бөліп алу, бағаналы жасушаларды культивациялау, регенерация, мультикомпонентті мезенхимдік стромалық жасушаларды ко-транспланттау

SUMMARY. MESENCHYMAL STEM CELLS IN REGENERATIVE MEDICINE (literature review). M.A.Akhaeva, M.E.Ospanova, A.Kh.Dosmukhamedova. The article presents the results of a review of the current literature, which conducted a study of mesenchymal stem cells, which are considered a promising therapeutic approach in the treatment of a number of diseases.

Keywords: Mesenchymal stem cells, stem cell isolation, stem cell cultivation, regeneration, co-transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема регенерации, поврежденные тканей является актуальной темой для исследований в сфере биологии и медицины. В течение всей жизни организм подвергается самообновлению, в которой основную роль играют стволовые клетки (СК).

Основным свойством СК является самоподдержание и способность дифференцироваться в различные специализированные клетки и ткани человеческого организма. Основная локализация СК - костный мозг, а также органы и ткани. Научно доказано участие стволовых клеток в регенерации миокарда, костной и нервной ткани, желудочно-кишечного тракта и других органов [1].

Многочисленные исследования стволовых клеток за последние десятилетия дали начало новой отрасли – регенеративной медицине. Исследования мезенхимальных стволовых клеток являются основой регенеративной медицины, так как являются предшественниками многих специализированных клеток организма [2].

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) являются мультипотентными стромальными клетками, которые способны

дифференцироваться в ряд тканей, например, костей, жира, хрящей и мышц. Они могут быть изолированы от ряда источников, и из-за их дифференцирующего и иммуномодулирующего свойства они имеют уместное и значительное клиническое терапевтическое применение-процессы. МСК в настоящее время используются для лечения ряда клинических условий, а также исследуются в доклинических и клинических испытаниях по всему миру из-за их регенеративных свойств ткани.

ЦЕЛЬ

Анализ литературных источников, посвященных изучению мезенхимальных стволовых клеток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данный литературный обзор были включены исследования, целью которых являлось изучение мезенхимальных стволовых клеток. Поиск англоязычных и русскоязычных литературных источников производился в реферативной базе данных Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), GoogleScholar (<https://scholar.google.ru>), в электронной научной библиотеке eLibrary.ru (<https://elibrary.ru>).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Существование в костном мозге наряду со стволовыми кроветворными клетками стволовых клеток стромы, образующих в культуре колонии фибробластоподобных клеток, было впервые показано А.Я.Фриденштейном и соавт. Эти клетки получили название колониеобразующих предшественников фибробластов (КОЕ-ф). Стволовая природа КОЕ-ф (способность к самообновлению и дифференцировке в различные мезенхимальные и немезенхимальные элементы) была подтверждена в многочисленных исследованиях. В связи со способностью этих клеток к самоподдержанию и дифференцировке в различные клеточные линии мезенхимы (остеоидную, хондрогенную, адипогенную), они позднее получили название мезенхимальных стволовых клеток или мезенхимальных клеток-предшественников (МКП).

Были предприняты отдельные попытки локального применения МСК в лечении остеоартроза для восстановления утраченного внутрисуставного хряща или торможения его прогрессирующей деструкции. Эта актуальная проблема нуждается в дальнейшей разработке.

Наиболее существенные результаты были получены при использовании МСК в лечении редкой генетической патологии - незавершенного остеогенеза (НО).

МСК, как стало известно в последние годы, обладают еще одной, возможно уникальной особенностью – иммуносупрессивными свойствами и играют роль модуляторов межлимфоцитарных взаимодействий. Иммунологические особенности МСК связаны с определенными генетически детерминированными свойствами [3].

МСК обладают противомикробными свойствами, эти эффекты являются как прямыми, так и опосредованными. МСК выделяют антимикробные пептиды, включая кателицидины, липокалин-2 и бета-дефенсины.

Установлено, что МСК несут Toll-по-

добные рецепторы (TLR), посредством которых происходит модификация их дифференцировки и иммунорегуляторных свойств.

При инфекции МСК также взаимодействуют с эффекторами врожденного иммунитета, включая нейтрофилы и моноциты, усиливая их антибактериальную активность, а также рекрутируют моноциты в область инфекции и направляют дифференцировку макрофагов в фенотип M2, который ассоциируется с ускоренным заживлением ран.

МСК влияют не только на иммунный ответ организма, препятствуя реакции иммунологического отторжения имплантированных тканеинженерных конструкций, но могут оказывать воздействие на иммунные реакции самой костной ткани [4].

Ранее был разработан и внедрен в клинику метод ко-трансплантации МСК с целью улучшения приживления стволовых кроветворных клеток и ускорения восстановления гемопоэза при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В работах Баторова Е.В., Шевела Е.Я. проведена оценка влияния МСК на сроки выхода из цитопении, где был проведен сравнительный анализ абсолютного количества нейтрофилов, тромбоцитов и лимфоцитов у пациентов с наличием и отсутствием ко-трансплантации МСК.

Первую группу (МСК+) составили 74 больных, которым трансплантацию ГСК дополняли введением полученных накануне аутологичных МСК.

Вторую группу МСК - составили 83 пациента, которым аутологичная ТГСК проводилась стандартно без МСК. Сравнимые группы значительно не различались по возрасту, полу, распределению больных по нозологическим формам, статусу на момент проведения ТГСК. Пациенты обеих групп характеризовались сходными показателями предлеченности, режимами мобилизации и кондиционирования и количеством вводимых CD34+ клеток.

Анализ сроков восстановления кровотока показал, что ко-трансплантация МСК позволила сократить продолжительность посттрансплантационной критической нейтропении в среднем с 16 до 11 дней. Проведенные исследования показали, что внутривенное введение небольших количеств аутологичных МСК сокращало продолжительность нейтро- и тромбоцитопении, не оказывало ингибирующего действия на характер восстановления лимфоцитов и, более того, повышало частоту ранней реконституции лимфоцитов - независимого фактора увеличения общей выживаемости и времени до прогрессии после аутологичной ТГСК при неходжкинских лимфомах, лимфомах Ходжкина и миеломной болезни [5].

Многочисленные исследования на грызунах и свиньях показали, что МСК могут заселять ткань сердца и дифференцироваться в ней.

В 2001 году С.Томпсон и соавт. показали, что человеческие МСК костномозгового происхождения, введенные в ткань сердца иммунодефицитных крыс, остаются там через 4 дня после введения и через некоторое время приобретают морфологию, не отличимую от исходных кардиомиоцитов. Однако количество обнаруженных в сердце МСК составило только 0,44% от введенной дозы.

В последние годы были проведены ряд исследований на свиньях, овцах и собаках, которые оценивали эффект введения МСК на смоделированную в эксперименте острую (инфаркт миокарда) и хроническую левожелудочковую недостаточность. В ходе данных исследований были получены результаты, свидетельствующие, что терапия МСК улучшает функцию левого желудочка, уменьшает размеры постинфарктного рубца, увеличивает перфузию миокарда, при этом интрамиокардиальное введение МСК показало наилучшие результаты [6].

Один из типов полипотентных клеток – мультипотентные мезенхимные стро-

мальные клетки (ММСК) - был открыт в 70-х гг. прошлого века. В многочисленных экспериментальных исследованиях доказана их способность к остеогенной, хондрогенной и адипогенной дифференцировке, что к настоящему времени является одним из облигатных критериев ММСК. Доступные для клинического применения тканевые источники ММСК принято делить на взрослые и неонатальные. К первым относят костный мозг (КМ), периферическую кровь, жировую ткань также имеются сообщения об экспансии ММСК из лёгочной ткани и сердца фактически. ММСК выделяются из всех источников, имеющих соединительнотканый компонент, порой эти источники весьма экзотичны.

К неонатальным источникам ММСК относят пуповинную кровь, амниотическую жидкость, плаценту, плодные оболочки, пупочный канатик. Остаётся открытым вопрос об оценке качества и безопасности ММСК, культивируемых для клинического применения. Очевидно, что каждый образец ММСК, который будет применён для лечения, должен быть оценен с позиции наличия у клеток необходимых в данной клинической ситуации полезных биологических свойств и безопасности для пациента [7].

ММСК пупочного канатика имеют более высокий пролиферативный потенциал, чем ММСК костного мозга («золотой стандарт» для сравнения любых ММСК), или ММСК из других постнатальных (жировой ткани) и неонатальных источников (плаценты и амниотической мембраны). Пластичность ММСК пупочного канатика очень высока: *in vitro* при добавлении в культуральную среду специфических индукторов ММСК способны дифференцироваться в остеобласты, хондробласты, адипоциты, дермальные фибробласты, гладкомышечные клетки, скелетномышечные клетки, кардиомиоциты, гепатоцитоподобные клетки, инсулин-, глюкагон- и соматостатин-продуцирующие клетки, клетки

потовых желез, эндотелиальные клетки, нейроглиальные клетки, (олигодендроциты), дофа-минергические нейроны. Опубликованы работы, в которых сравнивают дифференцировочный потенциал ММСК пупочного канатика и ММСК из других источников. Выявлен более высокий уровень экспрессии эндотелий-специфичных маркеров и формирование более разветвленной сети капилляроподобных структур при моделировании ангиогенеза в матриксе базальной мембраны у ММСК пупочного канатика по сравнению с ММСК костного мозга [8].

ММСК обладают способностью положительно влиять на восстановительный потенциал различных тканей за счёт высокого пролиферативного потенциала и способности к дифференцировке в дефинитивные клетки мезенхимальных линий (остеогенное, хондрогенное, адипогенное, фибробластическое и др. направления), а также обеспечивать микроокружение гемопоэтических стволовых клеток. По современным представлениям количество ММСК, вводимых пациенту для оказания оптимального иммуномодулирующего эффекта, должно быть не менее 1-2 млн/кг. Необходимое количество клеток должно быть получено на ранних пассажах, когда ММСК обладают высокой пролиферативной активностью, которая снижается при дальнейшем культивировании [9].

Исследования стволовых клеток (СК) при аутотрансплантации жировой ткани представляют перспективное и популярное направление. Жировая ткань является основным источником СК взрослого организма, которые могут быть использованы для восстановления объема мягких тканей, утраченных в результате заболеваний, травм, или старения. Созданы и продолжают разрабатываться методы выделения СК, которые позволят получать их в большом количестве с возможностью сохранения и применения для поэтапного оперативного лечения. Обширные доклинические и кли-

нические исследования безопасности и эффективности использования СК открывают все большие горизонты в сфере применения данных методов в пластической хирургии и смежных специальностях [10].

При культивировании *in vitro* после нескольких пассажей МСК могут быть применены в клинике для клеточной терапии. Однако остается неизвестным, происходит ли изменение МСК при их культивировании и пассировании; возможно, пролиферация на пластике может приводить к фенотипическим и функциональным изменениям МСК, тем более, что даже отдельно взятые клоны МСК отличаются друг от друга по экспрессии генов, фенотипу, способности к дифференцировке и экспансии.

Направления клеточной терапии, связанные с основными свойствами МСК, могут разделены на 3 группы:

- 1) поддержка кроветворения при ко-трансплантации с ГСК;
- 2) замещение и восстановление функции поврежденных негемопоэтических тканей (кости, хряща, скелетных мышц, сердечной мышцы, нервной ткани, печени и др.);
- 3) подавление иммунных конфликтов при аллогенной неродственной трансплантации и тяжелых аутоиммунных процессах [11].

В работах Шаманская Т.В., Осипова Е.Ю. исследована возможность культивирования МСК на различных средах. Ограничением настоящего исследования является небольшое количество образцов, которое не позволило получить статистически значимого различия в числе полученных при культивировании клеток. Тем не менее отмечена тенденция к меньшему числу прироста МСК при культивировании их на средах, не содержащих животной сыворотки.

Вместе с тем, как следует из приведенного выше международного опыта, бессывороточные среды могут быть использованы для культивирования МСК и получения адекватного количества клеток, достаточ-

ного для применения в клинической практике. Необходимо проведение дальнейших исследований, которые позволят определить место бессывороточных сред в протоколах *ex vivo* экспансии МСК в том числе и для клинического применения [12].

В работах Черных Е.Р., Баторова Е.В. чтобы оценить влияние ММСК на раннее восстановление лимфоцитов, был проведен сравнительный анализ абсолютного количества лимфоцитов в сроки выхода из лейкопении (количество лейкоцитов $\geq 1 \times 10^9$ клеток/л) у пациентов с наличием и отсутствием ко-трансплантации ММСК. По сравнению с группой ММСК- пациенты с ко-трансплантацией ММСК характеризовались выраженной тенденцией к более раннему выходу из лейкопении (в среднем на 13-й день вместо 17-х суток) и более высокому содержанию абсолютного количества лимфоцитов к этому сроку [13].

В работах Айзенштадт А.А., Енукашвили Н.И. МСК выделяли из костного мозга, жировой ткани и пупочного канатика. В результате МСК пупочного канатика обладают значительно более высокой пролиферативной активностью по сравнению с МСК костного мозга. Различия в пролиферативной активности между МСК пупочного канатика и жировой ткани не так существенны и наблюдаются только на поздних пассажах. При этом сравнение иммунофенотипа МСК, полученных из костного мозга, жировой ткани и пупочного канатика, проведенное в данной работе, свидетельствует о сходстве между клетками, полученными из разных источников, за исключением экспрессии CD10, CD13, CD90 и CD105 [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучив литературные данные можно сделать следующие выводы:

1. В настоящее время науке известно множество как экспериментальных, так и клинических исследований с использованием стволовых клеток с терапевтической

целью при сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваниях, нервной и эндокринной системы, опорно-двигательного аппарата, органов пищеварения и др.

2. Ученые всё еще в поиске оптимального источника выделения стволовых клеток, их культивирования и *in vitro* дифференцировки. Необходимость введения цитокинов и ростовых факторов клеточной культуры для создания микроокружения, контроль за пролиферацией, и дифференцировкой стволовых клеток для предотвращения канцерогенеза также остается нерешенным вопросом.

3. Оптимизация протокола выделения стволовых клеток, их культивирования, способы введения их в организм и механизм их влияния после клеточной трансплантации – исследования, которые остаются актуальными по сей день, так как является перспективным направлением в регенеративной медицине.

Литература

1. Лызиков А.Н., Осипов Б.Б., Скуратов А.Г., Призенцов А.А. Роль стволовых клеток в регенерации печени и перспективы их использования в лечении печеночной недостаточности//Проблемы здоровья и экологии. -2012. –С. 7-13.
2. Эндогенный потенциал стволовых клеток//Наука и инновации. -2018, №11(189). – С. 65-73.
3. Владимирская Е.Б. МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ (МСК) В КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ//Прикладное значение фундаментальных исследований. -2007. –С. 5-8.
4. Киселевский М.В., Анисимова Н.Ю., Должикова Ю.И. Роль мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток в ремоделировании костной ткани//Медицинская иммунология. -2018. –С. 515-518.
5. Баторов Е.В., Шевела Е.Я., Крючкова И.В. Влияние мезенхимальных стромальных клеток на клинико-лабораторные показатели эффективности транспланта-

ции аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных лимфомами. -2012, 3(85), Часть 2. –С. 33-35.

6. Лызигов А.Н., Осипов Б.Б., Скуратов А.Г., Призенцов А.А. Стволовые клетки в регенеративной медицине: достижения и перспективы//Проблемы здоровья и экологии. -2015. –С. 4-8.

7. Шахпазян Н.К., Астрелина Т.А., Яковлева М.В. Мезенхимальные стволовые клетки из различных тканей человека биологические свойства, оценка качества и безопасности для клинического применения//Клеточная трансплантология и тканевая инженерия Том VII, № 1, 2012. –С. 23-25.

8. Арутюнян И.В., Макаров А.В., Ельчанинов А.В. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки пупочного канатика: биологические свойства и клиническое применение//Гены & клетки Том X, № 2, 2015. –С. 30-35.

9. Астрелина Т.А., Гомзяков А.Е., Кобзева И.В. Оценка качества и безопасности применения криоконсервированных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток плаценты в клинической практике//Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. Том VIII, № 4, 2013. –С. 82-85.

10. Старцева О.И., Мельников Д.В.,

Захаренко А.С. Мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани: современный взгляд, актуальность и перспективы применения в пластической хирургии//Исследования и практика в медицине. 2016, Т. 3, №3. –С. 68-75.

11. Татарина О.С., Осипова Е.Ю., Румянцев С.А. Биологические свойства и возможности клинического использования мезенхимальных стволовых клеток//Фундаментальные исследования в практической медицине на современном этапе. -2009. –С. 33-39.

12. Шаманская Т.В., Осипова Е.Ю., Пурбуева Б.Б. Культивирование мезенхимальных стволовых клеток EX VIVO в питательных средах (обзор литературы и собственный опыт). -2010. –С. 65-67.

13. Черных Е.Р., Баторов Е.В., Шевела Е.Я. Влияние мезенхимальных стромальных клеток на ранее восстановление лимфоцитов у больных злокачественными лимфомами с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. -2011. –С. 101-105.

14. Айзенишадт А.А., Енукашвили Н.И., Золина Т.Л. Сравнение пролиферативной активности и фенотипа МСК, полученных из костного мозга, жировой ткани и пупочного канатика. -2015. –С. 14-17.

УДК: 616.831.9-002.5-07-08

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ МЕНИНГИТА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ КАЗАХСТАНА В РАЗНЫЕ ГОДЫ (обзор литературы)

Л.Т. ЕРАЛИЕВА^{1,3}, А.М. ИСАЕВА^{1,2}

¹НАО КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова

²АО «Центральная клиническая больница»

³РГП на ПХВ «Национальный научный центр
фтизиопульмонологии» МЗ РК
г.Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. Бактериальные менингиты являются тяжелыми заболеваниями и остаются серьезной проблемой для здравоохранения. После перенесенной болезни пациенты могут иметь различные осложнения, такие как когнитивные нарушения, поведенческие проблемы, потеря слуха, двигательная слабость, паралич, нарушение координации движений. В статье приведены результаты проведенного сравнительного анализа смертности от менингита населения Республики Казахстан в 1990 и 2017 годы.

Ключевые слова: бактериальный менингит, Республика Казахстан, летальность

ТҮЙІНДЕМЕ. ӘР ТҮРЛІ ЖЫЛДАРДАҒЫ ҚАЗАҚСТАН ХАЛҚЫ АРАСЫНДАҒЫ МЕНИНГИТТЕН ҚАЙТЫС БОЛУ НӘТИЖЕЛЕРІН САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУ (обзор литературы). Л.Т.Ералиева, А.М.Исаева. Бактериялық менингит ауыр ауру болып табылады және денсаулық сақтаудың негізгі проблемасы болып қала береді. Аурудан кейін пациенттерде әртүрлі асқынулар болуы мүмкін, мысалы, когнитивті бұзылулар, мінез-құлық проблемалары, есту қабілетінің төмендеуі, мотор әлсіздігі, паралич және қозғалыстарды үйлестіру. Мақалада 1990 және 2017 жылдары Қазақстан Республикасы тұрғындары арасында менингиттен болған өлім-жітімге жүргізілген салыстырмалы талдау нәтижелері берілген.

Түйін сөздер: бактериалды менингит, Қазақстан Республикасы, өлім

SUMMARY. COMPARATIVE ANALYSIS OF LETHAL OUTCOMES OF MENINGITIS AMONG THE POPULATION OF KAZAKHSTAN IN DIFFERENT YEARS (literature review). Lyazzat T.Yeraliyeva, Asiya M.Issayeva. Bacterial meningitis is a serious illness and remains a major public health problem. After an illness, patients may have various complications, such as cognitive impairments, behavioral problems, hearing loss, motor weakness, paralysis, and impaired coordination of movements. The article presents the results of a comparative analysis of mortality from meningitis in the Republic of Kazakhstan in 1990 and 2017.

Keywords: bacterial meningitis, Republic of Kazakhstan, mortality.

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальные менингиты являются тяжелыми заболеваниями и остаются серьезной проблемой для здравоохранения. Менингит может быть вызван различными микроорганизмами, включая вирусы и грибки, но наибольшее глобальное бремя занимают бактериальные менингиты. По оценкам, наряду с сепсисом, бактериальные менингиты чаще заканчиваются летальным исходом среди детей в возрасте до 5 лет. Оставшиеся в живых могут страдать от серьезных последствий, сопровождающимися значительными социальными и экономическими издержками. Признавая глобальную важность этой проблемы, страны и партнеры выступили с призывом разработать глобальную стратегию до 2030 году по борьбе с бактериальными менингитами [1-3].

Программы иммунизации, нацеленные на основные бактериальные патогены – *Haemophilus influenzae* типа В (гемофильная палочка типа b), *Neisseria meningitidis* (менингококк) и *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк) – успешно сократили случаи менингита в Африке, Америке, Азии, Австралии и Европе. Вакцинация против гемофильной палочки типа В теперь является частью программы иммунизации в 19 странах и вакцинация против пневмококковой инфекции является частью программы иммунизации в 134 странах мира [3-8].

Клиническая тяжесть, исходы заболевания, инвалидизация варьируются в зависимости от возбудителя [9,10]. Переболевшие больные могут иметь такие осложнения, как когнитивные нарушения, поведенческие проблемы, потеря слуха, парезы и параличи, нарушение координации

ции движений, эпилепсию. Хотя в странах с ограниченными ресурсами доступно мало данных об последствиях менингитов, одно из исследований показало, что у четверти выживших после бактериального менингита были нейropsychологические последствия через 3–60 месяцев после выписки из больницы [10,11]. Также ряд исследований показали, что как бактериальные [10-12], так и вирусные менингиты могут стать серьезным бременем для семей и общества [12,13].

Число случаев менингококкового менингита во всем мире, по оценкам, составляет не менее 1,2 млн. случаев в год, при этом около 135 000 летальных случаев [14]. В последние годы благодаря эффективной антибактериальной терапии показатель летальности (CFR) снизился до 10-20% с 70-85% в период до начала лечения антибиотиками [15,16]. Осложнения оставались у 10-20% выживших [17].

Цель - провести сравнительный анализ смертности от менингита населения Республики Казахстан в 1990 и 2017 годы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование «The Global Burden of Disease» 2017 года (GBD 2017) содержит всестороннюю оценку распространенности различных заболеваний. Стратегия оценки GBD 2017 для смертности от менингитов проводилась с общей оценки эпидемиологии менингитов, а затем изучались отдельные виды по этиологии. Далее сравнивалась заболеваемость менингитом по годам и по трем конкретным патогенам: менингококк, пневмококк и гемофильная палочка типа В.

Был проведен литературный обзор, по ключевым словам, на английском и русском языках на международных электронных научных базах, таких как: PubMed, Web of Science, Scopus и Cyberleninka. На рисунке 1 проиллюстрирован алгоритм системного поиска научной информации для обзора.

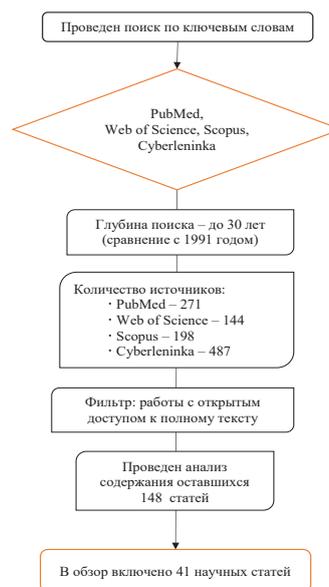


Рисунок 1 - Алгоритм поиска научной информации

Дизайн исследования. Одновыборочное кросс-секционное исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 1990 году в Республике Казахстан показатель смертности от менингита составлял $0,33 \pm 0,03\%$ от общей смертности, или же смертность 2,53 случаев на 100 000 населения. По данным 2017 года данный показатель снизился до $0,16 \pm 0,03\%$ от общей смертности населения страны (смертность 1,2 на 100 000 населения). По Центральной Азии Казахстан в 1990 году имел самый низкий показатель смертности, на первом месте был Афганистан. К 2017 году отмечается положительная динамика снижения смертности от менингитов в Казахстане - в 2 раза.

В таблице 1 указаны процентные показатели смертности от общей смертности населения стран в 1990 и 2017 годы [18].

Таблица 1 - Процентный показатель смертности населения от менингита от общей смертности стран Центральной Азии

№	Страны Центральной Азии	1990 (% от общей смертности)	2017 (% от общей смертности)
1	Казахстан	0,33%	0,16%
2	Кыргызстан	0,66%	0,16%
3	Таджикистан	1,41%	0,59%
4	Узбекистан	0,77%	0,14%
5	Туркменистан	0,62%	0,2%
6	Афганистан	3,3%	2,91%

Больше всего смертельных случаев зарегистрировано в результате гемофильной инфекции. Гемофильная палочка типа В является причиной также тяжелой пневмонии, менингита и других инвазивных заболеваний исключительно у детей до 5 лет [19-21]. В 1990 году летальность от гемофильного менингита составляла 0,012% от общей смертности, а в 2017 году - 0,0023% от общей смертности. На втором месте по частоте смертности - летальность в результате перенесенного менингита другой этиологии. Если в 1990 году она составляла

0,0066% от общей смертности, то в 2017 году она изменилась на 0,0013%. Смертность от менингококковой инфекции в 1990 году была 0,0026%, а в 2017 году она снизилась до 0,00048% [18]. Пневмококковый менингит характеризовался высоким риском возникновения осложнений [19,20,22,23]. В 1990 году в Казахстане показатель летальных случаев от пневмококкового менингита был 0,00038% от общей смертности [18]. В 2017 году он снизился до 0,000071% от общей смертности [18]. Данные показатели проиллюстрированы на рисунке 2.

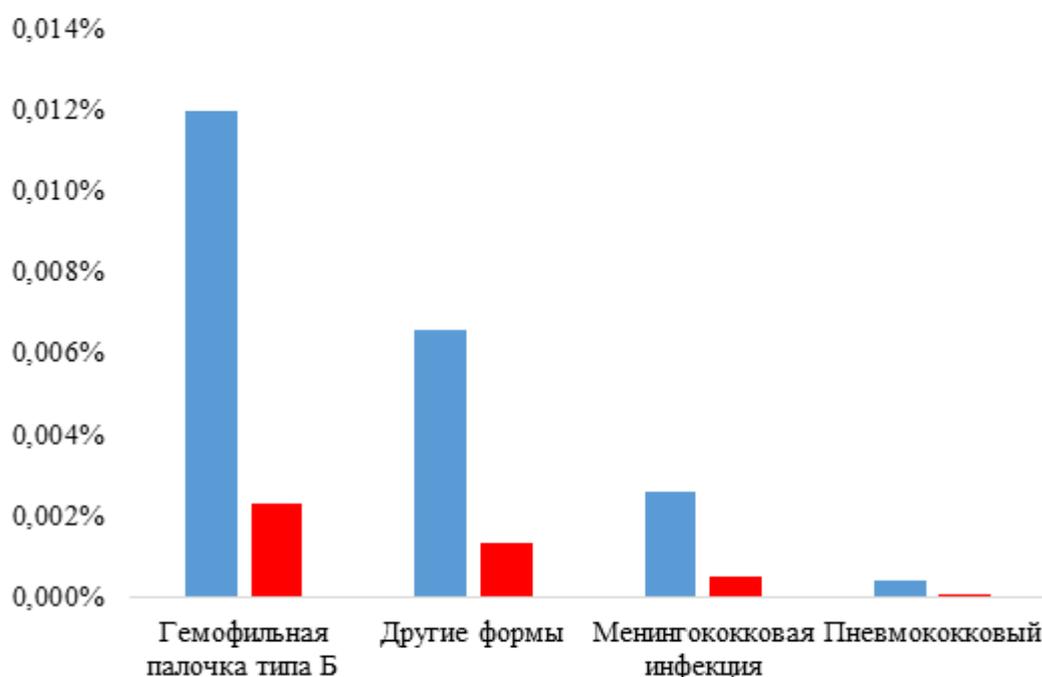


Рисунок 2 - Изменение данных по смертности населения от разных видов менингита в Казахстане в 1990 и 2017 годы

Смертность от менингита превалировала среди мужского населения не только в Казахстане, но и во всех странах Центральной Азии. Только в 2017 году в Таджикистане зарегистрировано на 0,2% больше смертности среди женского населения по сравнению с мужским (табл.2) [18]. Суще-

ствуют противоречивые данные, свидетельствующие о том, что мужской пол является одним из фактора риска смертельных исходов при менингококковой инфекции [23-28]. Также и в нашем обзоре было выявлено большая доля смертности среди мужчин.

Таблица 2 - Процентные показатели сравнения смертности от менингитов по годам и полу среди стран Центральной Азии

1990			
№	Страны Центральной Азии	Мужчины	Женщины
1	Казахстан	0,36%	0,29%
2	Кыргызстан	0,66%	0,66%
3	Таджикистан	1,46%	1,36%
4	Узбекистан	0,8%	0,78%
5	Туркменистан	0,64%	0,6%
6	Афганистан	3,69%	2,88%
2017			
№	Страны Центральной Азии	Мужчины	Женщины
1	Казахстан	0,18%	0,13%
2	Кыргызстан	0,18%	0,14%
3	Таджикистан	0,58%	0,6%
4	Узбекистан	0,14%	0,14%
5	Туркменистан	0,2%	0,19%
6	Афганистан	3,57%	2,23%

На рисунках 3 и 4 можно увидеть тенденцию снижения смертности от менингита как среди мужского, так и у женского населения. Если в 1990 году в Казахстане летальность от менингита у мужчин составляла 0,36% от общей смертности, то у женщин - 0,29%. Спустя 27 лет цифры изменились, но лидируют по смертности также мужчины. В 2017 году летальность у мужчин составляла – 0,18% от общей смертности, у женщин – 0,13%.

Самый высокий показатель смертности от менингитов среди стран Центральной Азии принадлежит Афганистану. В 1990 году в этой стране летальность от менин-

гита составила 3,69% от общей смертности у мужчин, и 2,88% - у женщин. В 2017 году показатель смертности от туберкулеза в Афганистане оставался на прежнем уровне с небольшими колебаниями и составил 3,57% среди мужского и – 2,23% у женского населения [18].

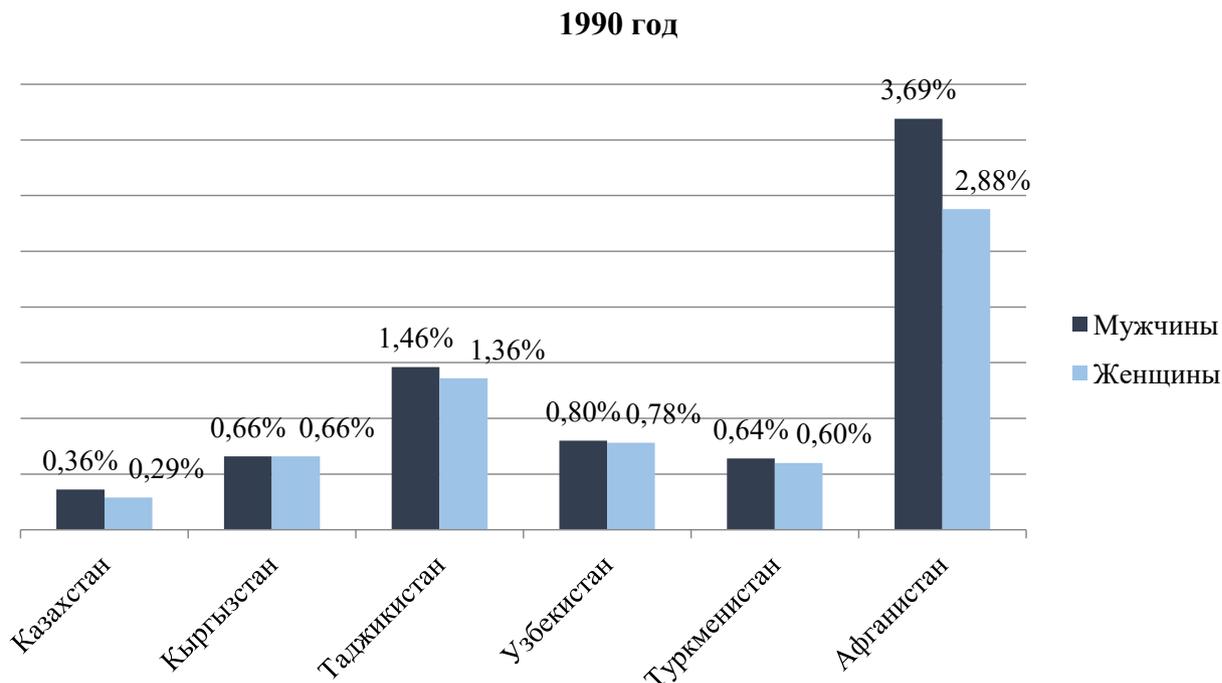


Рисунок 3 - Сравнение показателей смертности от менингитов по полу среди стран Центральной Азии в 1990 году

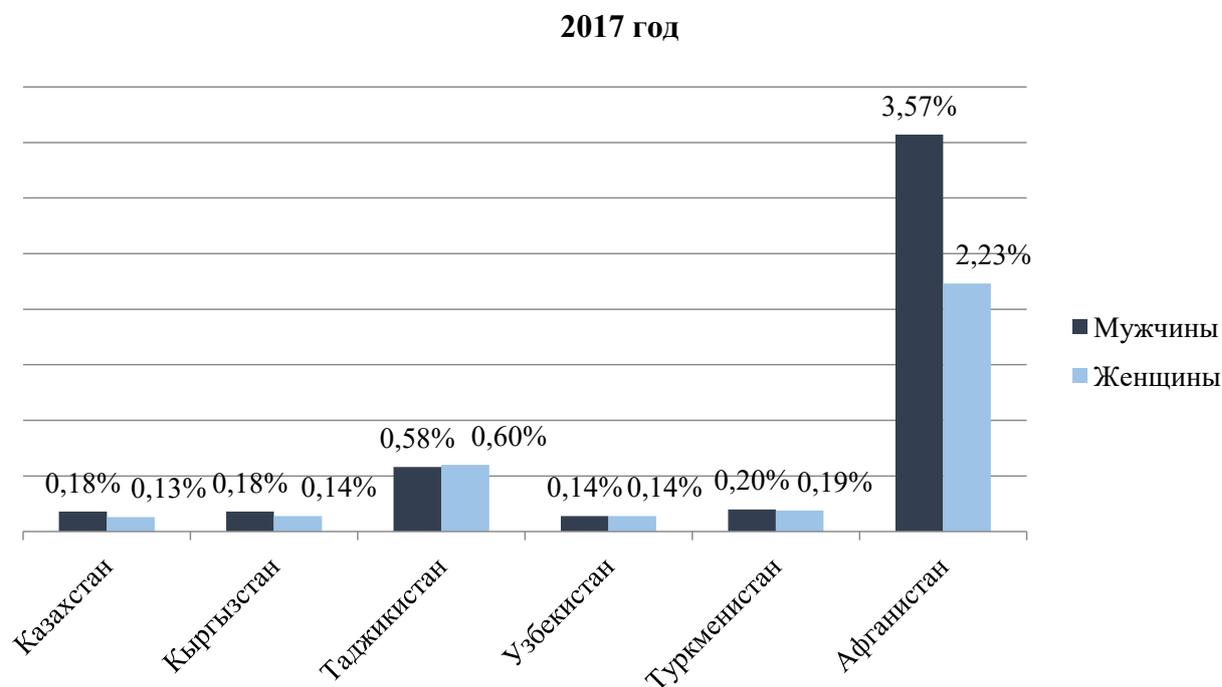


Рисунок 4 - Сравнение по полу смертности от общего количества смертей по причине менингита среди стран Центральной Азии в 2017 году

Больше всего менингитом (независимо от формы) болеют люди относительно молодого возраста [29-35]. Дети подвержены заболеванию больше всех, так как не маловажную роль играет гематоэнцефальный барьер [36-41]. По множественным литературным данным большая смертность от менингита относится к возрастной категории

до 5 лет. Как показано на рисунке 5 в Республике Казахстан превалирует по смертности возрастная категория от 1 до 4 лет жизни. На втором месте по смертности – дети в возрасте от 28 дней до 1 года жизни, на третьем месте располагается возрастная категория от 5 до 9 лет жизни.

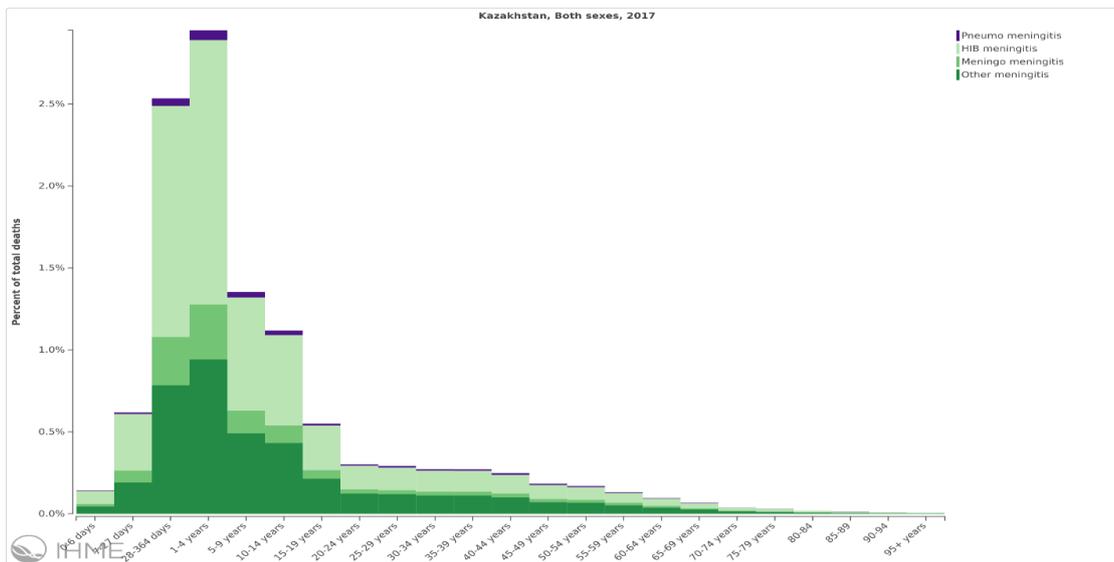


Рисунок 5 - Распространенность смертности по возрастам среди населения Республики Казахстан в зависимости от этиологии менингита (пневмококковый менингит, гемофильный менингит, менингококковый менингит, другие формы менингита)

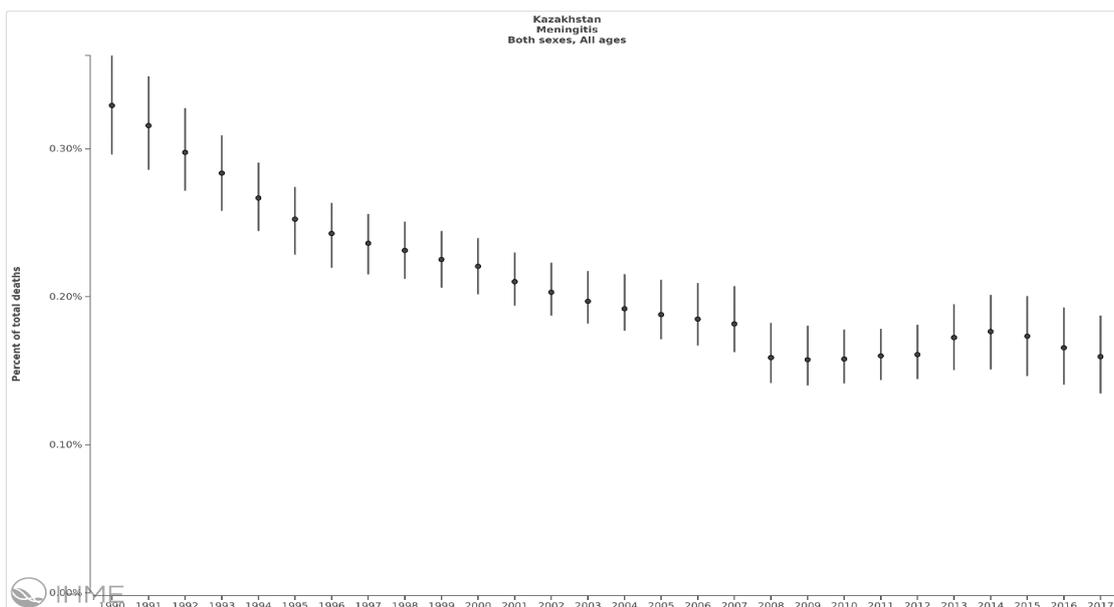


Рисунок 6 - Тенденция снижения заболеваемости менингитом населения Республики Казахстан

На рисунке 6 видно, как с 1990 по 2017 годы в Казахстане наблюдается стойкое снижение случаев заболеваемости менингитом, с небольшим увеличением с 2013 по 2015 годы дна 0,18% [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокое бремя от заболеваемости и смертности от менингитов требует улучшения эпиднадзора и большего внимания разноплановому изучению нарушений и последствий, развившихся после перенесенного заболевания. Всемирной организацией здравоохранения была разработана дорожная карта «Борьба с менингитом к 2030 году», которая была введена в мае 2018 года. Эксперты рассмотрели анализ исходной глобальной ситуации с менингитом, определили стратегические цели и структуру дорожной карты и определили следующие шаги для глобального консультативного процесса.

Усиленный национальный и региональный эпиднадзор позволит осуществлять активный мониторинг менингитов на местном уровне, что в свою очередь, повысить точность глобальных оценок. С 1990 по 2017 годы в Республике Казахстан выявлено снижение заболеваемости и смертности от бактериальных менингитов. Среди стран Центральной Азии в Казахстане наблюдается стойкая динамика по снижению количества летальных случаев. По смертности превалирует мужское население и возрастная категория от 1 до 4 лет жизни.

Анализ ситуации по стране служит основой для разработки глобальной дорожной карты и обеспечивает надежную основу для определения ее ключевых приоритетов.

Литература

1. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccine on bacterial meningitis worldwide. *Lancet* 2012. November 10;380 (9854):1703–11. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61187-8.

2. World Health Organization. *Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization - WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82: 93–104.

3. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet*. 2012 Nov 10;380(9854):1703-11. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61187-8.

4. *Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis caused by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae, WHO manual, 2nd ed Geneva: World Health Organization; 2011.*

5. Hajjeh R, Mulholland K, Schuchat A, Santosham M Progress towards demonstrating the impact of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines globally. *J Pediatr*. 2013.

6. Ayieko P, Akumu AO, Griffiths UK, English M The economic burden of inpatient paediatric care in Kenya: household and provider costs for treatment of pneumonia, malaria and meningitis. *Cost Eff Resour Alloc*. 2009.

7. Pelton SI. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines. *J Adolesc Health*. 2016 Aug;59(2 Suppl):S3-S11. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.04.012.

8. Rouba Shaker, Danielle Fayad, and Ghassan Dbaibo. Challenges and opportunities for meningococcal vaccination in the developing world. *Hum Vaccin Immunother*. 2018; 14(5): 1084–1097. Published online 2018 Feb 23. doi: 10.1080/21645515.2018.1434463.

9. Erdem H, Inan A, Guven E, Hargreaves S, Larsen L, Shehata G et al. The burden and epidemiology of community-acquired central nervous system infections: a multinational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Sep;36(9):1595-1611. doi: 10.1007/s10096-017-2973-0. Epub 2017 Apr 10.

10. Kohli-Lynch M, Russell NJ, Seale AC, Dangor Z, Tann CJ, Baker CJ et al. Neurodevelopmental Impairment in Children After Group B Streptococcal Disease Worldwide: Systematic Review and

Meta-analyses. Clin Infect Dis. 2017 Nov 6;65(suppl_2):S190-S199. doi: 10.1093/cid/cix663.

11. Catherine L. Tacon and Oliver Flower. *Diagnosis and Management of Bacterial Meningitis in the Paediatric Population: A Review. Emerg Med Int.* 2012; 2012: 320309. Published online 2012 Sep 20. doi: 10.1155/2012/320309.

12. Ramakrishnan M, Ulland AJ, Steinhardt LC, Moisi JC, Were F, Levine OS. *Sequelae due to bacterial meningitis among African children: a systematic literature review. BMC Med.* 2009 Sep 14;7:47. doi: 10.1186/1741-7015-7-47.

13. Hasbun R, Rosenthal N, Balada-Llasat JM. *Epidemiology of meningitis and encephalitis in the United States, 2011–2014. Clin Infect Dis.* 2017;65:359–363.

14. Rouphael NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis: biology, microbiology, and epidemiology. Methods Mol Biol.* 2012;799:1-20. doi: 10.1007/978-1-61779-346-2_1.

15. van Deuren MI, Brandtzaeg P, van der Meer JW. *Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clin Microbiol Rev.* 2000 Jan;13(1):144-66, table of contents.

16. Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J et al. *Global epidemiology of invasive meningococcal disease. Popul Health Metr.* 2013 Sep 10;11(1):17. doi: 10.1186/1478-7954-11-17.

17. World Health Organization. *Meningococcal meningitis. Fact sheet.* Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/#>. (Дата обращения: 10 ноября 2019 г.).

18. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). *GBD Compare.* Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2015. Available from <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. (Дата обращения 9 ноября 2019 года).

19. Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, van de Beek D. *Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis.*

Clin Microbiol Rev. 2011 Jul;24(3):557-91. doi: 10.1128/CMR.00008-11.

20. Koedel U1, Frankenberg T, Kirschnek S, Obermaier B, Häcker H, Paul R, Häcker G. *Apoptosis is essential for neutrophil functional shutdown and determines tissue damage in experimental pneumococcal meningitis. PLoS Pathog.* 2009 May;5(5):e1000461. doi: 10.1371/journal.ppat.1000461. Epub 2009 May 29.

21. Mahmoudi SI, Zandi H, Pourakbari B, Ashtiani MT, Mamishi S. *Acute bacterial meningitis among children admitted into an Iranian referral children's hospital. Jpn J Infect Dis.* 2013;66(6):503-6.

22. Joo-Yeon Engelen-Lee, Matthijs C. Brouwer, Eleonora Aronica, and Diederik van de Beek. *Pneumococcal meningitis: Clinical-pathological correlations (meningene-path). Acta Neuropathol Commun.* 2016; 4: 26. Published online 2016 Mar 22. doi: 10.1186/s40478-016-0297-4.

23. Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, van de Beek D. *Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. Clin Microbiol Rev.* 2011 Jul;24(3):557-91. doi: 10.1128/CMR.00008-11.

24. Harrison LH, Kreiner CJ, Shutt KA, Messonnier NE, O'Leary M, Stefonek KR et al. *Risk factors for meningococcal disease in students in grades 9-12. Pediatr Infect Dis J.* 2008 Mar;27(3):193-9. doi: 10.1097/INF.0b013e31815c1b3a.

25. European Centre for Disease Prevention and Control. *Invasive meningococcal disease - Annual Epidemiological Report 2016 [2014 data].* Available: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-meningococcal-disease-annual-epidemiological-report-2016-2014-data>. Дата обращения: 10 ноября 2019 г.

26. Harrison LH, Pass MA, Mendelsohn AB, Egri M, Rosenstein NE, Bustamante A, Razeq J, Roche JC. *Invasive meningococcal disease in adolescents and young adults. JAMA.* 2001 Aug 8;286(6):694-9.

27. Lavanya Dharmarajan, Lucrecia

- Salazar, and Rodrigo Hasbun. Gender Differences in Community-acquired Meningitis in Adults: Clinical Presentations and Prognostic Factors. J Meningitis. 2016 Jun; 1(1): 106.*
28. *Georges J. A. Casimir* and Jean Duchateau. Gender Differences in Inflammatory Processes Could Explain Poorer Prognosis for Males. J Clin Microbiol. 2011 Jan; 49(1): 478–479. doi: 10.1128/JCM.02096-10.*
29. *Debnath DJ, Wanjpe A, Kakrani V, Singru S. Epidemiological study of acute bacterial meningitis in admitted children below twelve years of age in a tertiary care teaching hospital in Pune, India. Med J DY Patil Univ, 2012; 5: 28-30.*
30. *Madhi SA. Pneumococcal conjugate vaccine and changing epidemiology of childhood bacterial meningitis. J Pediatr (Rio J) 2015;91:108–10.*
31. *Manoharan A, Manchanda V, Balasubramanian S, Lalwani S, Modak M, Bai S et al. Invasive pneumococcal disease in children aged younger than 5 years in India: a surveillance study. Lancet Infect Dis. 2017 Mar;17(3):305-312. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30466-2. Epub 2016 Dec 10.*
32. *Cynthia Burman, Lidia Serra, Charles Nuttens, Jessica Presa, Paul Balmer, and Laura York. Meningococcal disease in adolescents and young adults: a review of the rationale for prevention through vaccination. Hum Vaccin Immunother. 2019; 15(2): 459–469. Published online 2018 Oct 29. doi: 10.1080/21645515.2018.1528831.*
33. *Tekin RT, Dinleyici EC, Ceyhan M, Karbuz A, Salman N, Sutçu M et al. The prevalence, serogroup distribution and risk factors of meningococcal carriage in adolescents and young adults in Turkey. Hum Vaccin Immunother. 2017 May 4;13(5):1182-1189. doi: 10.1080/21645515.2016.1268304. Epub 2017 Jan 31.*
34. *Cohn A, MacNeil J. The Changing Epidemiology of Meningococcal Disease. Infect Dis Clin North Am. 2015 Dec;29(4):667-77. doi: 10.1016/j.idc.2015.08.002.*
35. *Ó Maoldomhnaigh C, Drew RJ, Gavin P, Cafferkey M, Butler KM. Invasive meningococcal disease in children in Ireland, 2001-2011. Arch Dis Child. 2016 Dec;101(12):1125-1129. doi: 10.1136/archdischild-2015-310215. Epub 2016 Aug 26.*
36. *Pelton SI. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines. J Adolesc Health. 2016 Aug;59(2 Suppl):S3-S11. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.04.012.*
37. *Herold R, Schrotten H, Schwerk C. Virulence Factors of Meningitis-Causing Bacteria: Enabling Brain Entry across the Blood-Brain Barrier. Int J Mol Sci. 2019 Oct 29;20(21). pii: E5393. doi: 10.3390/ijms20215393.*
38. *Le Guennec L, Coureuil M, Nassif X, Bourdoulous S. Strategies used by bacterial pathogens to cross the blood-brain barrier. Cell Microbiol. 2019 Oct 28:e13132. doi: 10.1111/cmi.13132.*
39. *Rahul Mittal and Nemani V. Prasadarao. gp96 expression in neutrophils is critical for the onset of Escherichia coli K1 (RS218) meningitis. Published online 2011 Nov 22. doi: 10.1038/ncomms1554.*
40. *Barichello T, Pereira JS, Savi GD, Generoso JS, Cipriano AL, Silvestre C, Petronilho F, Dal-Pizzol F, Vilela MC, Teixeira AL. A kinetic study of the cytokine/chemokines levels and disruption of blood-brain barrier in infant rats after pneumococcal meningitis. J Neuroimmunol. 2011 Apr;233(1-2):12-7. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.10.035. Epub 2010 Nov 24.*
41. *Orihuela CJ, Mahdavi J, Thornton J, Mann B, Wooldridge KG, Abouseada N, Oldfield NJ, Self T, Ala'Aldeen DA, Tuomanen EI. Laminin receptor initiates bacterial contact with the blood brain barrier in experimental meningitis models. J Clin Invest. 2009 Jun;119(6):1638-46. doi: 10.1172/JCI36759. Epub 2009 May 11.*

УДК 616-006.04

ЛУЧЕВЫЕ БИОМАРКЁРЫ И ИХ РОЛЬ В ОНКОЛОГИИ (обзор литературы)

Ю.Т.ДАУЫТОВА¹, Ж.Ж.ЖОЛДЫБАЙ¹, Ж.Б.АМАНКУЛОВА^{1,2},
С.С.БАЙГУЛОВА¹, М.М.АРГЫНБАЕВА¹,
М.Б.ИДРИСОВА¹, Ж.М.АЛЬЖАНОВА¹

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет
им.С.Д. Асфендиярова»

²АО «Центральная клиническая больница»
г. Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. Радикальные изменения в лечении онкологических заболеваний требуют нового подхода к их диагностике и оценке эффективности лечения. Данный литературный обзор проводится для освещения проблемы и анализа литературных данных, относительно нового направления в лучевой диагностике, это использование биомаркеров получаемых лучевыми методами исследования, и их применение в диагностике и введении пациентов с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: лучевые биомаркеры, радиология, онкология

ТҮЙІНДЕМЕ. СӘУЛЕЛІК БИОМАРКЕРЛЕР ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ОНКОЛОГИЯ-ДАҒЫ РӨЛІ (әдебиетке шолу). Ю.Т.Дауытова, Ж.Ж.Жолдыбай, Ж.Б.Аманкулова, С.С.Байгулова, М.М.Аргынбаева, М.Б.Идрисова, Ж.М.Альжанова. Онкологиялық ауруларды емдеудегі түбегейлі өзгерістер олардың диагностикасы мен емдеу тиімділігін бағалауына жаңа көзқарасты қажет етеді. Бұл әдебиеттік шолу салыстырмалы жаңа бағыттағы сәулелік диагностикаға қатысты мәселелерді түсіндіру және әдеби деректерді талдау мақсатында жүргізіледі, бұл сәулелік әдістермен алынатын биомаркерлерді пайдалану және онкологиялық аурулары бар науқастарды жүргізуде және диагностикалауда қолдану болып табылады.

Түйін сөздер: сәулелік биомаркерлер, радиология, онкология

SUMMARY. IMAGING BIOMARKERS AND THEIR ROLE IN ONCOLOGY (literature review). Dauytova Yu.T., Zholdybay Zh.Zh., Amankulova Zh.B., Baigulova S.S., Argynbayeva M.M., Idrisova M.B., Alzhanova Zh.M. Radical changes in the treatment of oncological diseases require a new approach to their diagnosis and assessment of the effectiveness of treatment. This literature review is carried out to highlight the problem and analyze the literature data, a relatively new direction in radiologic diagnostics, this is the use of biomarkers obtained by radiologic methods, and their application in the diagnosis and management of patients with cancer.

Keywords: imaging biomarkers, radiology, oncology

АКТУАЛЬНОСТЬ

В онкологии происходит быстрый переход от анатомической диагностики к детальному функционально-диагностическому анализу и диагностике с использованием лучевых биомаркеров, оптимальных для

отдельно выбранных заболеваний. Лучевые биомаркеры - это измеряемые, количественные индикаторы и параметры биологических процессов в норме и при различных заболеваниях, которые могут помочь в диагностике и в определении прогноза, а также

в предсказании ответа на лечение и риска развития рецидива. Биомаркеры (в отличие от био-образцов) не требуют взятия какого-либо материала из тела пациента. Наоборот, их получают с помощью различных излучений и волн, направленных на тело пациента или исходящих из него. Использование оптимально выбранных биомаркеров помогут выбрать индивидуальное лечение для каждого конкретного пациента и оценить ответ на терапию и прогнозировать течение заболевания. Биомаркеры помогают стратифицировать пациентов по методам лечения и его эффективности.

ЦЕЛЬ – проведение литературного обзора для освещения проблемы и анализа литературных данных, относительно нового направления в лучевой диагностике, это использование биомаркеров получаемых лучевыми методами исследования, и их применение в диагностике и введении пациентов с онкологическими заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен литературный обзор по данным научных исследований, имеющихся в базе данных Pubmed за период 2001-2020гг. В качестве ключевых слов использовались «imaging biomarkers, radiology, oncology». Всего найдено 268 литературных источника, из которых были исключены публикации, не связанные с темой данного обзора. В данный литературный обзор включены 25 литературных источника, согласно критериям отбора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Биомаркеры - это характеристики, которые объективно измеряются как показатели нормальных биологических процессов, патологических изменений или ответа на терапевтическое вмешательство [1-3]. Лучевые биомаркеры включают молекулярные, гистологические, радиологические или физиологические характеристики. Также лучевые биомаркеры подразделяются на

анатомические, функциональные и молекулярные характеристики [4]. Преимуществами лучевых биомаркеров являются ее универсальность, широкое использование, ее относительно не инвазивный и количественный характер. Лучевые биомаркеры могут отражать общие признаки онкологических заболеваний, например, пролиферацию, метаболизм, ангиогенез, апоптоз; специфические молекулярные взаимодействия; или агностические признаки [5]. Лучевые биомаркеры у онкологических больных включают биомаркеры диагностики (идентификация заболевания), прогнозирования заболевания (прогнозирование риска заболевания или терапевтического эффекта), прогнозирования (прогнозирование онкологического исхода) и оценки эффективности лечения (оценка изменений в процессе терапии). Ряд биомаркеров визуализации хорошо зарекомендовали себя в клинической практике. Примерами являются определение стадии опухолевого процесса с помощью системы TNM (прогностический биомаркер) и объективная оценка ответа на лечение с помощью системы RECIST в клинических испытаниях (биомаркер ответа) [6].

В зависимости от способа сбора информации можно выделить три типа биомаркеров:

- 1) биохимические или гистологические параметры, обнаруженные в образцах тканей, полученных при биопсии или хирургическом вмешательстве;
- 2) биохимические параметры или клетки, полученные в образцах крови или мочи;
- 3) анатомические, функциональные или молекулярные параметры, получаемые лучевыми методами диагностики [3].

Биомаркеры имеют множество применений, в том числе:

1. Прогнозирование: использование в качестве инструмента для прогнозирования пациентов, подверженных риску заболевания. Например, оценка кальция как индикатор риска ишемической болезни сердца

является примером прогнозирующего биомаркера.

2. Выявление: использование в качестве диагностического инструмента для выявления больных. Например, измерение индекса перфузии печени при КТ было предложено в качестве биомаркера для обнаружения скрытых метастазов в печень от колоректального рака.

3. Стадидирование: использование в качестве инструмента для классификации степени заболевания. ПЭТ-КТ с измерением значений удельного поглощения (SUV) все чаще используется в качестве биомаркера стадии различных злокачественных опухолей.

4. Градация: использование в качестве индикатора агрессивности и прогноза болезни. Несколько исследований с разными результатами оценили корреляцию между параметрами перфузии и диффузии МРТ и агрессивностью опухоли или прогнозом.

5. Оценка эффективности лечения: использование в качестве инструмента для оценки реакции на лечение [3,7].

Типы биомаркеров

Анатомические, функциональные и молекулярные характеристики могут использоваться в качестве лучевых биомаркеров. При лечении онкологических заболеваний КТ (или МРТ) измерения изменений объема опухоли основаны на критериях «Критерии оценки ответа при солидных опухолях» (RECIST) [6]. Эти анатомические биомаркеры являются единственными суррогатными конечными точками визуализации, приемлемыми для лечения рака. Однако эти анатомические биомаркеры не оптимальны для оценки эффекта некоторых целевых методов лечения, которые не вызывают регресса объема опухоли, а скорее увеличивают степень некроза опухоли [8].

Многие функциональные биомаркеры, полученные с помощью нескольких методов визуализации, включая ПЭТ/КТ, КТ с контрастированием, перфузионную КТ

и МРТ, диффузионно-взвешенную МРТ, МР-эластографию и спектроскопию, могут дополнить или даже заменить критерии RECIST. Тем не менее, до принятия некоторых из этих функциональных биомаркеров в качестве суррогатных конечных точек еще предстоит сделать исследования по квалификации и стандартизации. 18F-FDG-PET может служить иллюстративным примером. В клинической практике 18F-FDG-PET все чаще используется для оценки ответа на лечение у пациентов с опухолями. Однако 18F-FDG-PET как биомаркер визуализации еще не получил достаточной валидации, чтобы быть принятым в качестве суррогатной конечной точки для клинических исследований уполномоченными органами [3].

Стандартизация

Стандартизация касается параметров получения изображений и методов последующей обработки данных. Это важный шаг для обеспечения воспроизводимости результатов в разных центрах и на разных оборудованьях. Было проведено несколько консенсусных конференций по стандартизации перфузионной МРТ [9,10] и диффузионной МРТ [11]. Поскольку методы визуализации и количественной оценки только развиваются, необходимы дальнейшие исследования [11-13].

Валидация

Чувствительность, специфичность, точность и воспроизводимость новых биомаркеров должны быть тщательно проверены [14]. Исследования следует проводить на фантомах, животных и людях [15]. Изменения значений биомаркеров следует соотносить с биологическим эффектом и клиническими конечными точками (квалификация). Требования к валидации для суррогатных конечных точек намного выше, чем для фармакодинамических биомаркеров [3].

Этот процесс проверки является сложным, потому что изменения свойств тканей из-за заболеваний, которые измеряются с

помощью изображений, таких как коэффициенты диффузии при DW-MRI или механические свойства при МРТ-эластографии, только косвенно связаны со структурными изменениями, такими как некроз, клеточность, фиброз, и сосудистая архитектура. Более того, на измеряемые функциональные свойства могут влиять другие сопутствующие факторы, такие как воспаление, перфузия, проницаемость и межклеточное давление. Например, коэффициент диффузии (ADC) снижается при хроническом заболевании печени. Было показано, что на это снижение ADC влияет усиление фиброза, воспаления и стеатоза, а также снижение перфузии [16-19]. Приравнять то, что измеряется с помощью визуализации, к тому, что происходит на клеточном уровне в ткани, является сложной задачей, потому что наше понимание биофизических основ многих визуализирующих биомаркеров, таких как диффузионные измерения систем *in vivo*, остается неполным [20,21].

Для получения изображений и анализа изображений должны проводиться исследования повторяемости (измерения с короткими интервалами на одних и тех же объектах с использованием одного и того же оборудования в одних и тех же центрах) и воспроизводимости (измерения с короткими интервалами на одних и тех же объектах с использованием различных средств в одном и том же и разных центрах). Эти исследования должны проводиться с одним и тем же наблюдателем (изменчивость внутри наблюдателя) и с разными наблюдателями (изменчивость между наблюдателями). Повторяемость и воспроизводимость особенно важны для оценки возможности использования визуализирующих биомаркеров в продольных исследованиях; например, для последующего наблюдения за лечением, чтобы гарантировать, что изменения параметров вызваны ответом на лечение, а не присущими ему техническими или физиологическими отклонениями. Воспроизводимость повлияет на диагностическую

ценность биомаркера. В качестве примера известно, что параметры перфузии сильно различаются между субъектами [22].

При валидации лучевых биомаркеров для использования в исследованиях для разработки лекарственных средств или клинических испытаниях следует учитывать несколько дополнительных моментов. Во-первых, лучевой биомаркер должен предоставлять новую информацию поверх существующих диагностических инструментов или существующих факторов риска и иметь потенциал для изменения тактики лечения пациентов [23].

Во-вторых, лучевой биомаркер должен быть полностью неинвазивным, чтобы не потерять преимущество безопасных методов визуализации перед инвазивными эталонными исследованиями. В-третьих, визуализирующий биомаркер должен быть рентабельным. Если лучевой биомаркер должен быть добавлен как часть рутинного клинического обследования, а не для того, чтобы еще больше обременять систему здравоохранения повышенными расходами на лечение, его диагностические преимущества должны компенсировать его стоимость. Лучевые биомаркеры также должны быть легко внедрены в клинический процесс, что означает, что оборудование уже должно существовать или быть легкодоступным, что не должно быть необходимо в специальной экспертизе со стороны сотрудников больницы, и что параметр должен легко измеряться и интерпретироваться. В настоящее время существует несколько руководств по использованию биомаркеров для визуализации [24,25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы лучевой диагностики оказывают огромное влияние на введение пациентов, позволив тем или иным способом быстро и точно диагностировать различные заболевания. Однако несмотря на использование радиологических изображений в качестве диагностического метода,

разработка лучевых биомаркеров на основе изображений требует дальнейшего изучения и развития данного направления в радиологии. Биомаркеры всегда развивались вместе с радиологической наукой, но в их использовании и значимости произошли радикальные изменения. Традиционно радиологи были консультантами лечащего врача, поддерживая или опровергая их клинически установленный диагноз или локализуя патологический процесс. В настоящее время радиологи призваны поставить точный диагноз, количественно оценить прогрессирование заболевания или оценить эффективность лечения и спрогнозировать исход болезни, даже если клиническая информация является скудной. Таким образом радиология превратилась из описательного искусства в качественную и количественную науку.

Литература

1. Biomarkers Definition Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Therapeutics*. 2001; 69:89–95.
2. What are Biomarkers? Strimbu K, Tavel JA. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010; 5(6):463-466.
3. White paper on imaging biomarkers. *Insights Imaging* 2010;1:42-45.
4. Medical imaging in personalised medicine: a white paper of the research committee of the European Society of Radiology (ESR). *Insights Imaging* 2015;6:141-155.
5. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016; 278:563-577.
6. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228-247.
7. Altar CA (2008). The biomarkers consortium: on the critical path of drug discovery. *Clin Pharmacol Ther* 83:361–364.
8. Llovet JM, Di Bisceglie A, Bruix J et al (2008). Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 100:698-711.
9. Tofts PS, Brix G, Buckley DL et al (1999). Estimating kinetic parameters from dynamic contrast enhanced T1-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 10:223-232.
10. Leach MO, Brindle KM, Evelhoch JL et al (2005). The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations. *Brit J Cancer* 92:1599–1610.
11. Padhani AR, Liu G, Mu-Koh D et al (2009). Diffusion weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 11:102-125.
12. Taouli B, Koh DM (2010). Diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Radiology* 254(1):47-66.
13. Buckler AJ, Schwartz LH, Petrick N et al (2010). Data sets for the qualification of volumetric CT as a quantitative imaging biomarker in lung cancer. *Opt Express* 18(14):15267-15282.
14. Van Beers BE, Vilgrain V (2009). Biomarkers in abdominal imaging. *Abdom Imaging* 34:663-667.
15. Buckler AJ, Mozley PD, Schwartz L et al (2010). Volumetric CT in lung cancer: an example for the qualification of imaging as a biomarker. *Acad Radiol* 17:107-115.
16. Lewin M, Poujol-Robert A, Boelle PY et al (2007). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 46(3):658-665.
17. Luciani A, Vignaud A, Cavet M et al (2008). Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging—pilot study. *Radiology* 249(3):891-899.
18. Bonekamp S, Torbenson MS, Kamel IR (2011). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the staging of liver fibrosis. *J Clin Gastroenterol* 45(10):885-892.
19. Leitao HS, Doblaz S, d'Assignies G,

Garteiser P, Daire JL, Paradis V, Gerald CF, Vilgrain V, Van Beers BE (2012). Fat deposition decreases diffusion parameters at MRI: a study in phantoms and patients with liver steatosis. *Eur Radiol* 23(2):461-467.

20. Le Bihan D, Urayama S, Aso T, Hanakawa T, Fukuyama H (2006). Direct and fast detection of neuronal activation in the human brain with diffusion MRI. *PNAS* 103(21):8263-8268.

21. Xu J, Does MD, Gore JC (2011). Dependence of temporal diffusion spectra on microstructural properties of biological tissues. *Magn Reson Imaging* 29(3):380-390.

22. Wang TJ (2011). Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation*

123(5):551-565.

23. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA (2009). From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 50(Suppl 1):122S-150S.

24. Cummings J, Ward TH, Dive C (2010). Fit-for-purpose biomarker method validation in anticancer drug development. *Drug Discov Today* 15(19-20):816-825.

25. Leach MO, Brindle KM, Evelhoch JL et al (2005). The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations. *Br J Cancer* 92(9):1599-1610.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РУРИОКТОКОГ АЛЬФА В ТЕРАПИИ ГЕМОФИЛИИ А В УСЛОВИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН (обзор литературы)

К.С.АБСАТТАРОВА¹, М.Ж.СУЛТАНОВ¹, А.К.ИСКАКОВА², А.К.АЛЬМАДИЕВА³

¹ЧУ «Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения»

г. Нур-Султан, Республика Казахстан

²BMJ's Clinical Decision Support Initiative

г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

³Rollins School of Public Health, Emory University
Atlanta, USA

АННОТАЦИЯ. В работе представлена оценка клинико-экономической эффективности применения пегилированного антигемофильного рекомбинантного фактора VIII руриоктоког альфа пегил. (Адиновейт®) для профилактики кровотечений у пациентов с гемофилией А в возрасте старше 12 лет. Анализ имеющихся источников (РКИ и систематические обзоры) показал, что руриоктоког альфа пегил. является эффективной и экономически оправданной терапевтической опцией, в том числе и для пациентов с гемофилией А в РК.

Ключевые слова: гемофилия А, ЕНЛ rFVIII, руриоктоког альфа пегил., симоктоког альфа, профилактика кровотечений

ТҮЙІНДЕМЕ. ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖАҒДАЙЫНДА ГЕМОФИЛИЯ А ТЕРАПИЯСЫНДАҒЫ РУРИОКТОКОГ АЛЬФА ҚОЛДАНУДЫҢ ТИІМДІЛІГІ (әдебиетке шолу). К.С.Абсаттарова, М.Ж.Султанов, А.К.Искакова, А.К.Альмадиева. Ұсынған жұмыста 12 жастан асқан гемофилиясы бар пациенттерде қан

кетудің алдын алу үшін руриоктоког альфа пегил. антигемофильді рекомбинантты (Адиновейт®) VIII факторды қолданудың клиникалық-экономикалық тиімділігіне баға берілген. Қолда бар дереккөздерді талдауда (РКИ және жүйелі шолулар) руриоктоког альфа пегил Қазақстан Республикасында А гемофилиясы бар науқастар үшін де тиімді және экономикалық жағынан ақталған терапевтік нұсқа болып табылатынын көрсетті.

Түйін сөздер: гемофилия А, ЕНЛ rFVIII, руриоктоког альфа пегил., симоктоког альфа, қан кетудің алдын алу

SUMMARY. THE EFFICACY OF RURIOCTOCOG ALFA PEGOL. IN THE THERAPY OF HAEMOPHILIA A IN TERMS OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN (literature review). K.S.Absattarova, M.Zh.Sultanov, A.K.Iskakova, A.K.Almadiyeva. The paper presents an assessment of the clinical and economic efficiency of the use of pegylated antihemophilic recombinant factor VIII ruriococog alpha pegil. (Adinovate®) for the prevention of bleeding in patients with hemophilia A over the age of 12 years. Analysis of the available sources (RCTs and systematic reviews) showed that ruriococog alpha pegil. is an effective and economically viable therapeutic option, including for patients with hemophilia A in the Republic of Kazakhstan.

Keywords: hemophilia A, EHL rFVIII, ruriococog alpha pegil., simococog alpha, prevention of bleeding

ВВЕДЕНИЕ

Гемофилия А встречается примерно у 1 из каждых 5000 живорожденных мужчин [1,2]. Только по регистрационным данным Казахской Ассоциации инвалидов-больных гемофилией, за 2015 в Казахстане проживают 841 взрослый и 540 детей с диагнозом «гемофилия», из них 33 ребёнка с ингибиторной формой гемофилии [3]. В Казахстане гемофилия относится к орфанным заболеваниям, в связи, с чем лекарственное обеспечение больных осуществляется государством. Рассчитано, что только на одного пациента с ингибиторной формой гемофилии требуется до 150 миллионов тенге. При этом число таких пациентов с каждым годом возрастает [4,5]. Профилактика с помощью замещающих концентратов факторов свёртывания крови была ключевым достижением для пациентов с гемофилией А. В целом, наряду с защитой от кровотечений, существует потребность в частых инфузиях из-за относительно короткого периода полувыведения FVIII. Недавние достижения в лечении гемофилии включают новые рекомбинантные препараты длительного периода полу-

выведения rFVIII (ЕНЛ rFVIII) с улучшенными фармакокинетическими свойствами, которые направлены на снижение бремени профилактики [6].

Препараты rFVIII с ЕНЛ играют важную роль в продвижении лечения гемофилии А за счёт улучшения исходов лечения пациентов и уменьшения бремени для пациентов изначально трудоёмкой профилактики. Общеизвестно, что приверженность имеет решающее значение для эффективности профилактики. Поскольку на недостаточность приверженности к профилактике влияет частота инъекций, то уменьшение количества инфузий с ЕНЛ может улучшить исходы лечения пациентов [7].

В связи с высокими затратами на лечение гемофилии и ежегодным увеличением количества пациентов, страдающих гемофилией, актуальность принятия решений на всех уровнях оказания медицинской помощи и здравоохранения требует поиска наиболее эффективного и экономически оправданного варианта.

В этой связи, целью данного исследования является оценка клинико-экономической эффективности применения

пегилированного антигемофильного рекомбинантного фактора VIII руритококог альфа пегил. (Адиновейт®) для профилактики кровотечений у пациентов с гемофилией А старше 12 лет в сравнении с человеческим рекомбинантным фактором свертывания крови VIII - симоктоког альфа (Нувик®).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический поиск в соответствии с протоколом исследования идентифицировал 199 источников. В анализ были включены 10 публикаций посредством критической оценки, включающей методы общепринятой международной практикой синтеза качественных данных (QES) [8]. Обзор был выполнен двумя ревьюерами. Параметры исследования были подобраны в соответствии с клиническими рекомендациями по определению и лечению пациентов с гемофилией А.

На первом этапе были сформулированы исследовательские вопросы по PICOS [9]. Поиск запросы включали все ключевые термины, касающиеся исследуемой темы.

Исследования включались в поиск, если соответствовали критериям включения. Такие параметры как популяция пациентов, включённых в исследование, дизайн исследования, типы вмешательства, группы сравнения, измеренные результаты были учтены в соответствии с внутренним протоколом проведения систематического обзора КАОТЗ. Также были использованы ограничения в международных поисковых базах данных, такие как язык, даты публикации, исследования, выполненные на человеке, типы публикаций/ исследований (РКИ, СО, МА и т.д.). Все опубликованные литературные источники были идентифицированы в электронных ресурсах PubMed/Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, DARE, TripDataBase, Google Scholar.

Для оценки методологического качества включенных исследований исполь-

зовался инструмент Cochrane Risk of Bias для РКИ [10], согласно которому каждое вторичное исследование классифицировалось как хорошего, удовлетворительного или плохого качества. Для оценки экономической эффективности использовалась модель Маркова, основанная на симуляции когорт пациентов для каждой рассматриваемой схемы терапии, с учетом влияния на риски прогрессирования заболевания и возникновения клинически значимых событий. Все процедуры по отбору и анализу данных, а также фармакоэкономические расчеты производились в Excel Microsoft Office 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему времени завершены семь клинических испытаний по симоктоког альфа и шесть по руритококог альфа пегил. Эффективность и безопасность руритококог альфа пегил. в сравнительном аспекте с симоктоког альфа представлены в таблицах 1 и 2.

В клиническом исследовании GENA-01 [11] (симоктоког альфа) у испытуемых в популяции (N=22) в общей сложности задокументировано 986 эпизодов кровотечения (BEs). Из 986 эпизодов кровотечения: 642 (65,1%) - были спонтанными, 341 (34,6%) – посттравматическими и 3 (0,3%) - вызванными другими причинами.

Оценки эффективности были доступны для 985 эпизодов кровотечений и отсутствовало для 1 эпизода кровотечения. 94,4% (931/986) эпизодов кровотечения были пролечены с отличными или хорошими результатами эффективности (60,3% отлично, 34,1% хорошо). Эффективность лечения оценивалась как умеренная в 5,5% эпизодов кровотечения. Не было ни одного эпизода кровотечения, считавшегося не эффективным в лечении. Доля эпизодов кровотечения с успешным лечением составила 94,4%, при 95% ДИ (92,8%-95,8%). Таким образом, поскольку нижний доверительный предел для частоты успешно проле-

ченных эпизодов кровотечения составлял >70%, лечение по требованию с помощью симоктоког альфа (Human-cl rhFVIII) заявлено эффективным. Средние значения ABR составили 58,08 (SD 30,78; медиана 54,49; диапазон 9,35-129,81) при 95% ДИ (44,43-71,73) для всех типов кровотечений и 38,46 (SD 28,07; медиана 40,55; диапазон 0-99,27) при 95% ДИ (26,01-50,90) для спонтанных кровотечений. Двое испытуемых перенесли две хирургические операции. Во время операции не требовалось никаких вспомогательных вливаний. Как интраоперационная, так и общая эффективность симоктоког альфа (Human-cl rhFVIII) была оценена как

«отлично» для обеих операций.

В исследовании PROLONG-ATE [12] (руриоктоког альфа пегил.), частота успеха лечения кровотечений, оценённая как «отличная» или «хорошая» составила 96,1%, с соответствующим 95% ДИ в диапазоне от 94% до 98%. Из 518 эпизодов кровотечения, зарегистрированных в ходе исследования, лечение было оценено как отличное или хорошее для 498 эпизодов, которое достигнуто 1 или 2 инфузиями. Доза на инфузию, используемая для лечения эпизодов кровотечения, увеличивалась с увеличением тяжести кровотечения.

Таблица 1 - Эффективность лечения эпизодов кровотечения

Параметры	GENA-01 NCT00989196 (Симоктоког альфа)	PROLONG-ATE (Руриоктоког альфа пегил.)
	(N=22)	(N = 137)
Эпизоды кровотечений (BEs)	<u>986 BEs:</u>	<u>518 BEs:</u>
	60,3% отлично,	498 (96,1)
	34,1% хорошо,	отлично и хорошо
	5,5% умеренное	
ABR (годовая частота кровотечений) для всех типов кровотечений и	58,08 (SD 30,78; медиана 54,49; диапазон 9,35-129,81) при 95% ДИ (44,43-71,73)	
ABR (годовая частота кровотечений) для спонтанных кровотечений	38,46 (SD 28,07; медиана 40,55; диапазон 0-99,27) при 95% ДИ (26,01-50,90)	0.0 (0.0; 2.2) во время профилактики 21.6 (11.2; 33.2) для лечения по требованию
Объединённая годовая частота кровотечений в период профилактики	N/A	0.0 (0.0; 2.0)
Объединённая годовая частота кровотечений при лечении «по требованию»	N/A	38.1 (24.5; 44.6)

Оценка показателей безопасности

В исследовании GENA-01 в общей сложности 12 (54,5%) пациентов испытали 69 НЯ (неблагоприятных явлений), по-

явившихся за время лечения симоктоког альфа. Три серьёзных НЯ (серьёзные НЯ) произошли у двух испытуемых. Все НЯ/серьёзные НЯ считались не связанными с

изучаемым лечением. Во время этого исследования случаев смерти не произошло. Случаев тромбоэмболии также не наблюдалось. Ингибиторы фактора VIII не обнаружены. К сведению, серьёзные НЯ – это любое неблагоприятное медицинское событие, которое при любой дозе приводит к смерти, угрозе жизни, госпитализации или продлению существующей госпитализации, стойкой или значительной инвалидности/недееспособности, врождённой аномалии, врождённому дефекту или другому важному медицинскому событию. Тяжесть НЯ была классифицирована следующим образом:

а) лёгкая: опыт, который был незначительным и не вызывал значительного дискомфорта у субъекта или изменения в рутинной деятельности;

б) умеренная: ограничение активности – может потребоваться некоторая помощь; не требуется никакого или минимального

медицинского вмешательства/терапии;

с) тяжёлая: выраженное ограничение активности – требуется некоторая помощь; требуется медицинское вмешательство/терапия.

В исследовании PROLONG-ATE, в общей сложности 171 НЯ было зарегистрировано у 73 (53,3%) испытуемых после введения руриоктоког альфа пегил. в течение примерно 6 месяцев. Из них 5 были серьёзными НЯ, все они считались не связанными с лечением руриоктоког альфа пегил.; у этих 5 (3,6%) пациентов серьёзные НЯ включали: остеоартрит, инфекцию опоясывающего герпеса, перелом плечевой кости, нейроэндокринную карциному и мышечное кровоизлияние. Было выявлено 7 НЯ у 6 испытуемых пациентов, которые, как считалось, имели разумную возможность причинно-следственной связи с применением руриоктоког альфа пегил., проявившихся диареей, тошнотой, головной болью.

Таблица 2 - Показатели по безопасности при терапии исследуемыми препаратами: Руриоктоког альфа пегил. и Симоктоког альфа

Параметры	GENA-01 NCT00989196 (Симоктоког альфа) (N=22)	NCT01736475 PROLONG-ATE (Руриоктоког альфа пегил. .) (N = 137)
Нежелательные явления - НЯ (АЕ)	12 (54,5%)	73 (53,3%)
Серьёзные нежелательные явления (SAE)	2 (9,1%)	5 (3,6%)

Для подтверждения безопасности пегилированного rFVIII руриоктоког альфа пегил. была оценена и его иммуногенность. Во время исследований не было случаев смертей или аллергических реакций, связанных с использованием руриоктоког альфа пегил. Повышенного риска развития ингибирующих антител к FVIII, у ранее получавших лечение пациентов, после лечения препаратом руриоктоког альфа пегил.

не наблюдалось. Не было никаких иммунных реакций на руриоктоког альфа пегил. с клиническим эффектом и никаких признаков реакций гиперчувствительности.

Человеческий Human-clrhFVIII (симоктоког альфа) относится к стандартным концентратам SHL rFVIII и был произведен с целью снижения возможности передачи патогенов и снижения иммуногенности (во избежания хомячьоподобных эпителиев пу-

тем продуцирования в линии клеток человека) [13-15].

В действительности, EHL rFVIII должен иметь улучшенные фармакокинетические характеристики, которые значительно отличаются от стандартного SHL rFVIII. Сравнение воздействия фармакокинетических свойств различных продуктов rFVIII обычно включают оценку площади под кривой (AUC) путем расчета отношения одного препарата к другому. В рамках процесса утверждения новых препаратов с rFVIII, FDA и EMA оценивают биоэквивалентность, рассматривая 90% ДИ отношения AUC для нового препарата по сравнению с его исходным соединением или другим соответствующим стандартом rFVIII. Если 90% ДИ полностью находится между 0,8 (80%) и 1,25 (125%), то новый продукт считается биоэквивалентным его родительской молекуле [16,17]. Если какая-либо часть 90% ДИ выходит за эти пределы, то соединение не является биоэквивалентным компаратору. Эти пределы биоэквива-

лентности используют для демонстрации «биоразличия» препаратов EHL rFVIII от стандартных SHL rFVIII. Для EHL rFVIII у большинства людей соотношение AUC выше пределов биоэквивалентности; если 90% ДИ для соотношений AUC полностью превышают окно, то существует 90% уверенность в том, что полный диапазон соотношений AUC, полученных в исследуемой популяции людей, будет биологически лучше, чем стандартный SHL rFVIII.

Согласно руководству ISTH по дизайну исследований фармакокинетических свойств факторов свертывания (rFVIII) [18], необходимым было выполнение нескольких критериев для надлежащего сравнения. Доступные доказательства из исследования, включенные в этот обзор, показывают, что продукты rFVIII, разработанные как EHL и с отношением AUC 90% CI, которые полностью выходят за пределы окна биоэквивалентности, отражают снижение клиренса (таблица 3).

Таблица 3 - Показатели по биоэквивалентности между исследуемыми препаратами: Руриоктоког альфа пегил. (BAX 8551) и Симоктоког альфа (Human-cl rhFVIII)

Препарат	исследования	N (возраст, лет)	Препарат сравнения	Mean ratio (90% CI) (если иное не указано)		
				t1/2	AUC0-Inf	Clearance
BAX 855 ¹	NCT01736475 Konkle et al (PRO-LONG-ATE)	26 (12-65)	Октоког альфа (Advate®)	1.51 (1.32, 1.70) ¹	2.17 (1.76, 2.58) ¹	0.55 (0.43, 0.66) ¹
Human-cl rhFVIII	NCT00989196 FDA/Canada	22 (12-65)	Kogenate FS®	0.912 (no CI)	GMR (90% CI) 0.98 (0.874, 1.107)	1.072 (no CI)

Примечание к табл.3:

AUC-площадь под кривой; CI-доверительный интервал; Chr- хромогенный анализ; GMR- отношение среднего геометрического; OS-одностадийный анализ; SD-среднеквадратичное отклонение; EHL-

увеличенный период полураспада.

1. Данные, полученные с помощью хромогенного анализа, были получены непосредственно от компании Shire посредством запроса информации о данных. Основные данные Konkle et al сообщают:

среднее начальное (SD) of: $t_{1/2}$ ratio = 1.4 (0.25) [OS]; AUC ratio = 1.90 (1.53, 2.27); clearance ratio = 0.613 (0.28) [OS].

2. Рассчитано на основе опубликованных значений абсолютного периода полураспада исследуемого rFVIII / абсолютного периода полураспада стандартного компаратора.

Как показано на рисунке 1, данные не предполагают четкого ограничения для определения EHL FVIII на основе только

увеличения периода полужизни. ВAX 855 (руриоктоког альфа пегил.) - отношение AUC 90% CI, полностью выходит за пределы окна биоэквивалентности, имея при этом наибольшие коэффициенты продления периода полужизни, в то же время и Human-cl rhFVIII (симоктоког альфа), биоэквивалентный стандартному rFVIII на основе AUC имеет более низкий период полураспада, чем продукт его сравнения (соотношение <1).

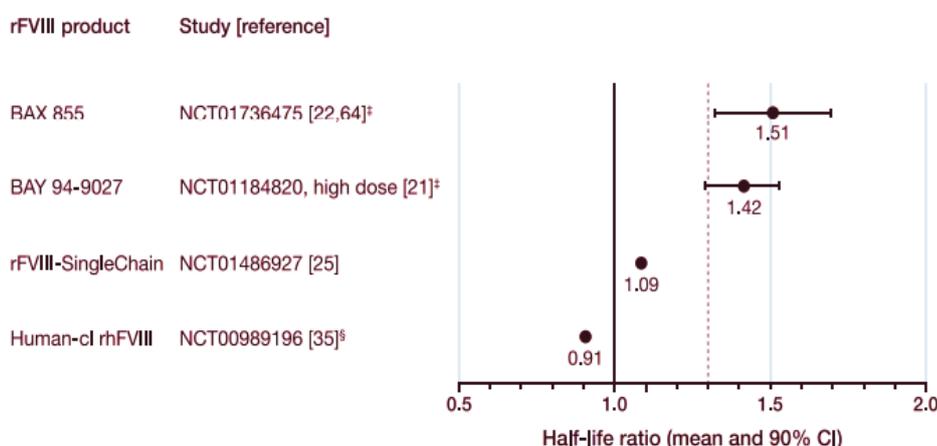


Рисунок 1 - Коэффициенты продления периода полужизни rFVIII

Все данные основаны на измерениях rFVIII в хромогенных анализах. Данные взяты из отдельных клинических исследований (как указано) с разными дизайнами исследований и популяциями, поэтому результаты нельзя сравнивать напрямую. Закрашенные кружки представляют собой среднее значение, а столбцы представляют собой доверительные интервалы 90% (как указано на оси абсцисс). Кроме того, показан стандартный период полувыведения rFVIII (1,0, линия) и коэффициент продления периода полувыведения, выше которого моделирование показало, что значимое снижение нагрузки инфузий для продукта EHL rFVIII (по сравнению со стандартным rFVIII) возможно без увеличения дозы

rFVIII (1.3, пунктирная линия) [19].

Следовательно, увеличение периода полувыведения препарата для отнесения его к категории EHL rFVIII должно соответствовать этому пределу, но все же быть достаточным, чтобы гарантировать, что даже при различиях в фармакокинетике FVIII [20,21], большинство людей могут быть защищены от кровотечений с уменьшенной частотой дозирования.

Для дальнейшего рассмотрения этого вопроса, группой исследователей было проведено отдельное исследование моделирования, чтобы определить минимальный коэффициент продления периода полувыведения, необходимый для снижения частоты дозирования при сохранении доли

пациентов с rFVIII в плазме на уровне выше 1 МЕ/дл без увеличения общей еженедельной дозы [19]. Модель предполагает, что значимое снижение нагрузки инфузий для продукта EHL rFVIII (по сравнению со стандартным SHL rFVIII) возможно, когда коэффициент продления периода полувыведения составляет 1,3 или больше.

В идеале, классификация стандартных продуктов SHL rFVIII по сравнению с EHL обеспечит лучшую ясность в отношении интервалов дозирования rFVIII, которые, как можно ожидать, обеспечат эффективную профилактику для большинства пациентов. Соотношение AUC и коэффициента полувыведения необходимы для получения достаточных доказательств о фармакокинетических свойствах EHL для формирования их четкого определения. Исходя из вышеизложенного, определение для EHL включает 3 отдельных критерия:

- разработано с использованием технологии для увеличения биологического периода полужизни в циркулирующей крови;
- имеет отличие от стандартного компаратора SHL rFVIII для большинства пациентов в соответствии с предложенными критериями «биоразличия» на основе нижнего предела 90% ДИ для отношения AUC, превышающего пороговое значение FDA/EMA для биоэквивалентности (1,25 или 125%);
- коэффициент полужизни 1,3 или выше (установлено на основе моделирования).

Следовательно, согласно установленным сообщениям в опубликованных источниках выяснилось, что BAX 855 (пуриктоког альфа пегил.) соответствует всем трем указанным критериям EHL, в то время как Human-cl rhFVIII (симоктоког альфа) не полностью соответствовал этим критериям; Human-cl rhFVIII (симоктоког альфа) не предназначен для использования в качестве EHL и имеет фармакокинетические характеристики, аналогичные стандартному rFVIII (Kogenate FS®).

Уменьшение частоты дозирования и поддержание гемостатической эффективности продуктов rFVIII, соответствующих определению EHL, должно быть возможным для большинства пациентов. Принимая во внимание большие различия между фармакокинетическими реакциями, исходный конечный период полувыведения у индивидуума, фенотип кровотечения и уровень физической активности, а также период полувыведения препарата rFVIII, следует учитывать при принятии решения об адекватной профилактической дозе продукта EHL rFVIII и графике инфузий [22].

Важно отметить, что классификация концентратов никогда не может заменить тщательный клинический мониторинг пациентов, включая измерение уровней rFVIII и фармакокинетических профилей.

Ограничением этого анализа является то, что оцениваемые препараты не имели сопоставимых данных для применения предложенных критериев. Существуют значительные различия в дизайне исследования, популяциях исследования и представлении данных, которые, безусловно, повлияют на результаты. Таким образом, нельзя сделать четкие сравнительные выводы. Еще одним ограничением является применимость этого анализа к детям, у которых, как правило, более высокий клиренс и более короткий период полувыведения, чем у взрослых [20,21]. Можно было ожидать, что коэффициент полувыведения между EHL rFVIII и стандартным SHL rFVIII будет равным. То же самое у детей и взрослых независимо от абсолютного периода полувыведения; однако потенциально могут быть различия, зависящие от механизма продления периода полураспада. Ясно, что если новые технологии в будущем позволят продлить период полужизни rFVIII, возможно, потребуется создать новую категорию/поколение препаратов rFVIII. Стандартные продукты SHL rFVIII были определены как продукты первого, второго и третьего поколения на основании их инфекционной безопасности

и производственного процесса.

Таким образом, результаты критического обзора продемонстрировали, что руриоктоког альфа пегил. имеет наибольшие коэффициенты продления периода полужизни, чем симоктоког альфа., учитывая явные фармакокинетические преимущества ЕНЛ в отношении оптимальной профилактики кровотечений путем приверженности к терапии более продолжительными интервалами между дозами, что снижает нагрузку на инфузии и позволяет достичь более высокого порога минимальных уровней фактора VIII. Эти данные могут способствовать рациональным и информированным клиническим решениям врачей и пациентов при выборе препарата ЕНЛ rFVIII. Лучшее понимание этих новых инструментов в арсенале для лечения тяжелой гемофилии А потенциально может обеспечить лучшие результаты для пациентов. Кроме того, результаты сравнения Руриоктоког альфа пегил. и Симоктоког альфа по результатам РКИ (таблицы 1, 2) показали улучшенный профиль Руриоктоког альфа пегил. по по-

казателям эффективности при купировании кровотечений (518 ВЕс (96,1%) против 986 ВЕс (94,4%)) и безопасности (53,3% (НЯ) против 54,5% (НЯ)), что может достоверно влиять на улучшение показателей качества жизни (QoL).

В контексте профилактики кровотечений среди пациентов с тяжелой формой гемофилии А, полученные результаты экономической оценки предполагают, что профилактика препаратом руриоктоког альфа пегил. в сравнении с профилактикой препаратом симоктоког альфа потенциально может быть менее затратной с положительным влиянием на качество жизни пациентов благодаря более низкой частоте инъекций.

В базовом сценарии модели при сравнении профилактики препаратом Нувик® (симоктоког альфа) и профилактики препаратом Адиновейт® (руриоктоког альфа пегил.) с 70-летним горизонтом с перспективы плательщика были получены следующие результаты (табл.4):

Таблица 4 - Результаты анализа базового сценария модели

<i>Результаты анализа</i>	<i>Без дисконтирования</i>	<i>С дисконтированием</i>
Профилактика Нувик®		
Общие затраты в расчете на 1 пациента (тенге)	4 721 286 035	2 493 318 994
Общие QALY в расчете на 1 пациента	23.52	12.92
Профилактика Адиновейт®		
Общие затраты в расчете на 1 пациента (тенге)	3 305 752 738	1 746 245 885
Общие QALY в расчете на 1 пациента	23.61	12.98
Сравнение		
Дополнительные затраты в расчете на 1 пациента (тенге)	-1 415 533 296	-747 073 109
Дополнительные QALY в расчёте на 1 пациента	0.09	0.05
Коэффициент эффективности дополнительных затрат	-15 304 464 639	-14 700 449 673

Согласно результатам базового сценария модели, полученное отрицательное значение показателя дополнительных затрат и одновременно с этим положительное значение показателя дополнительных QALY указывают на то, что Адиновейт® в сравнении с Нувик® является менее затратным и более эффективным и, следовательно,

является доминирующим вариантом.

Также был проведён многофакторный вероятностный анализ чувствительности (1000 симуляций) методом Монте Карло с использованием следующих типов распределений для выбранных параметров (табл.5):

Таблица 5 - Распределения, использованные в вероятностном анализе чувствительности

<i>Параметры</i>	<i>Тип применённого распределения</i>
Аннуализированная частота кровотечений	Гамма
Утилиты	Бета (для значений утилит для дней с кровотечениями и без), нормальное (для параметра продолжительности эффекта кровотечения и параметра влияния различия в режиме дозирования)
Затраты	Гамма
Дозы препаратов и режим дозирования	Гамма

Результаты проведённого анализа чувствительности без дисконтирования и с дисконтированием приведены на графиках ниже (рис.2 и 3).

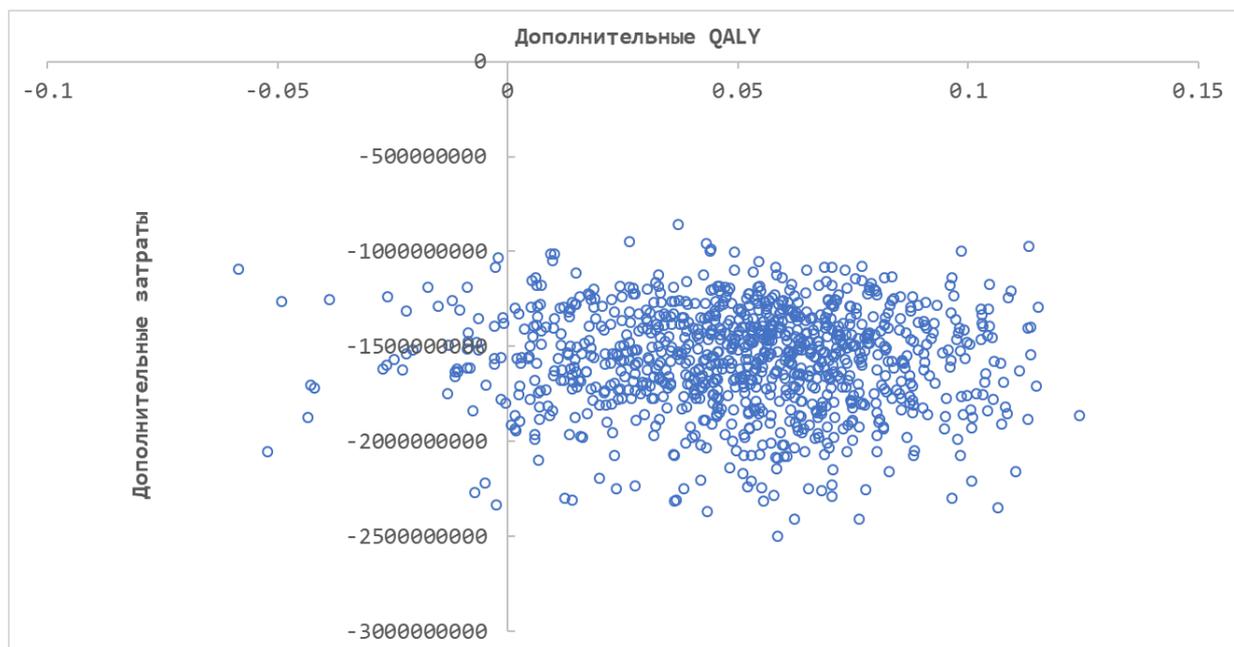


Рисунок 2 - Диаграмма разброса результатов анализа чувствительности с дисконтированием

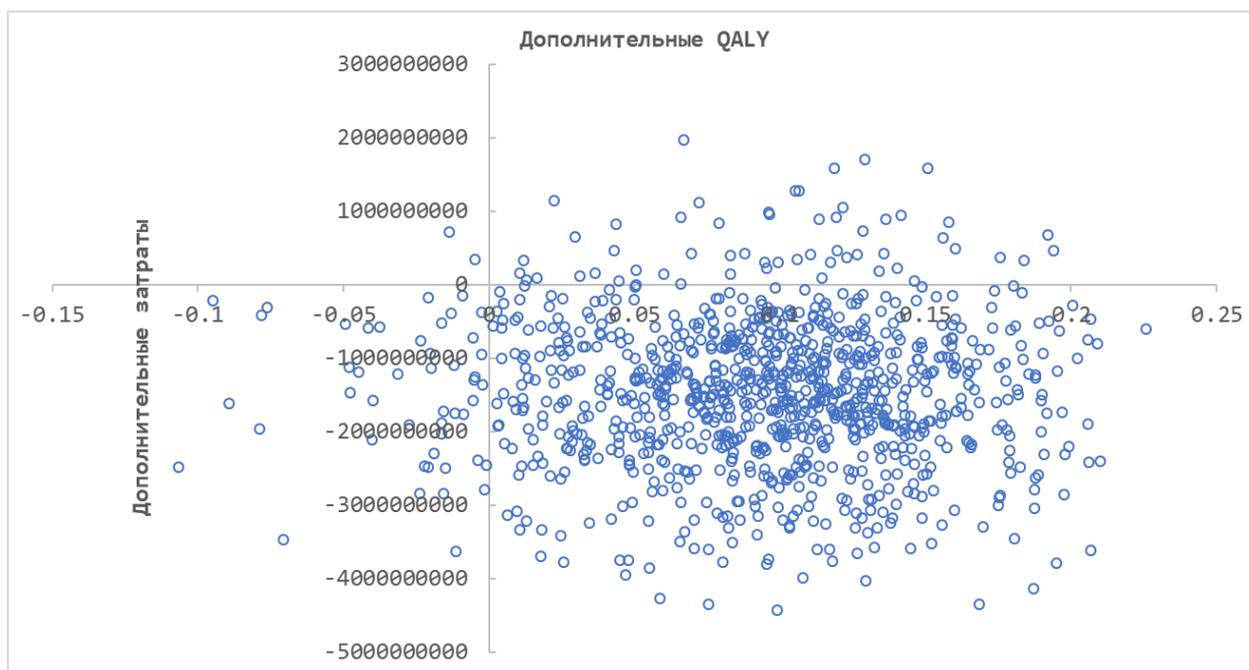


Рис. 3 - Диаграмма разброса результатов анализа чувствительности без дисконтирования

Медианное значение коэффициента эффективности дополнительных затрат в 1000 симуляций составило -27 449 599 003 тенге за QALY с дисконтированием (межквартильный интервал -41 860 110 822, -20 365 224 666) и -14 176 667 627 тенге за QALY без дисконтирования (межквартильный интервал -24 798 184 374, -7 057 846 176).

Результаты модели экономической эффективности без дисконтирования были использованы для проведения анализа потенциального влияния на бюджет с 5-летним временным горизонтом (с 2021 по 2025гг). В рамках анализа влияния на бюджет сравнивались аналогичные сценарии (профилактика препаратом Нувик® против профилактики препаратом Адиновейт®).

Анализ влияния на бюджет рассматривает популяцию пациентов с гемофилией А в Казахстане, являющихся кандидатами для применения профилактической терапии. В соответствии с моделью, итоговые значения годовых затрат (без дисконтирования) в расчёте на 1 пациента из модели анализа «затраты-полезность» были ис-

пользованы в качестве средних годовых затрат на 1 пациента в анализе влияния на бюджет.

Для вычисления размера популяции было использовано допущение о распространённости гемофилии А тяжёлой формы, в качестве значения которой используется оценочный показатель из исследования [23], установленный на уровне 6.0 на 100 тыс. мужского населения. Также были использованы прогнозные значения размера населения РК на 2021-2025 гг. из базы ООН и допущение о доли мужского населения [24].

В базовом сценарии анализа влияния на бюджет полученные результаты выглядят следующим образом (табл.б):

Таблица 6 - Результаты базового сценария анализа влияния на бюджет

Год	Затраты в сценарии Нувик® (тенге)	Затраты в сценарии Адиноейт® (тенге)	Влияние на бюджет (тенге)
2021	37 307 044 410	26 121 667 552	-11 185 376 857
2022	37 719 653 879	26 410 568 685	-11 309 085 194
2023	38 116 319 195	26 688 306 032	-11 428 013 164
2024	38 497 533 335	26 955 224 764	-11 542 308 571
2025	38 864 111 378	27 211 895 587	-11 652 215 791

Помимо неопределённости, связанной с использованными допущениями относительно размера популяции кандидатов на получение профилактического лечения в РК, результаты анализа влияния на бюджет также подвержены тем же допущениям, что и анализ экономической эффективности; следовательно, интерпретировать полученные результаты следует в контексте оценки экономической эффективности.

К интерпретации полученных результатов следует подходить с осторожностью в связи со значительными допущениями модели и неопределённостью в отношении параметров модели, отражённой в результатах вероятностного анализа чувствительности. В настоящем анализе экономическая эффективность рассматривалась со стороны плательщика (системы здравоохранения РК), что игнорирует дополнительные потенциальные эффекты и затраты, которые могут быть релевантны в отношении природы заболевания.

Абсолютное большинство значений коэффициента эффективности дополнительных затрат в анализе чувствительности, как и значение из анализа базового сценария, располагаются в нижней правой четверти матрицы эффективности (снижение расходов и улучшение исходов в виде QALY), что предполагает доминирование варианта профилактики Адиноейт® в сравнении с профилактикой Нувик®. В связи с этим в данной работе не рассматривалась экономическая эффективность в разрезе порога готовности платить.

В контексте профилактики кровотечений среди пациентов с тяжелой формой гемофилии А, полученные результаты предполагают, что профилактика препаратом Адиноейт® в сравнении с профилактикой препаратом Нувик® потенциально может быть менее затратной с положительным влиянием на качество жизни пациентов благодаря более низкой частоте инъекций. Дальнейшие исследования качества жизни пациентов с тяжелой формой гемофилии А и их предпочтений относительно различных ингибиторов и их режимов дозировки необходимы для информирования параметров моделей.

С учётом природы заболевания, следует отметить необходимость странового регистра для сбора локально релевантных данных среди пациентов с гемофилией А в РК, включая данные об утилизации ресурсов системы здравоохранения, течения заболевания и общих характеристик пациентов. Подобные локальные данные позволили бы формировать экономические модели, значительно более приближенные к реалиям пациентов с гемофилией А в РК. Представленную оценку экономической эффективности следует рассматривать как предварительную модель, которая подлежит дальнейшей адаптации и усовершенствованию по мере накопления релевантных данных в РК в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка клинко-экономической эффективности применения пегилированного

антигемофильного рекомбинантного фактора VIII руриоктоког альфа пегил. (Адиновейт®) для профилактики кровотечений у пациентов с гемофилией А в возрасте старше 12 лет показала, что руриоктоког альфа пегил. является эффективной и экономически оправданной терапевтической опцией.

Также, с учётом природы заболевания, следует отметить необходимость ведения странового регистра для локального сбора данных среди пациентов с гемофилией А в РК (RWE, PRO), включая данные об утилизации ресурсов системы здравоохранения, течения заболевания и общих характеристик пациентов. Подобные локальные данные позволили бы сформировать экономические модели, значительно более приближенные к реалиям пациентов с гемофилией А в РК.

Литература

1. Tung Thanh Wynn, Burak Gumuscu., *Journal of Blood Medicine. Potential Role New PEGylated Recomb Factor VIII Hemoph A.* 2016;(7):121–128.
2. Berntorp E, Shapiro AD. *Lancet Lond Engl. Mod Haemoph Care.* 2012;(379):1447–56.
3. zakon.kz. В Казахстане Растет Число Больных Резистентной Формой Гемофилии. <https://www.zakon.kz/4715343-v-kazakhstane-rastet-chislo-bolnykh.html>.
4. Kursiv.kz. В Казахстане Недостаточно Лекарств Для Пациентов С Гемофилией. <https://kursiv.kz/news/obschestvo/2018-04/v-kazakhstane-nedostatocno-lekarstv-dlya-pacientov-s-gemofiliey>.
5. Казахстанский Фармацевтический Вестник. Гемофилия – Социальная Проблема. https://pharmnews.kz/ru/news/gemofiliya--socialnaya-problema_15116.
6. Berntorp E, Andersson NG. *Semin Thromb Hemost. Prophyl Hemoph Era Ext Half-Life Factor VIII Factor IX Prod.* 2016;42((5):):518-525.
7. Mannucci PM, Tuddenham EG. *N Engl J Med. Hemoph - R Genes Gene Ther.*

2001;344((23):):1773-1779.

8. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, et al.,. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews Of Interventions. on behalf of the Cochrane Information Retrieval Methods Group. Chapter 4: Searching for and selecting studies. The Cochrane Collaboration, 2019.; 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook*

9. Booth A, Noyes J, Flemming K, Moore G, Tuncalp O, Shakibazadeh E. *BMJ Global Health. Formul Quest Address Accept Feasibility Complex Interv Qual Evid Synth. Published online 2019.*

10. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. *Cochrane Methods Bias.* <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>

11. Tiede A. *Haemophilia. Prophyl Vs -Demand Treat Nuwiq Hum-CI RhFVIII Adults Sev Haemoph A.* 2016;22,:374–380. doi:DOI: 10.1111/hae.12859

12. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, et al. *Blood. Pegylated Full-Length Recomb Factor VIII Prophyl -Demand Treat Sev Hemoph A.* 2015;126((9):):1078-1085. doi:doi: 10.1182/blood-2015-03-630897.

13. Shah A, Delesen H, Garger S, Lalezari S. *Haemophilia. Pharmacokinet Prop BAY 81-8973 Full-Length Recomb Factor VIII.* 2015;21:766-771.

14. Garger S, Severs J, Regan L, et al. *Haemophilia. BAY 81-8973 Full-Length Recomb Factor VIII Manuf Process Prod Charact.* 2017;23::e67-e78.

15. Casademunt E, Martinelle K, Jernberg M, et al. *Eur J Haematol. First Recomb Hum Coagul Factor VIII Hum Orig Hum Cell Line Manuf Charact.* 2012;89:165-176.

16. *Guidance for industry: statistical approaches to establishing bioequivalence.* <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070244.pdf>.

17. *Guideline on the investigation of bioequivalence. Published online September*

9, 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.

18. Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee Communication: The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. https://c.ymcdn.com/sites/www.isth.org/resource/group/d4a6f49a-f4ec-450f-9e0f-7be9f0c2ab2e/official_communications/fviii-pharmaco.pdf.

19. Hermans C, Mahlangu J, Booth J, et al. Haemophilia. Pharmacokinetic Model Valid Half-Life Ext Needed Reduce Burd Infus Comp Stand Factor VIII. Published online 2018. doi:<https://doi.org/10.1111/hae.13483>.

20. Bjorkman S, Oh M, Spotts G, et al.

Blood. Popul Pharmacokinet Recomb Factor VIII Relatsh Pharmacokinet Age Body Weight. 2012;119:612-618.

21. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al. Haemophilia. Use Enhanc Half-Life Coagul Factor Conc Routine Clin Pract Guid UKHCDO. 2016;22:487-498.

22. Hartmann J, Croteau SE. Am J Hematol. Clin Trials Update Innov Hemoph Ther. 2016;91:1252-1260.

23. Iorio A. et al. Annals of Internal Medicine. Establ Preval Preval Birth Hemoph Males Meta-Anal Approach Using Natl Regist. 2019;Volume 171,(Issue 8):Page: 540-546. doi:<https://doi.org/10.7326/M19-1208>

24. UN Data, a world of information. United Nations Statistics Division. <http://data.un.org/Data.aspx?q=Kazakhstan&d=PopDiv&f=variableID%3a12%3bcrID%3a398>.

УДК 618.145

РОЛЬ СА-125 В ДИАГНОСТИКЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА (обзор литературы)

Л.С.АППАЗОВА, Л.Л.АХМАЛТДИНОВА,
И.Л.КОПОБАЕВА, Я.Г.ТУРДЫБЕКОВА
НАО «Медицинский университет Караганды»
г.Караганда, Казахстан

АННОТАЦИЯ. Ежегодно показатели заболеваемости женщин с генитальным эндометриозом растут, составляя более 176 млн. женщин в мире. В настоящее время в клинической практике отсутствуют неинвазивные тесты, позволяющие точно диагностировать эндометриоз. В данной работе проведен анализ литературных данных про СА-125 в качестве биомаркеров для диагностики генитального эндометриоза.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, СА-125, биомаркеры, неинвазивная диагностика

ТҮЙІНДЕМЕ. ГЕНИТАЛЬДЫ ЭНДОМЕТРИОЗДЫҢ ДИАГНОСТИКАСЫНДАҒЫ СА-125 РӨЛІ (әдебиетке шолу). Л.С.Аппазова, Л.Л.Ахмалтдинова, И.Л.Копобаева, Я.Г.Турдыбекова. Жыл сайын генитальды эндометриозбен зардап шегетін әйелдердің саны артуда және де дүниежүзінде 176 млн-дай әйелдерді құрайды. Қазіргі уақытта клиникалық тәжірибеде эндометриозды дәл диагностикалауға мүмкіндік беретін инвазивті емес тесттер жоқ. Бұл жұмыста генитальды эндометриозды диагностикалау үшін биомаркер ретінде СА-125

қарастыру туралы әдеби деректерге талдау жасалды.

Түйін сөздер: генитальды эндометриоз, СА-125, биомаркерлер, инвазивті емес диагностикалау

SUMMARY. THE ROLE OF CA-125 IN THE DIAGNOSIS OF GENITAL ENDOMETRIOSIS (literature review). L.S.Appazova, L.L.Akmaltdinova, I.L.Kopobaeva, Ya.G.Turdybekova. Every year, the incidence of women with genital endometriosis is growing, accounting for more than 176 million women worldwide. Currently, there are no non-invasive tests in clinical practice that can accurately diagnose endometriosis. This literature review presents on CA-125 as biomarkers for the diagnosis of genital endometriosis.

Keywords: genital endometriosis, CA-125, biomarkers, non-invasive diagnostics

Эндометриоз – эстроген зависимое хроническое заболевание, имеющее последствия для фертильности, соматического здоровья и влияющего на качества жизни женщин. Эндометриоз встречается примерно у 10-15% женщин в возрасте 25-35 лет [1].

При этом заболевание ткани эндометрия разрастаются в других органах, например, в кишечнике, сальнике, легких, связках и т.д. Эндометриоз вызывает различный по свойствам и степени болевой симптом и бесплодие. В настоящее время, золотым стандартом диагностики эндометриоза является диагностическая лапароскопия. Однако эта процедура зависит от опыта и квалификации хирурга, следовательно, является неточной. Диагностическая лапароскопия также связана с 3% риском незначительных осложнений и риском серьезных осложнений, таких как перфорация кишечника и повреждение сосудов. В настоящее время патогенез эндометриоза полностью не раскрыт. Поэтому, исследователями изыскиваются возможные методы неинвазивной диагностики эндометриоза, большинство из которых включали поиск маркера (или комбинации маркеров) в периферической крови пациенток с эндометриозом, который, как считалось, был вовлечен в патофизиологию заболевания [2]. В данной статье проведен анализ литературных данных про использование СА-125 в качестве биомаркеров для диагностики ге-

нитального эндометриоза.

Раковый антиген 125 (СА-125) - это гликопротеиновый биомаркер, который используется в диагностике болезней органов малого таза у женщин, и может быть полезен на практике у пациенток с подозрением на эндометриоз. СА-125 хорошо известный маркер эпителиальноклеточного рака, развивающегося из целомического эпителия, имеющегося в эндометрии, маточных трубах, яичниках и брюшине. Он служит биомаркером рака яичников, особенно для мониторинга терапии рака яичников и ранних рецидивов [3]. Было обнаружено, что уровни СА-125 значительно выше у женщин с умеренным или тяжелым эндометриозом. Сообщалось, что предоперационный уровень СА-125 в сыворотке крови может использоваться в качестве важного предиктора для пациенток с заболеваниями эндометрия. Наиболее распространенными доброкачественными гинекологическими состояниями, связанными с высоким уровнем СА-125 в сыворотке крови, являются эндометриоз яичника и глубоко инфильтрирующий эндометриоз [4].

М.Карими-Зархи и другие соавторы в своем исследовании определяли оптимальный пороговый уровень СА-125 у женщин с эндометриозом в пре- и постменопаузе. До операции уровень СА-125 в сыворотке может использоваться в качестве ориентира для выполнения хирургической операции в отношении исходных методов лечения, а

также для прогнозирования исхода заболевания. В итоге, во время исследования средний уровень СА-125 в сыворотке у женщин с эндометриозом составлял $49,93 \pm 4,30$ ЕД/мл. В текущем исследовании не было значительных различий в отношении возраста, семейного положения и жалоб, связанных с дооперационным уровнем СА-125, также, данные показали, что уровень СА-125 в сыворотке крови у пациентов с тазовой болью и бесплодием был повышен. Однако значимой связи между уровнем СА-125 в сыворотке крови и жалобами не было выявлено. В этом исследовании было обнаружена тесная взаимосвязь между повышенным уровнем СА-125 до операции и поздней стадией заболевания [2].

В следующем исследовании авторы провели проспективное когортное исследование для оценки диагностической точности сывороточного СА-125 на наличие гистологически подтвержденного эндометриоза, так как, считали, что в предыдущих проведенных исследованиях точность диагностики страдала от смещения верификации (визуальный диагноз), смещения дизайна (случай-контроль) или клинической гетерогенности (дополнительное гинекологическое заболевание). По мнению авторов, это первичное когортное исследование показывает, что СА-125 ≥ 30 Ед/мл обладает высокой точностью для выявления эндометриоза у женщин без признаков других сопутствующих гинекологических заболеваний. СА-125 обеспечивает ограниченную чувствительность для выявления эндометриоза, и отрицательный тест не может исключить эндометриоз. В отсутствие других точных биомаркеров СА-125 ≥ 30 Ед/мл обеспечивает диагностическую уверенность, как для клиницистов, так и для пациентов. В отсутствие более точного, неинвазивного диагностического теста СА-125 ≥ 30 Ед/мл может выступать в качестве основного теста для диагностики эндометриоза у женщин с тазовой болью/или бесплодием [5].

В исследовании Navva K.S. при оцен-

ке комбинаций маркеров с помощью логистического регрессионного анализа было обнаружено, что уровни четырехмаркерной панели СА-125, СА 19-9, IL-6 и СРБ достоверно ассоциированы с положительным диагнозом у пациенток с эндометриозом 3-4 стадии в секреторной фазе. Диагностика эндометриоза затруднена из-за неспецифических симптомов, поздних проявлений и необходимости использования лапароскопии, что сопряжено с рисками и человеческими ошибками, включая отсутствие неспецифических поражений. В исследовании сывороточный уровень СА-125 был достоверно повышен у всех женщин с эндометриозом и у женщин с эндометриозом 3-4 стадии по сравнению с контролем ($P < 0,05$). Сывороточный СА-125 имел чувствительность 70% и специфичность 79% при различении пациентов с эндометриозом 3-4 стадии и контрольной группы при пороговом значении 21,7 Ед/мл [6].

Также СА-125 использовали для диагностики у оперированных пациентов по поводу эндометриоза, по результатам исследователей выявлено, что гистопатологическое исследование подтвердило диагноз эндометриоза у всех 50 пациенток. У них было обнаружена I и II стадия эндометриоза. Уровень СА-125 до операции составлял $22,28 \pm 14,28$ Ед/мл, через 3 месяца СА-125 $16,43 \pm 9,03$ Ед/мл, через 6 месяцев СА-125 $14,52 \pm 8$ Ед/мл. Был обнаружен повышенный уровень СА-125 в сыворотке крови через 3 месяца у 5 пациентов (10%) и через 6 месяцев у 9 пациентов (18%). В этих случаях были обнаружены рецидивы эндометриоза [7].

Некоторые исследователи задались изучением вопроса об изменении концентрации СА-125 в предоперационном периоде при опухолях яичников. Онкомаркеры полезны для выявления и предоперационной оценки опухолей яичников. Оценивали клиническую значимость ракового антигена СА-125, человеческого эпидидимального протеина 4 (HE4) и СА72-4, а также

риск развития злокачественных новообразований яичников (ROMA-Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) при дифференциальной диагностики злокачественных и пограничных опухолей среди предполагаемых опухолей яичников, а также влияние эндометриоза на эти опухолевые маркеры. При исследовании все маркеры были достоверно выше у пациентов со злокачественным типом опухолей, чем доброкачественным. Уровень СА-125 был достоверно выше у пациенток с эндометриозом, чем у пациенток без него ($p < 0,001$), тогда как уровень HE4 и СА72-4 не был связан с эндометриозом ($p = 0,128$ и $0,271$ соответственно). Учитывая полученные данные, были сделаны следующие выводы, значение ROMA является лучшим маркером для отличия злокачественных и пограничных опухолей от доброкачественных опухолей у пациенток в пре- и постменопаузе. Уровни HE4 и СА72-4 дают информацию о возможном повышении СА-125 из-за наличия эндометриоза [8].

Другие исследователи также оценивали предоперационный уровень СА-125 и HE-4 у пациенток симптомами эндометриоза и построили диагностические модели. В проспективном исследовании случай-контроль было включено 124 пациентки с эндометриозом и 97 в контрольную группу. В результате в первой модели с СА-125, ИМТ, информацией о кистах и наличие диспареунии имела площадь под кривой 0,836, чувствительность 74% и специфичность 81,3%. Вторая модель, включающая в себя СА-125, ИМТ, информацию о кистах и дисменорею, имела площадь под кривой 0,819, чувствительность 74,8% и специфичность 79,2%. По мнению авторов, построенные модели обладают потенциалом для неинвазивной диагностики эндометриоза и могут быть переведены в клиническую практику после дополнительной валидации [9].

Как известно тазовая боль и бесплодие являются симптомами, связанными с эн-

дометриозом, который является сложным, не полностью изученным заболеванием. Классификация, основанная на характере эндометриодных поражений и степени их инвазии в нижележащую анатомическую структуру, различается от наименьшего до наиболее тяжелого поражения. То есть перитонеальный поверхностный эндометриоз, кисты яичников, эндометриомы и глубоко инфильтрирующий эндометриоз. Установление точного диагноза эндометриоза часто проблематично, поскольку его симптомы (боль и бесплодие) неспецифичны и могут быть связаны с широким кругом различных заболеваний и состояний. На сегодняшний день недоступна неинвазивная методика диагностики, позволяющая более точно выявить наличие очагов поражения брюшины. Недооценка уровня поражения перед операцией является основной причиной, объясняющей, почему операция часто бывает неполной и приводит к рецидиву болевых симптомов и повторению оперативных вмешательств. В настоящее время существует потребность в биомаркерах тяжелых форм заболевания. Повышение уровня такого биомаркера должно привести к тщательной предоперационной оценке с помощью визуализации органов малого таза для выявления и локализации глубоких инфильтрирующих форм [10]. Более 100 биомаркеров и ассоциаций биомаркеров были исследованы в связи с патогенезом и в качестве предполагаемых маркеров тяжести заболевания эндометриоза [11]. Руководство Европейского общества репродукции человека и эмбриологии заявило, что измерение СА-125 имеет ограниченный потенциал для диагностики эндометриоза [12]. Однако авторы обсуждали необходимость дальнейших исследований для лучшей оценки потенциала СА-125 у женщин с эндометриозом, включая стадию заболевания и идентификацию подгрупп пациенток. Эндометриоз классически оценивается по хирургической классификации rAFS. Эта классификация включает в себя

поражения различных анатомических локализаций и гистологических фенотипов эндометриоза, в том числе, перитонеальный поверхностный эндометриоз, кисты яичников, эндометриомы и глубоко инфильтрирующий эндометриоз. Из-за гетерогенности заболевания СА-125 следует рассматривать в связи с этими различными хирургическими категориями эндометриоза.

В следующем исследовании авторы оценивали предоперационный уровень СА-125 в сыворотке крови у женщин в зависимости от их гистологического фенотипа эндометриодных поражений (перитонеальный поверхностный эндометриоз, кисты яичников, эндометриомы и глубоко инфильтрирующий эндометриоз) и у оперированных в контрольной группе без эндометриоза. У этих же пациентов оценена ассоциация СА-125 тяжестью предоперационных симптомов, типом эндометриоза и анатомическим распределением очагов поражения. В результате предоперационный уровень антигена СА-125 в сыворотке крови оценивали методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа у женщин с эндометриозом и контрольной группы. Корреляции между уровнем СА-125 в сыворотке крови и клиническими проявлениями изучены анатомические особенности тяжести заболевания. У женщин с эндометриозом наблюдался более высокий средний уровень СА-125 в сыворотке крови по сравнению с контролем без эндометриоза ($50,1 \pm 62,4$ Ед/мл соответственно $22,5 \pm 25,2$ Ед/мл; $p \leq 0,001$). Уровень СА-125 был значительно повышен у женщин с кистами яичников, эндометриомами ($60,8 \pm 63,5$ ЕД/мл) и глубоко инфильтрирующем эндометриозе ($55,2 \pm 68,7$ ЕД/мл) по сравнению с женщинами с перитонеальным поверхностным эндометриозом ($23,2 \pm 24,5$ ЕД/мл) и с контрольной группой ($22,5 \pm 25,2$ ЕД/мл) [13].

Как известно, глубокий инфильтративный эндометриоз является тяжелой формой заболевания и может поражать мно-

гие анатомические структуры, такие как маточно-крестцовые связки, параметрий, мочевого пузыря и кишечник. При глубоком инфильтративном эндометриозе самым распространенным симптомом является дисменорея. Также встречаются и другие симптомы такие как, диспареуния, боль в поясничной области, дисхезия и дизурия. Хотя, клинические проявления эндометриоза не являются специфическими, известно, что женщины с эндометриозом испытывают значительно больше гинекологических, урологических и других симптомов, чем у женщин без эндометриоза. Адекватно собранный анамнез и физикальное обследование благоприятствуют диагнозу, а в некоторых случаях могут также помочь предположить вероятное распространение заболевания [14]. Трансвагинальное и трансректальное ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография органов малого таза (МРТ), колоноскопия и цистоскопия могут помочь в диагностике данного заболевания. Даже с учетом прогресса в обследовании медиана временного интервала от появления симптомов до постановки диагноза эндометриоза, включая и глубокий инфильтративный эндометриоз, составляет около 8 лет [15].

Также некоторые исследователи оценивали уровень экспрессии СА-125 и RDW (red cell distribution width-ширина распределения эритроцитов) у пациенток с эндометриозом и сравнение этих биомаркеров в III и IV стадиях заболевания с целью планирования оперативного вмешательства. В результате исследования сравнение между пациентами с III и IV стадиями показало, что средние уровни СА-125 и RDW были достоверно ниже у пациентов с III стадией соответственно ($58,16$ против $95,86$, $P < 0,0001$; и $13,11$ против $13,78$, $P = 0,007$). Связь между стадией и этими биомаркерами, оцененная с помощью логистического регрессионного анализа, показала, что пациенты с IV стадией с большей вероятностью имели повышенные уровни СА-

125 (OR=1,01, 95% ДИ:1,00-1,02) и RDW (OR=1,37, 95% ДИ:1,09-1,74). Полученные данные свидетельствовали о том, что СА-125 и RDW могут предсказывать тяжесть эндометриоза, и клиницисты могут использовать эти биомаркеры в дополнение к физикальному и ультразвуковому исследованию для планирования оперативного лечения [16]. Было проведено много исследований для оценки возможности и целесообразности использования СА-125 в диагностике больных склиническими подозрениями на эндометриоз. Они дают различные результаты, главным образом, в отношении их чувствительности [1,2]. Трудность его использования заключается в установлении соответствующего значения, так как значение (35 Ед/мл) является показателем рака яичников эпителиального происхождения. Уровень СА-125, по-видимому, колеблется в течение различных фаз менструального цикла, особенно во время менструации. Использование разности СА-125 между менструацией и серединой цикла для диагностики эндометриоза все еще слабо изучены, и это может быть полезной информацией при оценке пациентов с клиническими и/или рентгенологическими подозрениями на эндометриоз. Уровень СА-125, как правило, выше во время менструации, возможно, из-за повышенной воспалительной активности эндометриоидных клеток [17].

Ткань эндометрия функционально связана с андрогенами, которые играют важную роль в регуляции фертильности женщин. Кроме того, недавние исследования показывают, что патология, связанная с эндометрием, тесно связана с нарушением биосинтеза андрогенов и связанных с ними регуляторных функций. Эти данные также предполагают, что андрогены могут играть важную роль в связанной с эндометрием онкологической патологией со значительными последствиями для лечения. На основании этих данных было проведено исследование, которое было сосредоточено на биохимическом анализе сыворотки

крови дегидроэпиандростерона сульфата, онкологических маркерах СА-125 и СА 19-9, эстрадиоле, тиреотропном гормоне и пролактине. Результаты показали значимую корреляцию Спирмена СА-125 и СА 19-9 с дегидроэпиандростероном- ДГЭА-с ($R=0,52$ соответственно $R=0,49$). Этот результат показывает, что повышение значений андрогенов с СА-125 и СА 19-9 как значимых маркеров патологии эндометрия, позволяет предположить, что эти потенциальные биомаркеры могут иметь клиническое значение в отношении своевременной диагностики [18].

СА-125 хорошо работает как диагностический тест. Это дает возможность женщинам, впервые столкнувшимся с тазовой болью или бесплодием и получившим положительный тест, уверенность в том, что первоначальный диагноз верен. Это может уменьшить время диагностического поиска, позволяя женщинам облегчить симптомы, а также получить доступ к поддержке и возможность получить индивидуальное медицинское или хирургическое лечение. Чтобы свести к минимуму частоту ложноотрицательных результатов, применение СА-125 ограничено у женщин с симптомами эндометриоза, где существует высокое подозрение на заболевание и высокая распространенность заболеваний среди населения [19,20]. Следует избегать скринингового применения СА-125 в пользу целенаправленного тестирования для женщин с симптомами и их клиницистов, желающих получить дополнительную информацию и уверенность в правильности поставленного диагноза до проведения лечения. СА-125 не всегда дает положительный результат при эндометриозе, и 49% пациентов с эндометриозом будут иметь отрицательный тест. Это может вызвать неопределенность и путаницу среди тех, у кого отрицательный тест, что потенциально может привести к ненужному предполагаемому гормональному лечению. Поэтому маловероятно, что СА-125 будет играть последнюю роль в

качестве неинвазивного диагностического инструмента для эндометриоза. Однако в настоящее время не существует валидированного точного теста с чувствительностью >75% и специфичностью >75%. Этот неспецифический положительный тест может обеспечить более ранний доступ к возможным вариантам лечения и сократить время на постановку диагноза и уменьшить тревогу среди больных эндометриозом. СА-125 <30 Ед/мл не исключает эндометриоза, и требуются дальнейшие исследования в данном направлении. Мы рекомендуем продолжить исследования альтернативных биомаркеров, которые являются чувствительными и специфичными для диагностики эндометриоза.

Таким образом, уровень СА-125 в сыворотке крови является важным прогностическим биомаркером для пациенток с генитальным эндометриозом. Его следует использовать при подозрении на наличие эндометриоза, при планировании хирургического вмешательства, при оценке стадии заболевания, размеров поражения и оценки спаечных процессов.

Литература

1. Hirsch M, Duffy JM. *International Collaboration to Harmonize Outcomes and Measures for Endometriosis. Variation in outcome reporting in endometriosis trials: a systematic review.* / *Am J Obstet. Gynecol* // 2016; 214: P.452-464.
2. Karimi-Zarchi M, Dehshiri-Zadeh N, Sekhavat L, Nosouhi F. *Correlation of CA-125 serum level and clinico-pathological characteristic of patients with endometriosis.* *IJRM.* 2016; 14 (11)-713-718.
3. Jiang T, Huang L, Zhang S. *Preoperative serum CA125: a useful marker for surgical management of endometrial cancer.* *BMC Cancer* 2015; 15: 1260-1267.
4. Szubert M, Suzin J, Wierzbowski T, Kowalczyk Amico K. *CA-125 concentration in serum and peritoneal fluid in patients with endometriosis preliminary results.* *ArchMedSci* 2012; 3: 504-508.
5. Hirsch Martin, Duffy James MN, Deguara Christine S, Davis Colin J, Khan Khalid S. *Diagnostic accuracy of Cancer Antigen 125 (CA125) for endometriosis in symptomatic women: A multi-center study.* / *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.12.002>
6. Havva K. S. et al. *The value of ca-125, ca 19-9, interleukin-6, interleukin-8 and hscrp in the diagnosis of endometriosis.* / *Acta Medica Mediterranea,* 2015- V.31/-P.793-799.
7. J. Georgievskab, A. Atanasova-Boshkub, S. Cekovskaa. *The use of serum marker CA-125 in patients operated because of endometriosis/Abstracts / Clinica Chimica Acta* 493 (2019) S116-S160.
8. Shin KH, Kim HH, Kwon BS, Suh DS, Joo JK, Kim KH. *Clinical Usefulness of Cancer Antigen (CA) 125, Human Epididymis 4, and CA72-4 Levels and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Values for Diagnosing Ovarian Tumors in Korean Patients With and Without Endometriosis.* *Ann Lab Med.* 2020 Jan; 40(1):- P.40-47.
9. Tamara Knific, Katja Vouk, Andrej Vogler et al. *Models including serum CA-125, BMI, cyst pathology, dysmenorrhea or dyspareunia for diagnosis of endometriosis/ Biomark Med* // 2018.-V.07 5; 12(7)-P.737-747.
10. Chapron C, Santulli P, de Ziegler D, et al. *Ovarian endometrioma: severe pelvic pain is associated with deeply infiltrating endometriosis.* *Hum Reprod.* 2012.-V.27.-P.702-711.
11. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, et al. *Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review.* *Hum Reprod Update.* 2010-V.16.-P.651-674.
12. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. *ESHRE guideline: management of women with endometriosis.* *Hum Reprod.* 2014.-V.29-P.400-412.
13. Santulli P, Streuli I, Melonio I,

Marcellin L, M'Baye M, Bititi A, Borghese B, LafayPillet MC, Chapron C. Increased serum cancer antigen-125 is a marker for severity of deep endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015.-V.22(2).-P.275-284.

14. H. Riazi, N. Tehranian, S. Ziaei, E. Mohammadi, E. Hajizadeh, and A. Montazeri, "Clinical diagnosis of pelvic endometriosis: a scoping review," *BMC Women's Health/2015.-V15, № 1, article 39.*

15. A. L. Hsu, I. Khachikyan, and P. Stratton. *Invasive and non-invasive methods for the diagnosis of endometriosis. / Clinical Obstetrics and Gynecology.//2010.-V.53.№.2.-P.413–419.*

16. Zahra Tavoli, FatemehTabatabaei, JayranZebardast, Ali Montazeri. *Are measuring CA-125 and RDW in stage III and IV endometriosis helpful for operative planning?. Medical Science.- 2019.-V23(99).-P.694-699.*

17. Oliveira MAP, Raymundo TS, Soares LC, Pereira TRD, Demôro AVE. *How to Use CA-125 More Effectively in*

the Diagnosis of Deep Endometriosis. BiomedResInt. 2017;2017:9857196. doi: 10.1155/2017/9857196. Epub 2017 Jun 4. PMID: 28660213; PMCID: PMC5474266.

18. Fiala L, Bob P, Raboch J. *Oncological markers CA-125, CA 19-9 and endometriosis. Medicine (Baltimore).* 2018 Dec;97(51):e13759. doi: 10.1097/MD.00000000000013759. PMID: 30572523; PMCID: PMC6320090.

19. Hirsch M, Duffy JMN, Davis CJ, Nieves Plana M, Khan KS, on behalf of the International Collaboration to Harmonise Outcomes and Measures for Endometriosis. *Diagnostic accuracy of CA- 125 for endometriosis:a systematic review and meta-analysis. BJOG 2016; DOI:10.1111/1471-0528.14055.*

20. Tian Z, Chang XH, Zhao Y, Zhu HL. *Current biomarkers for the detection of endometriosis. Chin Med J2020;133:2346–2352. doi: 10.1097/CM9.0000000000001063.*

УДК: 616.98-036-07-08:578.834.11

ГИПОТЕЗА О ВЛИЯНИИ ВАКЦИНАЦИИ БЦЖ НА СМЕРТНОСТЬ ОТ COVID-19

А.М.ИСАЕВА^{1,2}, Н.И.МУСАЙ², Д.С.НУРЖИГИТ², Н.А.НУРСЕИТ²,
Е.А.ДЕДОВА², Ж.А.АБДИЕВА², Д.Б.БОЛАТКАН²

¹АО «Центральная клиническая больница»

²НАО «Национальный медицинский университет»

имени С.Д.Асфендиярова

г.Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. В статье представлены результаты проведенного исследования по литературе на наличие связи между противотуберкулезной вакцинацией и смертностью от COVID-19 по результатам мировых научных специалистов.

Ключевые слова: COVID-19, БЦЖ, пандемия, противотуберкулезная вакцина

ТҮЙІНДЕМЕ. БЦЖ ЕКПЕСІНІҢ COVID-19 ӘСЕРІНЕН БОЛАТЫН ӨЛІМГЕ ӘСЕРІ ЖАЙЛЫ ГИПОТЕЗА. А.М.Исаева, Н.И.Мұсай, Д.С.Нұржігіт, Н.А.Нурсейт, Е.А.Дедова, Ж.А.Әбдиева, Д.Б.Болатқан. Мақалада әлемдік ғылыми мамандардың нәтижелері бойынша туберкулезге қарсы вакцинация мен COVID-19-дан қайтыс болу арасындағы байланыстың

болуына жүргізілген зерттеу нәтижелері ұсынылған.

Түйін сөздер: COVID-19, БЦЖ, пандемия, туберкулезге қарсы екпе

SUMMARY. HYPOTHESIS ABOUT THE INFLUENCE OF BCG VACCINATION ON MORTALITY FROM COVID-19. Asiya M. Issayeva, Nurmukhambet I. Mussay, Dana S. Nurzhigit, Nurken A. Nurseit, Elena A. Dedova, Zhansulu A. Abdiyeva, Dana B. Bolatkan. The article presents the results of a literature study on the link between TB vaccination and covid-19 mortality based on the results of world scientific experts.

Keywords: COVID-19, BCG, pandemia, TB vaccine

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусы (CoV) относятся к не смертельным патогенам человека, которые в основном вызывают простуду. Однако за последние 20 лет два патогенных CoV человека, а именно коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) (2002 год – Китайская Народная Республика) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) (2012 год – Саудовская Аравия) вызвали эпидемии. Они распространились на несколько стран, таким образом достигнув уровня эпидемии [1]. Существующая с декабря 2019 года вспышка SARS-CoV-2 является третьей вспышкой вируса CoV среди людей. SARS-CoV-2 имеет более высокую генетическую связь в SARS-CoV (почти 80%), чем с MERS-CoV (50%) [2-4].

COVID-19, по сравнению с SARS, имеет разные эпидемиологические особенности, что отражено в демографических исследованиях. SARS-CoV-2 может размножаться как в верхних, так и в нижних дыхательных путях, вызывая легкие симптомы или их отсутствие на ранних стадиях инфекции. Таким образом, человек, инфицированный SARS-CoV-2 может распространять инфекцию на ранних стадиях развития или во время инкубационного периода, вызывая трудности в борьбе с пандемией. Напротив, SARS-CoV передается, когда пациенты тяжело больны, и на ранней стадии передачи почти не происходит [3]. Нынешний синдром COVID-19 является экстремальным, и его сложнее контролиро-

вать, чем предыдущую вспышку атипичной пневмонии. В данный момент используется лишь поддерживающая терапия, так как этиотропная, или же вакцинация отсутствуют. Эти методы лечения включают иммунодепрессанты, стероиды, противовирусные препараты, плазму выздоровевших пациентов, китайские лекарства и лекарства нового назначения. Фармацевтические компании находятся в гонке за производство антител и вакцин против SARS-CoV-2 [5].

В настоящее время исследователи пытаются проверить гипотезу о том, что гетерологичная защита, создаваемая БЦЖ (Бацилла Кальметта–Герена – вакцина против туберкулеза), может защитить от тяжелого заболевания, вызванного COVID-19 [6]. Интересно, что некоторые авторы в своих статьях указывают на данные. Они обнаружили, что в некоторых частях мира, в которых нет политики всеобщей вакцинации БЦЖ (США, Италия) наблюдается более высокая смертность от COVID-19, чем в местах с давно действующей политикой всеобщей вакцинации БЦЖ (РФ, Южная Корея, Япония). Однако эти доказательства являются косвенными, и различия в смертности от COVID-19 в разных местах могут объясняться множеством факторов, помимо политики вакцинации [6].

В настоящее время проводятся исследования по определению влияния противотуберкулезной вакцинации на исходы COVID-19, в том числе в двух группах высокого риска [7]. В Австралии, Нидерландах и США проводятся клинические

испытания, направленные на то, чтобы проверить, может ли вакцинация БЦЖ защитить медицинских сотрудников от COVID-19 [8]. Также, проводятся исследования, чтобы проверить влияние вакцинации БЦЖ на предотвращение тяжелой инфекции COVID-19 среди пожилых людей [8-11]. В свою очередь исследователи из Германии проводят исследование штамма рекомбинантной вакцины, полученной на основе БЦЖ (VPM1002) [12].

ЦЕЛЬ

Провести обзор на наличие связи между противотуберкулезной вакцинацией и смертностью от COVID-19 по результатам мировых научных специалистов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для определения взаимосвязи между БЦЖ и COVID-19 был сделан обзор научных публикаций, по ключевым словам, на русском и английском языках в научных базах, таких как PubMed, Google Scholar, Elsevier, Cochrane, Web of Science и Cyberleninka. Нами был использован фильтр глубины исследований не более 5 лет, а также были исключены все статьи, не относящиеся к данной тематике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учеными из Индии было проделано ретроспективное кросс-секционное исследование. Ими была создана онлайн-платформа, где были отсортированы все данные о населении всех стран, затронутых COVID-19 (174 стран); о количестве зарегистрированных случаев заражения и смертей от COVID-19 по состоянию на 1 апреля 2020 года. По состоянию на 1 апреля 2020 года в США было зарегистрировано максимальное количество случаев COVID-19 (количество – 163 199), а в Ливии, Папуа-Новой Гвинее, Сирии и Сьерра-Леоне – меньше всего (количество – 1) [13].

Анализ исследователей показал, что в странах с высоким бременем туберкулеза заболеваемость COVID-19 ниже, независи-

мо от статуса вакцины БЦЖ в стране [13]. С другой стороны, в странах с низким бременем туберкулеза вакцина БЦЖ может обеспечить защиту от COVID-19. Эта вероятная связь между туберкулезом и COVID-19 может быть объяснена перекрестным иммунитетом между *Mycobacterium* и COVID-19, которые могут быть вызваны латентной или предыдущей инфекцией туберкулеза или вакцинацией БЦЖ. Различные вакцины, включая БЦЖ, могут вызывать положительные неспецифические иммунные эффекты, приводящие к усиленному ответу против других немикобактериальных патогенов. Другое же возможное объяснение состоит в том, что COVID-19 и туберкулез имеют общий иммунный путь Th1, и кажется вероятным, что латентная инфекция туберкулеза или перенесенная в прошлом инфекция туберкулеза могут привести к лучшему иммунному ответу на SARS-CoV-2 [14].

Считается, что защитный эффект от вирусной инфекции у людей опосредуется активацией гетерологичных лимфоцитов и инициацией врожденной иммунной памяти.

COVID-19. Можно ли считать, что дети защищены?

У детей могут быть какие-то иммунные характеристики, которые могут вызывать активный врожденный иммунный ответ, чтобы остановить цитокиновый шторм и развить пневмонию [15]. Иммунная дисфункция и степень перепроизводства цитокинов у детей минимальны по сравнению со взрослыми. Лимфопения у большинства педиатрических пациентов с COVID-19 встречается редко, в отличие от взрослых. Не исключено, что врожденные иммунитет играет защитную роль в патогенезе COVID-19 в детской возрастной группе, поскольку адаптивный иммунитет еще недостаточно развит в раннем возрасте. В ответ на регионально распространенные вирусные инфекции и повторяющиеся легкие инфекции верхних дыхательных путей

может развиваться перекрестный защитный иммунитет. Некоторая защита, связанная с активацией иммунной системы в результате частых вирусных инфекций, снижает восприимчивость к тяжелым заболеваниям [15-18].

Разумным объяснением является то, что дети из стран, где плановая детская вакцинация БЦЖ является обязательной, имеют некоторую степень защиты от заражения SARS-CoV-2 и менее тяжелых заболеваний среди инфицированных. В конечном итоге передача вируса меньше. Также кажется, что дети лучше защищены от COVID-19, чем взрослые.

В позднем взрослом возрасте происходит инволюция тимуса, и снижение количества регуляторных Т-клеток может быть дополнительным механизмом, лежащим в основе тяжелого течения COVID-19. В пожилом возрасте общая неспособность контролировать воспаление способствует склонности к поддержанию синдром высвобождения цитокинов [14].

Следует ли обязать всех на вакцинацию БЦЖ?

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) не рекомендует вакцинацию БЦЖ для профилактики COVID-19. Ученые из Великобритании объяснили причины, по которым важно соблюдать рекомендации ВОЗ относительно использования вакцинации БЦЖ только для испытания COVID-19 до получения результатов [16]. Во-первых, нет убедительных доказательств эффективности БЦЖ против COVID-19 [19]. Для этого требуются исследования, состоящие из 4 этапов. По данным ВОЗ, исследования, показывающие корреляцию между вакцинацией БЦЖ и защитой от COVID-19, сильно искажены национальными демографическими данными, частотой тестирования, бременем болезни и стадией пандемии. Во-вторых, вакцина БЦЖ имеет ограниченное количество, и неселективное использование может повлиять на предложение плановой вакцинации

детей в странах с высоким риском. В-третьих, маловероятно, что вакцина БЦЖ, введенная в детстве, будет эффективной для защиты от COVID-19 во взрослом возрасте. В-четвертых, если вакцинация БЦЖ проводится против COVID-19, это может вызвать ложное ощущение иммунитета. И в-пятых, возможность усиления иммунитета, чтобы уменьшить тяжесть инфекции COVID-19 с помощью БЦЖ, все же нельзя исключать [16,19].

Возможная роль микобактерий

Вакцинация БЦЖ в детстве может не иметь защитного эффекта против COVID-19 во взрослом возрасте, поскольку эффект вакцинации БЦЖ умеренный и длится почти 20 лет [20,21].

Как и БЦЖ, предполагается, что микобактерии окружающей среды вызывают длительные изменения в иммунной системе, что приводит к повышению уровня врожденного и адаптивного иммунитета. Окружающие микобактерии могли вызывать подобную иммунологическую память, вызывая ответ лимфоцитов и тренированный иммунитет внесение эпигенетических изменений в механизм, аналогичный БЦЖ, в промоторных сайтах различных генов, кодирующих воспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли, что приводит к меньшему количеству цитокиновых штормов [22,23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Точных исследований по корреляции между вакциной БЦЖ и COVID-19 на молекулярном уровне еще нет, по этой причине отрицать данную гипотезу, или положительно оценивать, нет научных оснований. Если вакцина БЦЖ как индуктор тренированного иммунитета индуцирует неспецифическую защиту, чтобы преодолеть интервал, прежде чем будет разработана настоящая специфическая вакцина, это будет важным инструментом в ответ на COVID-19. Лучшее понимание, еще раз по-

вторим, молекулярных механизмов все еще развивается. Влияние факторов, влияющих на неспецифические эффекты БЦЖ, может стать важным шагом на пути к новым терапевтическим вариантам и стратегиям вакцинации, которые могут привести к снижению тяжелой заболеваемости и смертности, связанных с вирусными инфекциями.

Литература

1. Esakandari, Hanie et al. "A comprehensive review of COVID-19 characteristics." *Biological procedures online* vol. 22 19. 4 Aug. 2020, doi:10.1186/s12575-020-00128-2.
2. Hui, David S et al. "Severe acute respiratory syndrome vs. the Middle East respiratory syndrome." *Current opinion in pulmonary medicine* vol. 20,3 (2015): 233-41. doi:10.1097/MCP.0000000000000046.
3. Lai, Chih-Cheng et al. "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges." *International journal of antimicrobial agents* vol. 55,3 (2020): 105924. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
4. Chang, De et al. "Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China." *JAMA* vol. 323,11 (2020): 1092-1093. doi:10.1001/jama.2020.1623.
5. Chan, Jasper Fuk-Woo et al. "Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan." *Emerging microbes & infections* vol. 9,1 221-236. 28 Jan. 2020, doi:10.1080/22221751.2020.1719902.
6. Malik, Yashpal Singh et al. "BCG vaccine: a hope to control COVID-19 pandemic amid crisis." *Human vaccines & immunotherapeutics*, 1-9. 29 Sep. 2020, doi:10.1080/21645515.2020.1818522.
7. Kanne, Jeffrey P. "Chest CT Findings in 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections from Wuhan, China: Key Points for the Radiologist." *Radiology* vol. 295,1 (2020): 16-17. doi:10.1148/radiol.2020200241.
8. Kim, Jin Yong et al. "The First Case of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia Imported into Korea from Wuhan, China: Implication for Infection Prevention and Control Measures." *Journal of Korean medical science* vol. 35,5 e61. 10 Feb. 2020, doi:10.3346/jkms.2020.35.e61.
9. Ng, Oi-Wing et al. "Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection." *Vaccine* vol. 34,17 (2016): 2008-14. doi:10.1016/j.vaccine.2016.02.063.
10. Lu, Roujian et al. "Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding." *Lancet (London, England)* vol. 395,10224 (2020): 565-574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
11. Tan, Wenjie, et al. «A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases - Wuhan, China 2019 – 2020.» *China CDC Weekly* 2.4 (2020): 61-62.
12. Hamiel, Uri et al. "SARS-CoV-2 Rates in BCG -Vaccinated and Unvaccinated Young Adults." *JAMA* vol. 323,22 (2020): 2340-2341. doi:10.1001/jama.2020.8189.
13. Madan, M et al. "TB infection and BCG vaccination: are we protected from COVID-19?." *Public health* vol. 185 (2020): 91-92. doi:10.1016/j.puhe.2020.05.042.
14. Lyadova, I V, and A V Pantelev. "Th1 and Th17 Cells in Tuberculosis: Protection, Pathology, and Biomarkers." *Mediators of inflammation* vol. 2015 (2015): 854507. doi:10.1155/2015/854507.
15. Prompetchara, Eakachai et al. "Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic." *Asian Pacific journal of allergy and immunology* vol. 38,1 (2020): 1-9. doi:10.12932/AP-200220-0772.
16. Curtis, Nigel et al. "Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19." *Lancet (London, England)* vol. 395,10236 (2020): 1545-1546. doi:10.1016/

S0140-6736(20)31025-4.

17. Redelman-Sidi, Gil. "Could BCG be used to protect against COVID-19?" *Nature reviews. Urology* vol. 17,6 (2020): 316-317. doi:10.1038/s41585-020-0325-9.

18. Mohapatra, Prasanta Raghav et al. "BCG vaccination induced protection from COVID-19." *The Indian Journal of Tuberculosis*, 7 Aug. 2020, doi:10.1016/j.ijtb.2020.08.004.

19. Ozdemir C., Kucuksezer U.C., Tamay Z.U. Is BCG vaccination affecting the spread and severity of COVID-19? *Allergy*. 2020;75(7):1824–1827.

20. Mohapatra, Prasanta Raghav et al. "Immunity and protection from COVID-19-Environmental mycobacteria play a role." *Journal of medical virology*, 10.1002/

jmv.26214. 24 Jun. 2020, doi:10.1002/jmv.26214.

21. Mangtani P., Nguipdop-Djomo P., Keogh R.H. The duration of protection of school-aged BCG vaccination in England: a population-based case-control study. *Int J Epidemiol*. 2018;47(1):193–201.

22. Laurie K.L., Horman W., Carolan L.A. Evidence for viral interference and cross-reactive protective immunity between influenza B virus lineages. *J Infect Dis*. 2018;217(4):548–559.

23. Laurie K.L., Horman W., Carolan L.A. Evidence for viral interference and cross-reactive protective immunity between influenza B virus lineages. *J Infect Dis*. 2018;217(4):548–559.

УДК: 616.98-036-07-08:578.834.11

АСПЕКТЫ ВЗАИМОСВЯЗИ В ПАТОГЕНЕЗЕ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (обзор литературы)

А.М.ИСАЕВА^{1,2}, А.Н.ДОСБОЛДЫ², Д.Т.ЕСКЕНДИР²,
У.М.МЕЙРАМАЛЫ², А.Е.ЕРКИН², Н.Т.ЖАРАСБАЕВ²,
У.Б.БАСИМБЕКОВА²

¹АО «Центральная клиническая больница»

²НАО «Национальный медицинский университет» им.С.Д.Асфендиярова
г.Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. Проведен литературный обзор научных исследований, проведенных на мировом уровне с целью выявления особенностей патогенеза развития COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, COVID-19, патогенез

ТҮЙІНДЕМЕ. ҚАНТ ДИАБЕТІ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ COVID-19 ПАТОГЕНЕЗІНДЕГІ ӨЗАРА БАЙЛАНЫС АСПЕКТІЛЕРІ (әдебиетке шолу). А.М.Исаева, А.Н.Досболды, Д.Т.Ескендір, У.М.Мейрамалы, А.Е. Еркін, Н.Т.Жарасбаев, У.Б.Басимбекова. Қант диабеті бар пациенттерде COVID-19 дамуының патогенезіндегі ерекшеліктерді анықтау мақсатында әлемдік деңгейде жүргізілген ғылыми зерттеулерге әдеби шолу жүргізілді.

Түйін сөздер: қант диабеті, COVID-19, патогенез

SUMMARY. ASPECTS OF RELATIONSHIP IN COVID-19 PATHOGENESIS IN

PATIENTS WITH DIABETES (literature review). Asiya M.Issayeva, Anel N.Dosboldy, Dina T.Yeskendir, Umizhan M.Meiramaly, Aitolkyn E.Erkin, Nurgisa T.Zharasbayev, Ulmeken B.Basimbekova. A literature review of scientific research conducted at the world level to identify the features of the pathogenesis of COVID-19 in patients with diabetes mellitus is conducted.

Keywords: diabetes mellitus, COVID-19, pathogenesis

ВВЕДЕНИЕ

Исходы COVID-19, как правило, хуже у пациентов пожилого возраста и с множественными сопутствующими заболеваниями. В наши дни сахарный диабет (СД) стал бременем, а также вызывает значительные расходы в системе здравоохранения всех стран мира. У пациентов с коморбидными заболеваниями коронавирусная болезнь протекает тяжело, либо регистрируются с летальным исходом в конце. Таким образом, в условиях текущей пандемии COVID-19 становится необходимым изучить взаимосвязь между диабетом и COVID-19, чтобы потенциально выявить стратегии лечения и возможности дальнейших исследований. Для многих исследователей это дало уникальную возможность увидеть, различаются ли демографические данные, сопутствующие заболевания и другие характеристики, включая тяжесть заболевания и исходы, у пациентов, госпитализированных с COVID-19 с коморбидным диагнозом, как сахарный диабет, и без него.

Клинический спектр COVID-19 неоднороден: от легких симптомов гриппа до острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и смерти. Хроническое воспаление, повышенная коагуляционная активность, нарушение иммунного ответа и возможное повреждение поджелудочной железы SARS-CoV-2 могут быть одними из основных механизмов связи между СД и COVID-19. Нет убедительных доказательств, подтверждающих прекращение приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [1], блокаторов рецепторов ангиотензина или тиазолидиндионов из-за COVID-19 у людей с диабетом [2].

Сейчас имеется научное подтверждение, что уровень фурина, протеазы, которая увеличивает проникновение вируса, повышается у пациентов с диабетом. Усиление проникновения вирусов происходит за счет расщепления доменов S1 и S2 поверхностных белков-шипов. Благоприятные факторы для репликации вируса в цитозоле включают кислую среду и присутствие протеаз, таких как катепсин [1,2].

Воспалительные изменения инициируются в респираторной системе с генерацией множества цитокинов и хемокинов [3], таких как фактор некроза опухоли- α ; интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-7 (IL-7) и интерлейкин-10 (IL-10), интерферон гамма, грануцитарный колониестимулирующий фактор, фактор роста фибробластов 2, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 и воспалительный белок макрофагов 1 альфа. Некоторые лабораторные признаки в большинстве случаев включают лейкоцитоз, хотя также может быть обнаружена лейкопения. Воспалительные маркеры, такие как скорость оседания эритроцитов, хотя также может быть обнаружена лейкопения. Воспалительные маркеры, такие как скорость оседания эритроцитов и С-реактивные белки, были повышены в сыворотке пациентов с COVID-19. С-реактивный белок был значительно связан с прогрессированием до тяжелых форм COVID-19 (OR 1,056; CI 1,025–1,089; $p < 0,001$) [4].

По результатам других исследований влияния диабета 2 типа на исходы других вирусных синдромов, таких как ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV) и тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV), было показано, что пациенты с диабетом имеют более высо-

кую смертность. С нынешней ситуацией COVID-19 выявлено, что у людей с диабетом также более значительная смертность, а также доказательства полиорганного повреждения по сравнению с пациентами без диабета. Это было продемонстрировано большим ретроспективным исследованием, проведенным в Китае. Исследование показало, что у пациентов с хорошо контролируемым уровнем глюкозы в крови, как правило, также наблюдалась более низкая смертность [5,6].

Пациенты с диабетом имеют высокие показатели других метаболических факторов риска, включая артериальную гипертензию, более высокий ИМТ, более высокую частоту хронической болезни почек (ХБП), ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности, что вполне ожидаемо. У них также, как правило, выше маркеры воспаления по сравнению с людьми без диабета. Было показано, что ожирение и связанные с ним заболевания, такие как гипертония, дислипидемия и метаболический синдром, имеют повышенные воспалительные биомаркеры, такие как интерлейкин-6 (IL-6) и С-реактивный белок (CRP). Эта корреляция была связана с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2 типа [6]. Существует много литературы, в которой показано хроническое воспалительное состояние у пациентов с диабетом. Эта связь становится все более важной, поскольку при COVID-19 повышенные уровни некоторых воспалительных биомаркеров связаны с серьезностью заболевания. Провоспалительные цитокины и повышенная продукция конечных продуктов гликозилирования могут быть вызваны гипергликемией и состояниями резистентности к инсулину. Пациенты с диабетом более склонны к развитию инфекций, и этот хронический воспалительный процесс может быть основным механизмом.

ЦЕЛЬ

Провести литературный обзор миро-

вых исследований на особенности в патогенезе развития COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения аспектов был сделан обзор научных публикаций, по ключевым словам, на русском и английском языках в научных базах, таких как PubMed, Google Scholar, Elsevier, Cochrane, Web of Science и Cyberleninka. Нами был использован фильтр глубины исследований не более 5 лет, а также были исключены все статьи, не относящиеся к данной тематике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимосвязь между диабетом и COVID-19 на рецепторном уровне

Известно, что инкретины, такие как глюкокагонподобный пептид и желудочно-ингибирующий пептид, являются дефектными у пациентов с диабетом 2 типа. Они усиливают секрецию инсулина [7]. Однако эти инкретины могут расщепляться дипептидилпептидазой-4 (DPP4) в кишечном тракте, что потенциально снижает их активность. DPP4 представляет собой трансмембранный гликопротеин, который существует в виде димера в активном состоянии и имеет молекулярную массу 220 кДа [8,9]. Ингибиторы DPP4 подавляют активность этого разрушающего фермента, тем самым увеличивая способность инкретинов к секреции инсулина. К ним относятся вилдаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, линаглиптин, тенеглиптин и трелаглиптин.

Этот же фермент был задействован в качестве компонента входного рецептора для коронавирусов. Первоначально DPP4 назывался CD26. Однако сайт DPP4 в патогенезе коронавируса находится в бронхиальном дереве [9].

В исследовании на животных, проведенных японскими учеными, трансгенные мышинные модели были сделаны восприимчивыми к MERS-CoV путем экспрессии

DPP4. Диабет 2 типа был индуцирован у мышей с использованием диеты с высоким содержанием жиров. У мышей DPP4, получавших диету с высоким содержанием жиров, развивалась гипергликемия и гиперинсулинемия (которые являются начальными стадиями патогенеза СД 2 типа). Когда мышей DPP4 инфицировали MERS-CoV, у них была тяжелая вирусная инфекция с задержкой выздоровления и потерей веса, которые не зависели от вирусных титров. Поскольку MERS-CoV и SARS-CoV-2 принадлежат к одному подсемейству Coronavirinae, возможно, что влияние диабета на вирусные инфекции может быть одинаковым. Это требует разъяснений в будущих исследованиях [9-11].

Рецептор ACE2

Рецептор ACE2 очень важен для проникновения SARS-CoV-2 в клетки. Рецептор в досточной степени экспрессируется эпителиальными клетками легких, кишечника, почек и сосудов. Китайские ученые показали, что пациенты с диабетом также экспрессируют высокие концентрации ACE2, и его уровень значительно повышается у тех, кто принимает ингибиторы ангиотензиопревращающего фермента (ACEi) или блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB) [9,12].

ACEi и ARB

ACEi и ARB являются важными антигипертензивными препаратами, которые широко используются у пациентов с гипертонией и диабетом. Известно, что они увеличивают сердечный ACE2 [8,9]. Принимая во внимание роль ACE2 в патогенезе COVID-19, важно определить влияние этих препаратов на тяжесть заболевания. Большинство авторов по-прежнему придерживаются мнения, что, несмотря на теоретические знания об увеличении ACE2 с ACEi или ARB, нет достаточных практических данных из крупных популяционных исследований, чтобы опровергнуть их использование у пациентов с артериальной гипертензией и диабетом. Учеными было

доказано, что клинические исходы у пациентов с COVID-19 с сопутствующим диабетом и гипертонией, принимающих ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II, были сравнимы с таковыми у пациентов, не принимавших эти препараты [7,9-11].

Клиническое исследование (NCT04318418) было разработано для определения влияния ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II типа 1 на тяжесть инфекции COVID-19. Это было ретроспективное исследование случай-контроль с целевой группой из 5000 участников. Исследование было завершено 30 апреля 2020 года, но его результаты еще не опубликованы [12].

Влияние диабета на COVID-19

Вариабельность гликемии является прогностическим фактором у пациентов с диабетом и инфекцией COVID-19. Гипергликемия ухудшает исход за счет процесса цитокинового шторма, эндотелиальной дисфункции и полиорганных повреждений [13]. В легких, основной мишени COVID-19, гипергликемия приводит к быстрому ухудшению спирометрических функций, особенно к снижению объема форсированного выдоха за 1 секунду и форсированной жизненной емкости легких. При гипергликемических состояниях наблюдается повышенная концентрация глюкозы в респираторном эпителии, что может влиять на его врожденную иммунную способность [14]. Гипогликемия также увеличивает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний за счет выделения моноцитов, которые являются провоспалительными, и увеличения агрегации тромбоцитов. Тяжелая гипогликемия, которая может возникать при строгом гликемическом контроле, может ухудшить общую смертность [15].

Субоптимальный гликемический контроль у пациентов с COVID-19 коррелирует с более высоким уровнем смертности. Смертность составила 28,8% в группе с диабетом по сравнению с 6,2% в группе без

диабета [16].

Аспекты патогенеза SARS-CoV-2 и потенциальные последствия для пациентов с COVID-19 и диабетом

У пациентов с COVID-19 с диабетом при поступлении, помимо отмеченного ранее воспалительного процесса, имеет место дисбаланс между свертыванием и фибринолизом с повышенным уровнем факторов свертывания и относительным ингибированием фибринолитической системы [9,17]. И инсулинорезистентность, и СД2 связаны с эндотелиальной дисфункцией и усилением агрегации и активации тромбоцитов. Эти нарушения способствуют развитию протромботического состояния гиперкоагуляции. Кроме того, атеросклероз, сосудистое воспаление и эндотелиальная дисфункция также являются частью патогенеза других хронических состояний, например, гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования на животных с участием SARS-CoV показали, что пожилой возраст связан с дефектами функции Т-и В-клеток и избытком маркеров воспаления [8-10,15,17]. Таким образом, СД2 сам по себе или в сочетании с пожилым возрастом, артериальной гипертензией и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями может способствовать недостаточному контролю репликации SARS-CoV-2 и более длительному провоспалительному ответу, что потенциально может привести к плохим результатам [18].

Хотя диабет связан с худшими исходами у пациентов с COVID-19, восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 может быть не выше у людей с диабетом. Согласно нескольким исследованиям, распространенность диабета у людей, инфицированных этим вирусом, примерно такая же, как в общей популяции, даже немного ниже [19]. Метаанализ 12 исследований, описывающих данные от 2108 китайских пациентов с COVID-19, показал распространенность диабета 10,3%, что было аналогично общенациональной распространенности 10,9%,

зарегистрированной в 2013 году [20]. Итальянское исследование [14], проведенное среди 146 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в университетской больнице Падуи, выявило аналогичную картину. Распространенность диабета среди этих пациентов составляла 8,9% (средний возраст 65,3 года), в то время как в 2018г. она составляла 11,0% среди людей в возрасте 55–75 лет (средний возраст 65 лет) из того же региона [21-22]. Хотя занижение данных может быть проблемой, которую следует учитывать, нельзя игнорировать потенциальные биологические механизмы. Было показано, что дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) является первичным рецептором MERS-CoV. Поскольку ингибиторы DPP-4 широко применяются для лечения диабета во всем мире, в будущих исследованиях следует изучить, может ли DPP-4 также действовать в качестве рецептора SARS-CoV-2, тем самым способствуя потенциальному защитному эффекту этих препаратов против COVID-19 [23].

До сих пор ни один препарат или вакцина против SARS-CoV-2 не были официально одобрены для лечения COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

COVID-19 быстро распространился с момента его первоначального выявления в Ухани и показал широкий спектр серьезности. Ранняя изоляция, ранняя диагностика и раннее ведение могут в совокупности способствовать лучшему контролю над заболеванием и исходом. Диабет и другие сопутствующие заболевания являются важными предикторами заболеваемости и смертности у пациентов с COVID-19. Срочно необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять потенциальные различия в генетической предрасположенности между популяциями, основные патофизиологические механизмы связи между COVID-19 и диабетом и его клиническое ведение.

Литература

1. Hussain, Akhtar et al. "COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress." *Diabetes research and clinical practice* vol. 162 (2020): 108142. doi:10.1016/j.diabres.2020.108142.
2. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020/01/28. PubMed PMID: 31986264.
3. Williams, Rhys et al. "Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition." *Diabetes research and clinical practice* vol. 162 (2020): 108072. doi:10.1016/j.diabres.2020.108072.
4. Liu L, Simon B, Shi J, Mallhi AK, Eisen HJ. Impact of diabetes mellitus on risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: evidence on health outcomes and antidiabetic treatment in United States adults. *World J Diabetes*. 2016;7:449–461.
5. Zhou, Jun, and Jie Tan. "Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China." *Metabolism: clinical and experimental* vol. 107 (2020): 154216. doi:10.1016/j.metabol.2020.154216.
6. Lai C., Shih T., Ko W., Tang H., Hsueh P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105924.
7. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
8. Yang, Xiaobo et al. "Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study." *The Lancet. Respiratory medicine* vol. 8,5 (2020): 475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
9. Ugwueze C, V, Ezeokpo B, C, Nnolim B, I, Agim E, A, Anikpo N, C, Onyekachi K, E: COVID-19 and Diabetes Mellitus: The Link and Clinical Implications. *Dubai Diabetes Endocrinol J* 2020;26:69-77. doi: 10.1159/000511354.
10. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2009;47(3):193–9.
11. Fox, Tamaryn et al. "The relationship between diabetes and clinical outcomes in COVID-19: a single-center retrospective analysis." *Acta diabetologica*, 1–6. 17 Aug. 2020, doi:10.1007/s00592-020-01592-8.
12. Kumar, Ashish et al. "Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis." *Diabetes & metabolic syndrome* vol. 14,4 (2020): 535-545. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.044.
13. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al (2020) Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* (in press).
14. Constatino S, Paneni F, Battista R, Castello L, Capretti G, Chiandotto S. Impact of glycemic variability on chromatin remodeling, oxidative stress, and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes and with target HbA1c. *Diabetes*. 2017;66(9):2472–82.
15. El-Azeem IAA, Hamdy G, Amin M, Rashad A. Pulmonary function changes in diabetic lung. *Egypt J Chest Dis*. 2013;62(3):513–7.
16. Phillips BJ, Meguer JX, Redman J, Baker EH. Factors determining the appearance of glucose in the upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive Care Med*. 2003;29(12):2204–10.
17. Iqbal A, Prince LR, Novodvorsky P, Bernjak A, Thomas MR, Birch L, et al. Effect of hypoglycemia on inflammatory responses and the response to low-dose endotoxemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(4):1187–99.

18. Lim, Soo et al. "COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management." *Nature reviews. Endocrinology* vol. 17,1 (2021): 11-30. doi:10.1038/s41574-020-00435-4.

19. Ardigo D, Valtuena S, Zavaroni I, Baroni MC, Delsignor R. Pulmonary complications of diabetes mellitus: the role of glycemic control. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004;3(4):455–8.

20. Fuso L, Pitocco D, Antonelli-Incalzi R. Diabetic lung, an underrated complication from restrictive functional pattern to pulmonary hypertension. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(6):e3159.

21. Comorbidities of subjects affected by Corona virus-19 in Italy [Online]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bolletino/Infografica>.

22. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centred, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–81.

23. Azar, William S et al. "COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other." *Reviews in endocrine & metabolic disorders* vol. 21,4 (2020): 451-463. doi:10.1007/s11154-020-09573-6.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ 18F-ФДГ ПЭТ/КТ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ (обзор литературы)

А.Ф.СУЛЕЙМАНОВ¹, А.Б.САДУАКАСОВА², Д.В.ВИННИКОВ¹

¹Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы,

²РГП «Больница Медицинского центра УДП РК»

г. Нур-Султан, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. В статье приведен литературный обзор публикаций, посвященных применению ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой в различных клинических ситуациях при колоректальном раке, как с целью выявления заболевания на ранних стадиях, дифференциальной диагностики образований кишечника, так и для своевременного обнаружения рецидивов и динамического наблюдения в процессе и после окончания комплексного лечения. Представлены мнения исследователей об ограничениях метода, приводящих к получению ложноположительных и ложноотрицательных заключений.

Ключевые слова: колоректальный рак, диагностика, позитронно-эмиссионная томография, компьютерная томография, 18F-фтордезоксиглюкоза

ТҮЙІНДЕМЕ. КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ОБЫРДЫҢ 18F-ФДГ ПЭТ/КТ ПРОГНОСТИКАЛЫҚ МӘНІ (әдебиетке шолу). А.Ф.Сулейманов, А.Б.Садуакасова, Д.В.Винников. Мақалада ПЭТ/КТ-ны 18F-фтордезоксиглюкозамен бірге колоректальды обырындағы әр-түрлі клиникалық жағдайларда қолдану, ауруды ерте сатыда анықтау, анабездердің дифференциалды диагностикасы және рецидивті уақтылы анықтау, процесстегі динамикалық бақылау және талдау туралы ақпараттар кешенді емдеу аяқталғаннан кейін берілген. Зерттеушілер жалған оң және жалған теріс қорытындыларға әкелетін әдіс шектеулері туралы пікірлерін ұсынады.

Түйін сөздер: колоректальды обыр, диагностика, позитронды эмиссиялық томография, компьютерлік томография, 18F-фтордезоксиглюкоза

SUMMARY. PREDICTIVE VALUE OF 18F-FDG PET/CT IN COLORECTAL CANCER

(literature review). A.F.Suleimanov, A.B.Saduakassova, D.V.Vinnikov. The article analyzes publications on the use of PET/CT with 18F-fluorodeoxyglucose in different clinical situations in the presence of ovarian cancer for both the identification of early-stage disease, the differential diagnosis of ovarian masses and the timely detection of recurrences, follow-up during and after combination treatment. The authors conclude that the method has some limitations, which yields false-positive and false-negative results are given.

Keywords: colorectal cancer, diagnosis, positron emission tomography, computed tomography, 18F-fluorodeoxyglucose

Актуальность

Колоректальный рак (КРР) считается третьим по частоте злокачественным новообразованием как у мужчин, так и женщин. По данным Американской ассоциации клинической онкологии (The American Society of Clinical Oncology), ежегодно в США регистрируется около 149 тыс. новых случаев КРР и около 50 тыс. пациентов в год умирают от этого заболевания, что составляет 10% новых случаев и 8% всех случаев смерти от рака. В Республике Казахстан (РК) за 2018 год зарегистрирован 309 новых случаев новых случаев КРР. За последние 20 лет эта патология в структуре онкологической заболеваемости населения РК переместилась с 6-го на 3-е место [1].

Разработка и внедрение в клиническую практику методов ядерной медицины позволили сделать значительный шаг в решении рассматриваемой проблемы. Радионуклидная визуализация дает возможность регистрировать физиологические и патологические процессы, протекающие в организме. Методы обладают высокой чувствительностью в диагностике злокачественных новообразований, однако имеют определенные недостатки. В частности, их изолированное применение затрудняет определение анатомической локализации опухоли. В течение многих лет врачи-диагносты для интерпретации результатов прибегали к простому визуальному сравнению результатов ПЭТ с КТ или МРТ либо использовали методы компьютерного совмещения изображений различных модальностей. Такой подход значительно увеличивает время анализа данных, а точность

совмещения носит вероятностный характер. Большинство компьютерных алгоритмов, используемых с этой целью, создавались для конкретных органов или областей тела, что также ограничивает возможности их широкого применения. Аппаратное совмещение позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии используется в клинической практике уже более 20 лет. Метод позволяет за одно обследование одновременно определять и морфологические и функциональные изменения, что дает возможность повысить как диагностическую, так и прогностическую эффективность [2].

Наиболее популярным РФП для визуализации злокачественных новообразований является 18F-фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ). Являясь неспецифическим туморотропным РФП, 18F-ФДГ активно накапливается в очагах воспаления и инфекции за счет поглощения макрофагами. Однако, в ряде случаев дифференциальная диагностика воспалительных и опухолевых процессов может быть затруднена и таким образом, при интерпретации результатов исследования необходимо учитывать физиологическую аккумуляцию 18F-ФДГ, которая в норме накапливается в коре головного мозга, лимфоидной ткани кольца Вальдейера, миокарде, чашечно-лоханочной системе почек и мочевом пузыре. Кроме того, умеренная аккумуляция 18F-ФДГ отмечается в паренхиме печени и стенках желудка. Следует помнить о том, что физиологическое фрагментарное накопление РФП в кишечнике может явиться источником ложноположительных результатов при обследовании пациентов с подозрением на КРР.

В клинической практике ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ может быть использована для первичной диагностики КРР, стадирования заболевания, динамического наблюдения на этапах лечения, выявления рецидивов и прогрессирования патологического процесса, а также прогноза течения злокачественного новообразования. Кроме того, метод имеет прогностическую ценность путем определения уровня накопления радиофармацевтического препарата.

В отношении колоректального рака в некоторых исследованиях было высказано предположение о прогностической роли 18F-ФДГ ПЭТ/КТ через его метаболические параметры и методы визуализации ПЭТ, которые могут быть использованы для прогнозирования наступления метастатического поражения сальника и лимфатических узлов (региональных или отдаленных групп), а также изучения биологического поведения опухолей во время терапии [3]. В статье даны обзоры публикаций, в которых были установлены возможности применения 18F-ФДГ ПЭТ/КТ в диагностическом алгоритме больных с КРР как неинвазивного прогностического биологического маркера в течении и прогрессировании заболевания.

Распределение 18F-фтордезоксиглюкозы при КРР.

Клетки аденокарциномы кишечного типа (95% случаев КРР) характеризуются высоким уровнем метаболизма глюкозы, обусловленным усиленной активностью гликолитических ферментов (гексокиназы, фосфофруктокиназы и пируватдегидрогеназы) и увеличенным мембранным транспортом глюкозы, вызванным повышенным количеством транспортных молекул. Активация генов, кодирующих синтез глюкозных транспортеров, является одним из признаков злокачественной трансформации. Относительная гипоцеллюлярность слизистых аденокарцином толстой кишки (до 5% случаев КРР) приводит к снижению накопления 18F-фтордезоксиглюкозы

(18F-ФДГ), и чувствительность позитронно-эмиссионной томографии снижается до 58% против 92% при аденокарциномах без выраженного слизееобразования.

Специфичность позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), может быть снижена за счет физиологического накопления 18F-ФДГ в стенках неизмененного кишечника, некапсулированной лимфоидной ткани слепой кишки, доброкачественных полипах толстой кишки и при воспалительных изменениях в кишечнике [4].

Области применения ПЭТ/КТ в диагностике КРР.

Основная область применения ПЭТ/КТ в диагностике КРР – оценка распространенности заболевания при подозрении или установленном наличии потенциально резектабельных отдаленных метастазов. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ позволяет выявлять рецидив после комплексного лечения КРР и часто приводит к изменениям в тактике лечения [5,6]. ПЭТ/КТ также отведена роль альтернативной методики в случаях наличия противопоказаний к проведению КТ с контрастным усилением «для контроля аномалий, выявленных при КТ» [7].

При первичном стадировании КРР чувствительность, специфичность и диагностическая точность ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ составляет 80, 69 и 75% соответственно, а при рецидивах – 89, 92 и 90% соответственно [7]. Также ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ используется для оценки эффекта химиотерапии, лучевого лечения и прогнозирования эффекта терапии, в процессе которой метаболическая активность в метастатических очагах снижается. Кроме того, ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ успешно используется в диагностике рецидивов и продолженного роста опухоли после резекций печени, аблаций, эмболизации метастазов.

Отмечается значительное влияние ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ на смену тактики лечения (до 30 % случаев) при прогрессировании КРР [8].

Первичная диагностика КРР.

На данный момент нет единого мнения о целесообразности применения ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для первичной диагностики КРР. Дело в том, что диффузное физиологическое накопление этого РФП в желудочно-кишечном тракте наблюдается довольно часто. Кроме того, причиной повышенной аккумуляции 18F-ФДГ могут стать воспалительные процессы, а также прием некоторых лекарственных средств, например, метформина, который значительно усиливает поглощение РФП толстой и в меньшей мере тонкой кишкой. Вместе с тем визуализация очаговых образований является показанием для более тщательного обследования, поскольку с большей долей вероятности свидетельствует о наличии онкологического процесса. В 75-88% случаев фокальные накопления РФП в ободочной кишке связаны со злокачественными или предраковыми образованиями, подтвержденными эндоскопическим исследованием, из которых 28-67% являются предраковыми процессами, 20-46% составляют аденокарциномы и 13-30% – доброкачественные опухоли [9].

Стадирование КРР.

Метастазы в печени встречаются приблизительно у 50-60% пациентов с КРР, при этом примерно у трети из них они выявляются уже при постановке первичного диагноза. Во многих странах ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ нашла широкое применение для оценки состояния печени и визуализации внепеченочных метастазов у пациентов с первичной колоректальной карциномой. Метод активно используется для определения возможности радикальной хирургической резекции выявленных метастазов. В метаанализе 18 статей, подготовленных на основе обследования 1059 пациентов с КРР, были исследованы диагностические возможности применения ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для визуализации метастазов в печени в сравнении с другими модальностями (КТ и МРТ) и влияние 18F-ФДГ ПЭТ на тактику

лечения таких больных. В работе использовались статистические методы, основанные на анализе количества пациентов (РВА – patient-based analysis) и пораженных участков печени (ЛВА – lesion-based analysis). Чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в выявлении печеночных метастазов по данным РВА оказались равными – 93 %. Для ЛВА эти величины составили 60 и 79% соответственно. В результате ROC-анализа площадь под кривой для РВА достигала 0,97, в то время как для ЛВА – 0,67. Согласно РВА чувствительность 18F-ФДГ ПЭТ уступала МРТ и КТ – 93, 100 и 98%, а по данным ЛВА – 66, 89 и 79% соответственно. При этом преимуществом 18F-ФДГ ПЭТ оказалась более высокая по сравнению с МРТ и КТ специфичность как по данным РВА (81, 70 и 70% соответственно), так и по результатам ЛВА (86, 81 и 67% соответственно). Следует отметить, что результаты 18F-ФДГ ПЭТ позволили предложить более эффективную тактику лечения у 24% пациентов. С помощью 18F-ФДГ ПЭТ у 32% указанных пациентов удалось визуализировать внепеченочные метастазы. Средняя частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов составила 3,1% и 1,3% соответственно [10].

В исследованиях авторов последних десятилетий были представлены результаты по таким статистически значимым показателям как чувствительность, специфичность, точность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность с использованием 18F-ФДГ ПЭТ/КТ-диагностики для обнаружения узловых метастазов при явной ранней стадии КРР [12]. Краткое изложение результатов, касающихся точности диагностики 18F-ФДГ ПЭТ/КТ по авторам, проводившим исследования при КРР, приведены в табл. 1 с учетом результатов чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности и отрицательной прогностической ценности [13].

Таблица 1 – Мета-анализ данных чувствительности и специфичности

Тип / локализация	Метод калькуляции	n	TP	FP	TN	TN	Se (CI 95%)	Sp (CI 95%)
Все тело	Объединенные данные	281	229	11	34	7	97,03% (94,87%-99,20%)	75,56% (63,00%-88,11%)
	Средняя величина						97,13%	77,12%
	Неприменимость кривой sROC						-	-
Поражение печени	Объединенные данные	393	182	2	202	7	96,30% (93,6%-98,99%)	99,02% (97,67%-100,00%)
	Средняя величина						96,04%	97,12%
	Неприменимость кривой sROC						-	-
Поражение печени	Объединенные данные	182	130	1	38	13	90,91% (86,20%-95,62%)	97,44% (92,48%-100,00%)
	Средняя величина						90,86%	96,97%
	Неприменимость кривой sROC						-	-

Влияние 18F-ФДГ ПЭТ/КТ на тактику диагностики и лечения КРР.

Согласно метаанализу R.H. Huebner et al., 18F-ФДГ ПЭТ оказывало влияние на тактику диагностики и лечения КРР у 29% (102/349) пациентов. Сходные результаты были обнаружены и в более крупном исследовании S.S. Gambhir et al. (915 больных), в котором показано, что выполнение ПЭТ с 18F-ФДГ позволяет внести такую коррекцию в 32% случаев. Еще чаще результаты 18F-ФДГ ПЭТ влияли на тактику ведения пациентов в работе J. Meta et al., так, стадия заболевания изменилась у 42% больных КРР (в 80% была повышена, в 20% снижена), кроме того, в 60% случаев было

скорректировано лечение. В целом удалось избежать крупных хирургических вмешательств у 41% больных, которым резекция метастазов печени была противопоказана [11].

В исследовании T.J. Ruers et al. на основании анализа 51 пациента с КРР, отобранных с помощью традиционных методов диагностики для оперативного лечения печеночных метастазов, было установлено, что выполнение ПЭТ с 18F-ФДГ влияет на решение о целесообразности хирургического вмешательства в 20% случаев, как правило, в связи с визуализацией дополнительных внепеченочных очагов. В. Wiering et al. также было доказано преимущество

ПЭТ с 18F-ФДГ по сравнению с КТ в связи с более высокой специфичностью диагностики печеночных (96 и 84%) и внепеченочных (91 и 61% соответственно) метастазов. При этом ПЭТ с 18F-ФДГ позволила скорректировать лечение у 31% больных.

По сравнению с традиционными методами диагностики 18F-ФДГ ПЭТ обладает большей эффективностью в прогнозе КРР. В многоцентровом проспективном исследовании А.М. Scott et al. было проведено сравнение двух групп пациентов с КРР: больные с признаками рецидива первичной опухоли и лица с потенциально резектабельными легочными и печеночными метастазами. Выполнение ПЭТ с 18F-ФДГ визуализировало дополнительные гиперметаболические очаги (по сравнению со стандартным протоколом обследования) у 48% пациентов первой группы и у 44% – второй. Эти находки позволили рекомендовать изменение тактики лечения у 66% (первая группа) и 49% (вторая группа) больных. Рекомендованное с учетом данных ПЭТ лечение было реализовано в 96% случаев. Наблюдение за пациентами в течение 12 мес выявило прогрессирование заболевания в первой группе: у 61% больных с наличием дополнительных, по данным ПЭТ, пораженных участков и у 36% лиц, у которых результаты ПЭТ и стандартного исследования совпадали ($p=0,04$). Для второй группы эти значения соответствовали 66 и 39% ($p=0,01$).

В работе Strasberg et al. была проанализирована выживаемость пациентов, отобранных на резекцию печеночных метастазов с использованием ПЭТ с 18F-ФДГ. Было установлено, что в этой группе больных общая (77%) и безрецидивная (40%) трехлетняя выживаемость оказалась значительно выше, чем у пациентов, отбор на хирургическое лечение которых осуществлялся на основе стандартных исследований. Этой же группой авторов показано, что использование ПЭТ с 18F-ФДГ при определении показаний к оперативному вмешательству

по поводу печеночных метастазов позволяет повысить общую пятилетнюю выживаемость с 30% (при использовании традиционных методов) до 58 %. Столь значимый результат авторы объясняют высокой диагностической эффективностью ПЭТ, позволяющей выявить скрытую патологию, которая является противопоказанием к проведению операции.

Еще в одном исследовании значения методов ядерной медицины для отбора больных на резекцию метастазов КРР было установлено, что по сравнению со стандартным подходом (I группа) дополнительное применение ПЭТ (II группа) снижало количество лиц с показанием к такому вмешательству с 28 до 19%. Тем не менее авторы не обнаружили значимых различий между I и II группами по показателям общей (57 и 60%) и безрецидивной (23 и 31% соответственно) выживаемости [14].

Анализ результатов исследования В.В.Рязанова и др. показало, что было обследовано 106 больных. Первая группа – пациенты с верифицированным раком толстой кишки, либо с подозрением на опухоль (57 пациентов). Вторая группа – пациенты после оперативного вмешательства и химио и лучевой терапии по поводу рака толстой кишки (49 человек). Всем больным, помимо общеклинических исследований, был проведен комплекс специальных инструментальных и лучевых методов обследования как с целью определения местного и отдаленного распространения опухоли, так и выявления рецидива.

Методом совмещенной ПЭТ/КТ в предоперационном периоде у 57 больных оценивали местное распространение опухолевого процесса. Уровень локализации опухоли в толстой кишке при ПЭТ/КТ был определен правильно у всех 57 больных. Наиболее частая локализация опухолевого процесса – слепая кишка (33,3%). У всех больных с опухолями толстой кишки определяли повышение метаболизма глюкозы, что значительно упрощало выявление об-

ласти патологических изменений. Среднее максимальное значение SUV ФДГ составило 14 ± 3 . Наиболее высокие показатели метаболизма глюкозы соответствовали наименее дифференцированным видам опухолей, что связано с высокой анапластической активностью. Однако выраженное слизевыведение может маскировать клеточную активность аденокарциномы, что проявляется более низким уровнем накоплением РФП. Изменения регионарных лимфатических узлов были выявлены у 12 больных, у всех отмечались метастатические поражения. Максимальное значение SUV - 8, минимальное - 4, среднее максимальное - 6 ± 2 . В то же время при КТ можно говорить о метастатическом поражении лимфатических узлов лишь при их размерах более 10 мм с наличием нечеткости контура, либо при размерах более 15 мм или слиянии в конгломерат. При сравнительной оценке эффективности КТ и ПЭТ/КТ в обнаружении патологически измененных регионарных лимфатических узлов чувствительность, специфичность и точность при ПЭТ/КТ оказались выше, чем КТ, и составили 98%, 97%, 96% соответственно.

Эффективность ПЭТ/КТ в выявлении локальных рецидивов выше КТ и ПЭТ по отдельности. При ПЭТ/КТ чувствительность составила 98%, специфичность 97%, точность 96%.

Генерализация опухолевого процесса диагностирована у 25 больных. ПЭТ/КТ картина характеризовалась метастатическим поражением отдаленных органов и лимфатических узлов при наличии или отсутствии локального рецидива. ПЭТ/КТ семиотика метастатического поражения печени, брюшины, костей, легких, головного мозга, лимфатических узлов не отличалась от таковой при первичном раке толстой кишки.

По результатам данного исследования видно, что, ПЭТ/КТ обладает большей информативностью в стадировании колоректального рака, чем КТ. Показатели чувстви-

тельности, специфичности, точности для I стадии составляют 95%; 97%; 96%, для II - 84%; 99%; 98%, для III - 94%; 98%; 98%, для IV стадии - 97%; 98%; 98% соответственно [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, из исследований видно, что 18F-ФДГ ПЭТ/КТ успешно используется в клинической практике для визуализации регионарных и отдаленных метастазов КРР и, является диагностическим методом, который сочетает в себе анатомическую визуализацию с молекулярной структурой опухолевых клеток. Метод обладает высокой точностью в диагностике внутри- и внекишечных рецидивов, а также диссеминации опухолевого процесса. Совмещенную ПЭТ/КТ с ФДГ целесообразно проводить онкологическим больным, у которых после выполнения стандартных диагностических (рентгенологический и эндоскопический) методов заподозрили или выявили наличие опухоли толстой кишки.

Поглощение 18F-ФДГ при ПЭТ/КТ выявляет гетерогенность опухолей и может способствовать разработке терапевтического выбора, адаптированного для каждого пациента, если связано с клиническими, хирургическими и патологическими параметрами. Определение метаболической активности 18F-ФДГ при ПЭТ/КТ-исследовании имеет важное прогностическое значение для клинических онкологов в выборе и контроля тактики ведения терапии у пациентов.

Литература

1. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018 год (статистические и аналитические материалы). Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Под ред. Д.Р. Кайдаровой и соавт. Алматы, 2019.

2. Chernov V.I., Goncharova N.M.,

Goldberg V.E., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Avgustinovich A.V., Goldberg A.V., Ermolenko R.V., Popova N.O., Simolina E.I., Vysotskaya V.V. The value of PET/CT in the diagnosis, staging and monitoring of colorectal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2019; 18(4): 67–77. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-67-77.

3. Brunetti J.C. Fluorodeoxyglucose F 18 PET-computed tomography: management changes effecting patient outcomes in gynecologic malignancies. *PET Clin* 2015;10:395-409.

4. Dolgushin M.B., Mikhaylov A.I., Gordeev S.S. The role of PET/CT with 18F-fluorodeoxyglucose in detecting the progression of colorectal cancer in asymptomatic patients with elevated level of carcinoembryonic antigen (literature review). *Onkologicheskaya Koloproktologiya= Colorectal Oncology* 2019;9(2):11–5.

5. Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M. et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(4):359–69. PMID: 29632055. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0021.

6. Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M. et al. Rectal Cancer, version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(7):874–901. PMID: 30006429. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0061.

7. Steele S.R., Chang G.J., Hendren S. et al. Practice guideline for the surveillance of patients after curative treatment of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2015;58(8):713–25. PMID: 26163950. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000410.

8. Laurens S.T., Oyen W.J. Impact of Fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography on the Management of Patients with Colorectal Cancer. *PET Clin* 2015;10(3):345–60. PMID: 26099671. DOI: 10.1016/j.cpet.2015.03.007.

9. Gauthier M., Richard-Molard M., Cacheux

W., Michel P., Jouve J.L., Mitry E., Alberini J.L., Lievre A.; Fédération Francophone de Cancerologie Digestive (FFCD). Role of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in gastrointestinal cancers. *Dig Liver Dis*. 2015 Jun; 47(6): 443–54. doi: 10.1016/j.dld.2015.02.005.

10. Maffione A.M., Lopci E., Bluemel C., Giammarile F., Herrmann K., Rubello D. Diagnostic accuracy and impact on management of 18F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jan; 42(1): 152–63. doi: 10.1007/s00259-014-2930-4.

11. Erwin Woff et al, Combining 18F-FDG PET/CT–Based Metabolically Active Tumor Volume and Circulating Cell-Free DNA Significantly Improves Outcome Prediction in Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer. *J Nucl Med* 2019; 60:1366–1372 DOI: 10.2967/jnumed.118.222919.

12. Erwin Woff et al, Monitoring metabolic response using FDG PET-CT during targeted therapy for metastatic colorectal cancer, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2016) 43:1792–1801, DOI 10.1007/s00259-016-3365-x.

13. Xia et al. *Cancer Imaging* (2015) 15:19. DOI 10.1186/s40644-015-0055-z.

14. Anne Katrin Berger et al. Early metabolic response in sequential FDG-PET/CT under cetuximab is a predictive marker for clinical response in firstline metastatic colorectal cancer patients: results of the phase II REMOTUX trial. *British Journal of Cancer* (2018) 119:170–175; <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0152-4>.

15. V.V.Ryazanov, G.E.Trufanov. The possibilities of combined positron-emission and computed tomography in diagnostics and staging of colon tumors. *Translacionnaja medicina= Translational Medicine*. 2015;2–3 (31–32):121–127.

**«ЗАМАНАУИ ОНКОЛОГИЯ: КЛИНИКАСЫ, ДИАГНОСТИКАСЫ,
ЕМДЕУ ЖӘНЕ ОҒАЛТУ» ХАЛЫҚАРАЛЫҚ КОНФЕРЕНЦИЯСЫ-
НЫҢ МАТЕРИАЛДАРЫ
МАТЕРИАЛЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «СОВРЕМЕН-
НАЯ ОНКОЛОГИЯ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И РЕА-
БИЛИТАЦИЯ»
PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL CONFERENCE «
MODERN ONCOLOGY: CLINIC, DIAGNOSIS, TREATMENT AND
REHABILITATION»**



Дорогие друзья и коллеги!

От имени Общественного объединения «Альянс онкологов и радиологов» и ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата г.Нур-Султан, приветствую Вас и поздравляю началом работы Международной научно-практической конференции в режиме онлайн на тему: «Современная онкология: клиника, диагностика, лечение и реабилитация». В рамках научно-практической конференции участникам будут предложены для обсуждения актуальные вопросы онкоскрининга, ранней диагностики, инновационных методов лекарственной таргентной и иммунной терапии, лучевой терапии, мультидисциплинарного подхода и организационно-правовых аспектов, методов диагностики, регулирующих деятельность онкологической службы, также основные задачи онкологов в условиях пандемии. Коронавирусная инфекция застала врасплох здравоохранение всего мира. «Пациенты, страдающие раком, наиболее подвержены инфекции, чем люди без онкологии. Связано это с иммунодепрессивным состоянием, в котором находится организм онкологического больного. По этой причине больные онкологией пациенты в большей мере подвержены риску заразиться вирусом COVID-2019».

Сегодня онкология является одной из самых высокотехнологичных областей современной медицины. Большое количество онкологических пациентов возвращаются к нормальной, полноценной жизни благодаря ученым-онкологам и практическим врачам. Такое многостороннее сотрудничество – один из важнейших факторов успешной борьбы с онкологическими заболеваниями. Ведь только в спорах рождается истина. А в целом мы все едины в стремлении помочь больным.

Важно отметить, что только совместная деятельность специалистов из разных стран позволяет надеяться на успехи в лечении наших больных.

Желаю всем участникам плодотворной работы, конструктивного обсуждения и эффективного взаимодействия!

**С уважением,
Председатель общественного объединения
«Альянс онкологов и радиологов»,
руководитель «Многопрофильного медицинского
центра» акимата г.Нур-Султан
Тулентаев М.Е.**

УДК:618.19-006.6:57.086

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ Г. НУР-СУЛТАН

М.Е.ТУЛЕУТАЕВ¹, Б.Б.ТАЙЛАКОВ^{1,2}, Б.К.МУСТАФИНА¹,
С.А.ВАЛИЕВА², А.Б.КАБДИШОВА¹, М.М.СОВЕТХАНОВА¹

¹ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр»
акимата г. Нур-Султан

²«Международный научно-образовательный центр инновационной медицины»
г.Нур-султан, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. В статье представлены результаты эпидемиологического исследования заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) населения и состояние онкологической службы г.Нур-Султан. Несмотря на некоторый рост заболеваемости ЗНО в последние годы отмечается снижение смертности, запущенности и инвалидизации населения от злокачественных новообразований. В структуре заболеваемости ЗНО наибольшей интенсивностью онкоэпидемического процесса характеризовались рак молочной железы, рак легкого и желудка, колоректальный рак.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, онкологическая служба, индикаторы онкологической помощи

ТҮЙІНДЕМЕ. НҰР-СҰЛТАН ҚАЛАСЫНДАҒЫ ОНКОЛОГИЯЛЫҚ ҚЫЗМЕТТІҢ ЖАҒДАЙЫ ЖӘНЕ БОЛАШАҒЫ. М.Е.Тулеутаев, Б.Б.Тайлақов, Б.К.Мустафина, С.А.Валиева, А.Б.Кабдишова, М.М.Советханова. Мақалада халықтың қатерлі ісіктерімен (ҚІ) сырқаттанушылығын эпидемиологиялық зерттеу нәтижелері және Нұр-Сұлтан қаласының онкологиялық қызметінің жағдайы ұсынылған. ҚІ аурушандығының біршама өсуіне қарамастан, қатерлі ісіктерден өлім-жітімнің төмендеуі, халықтың қараусыздығы мен мүгедектігі байқалады. ҚІ-мен сырқаттанушылық құрылымында сүт безі обыры, өкпе және асқазан обыры ең жоғары қарқындылықпен сипатталды.

Түйін сөздер: қатерлі ісіктер, онкологиялық қызмет, онкологиялық көмек индикаторлары

SUMMARY. STATE AND PROSPECTS OF THE NUR-SULTAN CANCER SERVICE. M.E.Tuleutayev, B.B.Tailakov, B.K.Mustafina, S.A.Valieva, A.B.Kabdishova, M.M.Sovetkhanova. The article presents the results of an epidemiological study of the incidence of malignant neoplasms (MN) and the status of the oncology service in Nur-Sultan. Despite of some growth of OC morbidity rate in recent years decrease of mortality, neglect and invalidity of the population from malignant neoplasms has been noticed. Breast cancer, lung cancer; colorectal and stomach cancer have the greatest intensity in the structure of MNS morbidity.

Keywords: Malignant neoplasms, cancer service, cancer care indicators

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования являются одной из самых актуальных про-

блем современной медицины. Во всем мире по данным Международного агентства по изучению рака (МАИР) и Всемирной Ор-

ганизации Здравоохранения (ВОЗ) за год регистрируется около 12 млн. новых случаев. Прогнозируется, что к 2025г. возрастет до 19 млн. человек [1-3]. По сравнению со странами ОСЭР (данные globocan 2012-2014 годы) по заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований Казахстан находится на уровне стран Восточной Европы - Венгрии, Польши и других [1,2,5-7].

Государственная программа развития здравоохранения «Саламатты Казахстан» на 2011-2015гг. придало важное значение усилению профилактических мероприятий, раннему выявлению злокачественных новообразований за счет проведения скрининговых программ [8]. Согласно поручению Президента РК Н.А. Назарбаева была разработана и принята «Программа развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2011-2016гг.» [9], а также ряд нормативных актов направленных на улучшение организации онкологической помощи населению в масштабе государства и г.Нур-Султан [10-12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить состояние онкологической службы г.Нур-Султан в период с 2015 по 2019 гг. и оценить перспективы ее работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Состояние онкологической службы в г.Нур-Султан изучено на основе анализа данных официальной статистики ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский Центр» (отчетная форма №7 «Сведения о заболеваемости злокачественными новообразованиями») за период с 2015г. по 2019г. Дополнительно оценены данные отчетной формы №35.

Индикаторы онкологической помощи анализированы на основе расчета интенсивных показателей. Стандартизованные показатели определяли по общепринятой методике и использовали данные госу-

дарственной статистики г.Нур-Султан. В качестве стандарта возрастной структуры населения – мировой стандарт (WHO World Standard). Статистическая обработка материала проводилась с применением компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica 6,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Статистические данные являются основной базой для разработки и оценки результатов противораковых мероприятий. Анализ показал, что заболеваемость ЗНО в 2019 г. (n=2159) выросла более чем 10 раз по сравнению с 1956г. (n=178). Подобная динамика объясняется скорее всего с улучшением диагностики и организации работы онкологической службы г.Нур-Султан.

Ежегодно в г.Нур-Султан выявляется более 2000 больных злокачественными новообразованиями различных локализаций. Следует отметить, рост заболеваемости наблюдается не только в г.Нур-Султан и Республике Казахстан, но и во всем мире. Так, если в 60-е годы заболеваемость в северных регионах Казахстана (в частности, в Целиноградской области) составляла чуть более 70 на 100 тысяч населения, то в настоящее время этот показатель увеличился более чем в 2,5 раза.

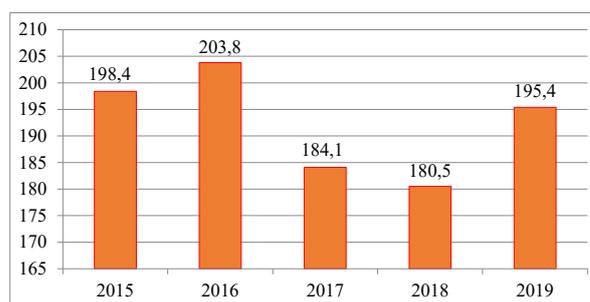


Рисунок 1 - Заболеваемость ЗНО в г. Нур-Султан за последние пять лет

Как видно из рис. 1 в 2019г. в г.Нур-Султан с впервые установленным диагнозом взято на учет 2159 больных, что составило

195,4 на 100 тыс. населения. По данным отчетной формы №7: «Отчет о заболеваниях злокачественными новообразованиями», в 2016г. зарегистрировано 761 лиц мужского пола, в 2019г. - 859. Среди взятых на учет в 2019 году мужчин наиболее часто зарегистрированы: рак легкого (156 случаев), рак желудка (129), рак кожи (49), рак простаты (46), рак ободочной кишки (52), рак прямой кишки (54), рак почки (40). Что же касается впервые выявленных больных женского пола, то в 2016 году таковых было - 1118, а в 2019 году –1300. Среди 1300 человек женского населения самая высокая доля в структуре приходится на рак молочной железы - 310 случаев, рак ободочной кишки (62), рак кожи (79), рак шейки матки (91), рак желудка (68), рак яичников (88), рак щитовидной железы (67).

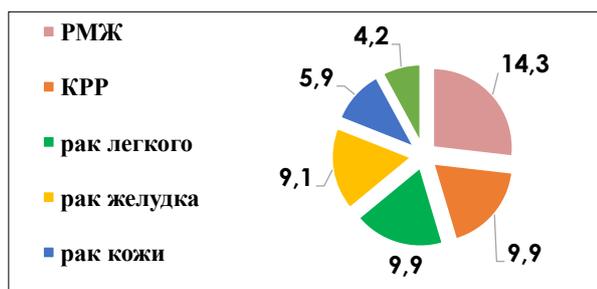


Рисунок 2 - Структура онкологической заболеваемости за 2019 г.

С 2007 года рак молочной железы занимает первое место в структуре заболеваемости по городу Нур-Султан; рак легкого на втором месте; рак желудка на третьем. Как видно из рис.2. колоректальный рак (9,9) стал занимать 2-3 места наряду с раком легкого (9,9), опережая при этом рак желудка (9,1). Причем заболеваемость при этих локализациях постоянно увеличивается. Относительно стабильной остается частота рака полости рта и глотки, опухолей костно-мышечной системы, кроветворных органов. Отмечается некоторое уменьшение заболеваемости раком пищевода, ободочной кишки, прямой кишки, печени, гортани, предстательной железы.

Закономерно, что улучшение качества оказываемой помощи, появление новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов, усовершенствование хирургической техники, а также выявление больных на ранних стадиях профилактических осмотрах - позволило за последнее десятилетие значительно увеличить болезненность, т.е. число больных, состоящих на диспансерном учете после радикального лечения. Ежегодно отмечается рост болезненности. Если в период становления онкологической помощи в шестидесятые годы она едва превышала 200 на 100 тысяч населения, то в настоящее время этот показатель приближается более 900 на 100 тысяч населения. Так, в конце отчетного 2016 года под наблюдением онкологического диспансера состояли 7945 пациентов, на конец 2019 года состоит на учете 10778 пациентов, темп прироста +35,6%. В 2020 году – 11299 пациентов состоит на диспансерном учете.

В онкологии основным показателем качества оказанной помощи является выживаемость. Если в пятидесятые, шестидесятые годы основным показателем считались годовая, трехлетняя выживаемость, то в последние десятилетия появились такие термины, как пяти-, десяти- и даже двадцатилетняя выживаемость. К примеру, трехлетняя выживаемость вскоре после организации онкологической службы составляла чуть более 10%. Но общепризнанным показателем пока остается пятилетняя выживаемость. В 2019 году показатель 5 летней выживаемости 5 и более лет прожили – 4777 больных/46,8% (5 и более лет 3819 пациентов на конец 2016 года) больных, состоящих на диспансерном учете, пережили пятилетний рубеж. Строгая диспансеризация – учет онкологических больных, позволяет четко контролировать основные тенденции, результаты лечения при тех или иных формах злокачественных новообразованиях. Разумеется, при различных локализациях доля больных, проживших

пять или более лет различна. Высокие показатели пятилетней выживаемости отмечаются при следующих опухолях: раке тела матки (58,2%), опухолях костно-мышечной системы (68%), меланоме кожи (53,0%), раке молочной железы (51,1%), раке щитовидной железы (57,1%), раке губы (57,4%). Средняя пятилетняя выживаемость имела место при раке шейки матки (47,8%), злокачественные лимфомах (47,2%), раке яичника (46,3%), раке почки (47,7%), раке мочевого пузыря (41,5%), раке глаза и его придаточного аппарата (41,3%). Низкие значения названного показателя показатели при раке губы и ротовой полости (39,7%), рак головного мозга (38,5%), раке желудка (29,3%), раке поджелудочной железы (26,7%), раке легкого (25,7%), при раке пищевода (21,8%).

При анализе одногодичной летальности выявлено, что на начальных этапах работы онкологической службы более по-

ловины больных с первично выявленным диагнозом злокачественного новообразования погибли в течение первого года. Этому способствовало, в первую очередь, выявление больных на поздних стадиях заболевания, отсутствие эффективных противоопухолевых препаратов, аппаратов для лучевой терапии, анестезиологической помощи, а также слабое развитие хирургической техники. Но, проходили годы, наши специалисты обучались в ближнем и дальнем зарубежье, осваивая новые технологии, привозя с собой опыт ведущих клиник. Стали появляться все новые и новые противоопухолевые препараты, онкологический центр оснащался аппаратами лучевой и рентгенотерапии, современными линейными ускорителями. В результате этот грозный показатель начал понемногу стабилизироваться (рис.3). За 2019 год годовая летальность составляет менее 27,7% (в 2018 году - 26,6%).

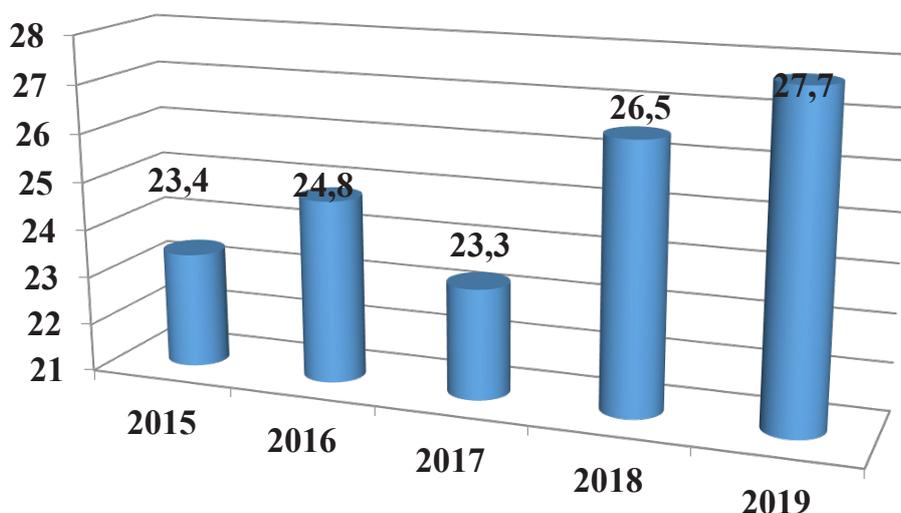


Рисунок 3 - Одногодичная летальность онкологических больных в г.Нур-Султан за 2015-2019 гг.

Постоянно проводится большая работа по сверке несвоевременно снятых с учета больных, умерших в территориальных поликлиниках, с базой данных ЗАГС и статистических управлений.

Показатель летальности на 1-м году

жизни с момента установления диагноза наиболее точно отражает состояние специализированной онкологической помощи, а именно долю химиотерапевтической составляющей и лучевых методов и их комбинации в специализированном лечении

онкологических больных. Так, средний показатель завершенности специального лечения больных раком желудка составляет 10,7%, раком легкого - 8,0%, пищевода - 7,3%, печени - 3,9%, мочевого пузыря - 1,1%. По-прежнему остается острой такая деонтологическая и медико-социальная проблема, как отказ онкологических больных от лечения. По г.Нур-Султан ежегодно регистрируются таких больных от 5% до 10% от числа всех выявленных. В 2019 году зарегистрировано 52 больных, полностью отказавшихся от лечения, что составляет 2,8% от впервые выявленных в этом году.

В то же время остается довольно высокой летальность в первом году жизни после

установки диагноза при некоторых опухолях внутренних локализациях. Так, наиболее высокая летальность при раке легкого – 48,9%, желудка – 55,6%, пищевода – 72,2%, поджелудочной железы – 67,7%, печени – 58,8%. Причина такой ситуации является практически бессимптомное течение болезни в начальных стадиях, в результате – поздняя обращаемость.

При сравнении индикатора смертности также можно отметить четкую тенденцию улучшения качества оказываемой специализированной помощи. Из года в год уменьшается общая смертность от злокачественных новообразований и за последние годы этот показатель в динамике снижается.

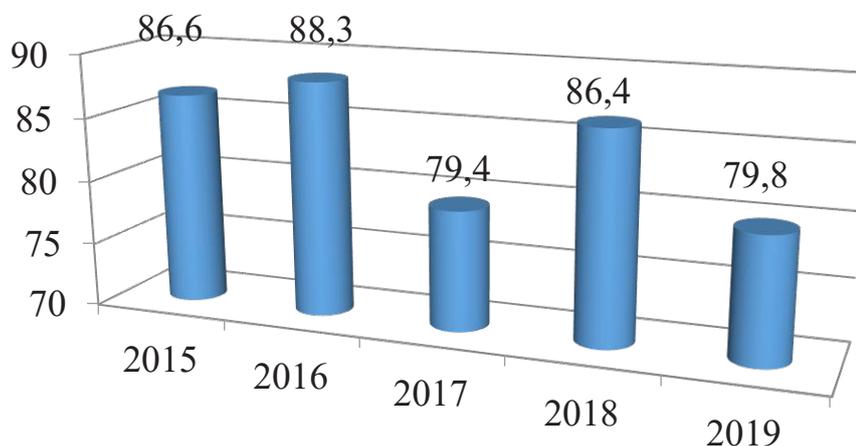


Рисунок 4 - Смертность от ЗНО населения г.Нур-Султан

Если в пятидесятые-шестидесятые годы количество умерших составляло практически три четверти количества вновь выявленных, то в последние десятилетия этот показатель снизился почти на четверть. Следует отметить, что почти всегда эту грустную статистику возглавляет рак легкого, затем по убывающей идут: рак желудка, молочной железы, пищевода, ободочной кишки. Практически каждый пятый умерший от рака, имел диагноз рак легкого. В городе Нур-Султан показатель смертности от ЗНО в течение последних 5-х лет снизилась: в 2016 году составило 88,3 на

100 тыс. населения, в 2019 году – 79,8 (в РК – 76,0 на 100 тыс. населения). Таким образом, смертность в 2019 году по сравнению с 2016 годом снизилась на 9,6% на 100 тыс. населения (рис.4).

Количество больных в запущенных стадиях зависит не столько от работы онкологической службы, сколько от работы первичного звена. Но, в то же время, нельзя исключать роль онкологической службы. Ведь именно она должна координировать работу ПМСП в ранней диагностике злокачественных новообразований.

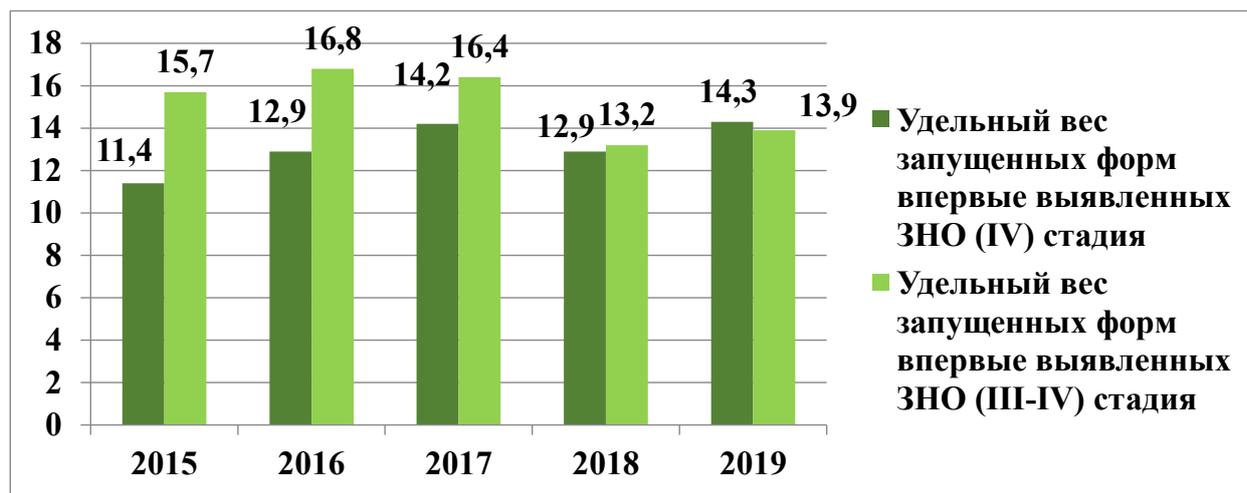


Рисунок 5 - Удельный вес запущенных форм ЗНО

На рис.5 представлены сравнительные данные удельного веса запущенных форм, впервые выявленных ЗНО.

В пятидесятые годы в запущенных стадиях выявлялись почти половина больных. В настоящее время доля пациентов, выявленных в IV клинической группе (больные, не подлежащие специальным методам лечения), составляет более 13,0%. В 2016 году число больных с IV клинической группой составило 234 (13,0%), в 2019 году – 298 (13,8%). К таким результатам удалось прийти, благодаря множеству факторов: развитие онкологической службы, повсеместной и повседневной профилактической работе среди населения и врачей общей лечебной сети, появлением современных диагностических аппаратов и приборов, проведением скринингов. Анализируя причины запущенности следует отметить, что из года в год лидирующее место занимают практически одни и те же локализации: рак поджелудочной железы – 45,1%, рак легкого – 35,4%, рак желудка – 17,3%. Это обусловлено, во-первых, внутренней локализацией, бессимптомным течением в ранних стадиях. Появление первых симптомов, зачастую указывает на распространенность опухолевого процесса. Анализ причин запущенности показывают, что скрытое течение и несвоевременное обращение составляют

почти 86,3%. На остальные 13,7% приходится неполное обследование, ошибка в диагностике и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С 2016 года отмечается тенденция к росту индикатора онкологической заболеваемости, тем не менее, за последние 5 лет по г.Нур-Султан отмечается снижение показателя смертности от онкологических заболеваний, что свидетельствует об улучшении диагностики и лечения этого грозного недуга. Например, смертность от рака молочной железы снизилась на 29,2% т.е. с 7,9 (2015г.) до 5,6 (2019г.) на 100 тысяч населения.

Залогом успешной организации онкологической службы на начальном этапе является четкий диспансерный учет пациентов с хроническими патологиями и наследственным раком, активное выявление ранних форм рака и проведения пилотных скрининговых обследований населения города. В течении последний лет внедрено и продолжает функционировать несколько скрининговых программ при раке молочной железы, шейки матки, предстательной железы и колоректальном раке. Ранняя диагностика злокачественных новообразований, являющаяся основным показателем, от которого зависит прогноз жизни

пациента, в 2019 году составила 63,3% (в 2016г. - 57,7%), что выше на 5,6% аналогичного показателя за 2016 год. Удельный вес ранних форм опухолей визуальной локализации составил 84,8% (2016г. - 83,3%). Показатель болезненности или распространенности онкологических заболеваний вырос за последние 5 лет на 35,6%. Рост этого показателя является позитивным, так как отражает процесс накопления в популяции людей с онкологической патологией вследствие увеличения продолжительности жизни после проведенного специального лечения. Из года в год отмечается повышение удельного веса онкологических больных, живущих 5 и более лет. Так, в 2019 году этот показатель составил 46,8%.

Литература

1. *Cancer Epidemiology* <http://www.bibalex.org/supercourse/lecture/leco0192/index/htm>
2. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. *Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
3. Jemal A., Tiwari R.C., Murray T. et al.; *American Cancer Society. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin* 2004;54(1):8-29.
4. Schwartsmann G. *Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. J Clin Oncol* 2001;19 (18 Suppl):118S-124S.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. – Москва – 2020 г. – 234 с.*
6. Напалков Н.П. *Демографический процесс и злокачественные новообразования // III съезд онкологов и радиологов стран СНГ. – Минск, 2004. Т. 1. – С. 15-24.*
7. Заридзе Д.Г. *Эпидемиология и этиология злокачественных заболеваний в кн. Канцерогенез. – М.: Научный мир, 2000. – С.26-56.*
8. *Государственная программа развития здравоохранения «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 г.г. Указ Президента республики Казахстан от 29 ноября 2010 года №1113.*
9. *Программа развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2011-2016 гг. Постановление Правительства Республики Казахстан от 29 марта 2012 года № 366.*
10. *Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2020 годы. Указ Президента республики Казахстан от 15 января ноября 2016 года №176.*
11. *Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 10 ноября 2009 года № 685 «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения».*
12. *Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 декабря 2017 года № 995 «О внесении изменений и дополнения в приказ исполняющего обязанности Министра здравоохранения Республики Казахстан» от 10 ноября 2009 года № 685 «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения».*

УДК 616-006.66-072

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ МАММОГРАФИЧЕСКОЙ СКРИНИНГОВОЙ ПРОГРАММЫ

М.Е. ТУЛЕУТАЕВ¹, Б.Б. ТАЙЛАКОВ^{1,2}, М.М. КАНАФИНА¹, С.А. ВАЛИЕВА²,
Т.Ф. АВТАЙКИНА¹, Б.К. МУСТАФИНА¹, М.М. СОВЕТХАНОВА¹

¹ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр»
акимата г.Нур-Султан

²«Международный научно-образовательный центр
инновационной медицины»
г.Нур-Султан, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. В рамках популяционного маммологического скрининга в г.Нур-Султан обследованы 128417 женщин с 2015 по 2019 гг. По шкале BI-RADS установлен M0, M1, M2 у 119958 (93,4%), M3 у 7165 (5,6%), M4 у 1091 (0,8%) и M5 у 203 (0,2%) пациенток. После дообследования под контролем УЗИ произведены 750 трепанобиопсий с целью уточнения диагноза. Среди обследованных рак молочной железы гистологически верифицирован в 323 (0,25%) случаях. Полученные результаты маммографического скрининга в нашей Республике сопоставимы с европейскими и североамериканскими данными (0,2-0,3%).

Ключевые слова: рак молочной железы, скрининг, шкала BI-RADS

ТҮЙІНДЕМЕ. МАММОГРАФИЯЛЫҚ СКРИНИНГТІК БАҒДАРЛАМАНЫҢ ТИІМДІЛІГІ МЕН КЕЛЕШЕГІН ТАЛДАУ. М.Е.Тулеутаев, Б.Б.Тайлаков, М.М.Канафина, С.А.Валиева, Т.Ф.Автайкина, Б.К.Мустафина, М.М.Советханова. Популяциялық маммологиялық скрининг аясында Нұр-сұлтан қаласында 2015-2019 жылдар аралығында 128417 әйел тексерілді. BI-RADS шкаласы бойынша M0, M1, M2 119958 (93,4%), M3 7165 (5,6%), M4 1091 (0,8%) және M5 203 (0,2%) пациенттерде орнатылған. Толық тексеруден кейін диагнозды нақтылау үшін УДЗ бақылауымен 750 трепанобиопсия жасалды. Тексерілгендердің ішінде сүт безінің қатерлі ісігі 323 (0,25%) жағдайда гистологиялық тексеруден өтті. Біздің мемлекетте маммографиялық скринингтің алынған нәтижелерін еуропалық және солтүстік американдық деректермен салыстыруға болады (0,2-0,3%).

Түйін сөздер: сүт безінің қатерлі ісігі, скрининг, BI-RADS шкаласы

SUMMARY. ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS AND PROSPECTS OF THE MAMMOGRAPHIC SCREENING PROGRAM. M.N.Tuleutaev, B.B.Tailakov, M.M.Kanafina, S.A.Valieva, T.F.Avtaykina, B.K.Mustafina, M.M.Sovetchanova. During the population mammological screening the 128 417 women were examined from 2015 to 2019 in Nur-Sultan. The BI-RADS scale showed M0, M1, M2 in 119 958 (93,4%), M3 in 7 165 (5,6%), M4 in 1,091 (0,8%), and M5 in 203 (0,2%) patients. After additional examination, 750 trepanobiopsies were performed under ultrasound control to clarify the diagnosis. Among the examined, breast cancer was histologically verified in 323 (0,25%) cases. The obtained results of mammographic screening in our Republic are comparable with European and North American data (0,2-0,3%).

Keywords: Breast cancer, screening, BI-RADS scale

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) в течении последних 40 лет занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости женского населения во многих странах мира, в том числе в республике Казахстан (РК). Хотя РМЖ болезнь пожилого и старческого возраста, тем не менее порядка 35% его случаев отмечается у женщин трудоспособного возраста. В обозримом будущем ожидается рост РМЖ - прогнозируемая заболеваемость может составить более 1,5 миллиона ежегодно [1-4].

На сегодняшний день доклиническое и раннее выявление РМЖ является приоритетной задачей современной онкологии. Эти проблемы решаются путем широкого внедрения и проведения популяционных скрининговых программ в масштабе государства. Результаты семи крупнейших мировых рандомизированных исследований по скринингу показали возможности постепенного снижения смертности от РМЖ до 30-35% среди женщин в возрасте 50-69 лет [5,6]. В странах, где маммологические скрининги (МС) проводятся в масштабах государственных программ до 80% случаев РМЖ выявляется в 1 стадии [5,7-9], а по данным Американского общества клинической онкологии (ASCO) количества органосохраняющих операций при данной патологии, выявляемых при эффективном МС, может превысить 90% [10].

Маммографический скрининг, в настоящее время, является «золотым стандартом» и основным методом доклинической диагностики опухолей молочной железы, при котором ранняя диагностика обеспечивает своевременное начало специфического лечения, соответственно благоприятные исходы прогноза заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ эффективности и перспектив работы маммологического скринингового центра г. Нур-Султан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно программе, популяционно-го маммографического скрининга, с 2015 по 2019 гг. в г. Нур-Султан, обследованы 128 417 женщин в возрасте от 40 до 70 лет (55+1,3). Более 85% наблюдаемых - имели возраст старше 50 лет.

Внедрение популяционного скрининга РМЖ в Казахстане началась с 2011 года, который основан был на годе рождения женщины, календарного года приглашения на скрининг; целевой группой явились женщины в возрасте 50, 52, 54, 56, 58, 60 лет, не состоящие на диспансерном учете по поводу рака молочной железы. Основной скрининговый тест – маммография в двух проекциях и двойное чтение снимков, которое позволяет уменьшить и/или исключить случаи гипердиагностики и диагностических ошибок. С 2018 года, согласно Приказа Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 декабря 2017 года №995 «О внесении изменений и дополнения в приказ исполняющего обязанности Министра здравоохранения Республики Казахстан от 10 ноября 2009 года №685 «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения», целевой группой являются женщины в возрасте 40-70 лет с периодом обследования раз в два года [11-15]. Кроме этого введена углубленная диагностика для BI-RADS M4, M5 - прицельная маммография, УЗИ, трепанобиопсия образований под контролем УЗИ или стереотаксическая трепанобиопсия, гистологическое исследование, которые проводятся по показаниям в нашей клинике.

Таблица 1 - Оценка данных скрининговой маммографии по системе (шкале) BI-RADS

0	Неполные данные	Необходимы дополнительные методы диагностики. Направление действий: завершение диагностического алгоритма
1	Изменения не определяются	Изображение полное. Отсутствуют признаки для комментирования. Вероятность РМЖ 0%. Направление действий: рутинный скрининг
2	Доброкачественные изменения	Изображение полное. Обнаруженные признаки определяются как доброкачественные (кисты, гамартомы и т.д.). Вероятность РМЖ 0%. Направление действий: рутинный скрининг
3	Вероятно, доброкачественные изменения	Изображение полное. Описываемые признаки вероятно доброкачественные. Вероятность РМЖ менее 2%. Направление действий: повторное исследование через укороченный интервал (обычно 6 мес)
4	Подозрительная патология	Изображение полное. Описываемые признаки вызывают беспокойство, но не имеют типичных характеристик злокачественности. Вероятность РМЖ около 30% (между 2% и 90%) Субкатегории: 4а – низкая вероятность 4б – умеренная вероятность 4с – высокая вероятность Направление действий: показано выполнение биопсии
5	Высокое подозрение на малигнизацию	Изображение полное. Описываемые признаки имеют типичные характеристики злокачественности. Вероятность РМЖ 90%. Направление действий: биопсия, специальное лечение
6	Верифицированный РМЖ	Имеется верификация РМЖ до начала лечения. Используется для уточнения оценки мультицентричности РМЖ. Направление действий: специальное лечение

В таблице 1 отражены оценочные критерии по системе (шкале) BI-RADS, которыми мы руководствовались в ходе анализа полученных данных МС.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За вышеуказанный период, как видно из рис.1, более чем в два раза увеличились маммографические исследования в 2019г. (n=40857) по сравнению с 2015г.(n=15323).

Постепенный рост (за 2015-2017гг.) и заметное увеличение МС последние два года свидетельствует о значительном расширении охвата целевой группы женщин и эффективности работы лечебных учреждений города и маммологического скрининг центра г. Нур-Султан.



Рисунок 1 – Охват женщин целевой группы маммографическим скринингом по данным маммологического скрининг-центра

Анализ результатов маммографического исследования по системе BI-RADS показал, что наиболее часто выявляются BI-RADS M1(70,3%) и M2(21,8%), т.е. суммарно – 92,1%. Всем женщинам с интерпретированными данными BI-RADS как M0, M1, M2 (93,4%) рекомендованы рутинные скрининговые исследования и наблюдения согласно пилотным программам МС. В наших исследованиях вероятность доброкачественных изменений, соответ-

ствующий шкале BI-RADS M3 составило 5,6% (n=7165). Эти группы женщин, где обнаруженные признаки определяются как наиболее доброкачественные, наблюдались в рамках МС через укороченный интервал (6 месяцев). Тем не менее данной части популяции, с учетом вероятности выявления РМЖ до 2%, подлежали углубленному обследованию: УЗИ (n=695) и прицельной маммографии (n=562).

Таблица 2 - Результаты маммографического исследования, распределенные по шкале BI-RADS

Годы	Охват	BI-RADS					
		M0	M1	M2	M3	M4	M5
2015	15323	17 (0,1%)	12332 (80,5%)	1967 (12,8%)	900 (5,9%)	80 (0,5%)	27 (0,2%)
2016	16522	69 (0,4%)	13560 (82,1%)	1881 (11,4%)	867 (5,2%)	120 (0,7%)	25 (0,2%)
2017	19385	52 (0,3%)	15250 (78,7%)	2982 (15,4%)	962 (5%)	110 (0,6%)	29 (0,1%)
2018	36330	334 (0,9%)	23698 (65,2%)	9553 (26,3%)	2345 (6,5%)	334 (0,9%)	66 (0,2%)
2019	40857	1218 (3%)	25472 (62,3%)	11573 (28,3%)	2091 (5,1%)	447 (1,1%)	56 (0,1%)
ВСЕГО	128 417	1 690 (1,3%)	90312 (70,3%)	27956 (21,8%)	7165 (5,6%)	1091 (0,8%)	203 (0,2%)

Наиболее пристального внимания заслуживают популяции женщин с BI-RADS M4 и M5. По данным мировой медицинской литературы вероятность выявления РМЖ составляют от 30% (при M4) до 90% (M5) [2-5]. Согласно этим положениям обозначенные категории наблюдаемых подлежали более углубленному обследованию. В наших наблюдениях, как видно из таблицы 2, BI-RADS 4 выявлено у 1091 (0,8%) женщин, которым проводились УЗИ и прицельная маммография. С учетом данных дополнительных диагностических процедур 562 пациентам рекомендованы и выполнены трепанобиопсии молочных желез под контролем УЗИ. Остальные женщины этой группы подлежали повторным исследованиям и наблюдениям в укороченном временном интервале (от 3 до 6 месяцев). Вся категория женщин с BI-RADS M5 (n=203),

где описываемые признаки имели высокую вероятность и типичные характеристики злокачественного процесса, прошли процедуры трепанобиопсии молочных желез с целью уточнения диагноза.

Таким образом, с учетом данных (подозрение на злокачественный процесс) прицельной маммографии и УЗИ, произведено 750 трепанобиопсий образований молочных желез под визуализацией УЗИ за вышеуказанный период. В биопсийных тканях в 323(43,0%) случаях выявлен злокачественный процесс.

Средний возраст с установленным диагнозом РМЖ – составил 55±1, однако следует указать на некоторое увеличение этого показателя от 54±1 до 57±1 лет. В изучаемой популяции более 85% - оказались старше 50 лет.

Таблица 3 - Распределения РМЖ по стадиям, выявленных МС

Годы	Охват	РМЖ (N)	%	Стадии				возраст
				I	II	III	IV	
2015	15323	38	0,2	22	16			54 ±1
2016	16522	46	0,3	25	19	2		53 ±1
2017	19385	52	0,3	23	27	2		55 ±1
2018	36330	92	0,3	52	38	1	1	57 ±1
2019	40857	95	0,2	56	38	1		57 ±1
Всего	128417	323 (100%)	0,25	178 (55,1%)	138 (42,7%)	6 (1,9%)	1 (0,3%)	55±1

Как видно из таблицы 3, у 323 (0,25%) из 128417 лиц женского пола, вошедших в пилотный проект МС, диагноз морфологически (только гистологическое исследование) подтвержден – выявлены различные варианты рака молочной железы. С 2015 по 2019 гг. количества заболевших варьировали от 38 до 95, тем не менее, в процентном соотношении оставались в рамках 0,2-0,3%. Несмотря на расширение диапазона охвата возраста с 40 до 70 лет, начиная с 2018г., все

вышеуказанные показатели не имели существенных различий в сравнительном аспекте по годам.

По ходу проведения МС I и II стадии РМЖ выявлены 55,1% (178) и 42,7% (138) случаях, соответственно, т.е. локальные и локально-регионарные формы заболевания. III и IV стадии РМЖ составили 1,9% (6) и 0,3% (1). Учитывая, что РМЖ является визуальной локализацией процент запущенности в данной ситуации расценивает-

ся в рамках 2,1%.

Таким образом, следует отметить, что за 2015-2018гг. увеличение охвата и расширение возрастных границ в рамках пилотных программ МС привело к увеличению абсолютного числа выявленных случаев РМЖ, однако выявляемость остается неизменной в рамках 0,2-0,3% (в среднем 0,25%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе развития молекулярной биологии, онкологической науки и практики, учитывая отсутствия специфической первичной профилактики рака, первой задачей данной отрасли медицины является доклиническая и ранняя диагностика злокачественных опухолей. Только скрининг, по определению ВОЗ, представляет собой первый этап профилактического обследования здорового населения с целью раннего выявления онкологических заболеваний.

В онкологии эффективность проведения скрининговых программ доказана при РМЖ в ходе международных рандомизированных исследований [5,8,16,17].

На основе вышеизложенного, можно сказать программа скрининга рака молочной железы в Казахстане апробирована и широко внедрена в соответствующие лечебные сети государственного здравоохранения, организационно и методологически обоснована. Тем не менее отмечается низкий охват женского населения в рамках МС. Объективность результатов МС возрастает в несколько раз при участии 60-70% населения [1,2,18]. Ряд вопросов, связанных с персоналом, материальным обеспечением, накоплением и обработкой статистических данных и т.д. окончательно не решены [9,10,16].

Очевидно, что результаты МС в Республике Казахстан продемонстрировали его эффективность, по меньшей мере полученные данные сопоставимы с данными международных пилотных программ МС, выяв-

ляемость РМЖ остается в рамках 0,2-0,3%. Высокая доля локально-регионарных форм РМЖ (97,8%), выявленных при МС, свидетельствует о необходимости продолжения скрининга. По данным ВОЗ, основными критериями эффективности скрининга являются ощутимые снижения смертности и увеличение количества ранних форм РМЖ. Несмотря на высокую затратность популяционного скрининга на уровне государственных программ это мероприятие вполне оправдано, поскольку стоимость лечения запущенных форм злокачественных форм рака, в том числе РМЖ, гораздо выше.

Литература

1. Bleyer, A., Welch, H.G. *Effect of three decades of screening mammography on breast cancer incidence* / A.Bleyer, H.G.Welch // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol.376. - P.1998-2005.
2. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition* / ed.: N.Perry, M.Broeders, C.de Wolf, R.Holland, L.Von Karsa // *International Agency for Research on Cancer.* – Lyon, France, 2006.
3. Miller, A.B. *Twenty five year follow up breast cancer incidence and mortality of the Canadian Breast Screening Study: Randomized Screening trial* / A.B.Miller, C.Wall, C.J.Baines // *B.J.M.* – 2014. – Vol.348 – P.348-366.
4. Tabar, L. *Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality* / L.Tabar, B.Vitak, H.H.Chen [et.al.] // *Cancer.* -2001. – Vol.91.- P.1724-1731.
5. Gotzsche, P., Jorgensen, K. *Screening for breast cancer with mammography (review)* / P. Gotzsche, K. Jorgensen // *The Cochrane collaboration. The Cochrane library.* – 2013. – P.1-17.
6. Schapiro, S. *Ten – to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality* / S.Schapiro [et.al.] // *J.Natl. Cancer Inst.* – 1982. - Vol.69, №2. – P.349-355.
7. Давыдов, М.И. *Статистика злокачественных новообразований в России*

и странах СНГ в 2012 г. / М.И.Давыдов, Е.М.Аксель. – М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. – 226с.

8. Моисеенко, В.М. «Естественная история» роста рака молочной железы / В.М.Моисеенко // Практическая онкология. – 2002. – Т.3, №1. – С.6-14.

9. Суконко, О.Г. Маммографический скрининг для ранней диагностики рака молочной железы / О.Г.Суконко, Е.В.Шаповал, Р.С. Исмаил-заде [и др.] // Онкологический журнал. – 2015. – Т.9, №3 (35). – С.94-99.

10. Краткое руководство по обеспечению качества скрининга и диагностики рака молочной железы рекомендованное для стран Европейского Союза. [Электронный ресурс] / EUROPA DONNA. – Режим доступа: <http://europadonna.org/>. – Дата доступа: 2010.

11. Государственная программа развития здравоохранения «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 г.г. Указ Президента Республики Казахстан от 29 ноября 2010 года №1113.

12. Программа развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2011-2016 г.г. Постановление Правительства Республики Казахстан от 29 марта 2012 года № 366.

13. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2020 годы. Указ

Президента Республики Казахстан от 15 января ноября 2016 года №176.

14. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 10 ноября 2009 года № 685 «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения».

15. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 декабря 2017 года № 995 «О внесении изменений и дополнения в приказ исполняющего обязанности Министра здравоохранения Республики Казахстан» от 10 ноября 2009 года № 685 «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения».

16. Breast cancer knowledge and attitudes toward mammography as predictors of breast cancer preventive behavior in Kazakh, Korean, and Russian women in Kazakhstan / Chukmaitov A, Wan TT, Menachemi NCashin C - Int J PublicHealth. 2008;53(3):123-30.

17. Семиглазов, В.Ф. Скрининг рака молочной железы / В.Ф.Семиглазов, В.В. Семиглазов // Практическая онкология – 2010. – Т.11, №2. – С.60-65.

18. Призова, Н.С. Методологические аспекты, результаты и перспективы скрининга рака молочной железы в крупном административном регионе: дис....канд.мед. наук. – М., 2014. – 114с.

УДК 616.61-006

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ПОЧКИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕЖДУ РЕГИОНАМИ КАЗАХСТАНА И СТРАНАМИ СОДРУЖЕСТВА

М.Е.ТУЛЕУТАЕВ¹, Ж.Д.ЖУМАГАЗИН¹, Е.К.САРСЕБЕКОВ²

¹ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр»
акимата г.Нур-Султан

²РГП «Больница Медицинского центра» УДП РК
г. Нур-Султан, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. Приведены данные анализа заболеваемости, смертности и гистологической верификации рака почки в регионах Казахстана и странах СНГ.

Ключевые слова: рак почки, эпидемиология, гистологическая верификация, регионы Казахстана, страны СНГ

ТҮЙІНДЕМЕ. БҮЙРЕК ОБЫРЫНЫҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ: ҚАЗАҚСТАН Өңірлері мен Достастық елдері арасындағы салыстырмалы талдау. М.Е.Төлеутаев, Ж.Д.Жұмағазин, Е.Қ.Сәрсебеков. Бүйрек ісігі аурушандығы мен өлім-жітімдігінің Қазақстан және ТМД елдеріндегі көрсеткіштері және ауруды гистологиялық верификациялаудың республика өңірлеріндегі жағдайы келтірілген.

Түйін сөздер: бүйрек обыры, эпидемиология, гистологиялық верификация, Қазақстан өңірлері, ТМД елдері

SUMMARY. EPIDEMIOLOGY OF KIDNEY CANCER: COMPARATIVE ANALYSIS BETWEEN THE REGIONS OF KAZAKHSTAN AND THE CIS COUNTRIES. M.E.Tuleutaev, Zh.D.Zhumagazin, E.K.Sarsebekov. The purpose of the study was to analyze the prevalence of morbidity and mortality from ren cancer in Kazakhstan and some countries of the Commonwealth, as well as histological verification of the disease in various regions of Kazakhstan.

Keywords: ren cancer, epidemiology, histological verification, regions of Kazakhstan, CIS countries

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиология рака почки (РП) определяется несколькими факторами, среди которых наиболее важны:

- распространенность, или процент мужского и женского населения, страдающего данным заболеванием;

- частота, или уровень встречаемости заболевания у населения разных полов в различных возрастных периодах.

Помимо столь важных вопросов, эпидемиологический анализ необходим для наблюдения за развитием предраковых процессов, когда происходит их трансформация до состояния ранней опухоли, а эти процессы могут продолжаться месяцы и даже годы.

Увеличение злокачественных новообразований (ЗНО) повлекло к статистическому изменению причин общей смертности в мире. В 1999г., по данным Американского Онкологического Центра, смертность от онкологических заболеваний вышла на второе место после инфаркта миокарда, составляя 23,3% [1].

РП довольно распространенное за-

болевание среди мужского и меньше, среди женского населения земли. Ежегодно в мире регистрируют 403,3 тыс. новых случаев РП, 15-ранговое место. В Казахстане в 2018г. зарегистрировано 1201 новых случаев РП (3,7%, 10-е ранговое место), в США – 61,6 тыс., в Англии – 12,5 тыс., в Европе – 115,0 тыс. (3% среди всех ЗНО, 7-е ранговое место) [2].

Средний возраст заболевших РП увеличился на 1 год у мужчин (с 60 лет до 61 года) и на 1,9 года у женщин (с 62,2 года до 64,1 года соответственно).

В большинстве стран СНГ за последние годы имело место увеличение заболеваемости РП у мужчин (на 6-26%) [3,4].

Цель исследования – анализ распространенности, смертности и гистологической верификации рака почки в Казахстане в сравнении с регионами республики и со странами СНГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рассчитаны грубые и стандартизированные показатели заболеваемости и смертности, их приросты, а также средний возраст заболевших и умерших от РМП.

Использованы математические и статистические данные о численности населения мужского и женского пола, их возраста, о заболевших, умерших и контингентах больных, состоящих на учете.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение состояния онкологической помощи важно, как для определения качества используемых статистических данных, так и для оценки эффективности проводимых профилактических, оздоровительных и организационных мероприятий.

Показатель морфологического подтверждения диагноза ЗНО является основным критерием его достоверности. В Казахстане в 2018г. морфологическое подтверждение РП составляло 78,5%, что ниже показателя России - 84,8%, Узбекистана - 84,0%, Беларуси - 84,0%, но выше чем в Украине - 69,2%.

Среди больных с впервые установленным диагнозом РП доля I стадии была в Беларуси 58,6%, тогда как в Казахстане - 34,0%, в России - 47,9%, Молдове - 30,2%, самая высокая среди соседних стран в Таджикистане - 71,0 %, самая низкая в Узбекистане - 12,3%.

Количество больных РП с IV стадии незначительно колебался: в Казахстане - 20,2%, Узбекистане - 18,3%, в России - 19,1%, Беларуси - 14,8%, Молдове - 24,4%, Украине - 23,7%, меньше других стран СНГ было в Таджикистане - 4,8%.

Среди стран бывшего СССР отмечена вариабельность показателей заболеваемости РП: (на 100 тыс. населения) в Узбекистане - 13,1, Таджикистане - 2,9, Молдове - 33,1, Украине - 88,4, Казахстане - 39,3, Беларуси - 176,6, России - 114,7.

Между странами отмечается некоторая разница в половой структуре заболеваемости РП: у мужчин Беларуси она составила 21,7 на 100 тыс. населения и 9,9 на 100 тыс. населения у женщин, в Армении – 7,4 и 2,2, Таджикистане – 1,5 и 0,7, в Украине – 11,7 и 5,6, тогда как в Казахстане составляет 4,4

и 3,2, в России – 4,8 и 3,3 соответственно.

В мире за последний год были зарегистрированы 175,1 тыс. умерших от РП (2% среди всех умерших от ЗНО). В Казахстане за последний год от РП умерло 1,9% на 100 тыс. населения, (прирост: -9,2), в России 5,2% на 100 тыс. населения (прирост: -8,8), Беларусь 5,6% на 100 тыс. населения (прирост: -9,7), Украине 5,3% на 100 тыс. населения (прирост: +23,3).

В Казахстане показатель 1-годовой летальности при РП составил 15,7%. Отношение 1-годовой летальности к доле больных с IV стадией 0,8. Величина, превышающая единицу, указывает на несоответствие регистрируемой степени распространения процесса действительной, например, в России 8,1%.

В 2018г. в Казахстане зарегистрировано 32 288 впервые в жизни установленным диагнозом, всех случаев злокачественных новообразований (ЗН), без рака кожи (2017 год – 31 915). «Грубый показатель» заболеваемости составил 175,2 на 100 тыс.нас. (2017 год – 178,1‰ с темпом снижения $T_{сн} = -1,6$).

Рак почки в структуре онкологической патологии обоих полов занял 10 ранговое место (6,0%), у мужчин – 10 место (4,4%), у женщин - 11 (3,2%).

Анализ заболеваемости РП в зависимости от места проживания больных Казахстана показал, что чаще болеют в северных областях, где показатели на 100 тыс. населения в Восточно-Казахстанской (10,0%), Северо-Казахстанской (15,9%), Костанайской (11,6%), Павлодарской (10,7%), Акмолинской (10,7%), Карагандинской (10,2%) областях.

Более низкая заболеваемость РП регистрировалась в Туркестанской (3,4%), Мангистауской (3,2%), Атырауской (4,4%), Актюбинской (4,3%), Алматинской (4,2%), Жамбылской (4,1%), Западно-Казахстанской (5,2%), Кызылординской (2,9%) областях и в г. Шымкент (3,2), Алматы (5,9%), г.Нур-Султан (8,3%) (таблица 1).

Таблица 1 - Заболеваемость и смертность при раке почки в регионах Казахстана (2018г.)
(обычные показатели на 100 тыс. населения)

Регионы	Заболеваемость раком почки	Смертность от рака почки
Казахстан	6,5	1,9
Акмолинская	10,7	2,0
Актюбинская	4,3	1,5
Алматинская	4,2	1,3
Атырауская	4,4	1,4
Восточно-Казахстанская	10,0	3,0
Жамбылская	4,1	0,9
Западно-Казахстанская	5,2	0,9
Карагандинская	10,2	2,6
Кызылординская	2,9	0,8
Костанайская	11,6	2,6
Мангистауская	3,2	1,2
Павлодарская	10,7	2,9
Северо-Казахстанская	15,9	4,3
Туркестанская	3,4	1,2
г. Шымкент	3,2	1,0
г. Алматы	5,9	2,2

Известно, что злокачественный процесс чаще встречается у людей старшего возраста. По данным Комитета по статистике Министерства национальной экономики Республики Казахстан, в 2018 году численность населения в возрасте 65 лет и старше составила в стране 1 377 239 – 7,5% (2017 год – 1 279 870 – 7,1%).

Население с наиболее высоким удельным весом в возрасте 65 лет и старше проживает в Северо-Казахстанской области – 12,2% от общей численности региона или 67 444 чел. (2017 год – 11,4% или 64 198 чел.), в Восточно-Казахстанской – 11,2%, 154 148 чел. (10,5%, 145 516), Костанайской – 11,1% или 97 070 чел. (10,5%, 92 576), Павлодарской области – 10,2% или 77 172 чел. (9,8%, 73 956), Карагандинской – 10,1% или 138 555 чел. (9,6%, 132 237), Акмолинской – 9,7% или 71 414 чел. (9,3%, 68 050), Западно-Казахстанской – 8,3% или 54

380 чел. (8%, 51 387) областях и в г. Алматы – 8,2% или 151 198 чел. (8%, 13 333).

Преобладание более молодого возраста населения зарегистрировано в Мангистауской области – 4,3% от общей численности населения региона или 29 472 чел. (2017 год – 4%, 25 727), Туркестанской области в сравнении с ранее существовавшей Южно-Казахстанской – 4,7% или 91 959 чел. (4,4%, 127 573 чел.) и г. Нур-Султан – 4,7% или 50 979 чел. (4,3%, 41 838).

Возрастная структура населения региона, а именно, доля пожилого населения, напрямую повлияло на уровень заболеваемости ЗНО, возможности их диагностики и эффективности лечения и при этом РП не был исключением.

Анализ заболеваемости ЗНО в данной возрастной группе показал, что в 2018 году из 35 758 случаев с первые в жизни установленным диагнозом ЗНО (с раком кожи)

15 483 случая, или 43%, были выявлены у населения в возрасте 65 и старше (2017г. – 12 670 сл. или 40%), в том числе у мужчин – 7367 сл. – 46,8% (в 2017г. – 6363 сл. – 50,2%).

Наиболее часто встречающейся онкологической патологией в данной возрастной группе у мужчин был рак легких – 18,9% (2017 год – 22%), у женщин – рак молочной железы 23,2% (в 2017 год – 22,1%), значительно реже был рак почки, он во всех возрастных группах составил – 6,5% (6,5%).

Профилактические осмотры среди населения продолжают выполнять важную роль в выявлении ЗНО, в том числе РП.

При профилактических осмотрах в Казахстане было выявлено ЗНО у 4792 пациента или 13,8% от числа выявленных больных (2017г. – 4556 – 13,2%). В целом число выявленных при профилактических осмотрах больных возросло на 236 чел. или 4,9%. При этом РП выявлен в 130 (11,2%) случаев, (в 2017г. – 115 (10,2%)). Из них с I-II стадией в 2018г. – 90, (в 2017г. – 92). Удельный вес выявленного РП на ранних стадиях в 2018г. – 69,2%, (в 2017г. – 80,0 %).

Ухудшение по сравнению с 2017г. было выявлено по 10 локализациям, в их число РП не вошел.

Морфологическая верификация злокачественного процесса у вновь выявленных больных в целом по стране в 2018г. возрос с 90,7 в 2017г. до 91,2% в 2018г., диагностика РП показала более низкий результат – 78,5%.

Общеизвестно, что эффективность лечения ЗНО зависит от стадии онкологического процесса и при более ранних стадиях вероятность излечения таких больных выше. Число вновь выявленных больных РП I-II стадии в разных регионах Казахста-

на показало, что их число в Акмолинской (57,1%), Актюбинской (63,6%), Алматинской (68,8%), Атырауской (100%), Восточно-Казахстанской (75,0%), Кызылординской (75,0%), Карагандинской (61,9%), Павлодарской (65,0%), Северо-Казахстанской (72,4%), Костанайской (53,1%), Мангистауской (77,3%), Туркестанской (63,6%) областях и г. Алматы (59,3%), г. Шымкенте (63,3 %), худший результат в г.Нур-Султане (57,8%). Всего в Казахстане было выявлено больных с начальной I-II стадии процесса (62,2%).

Показатель запущенности РП с IV стадией в зависимости от регионов показал, что по Казахстану он составляет 17,7%. Тогда как в Акмолинской – 22,1%, Алматинской – 13,8%, Актюбинской – 15,2%, Восточно-Казахстанской – 23,0%, Карагандинской – 22,4%, Кызылординской – 8,7%, Павлодарской – 15,0% областях, г. Шымкент – 10,0%, г.Нур-Султан – 24,4%, в Жамбылской – 19,6%, Западно-Казахстанской – 12,1%, Атырауской – 22,2%, Костанайской – 12,2%, Мангистауской – 13,6%, Северо-Казахстанской – 12,6%, Туркестанской – 19,7% областях и г.Алматы (14,8%). Распределение больных по стадиям РП и регионам дано в таблице 2.

Число больных со ЗНО разных локализаций, находящихся под наблюдением онкологических организаций Казахстана более пяти лет, продолжало расти и на конец 2018г. составило 79 602 человека т.е. 50,8% от общей численности этого контингента (2017г. – 73 530 или 49,6%), тогда как среднероссийский показатель пятилетней выживаемости в 2018г. возрос с 53,9 до 54,4%.

В РК летальность среди больных РП составила в 2018г. 2,0% (в 2017г. – 2,5%).

Таблица 2 - Основные показатели состояния онкологической помощи больным раком почки в регионах Казахстана

Регионы	Распределение выявленных по стадиям процесса %			
	I st	IIst	IIIst	IVst
Казахстан	34,8	27,4	20,1	17,7
Акмолинская	29,9	27,2	20,8	22,1
Актюбинская	12,1	51,5	21,2	15,2
Алматинская	10,0	58,8	17,4	13,8
Атырауская	18,5	44,5	14,8	22,2
Восточно-Казахстанская	41,3	13,5	63,4	23,0
Жамбылская	50,0	23,9	6,5	19,6
Западно-Казахстанская	18,2	51,8	17,9	12,1
Карагандинская	46,3	15,6	15,7	22,4
Кызылординская	30,4	55,0	5,9	8,7
Костанайская	33,7	20,0	2,9	12,2
Мангыстауская	31,8	45,5	9,1	13,6
Павлодарская	26,2	58,8	0	15,0
Северо-Казахстанская	41,4	31,0	15,0	12,6
Туркестанская	25,8	37,8	16,7	19,7
г. Шымкент	26,7	36,6	26,7	10,0
г. Алматы	33,3	26,0	29,9	14,8

Из таблицы 2 видно, что РП III-IV стадии в Казахстане диагностируется довольно поздно (более 50% случаев в СКО, ВКО, гг.Алматы и Нур-Султан).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мировая статистика показывает, что пятилетняя выживаемость при РП I стадии составляет около 90 % случаев, II стадии - 70% и III-IV стадии 10%. В РК больные РП более пяти лет живут в 50,7% случаев и данный невысокий показатель связан с низкой выявляемостью и поздним началом лечения заболевания в большинстве регионов страны.

Заболеваемость и смертность РП в Казахстане и странах СНГ находятся примерно на одном уровне. В большинстве стран СНГ за последние годы наблюдается рост числа пациентов РП мужского пола. В Казахстане и в странах СНГ мужчины РП бо-

леют чаще, чем женщины.

Литература

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al; Global Cancer Statistics 2018 GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018. 68. (6), 394-424.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer statistics 2018. CA Cancer J Clin.* 2018, 68(1):
3. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР//Онкоурология. -2019. -№2. -С.5-24.
4. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018 год. Сборник статистических материалов МЗ РК. - Нур-Султан, 2019.

УДК 616.62-006

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Ж.Д.ЖУМАГАЗИН, М.Е.ТУЛЕУТАЕВ, А.Ж.ДАВРАНОВ
ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр»
акимата г.Нур-Султан
г. Нур-Султан, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. Представлены результаты важных исследований по диагностике, эпидемиологии и лечению рака мочевого пузыря за 2018-2019гг., последние рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) [1] и результаты кооперированных исследований.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, иммунотерапевтические препараты, цистэктомия, химиопрепараты

ТҮЙІНДЕМЕ. ҚУЫҚ ҚАТЕРЛІ ІСІГІН ДИАГНОСТИКАЛАУ МЕН ЕМДЕУДЕГІ ЖАҢА ӘДІСТЕР. М.Е.Төлеутаев, Ж.Д.Жұмағазин, А.Ж.Давранов. 2018-2019 жылдардағы қуық қатерлі ісігін диагностикалау, эпидемиология және емдеу бойынша маңызды зерттеулердің нәтижелері, еуропалық урологтар қауымдастығының (ЕУК) [1] соңғы ұсыныстары және бірлескен зерттеулердің нәтижелері ұсынылған.

Түйін сөздер: қуықтың қатерлі ісігі, иммунотерапиялық препараттар, цистэктомия, химиопрепараттар

SUMMARY. NEW IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BLADDER CANCER. M.E.Tuleutaev, Zh.D.Zhumagazin, A.Zh.Davranov. The results of important studies on the diagnosis, epidemiology and treatment of bladder cancer for 2018-2019, the latest recommendations of the European Association of Urology (EAU) [1] and the results of cooperative studies are presented.

Keywords: bladder cancer, immunotherapy drugs, cystectomy, chemotherapy

ВВЕДЕНИЕ

В статье представляются данные по лечению немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НИ РМП) цитостатиками и иммуномодуляторами при устойчивости к введению БЦЖ с лечебной и профилактической целью. Результаты эпидемиологии рака мочевого пузыря показали роль НВAb, а также вируса папилломы человека 6-го типа в патогенезе заболевания. В последние годы в онкоурологии активно применяются для лечения немышечно-инвазивного и местно-распространенного рака мочевого пузыря иммунотерапевтические препараты.

Внутрипузырное введение пембролизумаба показали эффективность препарата при рефрактерности опухоли на БЦЖ терапию. При применении помбролизумаба в неоадьювантном режиме увеличило число pT0 после цистэктомии. Сравнительные исследования пембролизумаба и атезолизумаба с традиционной химиотерапией показало преимущество в частоте полных регрессий, а также показателей выживаемости до прогрессирования при раке мочевого пузыря.

Трансуретральная резекция (ТУР) в настоящее время является основным лечебным и диагностическим методом НИ РМП.

В литературе уделяется большое внимание совершенствованию трансуретральной резекции в целях повышения радикальности и информативности для последующего морфологического исследования. В рекомендациях ЕАУ указано, что полная резекция опухоли обеспечивает хороший прогноз заболевания. Резекция может осуществляться 2 методами: «по частям» или en-bloc. Резекция «по частям» обеспечивает хорошую информацию о вертикальном и горизонтальном расположении опухоли. Резекция «en-bloc» проводится монополярным и биполярным методами. Используется лазер Thulium-YAG или Holmium-YAG у больных с экзофитными опухолями. Выполнение такой резекции обеспечивает высокое качество материала для исследования с наличием мышечной стенки у 96-100 % пациентов.

С развитием интервенционной радиологии появились публикации исследований, проводимых суперселективной химиоэмболизацией сосудов опухоли разных органов при онкологических заболеваниях. В онкоурологии выполняются лечебные мероприятия с помощью радиологии на почках, предстательной железе, мочевом пузыре. При химиоэмболизации пузырных артерий, в результате противоопухолевого цитостатического воздействия препаратов, получают двоякий лечебный эффект с остановкой кровотечения при гематурии. Малоинвазивная процедура актуальна для лечения РМП, в разной стадии процесса, с риском оперативных вмешательств из-за сопутствующих заболеваний [2].

В настоящее время большое внимание уделяется оценке эффективности и прогнозированию течения заболевания. В рекомендации ЕАУ 2019г. включены новые данные с классификацией рака мочевого пузыря на основе молекулярных данных. Предлагается поделить их на два подтипа: базальный рак с базальным и клаудин-низким типом и люминальный с люминальным

и p53-подобным типом. Базальный подтип имеет саркоматоидные и p53-аспекты, предусматривает гиперэкспрессию рецептора эпидермального фактора роста 3 (EGFR3) и является химиочувствительным. Люминальный подтип показывает гиперэкспрессию рецептора фибробластов 3 (FGFR3) и является резистентным к химиотерапии. Однако, полученные данные не окончательные и пока не используются в клинической практике.

В настоящее время отсутствуют какие-либо коммерческие маркеры для использования в клинической практике в плане прогноза заболевания, хотя исследования продолжают. Нет убедительных данных об использовании в клинической практике маркера p53 у больных НИ РМП высокого риска и в случаях индивидуального прогноза.

В рекомендациях ЕАУ в разделах 7.1, 7.2 описаны изменения неадьювантной химиотерапии и в разделе 7.4 значение роли опыта хирурга и клиники в выполнении радикальной цистэктомии.

Продолжается исследование анатомии мочевого пузыря и лимфатических сосудов. Результаты показали более плотное экстравезикальное направление лимфатических сосудов в области шейки мочевого пузыря и треугольника Лъето. Этим можно объяснить биологическую основу, что опухоль шейки и треугольника Лъето может иметь различные формы и распределение метастазов в лимфатических узлах по сравнению с основанием мочевого пузыря [3].

Исследования эпидемиологии рака мочевого пузыря К. Shee с соавт., показали значение наличия гепатита В как нового фактора риска развития злокачественного новообразования в этом органе. Использованы данные National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) database более чем 4 годичного периода. Исследована популяция населения в 287 300 485 случаев, рак мочевого пузыря выявлен у 447 694. HVAbsC найден значительно чаще у лиц кавказской национальности по срав-

нению с контролем (94,7% против 63,3%). Исследование показывает, что НВАб, который является серологическим маркером гепатита В, в значительной степени связан с диагнозом рака мочевого пузыря. Возможно эти данные в дальнейшем придется учитывать в эпидемиологии и профилактике рака этой локализации. Исследования вируса папилломы человека (ВПЧ) и РМП (Reinstatler L.S. и соавт.). Изучена популяция 155650000 жителей США. Распространенность положительной серологии составила: ВПЧ18 – 5,5%, ВПЧ16 – 13,2%, ВПЧ11 – 6,4%, ВПЧ6 – 17,4%. Было выявлено 443948 случаев РМП. Мужчин было 80%, женщин – 17%. Положительная серология ВПЧ6 – 18,1%. Регрессивный анализ показал, что курение, пол, увеличение массы тела, положительная серология ВПЧ6 приводят к увеличению частоты возникновения РМП [4,5].

Регрессия опухоли и прогрессирование после иммунотерапии были предметом исследования I.Hwarg и соавт. [6]. Гиперпрогрессирование определялось как увеличение более чем на 50% границ опухоли по данным компьютерной томографии до лечения и более чем в 2 раза увеличение скорости роста опухоли по сравнению с предыдущим. Оценивали по критериям RECIST на основании 2 сканов КТ до лечения и через 2 мес. с момента начала лечения. В исследовании были включены 102 пациента с опухолью почек и 101 больной с уротелиальным раком. Средний возраст составил 64 года, 70% мужчин. Очаги метастазирования: ЛУ (66%), легкие (51%), кости (34%). Гиперпрогрессирование наблюдалось у 13 (5,7%) из 203 больных. Средняя общая выживаемость при прогрессировании и гиперпрогрессировании соответственно составила 7,3 и 3,5 мес. Гиперпрогрессирование чаще наблюдалось при уротелиальном раке, чем при опухолях почек (11% против 0,9%; $p=0,01$). Мультивариационный анализ показал, что при уротелиальном раке метастазы в печени, по-

вышенный уровень лактатдегидрогеназы и гипоальбуминемия были независимыми факторами прогноза.

Профилактическое введение вакцины БЦЖ длительное время остается стандартом терапии, однако имеются противопоказания и побочные реакции, которые не позволяют закончить лечение. Поиск альтернативных препаратов продолжается, так L.Tomhas и соавт. изучали внутрипузырное введение гемцитабина и доцетаксела у БЦЖ-чувствительных больных. Проводили 6 недельные инстилляциии гемцитабина (1г в 50 мл физ. раствора) с последующим немедленным введением доцетаксела (37,5 мг в 50 мл физ. раствора). Затем пациентам проводили ежемесячную поддерживающую терапию. Из 30 больных 24 (80%) имели высокий риск прогрессирования заболевания. Отсутствие новых образований через 3 мес. составил 96%, через 1 год – 89%, через два года – 89%. Отмечалась удовлетворительная переносимость лечения, все пациенты кроме одного закончили лечение. Наблюдались следующие побочные эффекты: поллакиурия – 30%, дизурия – 26%, гематурия – 23%, редукция дозы или отсрочка потребовалась в 16% случаев [7].

Эффективность митомицина С изучалась у 2243 больных НИ РМП в ближайшие и отдаленные сроки в проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании J.Bosschietter et al. Инстилляциии митомицина С проводили в течение 24 ч и через 2 недели после ТУР у больных НИ РМП низкого, промежуточного и высокого риска. Для больных групп промежуточного и высокого риска изучена 3-летняя безрецидивная выживаемость, у больных группы низкого риска – 5-летняя. Для пациентов всех групп частота риска рецидива составила 27% при немедленном введении и 36% в отсроченном введении. Частота побочных эффектов при немедленном и отсроченном введении составила соответственно 25 и 22%. Сделан вывод, что немедленная инстилляциия снижает частоту риска развития

рецидива и должна использоваться в клинической практике [8].

Более трудная ситуация отмечается в случаях резистентности к БЦЖ-терапии у больных НИ РМП. Поиск новых препаратов или их комбинаций является актуальной задачей. Для решения этой проблемы G DeCastro и соавт., представили результаты исследования I фазы внутривезикулярного введения кабацитаксела, гемцитабина и цисплатина для лечения пациентов с НИ РМП, не ответивших на БЦЖ-терапию. Гемцитабин и кабацитаксел вводили каждую неделю, цисплатин – через неделю; цикл 6 недель. Полная регрессия определялась как полное отсутствие опухоли и отрицательный результат анализа мочи на цитологию. Этим больным через 1 или 2 мес. проводили поддерживающую терапию в 1-й и 2-й годы, в целом до 24 мес. До лечения период наблюдения составил 13 мес. Все больные получали не менее 2 курсов БЦЖ-терапии, и 17 (94%) из 18 пациентов были рефрактерны к ней. Все больные имели низкую степень дифференцировки (high grade) опухоли, 9 (50%) из 18 – стадию T1, 12 (67%) из 18 – карциному *in situ*. Дозолимитирующей токсичности не отмечено. Первоначальная полная регрессия составила 94%, по окончании срока наблюдения 4 (22%) больных имели рецидив в среднем через 9,3 мес. У 2 пациентов зафиксирован рецидив в заднем отделе уретры, 3 (17%) больным через 12 мес. выполнена цистэктомия, 14 (78%) пациентов к концу наблюдения не имели рецидива [9].

Активно изучаются новые иммунотерапевтические препараты для лечения больных, не ответивших на внутривезикулярную БЦЖ-терапию. A.V. Valar с соавт., провели исследование пембролизумаба [10]. Препарат вводили по 200 мг внутривенно 1 раз в 3 недели в течение 24 мес. или до развития рецидива, прогрессирования, или неприемлемой токсичности (протокол KEYNOTE-57). У 103 (78,8%) больных была только карцинома *in situ*. Среднее количество инстилля-

ций БЦЖ составила 12. Полная регрессия через 3 мес. – 38,8%. Среди 40 больных с полной регрессией опухоли в срок 3 мес. у 72,5% проведена поддерживающая терапия в среднем в течение 14 мес., у 80,2% – 6 мес. У 10 (25%) пациентов развился рецидив заболевания после полной регрессии в период наблюдения. До завершения исследования не отмечено прогрессирования в мышечный слой или появления метастазов. Побочные эффекты зафиксированы у 65 (63,1%) больных. Чаще всего наблюдались зуд (10,7%), усталость (9,7%), диарея (8,7%), гипотиреозидизм (5,8%) и сыпь (5,8%). Побочные эффекты III-IV степеней тяжести зарегистрированы у 13 (12,6%) пациентов, иммуноопосредованная реакция – у 19 (18,4%).

Иммунотерапевтические препараты также изучались при рецидивах НИ РМП. В исследовании I фазы оценки безопасности и переносимости внутривезикулярного введения пембролизумаба при рецидивном НИ РМП были включены больные со статусом активности 0-I по шкале ECOG и адекватной функции почек и печени. Пембролизумаб вводили 1 раз в неделю в течение 6 нед. Начальная доза составила 50 мг и возрастала до 100 мг, в последующем – до 200 мг. Доза 200 мг не требовала прекращения лечения. Приемлемая токсичность позволила авторам рекомендовать препарат для исследования II фазы [11].

Цистэктомия остается наиболее радикальным методом лечения РМП. Широкое внедрение роботической техники находит все больше сторонников выполнения этой операции с помощью менее инвазивной технологии. Продолжаются споры между сторонниками лапароскопической, робот-ассистированной и открытой операции. В рамках международного исследования эффективности робот-ассистированной (РАЦЭ) и открытой (ОЦЭ) ЦЭ в современной когорте больных РМП оценены результаты 2713 больных в разных центрах Европы и США в период 2006г. по 2018г.

РАЦЭ перенес 971 (36%) пациент, ОЦЭ – 1075 (64%). В период 2006-2007гг. частота выполнения РАЦЭ составляла – 14%, в 2016-2018гг. – 58%. Больные, которым выполняли РАЦЭ, были моложе, чем леченные ОЦЭ. При РАЦЭ мужчин было больше, стадия pT ниже, а также меньше выявлено поражений ЛУ. Время выполнения операций составила 360 мин. При РАЦЭ больше удалялось ЛУ. При РАЦЭ были значительно меньше кровопотеря (400 мл против 800 мл) и длительность госпитализаций (9 дней против 19 дней). Не выявлено различий по частоте осложнений в раннем послеоперационном периоде – повторные операции или смерть. После РАЦЭ чаще требовалась повторная госпитализация ($p=0,002$) [12]. Стоит заметить, что появились сообщения отсроченных наблюдений за такими больными. Авторы отмечают, что после малоинвазивных технологий чаще обнаруживаются рецидивы заболевания после операций на органах малого таза, в отличие от открытого метода.

Прогнозирование течения заболевания, осложнений после оперативных вмешательств являются постоянным предметом исследований. A.Pinto и соавт. представили факторы прогноза до операции как предиктор развития рецидива и выживаемости после ЦЭ [13]. Изучались хирургические факторы, которые коррелировали с риском рецидива и выживаемостью (без ХТ). Проведен анализ 158 больных. Средняя общая выживаемость составила 51 мес., средняя выживаемость без рецидива – 39 мес. Факторами, которые влияли на безрецидивную выживаемость, явились: статус ECOG (0 против 1; 72 мес. против 20 мес.; $p=0,014$). Уровень гемоглобина (нормальный против низкого; 144 мес. против 21 мес.; $p=0,001$), хирургический край (есть против нет; 39 мес. против 11 мес.; $p=0,004$), статус ЛУ (pNo против pN+: 119 мес. 18 мес.; $p<0,001$) и стадия pT (pT2 против pT3-4; 167 мес. против 20 мес.; $p<0,001$). Другие факторы (уровень нейтрофилов\лимфоцитов, тром-

боцитоз, клиренс креатинина, наличие гидронефроза) были незначимыми. По данным мультивариантного анализа статус ECOG (hazard ratio (HR) 2,32), статус ЛУ (HR 2,0) и уровень гемоглобина (HR 1,71) были независимыми факторами прогноза.

Усилия хирургов постоянно направлены на снижение частоты послеоперационных осложнений и антиинфекционная терапия до РЦЭ и после нее является приоритетной задачей. H.M.Veano с соавт. изучали последствие по длительности нахождения стентов на частоту мочевого затеков и повторных госпитализаций [14]. Сравнивались 2 группы больных ($n=177$): в 1-й группе ($n=102$) выполняли раннее удаление (на 4-й день) стента из уретероилеального анастомоза, во 2-й ($n=75$) – позднее (на 14-й день). С точки зрения выполнения анастомозов обе группы не различались, за исключением большего числа формирования интракорпоральных кондуитов при раннем удалении стента. Анализ показал значительное большее число 90-дневных повторных госпитализаций во 2-й группе в связи с развитием сепсиса.

N.Patel и соавт. сравнили количество осложнений – стриктуры уретральных анастомозов после ОЦЭ и РАЦЭ. Сравнили 332 РАЦЭ и 1449 ОЦЭ в период с 2009г. по 2014г. [15]. Авторы оценивали развитие стриктур за 6 мес., 1 и 2 года после ЦЭ. Стриктуру определяли, как необходимость проведения интервенционных мероприятий после ЦЭ. Частота встречаемости стриктур через 6 и 12 мес. была выше при РАЦЭ, чем при ОЦЭ – 12,1 и 7,0% ($p<0,01$), 15,0 и 9,5% ($p=0,01$) соответственно. В период наблюдения 2 года частота развития стриктур не отличалась и составила 14,6% и 11,4% ($p=0,29$). Анализ показал, что частота развития стриктур ассоциировалась предоперационным гидронефрозом.

Анализ показал, что в связи с особенностью распространения опухоли мочевого пузыря у 30-50% пациентов заболевание сопровождается в той или иной степени

нарушением функции почек. Наиболее эффективной схемой лечения метастазирующего РМП является комбинация с цисплатинсодержащими препаратами. Основной побочный эффект цисплатина – нефротоксичность. При определении неподходящих для платины больных метастатическим уротелиальным раком приходится заменять препараты платины на другие, что резко снижает эффективность проводимого лечения. В связи с этим нужны четкие критерии определения когорты больных, которым нельзя проводить ХТ цисплатином. В 2019г. на ASCO (American Society Clinical Oncology) было дано определение больных метастазирующим уротелиальным раком, неподходящих для платины [16]. В связи с тем, что место препаратов платины в настоящее время занимают иммунотерапевтические препараты, это имеет большое практическое значение. Авторы опросили 56 онкологов в США, используя единые параметры (1-й раунд) и основываясь на ответах, провели 2-й раунд. Эксперты предложили использовать для определения неподходящих для платины больных 1 из 5 параметров: статус активности ECOG >3; клиренс креатинина <30 мл\мин; периферическая нейропатия >III; сердечная недостаточность по классификации NYHA > 3; статус активности ECOG 2 и клиренс креатинина <30 мл\мин.

Появление на рынке новых иммунотерапевтических препаратов позволяет надеяться на улучшение результатов лечения, местно-распространенного и метастатического уротелиального рака.

Е.Zaffutio и соавт. изучили влияние неоадьювантной терапии пембролизумабом на интра- и периоперационные осложнения после РЦЭ [17]. В исследование были включены 802 пациента, которым выполнена радикальная операция, 61 больному проведена неоадьювантная ХТ по схеме M-VAC, 52 больным – неоадьювантная терапия пембролизумабом, у 689 больных отсутствовало предварительное лечение.

Среднее время операции при неоадьювантной ХТ составило 379 мин., после неоадьювантной иммунотерапии – 401 мин., без химиоиммунотерапии – 372 мин. Послеоперационные осложнения развились в 45,4; 45,9 и 63,6 % случаев соответственно. Мочевые осложнения, потребовавшие нефростомии, были отмечены у 3,6; 6,6 и 15,4 % пациентов соответственно. В заключении авторы отметили, что применение пембролизумаба обеспечивает высокую частоту рТО после РЦЭ и не увеличивает частоту пери- и послеоперационных осложнений.

Все больше возрастает использование ингибиторов контрольных точек при распространенном уротелиальном раке, что требует постоянного анализа и в ряде случаев пересмотра позиций этих препаратов в клинической практике. R B Parikh и соавт. Приводят данные США по этому вопросу [18]. Национальное руководство США не рекомендует проводить ХТ в случае близкого (6 мес.) окончания жизни при прогрессировании заболевания. В большинстве случаев онкологи имеют низкий порог возможности для начала ХТ в конце жизни из-за статуса больного и токсичности препаратов. Использовалась база данных Flatiron Health для изучения тенденций назначения иммунотерапевтических препаратов, химиопрепаратов и системной терапии. Соотношение этих видов терапии в последние 30 и 60 дней жизни для ХТ и системной терапии соответственно составило 17,0 и 29,8%. Ежеквартальная пропорция иммунотерапевтических препаратов в течение 60 дней возросла от 1 до 23%. В период исследования отмечено снижение частоты назначения ХТ и системной терапии. Зарегистрирован резкий рост назначения иммунотерапевтических препаратов в группе больных со статусом ECOG больше 2, но не изменилось их применение у пациентов со статусом ECOG 0-1. Отмечен рост использования системной терапии и иммунотерапии с 17,4 до 34,8%, особенно назначение последних в конце жизни. Авторы считают,

что эти данные по диспропорции назначения иммунотерапевтических препаратов должны быть внесены в рекомендации по лечению больных с этой патологией.

Лечение РМП должно охватывать различные сферы здоровья пациентов. Только радикальное хирургическое лечение не позволяет полностью восстановить физические и психические функции организма. Даже после излечения и при наблюдении в отдаленные сроки реабилитация больных остается социальной проблемой. О.Аууаш и соавт. [19] использовали Surveillance, Epidemiology End Results (SEER – Medicare data). Изучены данные больных МИ РМП в период с 2008г. по 2013г. с целью – выявить психиатрический диагноз, а также определить его влияние на выживаемость пациентов. По критериям включения в исследовании вошли 4247 больных, у 1510 (35%) из них были выявлены психиатрические заболевания после установления РМП. Основными диагнозами были депрессия (11%), злоупотребление алкоголем и наркотиками (12%), тревожность (11%). Больные с пси-

хиатрическим диагнозом имели более высокую смертность – до 60%. Проводимая паллиативная терапия у этих больных не улучшала качества жизни. В заключении подчеркивается, что необходимо обратить внимание на проведение социально-адаптивной терапии после лечения РМП.

Наиболее сложной проблемой является лечение распространенного РМП. В таблице представлены рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines Version 3,2019 по лечению РМП [20]. Как видно из представленных таблиц данных, рекомендации группы препаратов различаются в зависимости от подходящих и неподходящих для цисплатина. Также учитывается экспрессия PD-L1.

В настоящее время проводятся многочисленные исследования по сравнительной эффективности различных комбинаций иммунотерапевтических и химиопрепаратов. На рисунке 1 представлен дизайн исследования KEYNOTE-045 по сравнительной эффективности пембролизумаба и различных химиопрепаратов [21].

Рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines Version 3,2019 по лечению рака мочевого пузыря

Линия терапии

Стандартные режимы

1-я (подходящая для цисплатина)

Гемцитабин + цисплатин (категория 1)

DD-M-VAC+гранулоцитарный

колониестимулирующий фактор (категория 2)

Гемцитабин или карбоплатин Атезолизумаб

(только при высокой экспрессии PD-L1)

Пембролизумаб (только при высокой экспрессии PD-L1)

Другие режимы: Гемцитабин

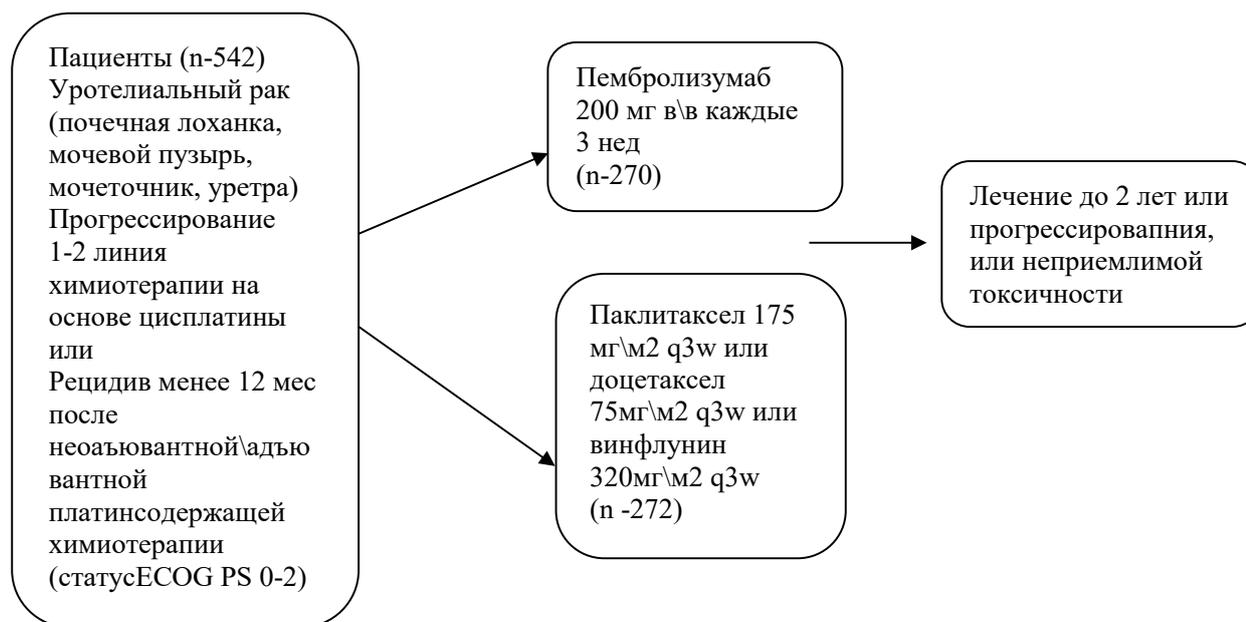
Гемцитабин + паклитаксел

1-я (неподходящая для цисплатина) Ифосфамид+паклитаксел_гемцитабин (при удов. функции почек)

1-я (неподходящая для карбоплатина)

Атезолизумаб (независимо от экспрессии PD-L1)

Пембролизумаб (независимо от экспрессии PD-L1)



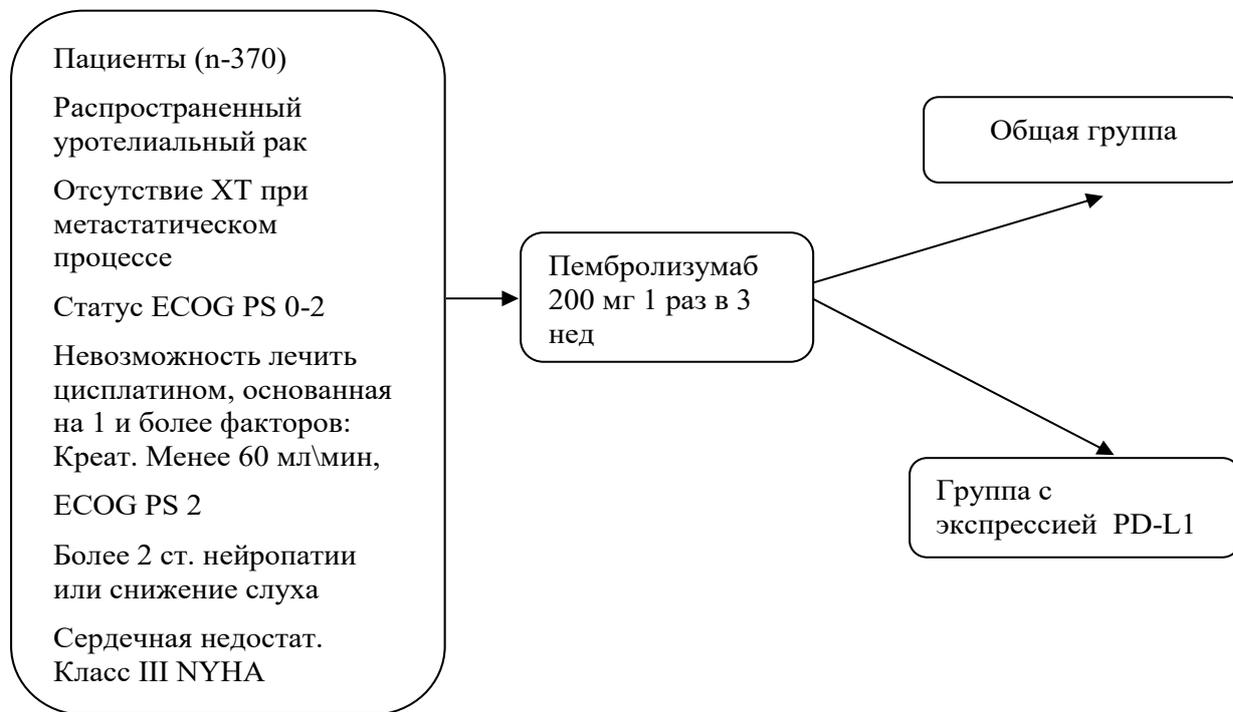
Первичные конечные точки – общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования

Вторичные конечные точки – частота объективных ответов, длительность ответов, время от ответа,

Оценка ответа – централизовано, заслеплено, по критериям RECIST v1.1\

Рисунок 1 – Дизайн рандомизированного, открытого исследования III фазы KEYNOTE-045

Местно-распространенный
Местно-распространенный
Рандомизация 1:1:1\



Первичные конечные точки\

Запланирован промежуточный анализ данных первых 100 пациентов\

Выявление cut-off для экспрессии PD-L1\

Уровень объективных ответов в общей популяции и при гиперэкспрессии PD-L1\

Рисунок 2 - Дизайн исследования KEYNOTE-052 пембролизумаба в 1-й линии терапии у пациентов с невозможностью лечения цисплатином

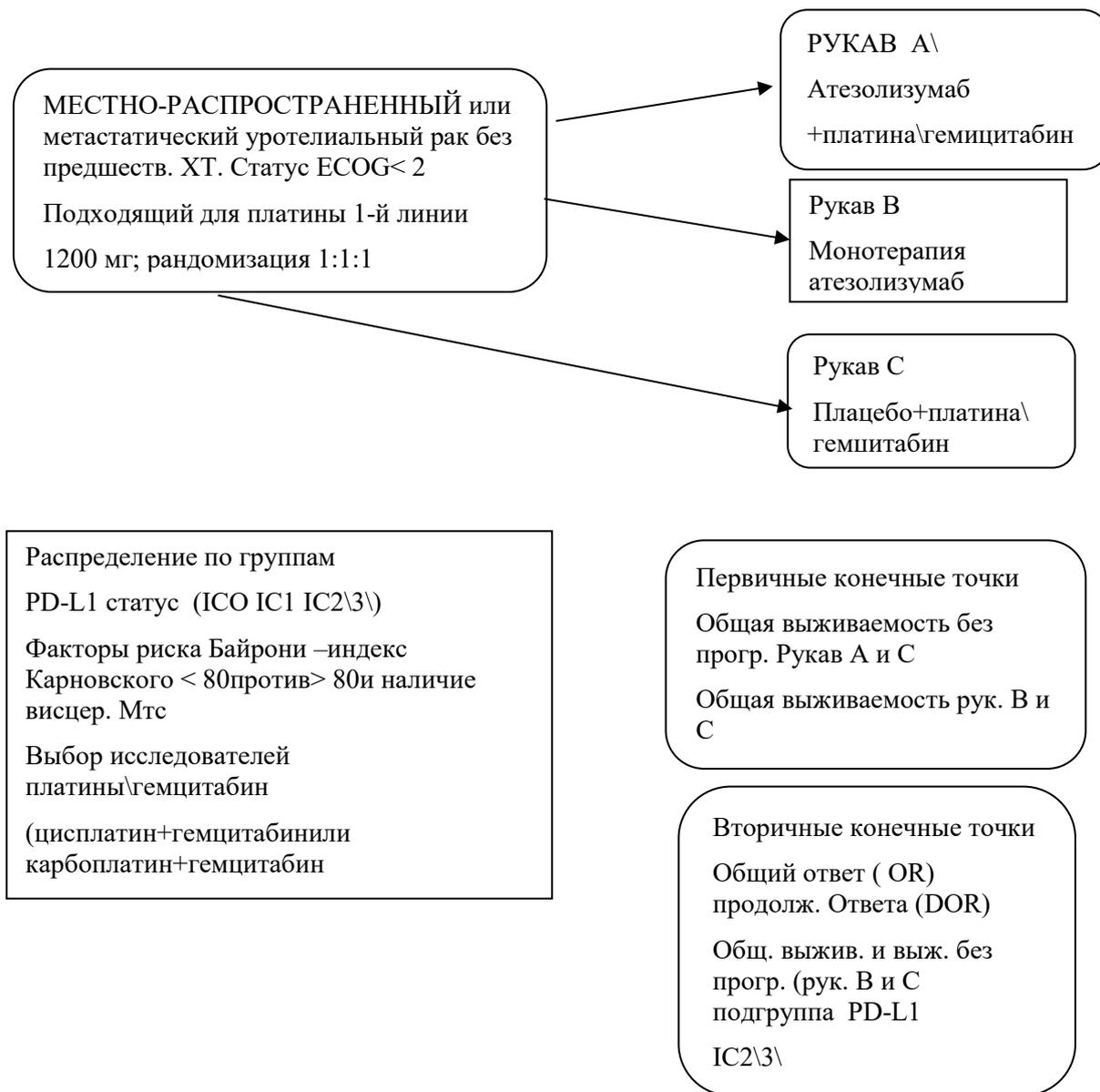


Рисунок 3 - Дизайн исследования IMvigor 130

В исследованиях пембролизумаба для оценки экспрессии PD-L1 применяется показатель CPS (combine positive score) – число клеток, имеющих на поверхности PD-L1 (опухолевые клетки, лимфоциты, макрофаги), от общего числа клеток, выраженное в единицах. Уровень экспрессии определялся централизованно иммуногистохимически с использованием антител 22C3 (Daco) и CPS. Доказана важная прогностическая роль экспрессии PD-L1 как на опухолевых,

так и на иммунных клетках. Несмотря на то что включение иммунных клеток в алгоритм подсчета уровня экспрессии PD-L1 добавляет определенные сложности, это может быть актуально для клинических исследований и клинической практики. При уротелиальном раке оценка экспрессии PD-L1 иммунными клетками в дополнение к опухолевым может улучшить возможности предсказания ответа на иммунотерапию.

Полученные данные показали, что ис-

пользование пембролизумаба эффективнее ХТ по всем показателям, в частности общей выживаемости (медиана 10,3 мес. против 7,4 мес., 24-месячная 27% против 14%), выживаемость без прогрессирования (18-месячная 15% против 5%), частота объективных ответов (21% против 11%) и длительности ответа. Таким образом, применение пембролизумаба имеет преимущество в профиле безопасности и качестве жизни.

Другое исследование KEYNOTE-052 было направлено на изучение эффективности пембролизумаба в 1-й линии терапии у пациентов с невозможностью проведения лечения цисплатином (рис.2) [22].

Помимо объективного эффекта изучались частота и длительность ответов в зависимости от количества иммунных клеток, покрывающих опухоль. Выявлено, что длительность ответа на проводимое лечение строго коррелировала с показателем CPS [23]. В общей популяции 370 больных медиана наблюдения составила 30,1 мес. При CPS менее 10 длительность ответа составила 18,3 мес., при CPS более 10 медиана наблюдения не достигнута. При CPS более 10 у половины пациентов отмечен объективный ответ на проводимое лечение, у каждого 5-го пациента – полный ответ.

Другие по исследованию другого ингибитора контрольных точек атезолизумаба, представлены в исследовании IMvigor30 (рис. 3) [24].

Проведено сравнительное исследование атезолизумаба в сочетании с химиопрепаратами против плацебо и монотерапии атезолизумабом. Медиана наблюдения во всех группах составила 11,8 мес. Полученные данные подтвердили преимущество в выживаемости без прогрессирования в группе, где в комбинации участвовал атезолизумаб. В настоящее время проводятся многочисленные исследования по изучению эффективности иммунотерапевтических препаратов в различных комбинациях. Актуальным является изучение доз, последовательности и оптимального сочетания

препаратов с различным механизмом деятельности, что позволит улучшить результаты лечения и качество жизни больных.

Литература

1. *European Association of Urology Guidelines 2019.*

2. Ху Ф., Ванг Х., Джэу М. Клиническое исследование супер-селективной эмболизации внутренней подвздошной артерии при карциноме мочевого пузыря микросферами с камптотецином.

3. Hinata N., Blando Y et al. MR 32-03 *Histological investigation of the lymphate vessel configuration in the human male urinary bladder anatomical basis for metastatic disease. J Urol 2019; 201 (4): 442 DOI: 10.1097/01. J U 0000555888. 35481 9q.*

4. Shee K., Reinstatler L., Stenslad K. *MPO5 -13 Hepatitis B serology is a novel risk factor for bladder cancer. J Urol 2019; 201 (14) 44 DOI: 10. 1097 /01.*

5. Reivstatler L., Shee K. et al. *Re-examining an old trend the association of human papillomavirus and bladder cancer. ASCO 2019, Suppl. 362. DOI:10. 1200\ ICO, 2019.*

6. Hwang I., Park I., Yoon S. K. et al *Hyperprogresive disease (HPD) in genitourinary (GU) cancer patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors ASCO 2019, suppl.1 369. DOI: 10. 1200. JCO: 2019.*

7. Thomas I., Steinberg R., Nepple K.G. et al. *Sequential intravesical gemcitabin and docetaxel the treatment of BCG – naïve patients with non-muscle invasive bladder cancer. ASCO 2019, suppl. 469. DOI: 10. 1200. JCO: 2019.*

8. Bosschieter J., Nieuwenhuijzen J.A., van Genker T., et al. *Value of an immediate intravesical instillation of mitimycin C in patients with non-muscle-invasive bladder cancer a prospective multicentre randomized study in 2243 patients. Eur Urol 2018, 73 (2), 226-32. DOI: 10. 1016/j cururo. 2017.*

9. DeCastro G., Anderson C., Pac J., et al. *MP43 – 14 A phase I trial of inrtavesical*

cabazitaxel, gemcitabin, and cisplatin (CGC) for the treatment of non-muscle invasive BCG unresponsive urothelial carcinoma of the bladder. J Urol 2019, 201 DOI: 10.1097/01.

10. Balar A. V., Kulkarni G.S., Uchio E. M. et al. Keynote 057 Phase II trial of Pembrolizumab for patients with high-risk (HR) nonmuscle invasive bladder cancer unresponsive to BCG ASCO 2019, suppl. 350. DOI: 10.1200/JCO: 2019.

11. Woodcock V.K., Purshouse K., Butcher C. et al. A phase I study to assess the safety and tolerability of intravesical pembrolizumab in recurrent non-muscle invasive bladder cancer. ASCO 2019, suppl. 406 DOI: 10.1200/JCO: 2019.

12. Zamboni S., Soria F., Mathieu R. et al. MR 32-10 Comparative effectiveness of robotic assisted and open radical cystectomy in contemporary cohorts of bladder cancer patients an international multicenter collaboration J Urol 2019, 201 (4). c446, DOI: 10.1097/01 JU.

13. Pinto A., Garcia L.E., Garcia E. et al. Presurgical anemia as a predictor of relapse and survival in bladder carcinoma treated with cystectomy. ASCO 2019, 37. 7 suppl. 382.

14. Beano H. M., He J., Hensel C., et al. Decreasing ureteral stent duration following radical cystectomy decreases readmissions and urinary infectious complications. ASCO 2019, 37. 7. Suppl. 366.

15. Patel N., Mark Alshak M.A. et al. Contemporary analyses of ureterointerictures after open and robot-assisted radical cystectomy a population – based study. ASCO 2019, suppl. 484.

16. Gupta S., Sonpavde G., Grivas P., et al. Defining platinum-eligible patients with metastatic urothelial cancer (mUC). ASCO 2019, suppl. 451. DOI: 10.1200.

17. Zaffuto E., Moschini M., Burgio G. et al. MP32-06 Impact of neoadjuvant pembrolizumab on intra and perioperation

complication after radical cystectomy a comparison with both standard chemotherapy and adjuvant treatment. J Urol 2019, 201. c 444. DOI: 10.1097.

18. Parikh R. B., Galsky M. D., Gyawali B., et al. Trends in checkpoint inhibitor therapy for advanced urothelial cell carcinoma (aUC) at end of life Insights from real-world practice. ASCO 2019, suppl. 395 DOI: 10.1200.

19. Ayyash O., Yabes J., Hugar L., et al. MP05-17 Neuropsychiatric diagnosis is a poor prognostic factor patients with muscle invasive bladder cancer J Urol 2019, 201 (4) e45. DOI: 10.1097/01.

20. NCCN Guidelines Version 3/2019 Bladder cancer.

21. Bajorin D. E., De Wit, R. Vaughn D. J., et al. Planned survival analysis from KEYNOTE-045 Phase 3 open-label study of pembrolizumab versus paclitaxel docetaxel or vinflunin in recurrent advanced urothelial cancer (UC). ASCO 2017, suppl. 4501.

22. Balar A., Bellmunt J. O., Donnell P. H. et al. Pembrolizumab as first-line therapy for advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer Preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-52 study. ESMO Ann Oncol 2016, 27 (6). DOI: 10.1093/annonc/mdw435. 25.

23. Vuky J., Balar A. V., Castellano D. E. et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-52: a single-arm phase 2 study investigating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC) ASCO 2018, suppl 4524, DOI:

24. Grande E., Galsky M., Arranz Arija J. A. et al. IMvigor30: efficacy and safety from Phase III study of atezolizumab as monotherapy or in combination with platinum – based chemotherapy (PBC) vs placebo+ PBC in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). ESMO. Ann Oncol 2016; 27 (6). DOI. 10.1093\

УДК: 617-089.844+616-091.8.+616-006.6

ХИРУРГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ 5-ФТОРУРАЦИЛА НА СПАЕЧНЫЙ ПРОЦЕСС У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

М.Ш.ОСОМБАЕВ¹, С.Т.ЖАКИПБЕКОВ²

¹«Национальный центр онкологии и гематологии МЗ КР»

г.Бишкек, Кыргызская Республика

²ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр»

акимата г.Нур-Султан

г. Нур-Султан, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. По данным ВОЗ, число случаев колоректального рака растет с каждым годом. Актуальность исследования обусловлена отсутствием практического опыта в алгоритмах хирургического вмешательства при лечении рака толстой кишки, сложность которого требует радикального хирургического вмешательства для устранения патологического субстрата и дальнейшего выявления путей реабилитации.

Ключевые слова: колоректальный рак, обструктивная резекция толстой кишки, восстановление непрерывности толстой кишки, адгезивный процесс, 5- фторурацил

ТҮЙІНДЕМЕ. 5-ФТОРУРАЦИЛДІҢ КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ҚАТЕРЛІ ІСІККЕ ОПЕРАЦИЯ ЖАСАЙТЫН НАУҚАСТАРДАҒЫ АДГЕЗИЯҒА ӘСЕР ЕТУІНІҢ ХИРУРГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ. М.Ш.Осомбаев, С.Т.Жакипбеков. ДДҰ мәліметтері бойынша колоректальды обыр ауруының саны жыл сайын артып келеді. Зерттеудің өзектілігі тоқ ішек обырын емдеу кезінде хирургиялық араласу алгоритмдерінде практикалық тәжірибенің болмауына байланысты, оның күрделілігі патологиялық субстратты жою және оңалту жолдарын одан әрі анықтау үшін түбегейлі хирургиялық араласуды талап етеді.

Түйін сөздер: колоректалды обыр, тоқ ішектің обструктивті резекциясы, тоқ ішектің үздіксіздігін қалпына келтіру, адгезия процесі, 5 фторурацил

SUMMARY. SURGICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS OF THE EFFECT OF 5-FLUOROURACIL ON THE ADHESIONS IN PATIENTS OPERATED ON FOR COLORECTAL CANCER. M.Sh.Osombaev, S.T.Zhakupbekov. The number of cases of colorectal cancer, according to the WHO, is growing every year. The relevance of the study is due to the lack of practical experience in the algorithms of surgical intervention in the treatment of rectal cancer, the complexity of which requires radical surgery to eliminate the pathological substrate and further identify ways of rehabilitation.

Keywords: colorectal cancer; obstructive colon resection; colon continuity restoration; adhesion process; 5-fluorouracil

ВВЕДЕНИЕ

Рост заболеваемости колоректальным раком, наблюдаемый в последние десятилетия, является главной причиной постоянного интереса хирургов и онкологов к изучению этой темы [1-4]. Ежегодно в мире выявляют 1 млн. больных раком толстой кишки, при этом число смертей превышает 500 тыс. [5].

Больные раком ободочной кишки, осложненным обтурационной кишечной непроходимостью по линии экстренной медицинской помощи, поступают в общехирургические стационары, а не в специализированные онкологические и колопроктологические учреждения и хирургам общелечебной сети приходится обсуждать и решать вопросы осложненного колоректального рака [6,7].

Основным дискуссионным вопросом является этапность хирургических операций. Высокие цифры послеоперационной летальности при первичных резекциях заставляют хирургов прибегать к выполнению двух-, а зачастую и трехэтапных хирургических вмешательств. До 65% операций при осложненном раке левой половины ободочной кишки завершаются наложением различных видов колостом [8].

Исследования, касающиеся хирургической тактики при осложненных формах запущенного рака толстой кишки у лиц пожилого и старческого возраста, немногочисленны, а проблема оказания им неотложной хирургической помощи с последующими восстановительно-реконструктивными операциями остаётся нерешенной до настоящего времени. И сегодня в тех клинических случаях, когда возникает необходимость выполнения двухэтапных оперативных вмешательств наиболее часто выполняют обструктивные операции [9]. Выполнение операций в указанном объеме соответствует требованиям онкологического радикализма и позволяет надеяться на стойкое выздоровление и выполнении в дальнейшем реконструктивно-восстанови-

тельной операции.

Выполнение реконструктивно-восстановительных операций после операции Гартмана сопряжено высоким уровнем осложнений который по данным различных авторов составляет 25-60%, а летальность - 0-8% [10], которые как правило, имеет необходимость применения многоэтапного хирургического лечения. В настоящее время восстановление непрерывности толстой кишки при ликвидации колостом является одной из актуальных задач абдоминальной хирургии, единственной целью которого является улучшение качества жизни пациента [11]. Данное вмешательство является технически сложной операцией, связанной со спаечной болезнью брюшной полости, порой превосходит первичную операцию и характеризуется относительно высокой частотой осложнений, и в большей степени это связано с развитием спаечной болезни. При этом адгезивный процесс зачастую приводит к значительным техническим трудностям при выполнении повторных операций на органах брюшной полости, увеличивая при этом количество хирургических осложнений [12]. Обязательным условием после выполнения радикальных операций при колоректальном раке является применение с противоопухолевой целью адьювантной химиотерапии. Основным препаратом при раке толстого кишечника являются фторпиримидины – 5-фторурацил. Противоопухолевый механизм данного препарата в настоящее время изучен достаточно, но для профилактики развития послеоперационного адгезивного процесса в брюшной полости роль 5-фторурацила не изучена. В нашей многолетней практике при выполнении реконструктивно-восстановительных операций мы наблюдали отсутствие или маловыраженность спаечного процесса брюшной полости у больных получивших в послеоперационном периоде химиотерапию с 5-фторурацилом. У пациентов, не получавших данный препарат, наблюдался обширный спаечный процесс.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ - оценка эффекта 5-фторурацила на спаечный процесс во время реконструктивно-восстановительных операции колоректального рака.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе работы исследовано 126 пациентов с колоректальным раком, которым было выполнено реконструктивно-восстановительные операции в отделении опухолей кишечника Национального Центра Онкологии за период с 2000г. по 2015г. Проведен ретроспективный и проспективный анализ исследования. Все пациенты были разделены на 2 группы: Группа I (основная) - 69 (54,7%) пациентов, которым после первого этапа операции был проведен послеоперационный курс адьювантной химиотерапии с препаратом 5-фторурацил. Группа II (контрольная) - 57 (45,3%) пациентов,

которые не получали после первого этапа операции курс адьювантной химиотерапии с 5-фторурацилом.

При сборе анамнеза обращалось внимание на возраст пациентов, социальный статус, перенесенные операции и соматические заболевания. По возрасту больные в основной и контрольной группах существенно не отличались. Средний возраст пациентов составил в контрольной группе 57,07±1,8 лет, в основной 54,78±1,4 лет. Распределение пациентов по половому признаку женщин было в 2 раза больше чем мужчин. Мужчин в первой группе было 30 (43,4%), во второй группе - 18 (31,5%), женщин в основной группе 39 (56,6%) и 39 (68,5%) соответственно. Всего мужчин было - 48 (38,1%), женщин - 78 (61,9 %).

Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение больных в зависимости от локализации опухоли

Локализация	Количество больных	
	абс.ч	%
Прямая кишка	36	28,6
Ректосигмоидный отдел	11	8,7
Сигмовидная кишка	54	42,8
Нисходящая ободочная кишка	23	18,3
Поперечно-ободочная кишка	2	1,6
Всего	126	100%

Из 126 пациентов (табл.1) превалировал рак сигмовидной кишки у 54 (42,8%) больных, рак прямой кишки у 36 (28,6%) больных, меньше всего было больных с локализацией опухоли в поперечно-ободочной кишке (у 2-х больных).

Большинство проведенных оперативных вмешательств выполнялось на различных участках толстой кишки, обструктивные резекции сигмовидной кишки, как

в основной группе у 32 (46,4%) больных, так и в контрольной у 24 (42,1%) больных. На втором месте по выполненным первичным хирургическим вмешательствам по данным нашего исследования представлена операция Гартмана, в основной группе у 26 (37,7%), а в контрольной у 18 (31,6%) больных. По одному случаю выполнены обструктивные резекции поперечно-ободочной кишки в исследуемых группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Объективно определить эффективность 5-фторурацила в целях профилактики адгезивных процессов стало возможным во время выполнения реконструктивно-восстановительных операций.

У 69 (54,7%) пациентов I группы и 57 (45,3%) пациентов II группы были выполнены реконструктивно-восстановительные операции на толстой кишке в сроки от 6 до 8 месяцев после первичного хирургического вмешательства. При выполнении операции оценивался количественный и качественный характер спайкообразования, для оценки которого использовали разработанную шкалу объективных и инструментальных показателей на основе классификации:

M.D.Diamond (1987), В.С.Анцупова (2006). Принципиально новым аспектом оценки явилось полноценное разделение по степени выраженности спаечного процесса в брюшной полости и малом тазу. Выраженность адгезивных процессов оценивалась исходя из: менее 6 баллов расценивалась как отсутствие спаечного процесса; 7-12 баллов - незначительно выраженный; 13-24 баллов - умеренно выраженный; 25-37 баллов - значительно выраженный спаечный процесс.

По бальной шкале выраженность адгезивных процессов варьировала от 18 до 34 баллов, большее число соответствовало умеренно и выраженному спаечному процессу (таб. 2).

Таблица 2 - Распределение пациентов по шкале Diamond

№	Шкалы	I группа (n=69)	II группа (n=57)	P
1	Выраженность спаечного процесса органов брюшной полости	1,49 ±0,07	3,11 ±0,07	=0,001
2	Спаечный процесс органов малого таза	1,54±0,13	3,37±0,08	=0,001
3	Тип спаек	1,25±0,05	3,26±0,19	=0,001
4	Топографо-анатомическое расположение	2,62±0,1	5,75±0,33	=0,001
5	Наличие сосудистого компонента спайки	1,17±0,06	3,74±0,12	=0,001
6	Плотность спайки	1,25±0,08	4,86±0,11	=0,001
7	Деформация или вовлечение брыжейки кишки в спаечный процесс	0,22± 0,94	2,89±0,74	>0,05

Из представленной таблицы видно то, что выраженность спаечного процесса органов брюшной полости в основной группе: составила 1,49±0,07, а в контрольной группе 3,11±0,07. Спаечный процесс малого таза в основной группе 1,54±0,13, в контрольной группе 3,37±0,08. По тре-

тей шкале типа спаек в основной группе составило 1,25±0,05, в контрольной группе 3,26±0,19. По четвертой шкале по топографическо-анатомическом расположении в основной группе составило 2,62±0,1, в контрольной группе 5,75±0,33. По пятой шкале по наличию сосудистого компонента спай-

ки в основной группе составило $1,17 \pm 0,06$, а в контрольной группе $3,74 \pm 0,12$. По шестой шкале по плотности спаек в основной группе $1,25 \pm 0,08$, в контрольной группе $4,86 \pm 0,11$. По седьмой шкале по деформации и вовлечении брыжейки в спаечный

процесс в основной группе составило $0,22 \pm 0,94$, а в контрольной группе $2,89 \pm 0,74$.

Исходя из вышеизложенного, средняя сумма основной группы составила: $9,6 \pm 0,51$. В контрольной группе $27,1 \pm 0,65$. Результат статистически значимый $p=0,001$.

Таблица 3 - Распределение пациентов по длительности операции, объема кровопотери и койко-дней

Группы	I группа	II группа
Длительность операции (мин)	$117,4 \pm 3,3$	$175,7 \pm 7,8$
Объем кровопотери (мл)	$381,1 \pm 24,5$	$653,5 \pm 31,3$
Длительность койка дней	$15,8 \pm 0,3$	$21,6 \pm 0,8$

$p=0,001$

Как видно из представленной таблицы средняя длительность операции варьировала в I группе в интервале $117 \pm 3,3$ мин (1 час 57 мин), а в группе сравнения $175,7 \pm 7,8$ мин (2 часа 55 мин), что указывает на выраженность спаечного процесса и его осложнения. Объем кровопотери в I группе: $381,1 \pm 24,5$ миллилитров, во II группе $653,5 \pm 31,3$, что было связано, прежде всего, с выраженностью спаечного процесса с вовлечением органов. Средняя продолжительность койко-дней в I группе составила $15,8 \pm 0,3$ суток, во II группе $21,6 \pm 0,8$ суток.

Морфологическая характеристика спаек у повторно оперированных больных колоректальным раком, получивших 5-фторурацил. При гистологическом исследовании основной группы отмечено, что у всей больной спайки были представлены рыхлой соединительной тканью с небольшим количеством фибробластов и фиброцитов. Встречаются мелкие участки, где мезотелий пропитан фибрином. Диффузная инфильтрация лейкоцитами отсутствует. Фибробласты веретенообразной формы, фигуры митоза немногочисленные. Встречаются фибробласты с дистрофическими

изменениями. Количество клеточных элементов значительно меньше, чем в группе сравнения. Встречаются немногочисленные лимфоциты, плазматические клетки (рис. 1).

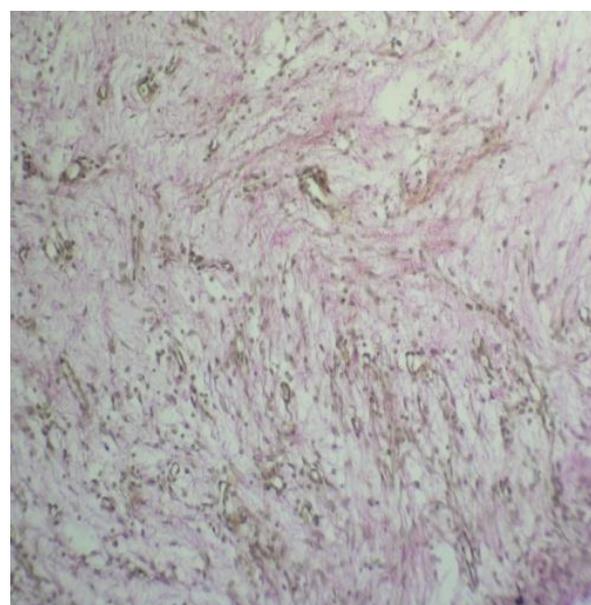


Рисунок 1 - Рыхлая соединительная ткань. (Окраска гематоксилином и эозином, Окраска по ван Гизону X100.)

В 5 наблюдениях определялась созревающая грануляционная ткань (рис. 2).

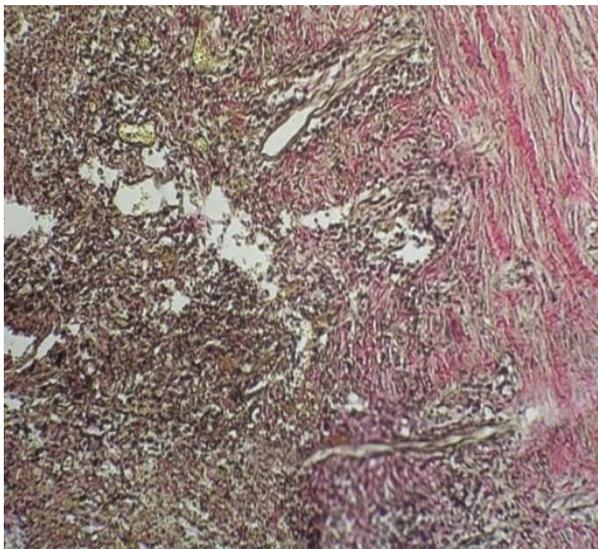


Рисунок 2 - Грануляционная ткань. (Окраска гематоксилином и эозином, Окраска по ван Гизону X100)

При морфологическом исследовании зоны восстановленной брюшины выявлено восстановление мезотелиального покрова с небольшой клеточной инфильтрацией подлежащей соединительнотканной пластинки и с умеренной пролиферацией мезотелия. Изменения структуры мезотелиоцитов после проведения химиотерапии 5-фторурацила заключались в том, что клетки имели самое разнообразное количество контактов по форме и размерам от гигантских до очень маленьких. Анализ распределения по степени связности мезотелиальных клеток, выстилающих восстановленную зону брюшины, показал, что эти различия ограничиваются интервалом 3-9. В репарированном мезотелии наблюдали практически полное отсутствие млечных пятен. В отдельных участках обнаружено напластование клеток с созданием многорядного эпителия, часть клеток которого имела фрагментированные цитоплазматические мембраны (рис. 3).

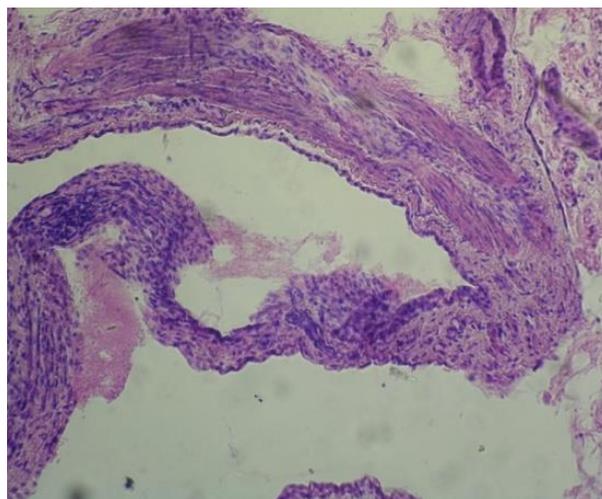


Рисунок 3 - Восстановленный мезотелиальный покров (Окраска гематоксилином и эозином X100, X400)

Изучение сосудистого русла показало, что неоангиогенез был в меньшей степени выраженности, чем у больных, не получивших 5-фторурацил. У части больных на поверхности нежной рыхлой соединительной ткани определялись нити зерна полимеризирующегося фибрина (рис.4).

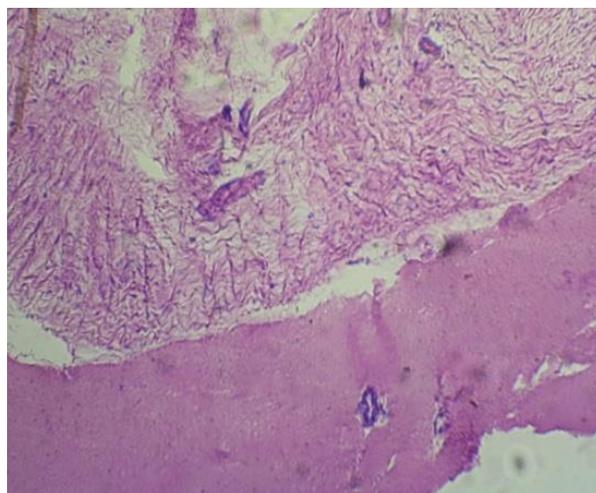


Рисунок 4 - Нити полимеризирующегося фибрина. Окраска гематоксилином и эозином X200

Это свидетельствует об умеренной воспалительной реакции в спайках, что приводит к вялотекущей транссудации фи-

брина и самоподдерживающимся течением спайкообразования.

Таким образом, наше исследование показывает, что у повторно оперированных больных колоректальным раком, получивших 5-фторурацил спайки брюшной полости характеризуются низким содержанием коллагена и фибробластов, малой васкуляризацией и высоким содержанием нитей и полимеризирующегося фибрина.

Морфологическая характеристика спаек брюшной полости у повторно оперированных больных колоректальным раком, не получивших 5-фторурацил. При гистологическом исследовании установлено, что у основной массы больных спайки были представлены грубоволокнистой соединительной тканью. В месте повреждения определяется уже сформированная грануляционная ткань, состоящая из капилляров, клеточных элементов и коллагеновых фибрилл. Определяется плотная фиброзная соединительная ткань, которая представлена в основном коллагеновыми волокнами и расположенными между ними фибробластами и фиброцитами. В плотной соединительной ткани коллагеновые волокна ориентированы продольно, слабо извитые. Наблюдались также явления гиалиноза (рис.5).

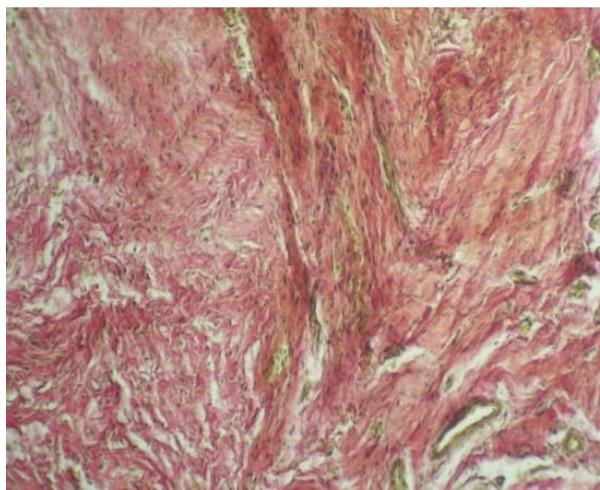


Рисунок 5 - Участок гиалиноза в грубоволокнистая соединительная ткань

Развитие такого спаечного процесса фиброногиалинозного характера сопровождалось образованием кровеносных сосудов разного калибра. В грануляционной ткани определяется большое количество капилляров, выстланных одним слоем эндотелиальных клеток, расположенных на тонкой базальной мембране. Кроме этого, капилляры образуются путем эндотелизации щелей между фибриновыми нитями. Капиллярные петли расширенные и полнокровные. В просвете некоторых из них наблюдаются стаз и сладж эритроцитов. Отмечается повышение проницаемости стенок капилляров, что привело к отеку тканей, диapedезу эритроцитов и лейкоцитов. Некоторые капиллярные ветви имеют вертикальную ориентацию. Между капиллярами располагаются многочисленные клеточные элементы грануляционной ткани: фибробласты, макрофаги, плазматические клетки, лимфоциты, представлены на рисунке 6.

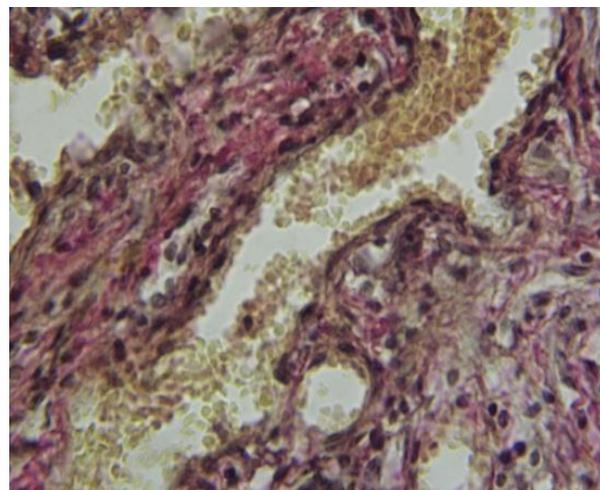


Рисунок 6 - Кровеносные сосуды разного калибра. Окраска гематоксилином и эозином X 400 и по Ван Гизону X400

В некоторых случаях в спайках, кроме фиброзной ткани, обнаруживалась и жировая ткань (рисунок 7). Спаечный процесс представлен комбинированным очаго-

во-диффузным либо фрагментарным замещением соединительной и жировой тканью с наличием инфильтрации лимфоцитами и фибробластами.

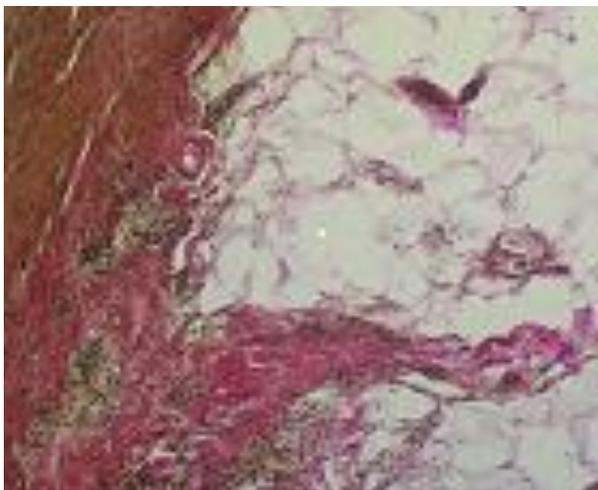


Рисунок 7 - Спайка представлена фиброзной и жировой тканью. Окраска по ван Гизону X 100

Также отмечалась тканевая реорганизация и модификация в виде прорастания множественных сосудисто-нервных пучков в толще сращения. В 3 случаях по периферии спаек обнаружен продуктивный васкулит (рис. 8).

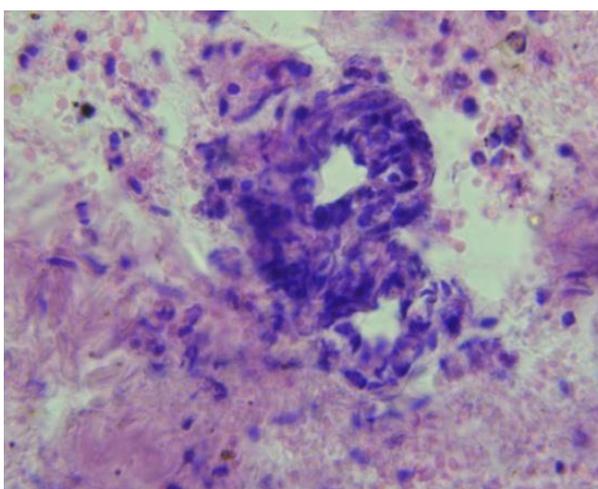


Рисунок 8 - Продуктивный васкулит. Окраска гематоксилином и эозином X400

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение 5-фторурацила способствует профилактике спаечной болезни, уменьшает интраоперационные и послеоперационные осложнения, длительность операции, объем кровопотери при выполнении реконструктивно-восстановительных операции, так же сокращает пребывание больного в стационаре.

Данные гистологического исследования показывают, что у повторно оперированных больных колоректальным раком, не получивших 5-фторурацил спайки брюшной полости характеризуются высоким содержанием коллагена, большим количеством фибробластов и выраженным ангиогенезом.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011;22:3(85).
2. Сингаевский А.Б., Цикоридзе М.Ю. Совершенствование хирургической тактики при осложненном раке толстой кишки в многопрофильном стационаре. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2014;1(6):59-65.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>.
4. Modan B. Epidemiology of breast cancer. Preventive aspect. *Isr J Med Sci.* 2002;17(9-10):804-809.
5. Глушков Н.И., Горшенин Т.Л. Видеоассистированные операции в лечении рака ободочной кишки, осложненного обтурационной кишечной непроходимостью, у больных пожилого и старческого возраста. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2015;4(153):59-62.
6. Kirchhoff Ph. Complications in colorectal surgery / Ph.Kirchhoff, H.A.Claven,

D.Hahnoser // Patient safety in surgery. - 2010.- Vol.4,№5.- P.45-48.

7. *Krukowsci Z. Prevention and treatment of complications in colonic surgery / Z.Krukowsci//Colorectal congress.-St.Gallen. - Switzerland, - 2008.- P.102-103.*

8. *Сотников Д.Н. Послеоперационные гнойные осложнения у колостомированных больных при толстокишечной непроходимости опухолевого генеза/ Д.Н.Сотников, Б.А.Абрамян, В.П.Курилов // Хирургия. - 2009.- №6.- С.43-46*

9. *Sprangers, M.A. Quality of live in colorectal cancer: stoma versus nonstoma patients / M.A.Sprangers, B.G.Taal, N.K.Aaronson // Dis. Colon Rectum.- 1995.-*

Vol.38.- P.361- 369.

10. *Banerjee, S. Feasibility and morbidity of reversal of Hartmann's / S. Banerjee, A. J. M. Leather, J. A. Rennie et al. // Colorectal Disease. - 2005. - Vol. 7, № 5. - P. 454 -459*

11. *Лыхман В.И. Оптимизация результатов реконструктивно-восстановительных операций на толстой кишке с учетом профилактики гнойно-септических осложнений. // Мир медицины и биологии. - 2015.- №3. С. 54-55.*

12. *Дмитриев М.О. Послеоперационные осложнения и летальность при осложненном колоректальном раке / М.О.Дмитриев // Наука о человеке. VI конгресс молодых ученых. - Томск, 2003. - С. 45-47.*

УДК 616-006.83-08

РЕЦЕПТОРЫ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ОПУХОЛИ ЮИНГА

Б.Б.ТАЙЛАКОВ^{1,3}, Н.Е.КУШЛИНСКИЙ², Е.С.ГЕРШТЕЙН²,
С.А.ВАЛИЕВА³, М.М.СОВЕТХАНОВА¹

¹ГКП на ПХВ «Многопрофильный Медицинский Центр»
акимата г.Нур-Султан

²ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н.Блохина», г.Москва

³«Международный научно-образовательный центр
инновационной медицины», г.Нур-Султан

АННОТАЦИЯ. Изучено содержание рецепторов стероидных гормонов: глюкокортикоидов (РГ), эстрогенов (РЭ) и андрогенов (РА) в биопсийных тканях опухоли Юинга. В первичной опухоли Юинга наиболее чаще обнаружены цитозольные РГ (62%) по сравнению с РЭ (23%). РА выявлены только в одном случае. Количество РГ составляло – 65,9+13,9, а РЭ -50,1+24,4 фмоль/мг белка. Наличие рецепторов стероидных гормонов, относительно высокая частота обнаружения РГ в опухоли Юинга является доказательством о ее гормоночувствительности.

Ключевые слова: опухоль Юинга, рецепторы стероидных гормонов, клинико-прогностическое значение

ТҮЙІНДЕМЕ. ЮИНГ ІСІГІНДЕГІ СТЕРОИДТЫ ГОРМОНДАРДЫҢ РЕЦЕПТОРЛАРЫ. Б.Б.Тайлақов, Н.Е.Кушлинский, Е.С.Герштейн, С.А.Валиева, М.М.Советханова. Стероидты гормондар рецепторларының құрамы зерттелген: глюкокортикоидтар (РГ), эстрогендер (РЭ) және андрогендер (РА) эвинг ісіктерінің биопсиялық тіндерінде. Юингтің бастапқы ісігінде РЭ-мен (23%) салыстырғанда цитозолды РГ (62%) жиі кездеседі. РА тек бір жағдайда анықталды. РГ саны – 65,9+13,9, ал РЭ -50,1+24,4 фмоль/мг ақуызды құрады.

Стероидты гормон рецепторларының болуы, юинг ісігінде РГ анықтаудың салыстырмалы түрде жоғары жиілігі оның гормонға сезімталдығының дәлелі болып табылады.

Түйін сөздер: Юинг ісігі, стероидты гормондардың рецепторлары, клиникалық және болжамдылықтың мағынасы

SUMMARY. STEROID HORMONE RECEPTORS IN EWING'S TUMOR. B.B.Tailakov, N.E.Kushlinsky, E.S.Gerstein, S.A.Valieva, M.M.Sovetkhanova. The following steroid hormone receptor content has been studied: glucocorticoids (RG), estrogens (RE) and androgens (RA) in the biopsy tissue of Ewing tumour. In the primary tumour of Ewing, cytosolic RH's are the most commonly found (62%) compared to RA's (23%). RA has been detected in only one case. The number of RH's was 65,9+13,9 and RE was 50,1+24,4 fmol/mg protein. The presence of steroid hormone receptors is evidence of the relatively high detection rate of RH in Ewing tumour hormone sensitivity.

Keywords: Ewing tumour, steroid hormone receptors, clinical prognostic value

ВВЕДЕНИЕ

Рост и дифференцировка костного скелета человека находится под контролем сложной системы регуляции гормонами гипоталамо гипофизарной системы (соматотропный (СТГ) и тиротропный гормоны, пролактин), паратиреоидным гормоном, факторами, опосредующими действие СТГ (соматомедины), стероидными гормонами, гормонами щитовидной железы [1,2].

Стероидные гормоны как универсальные биорегуляторы контролируют практически все жизненно важные физиологические функции организма. В последние годы повышенный интерес вызывает изучение роли стероидов, таких как эстрогены, прогестины, глюкокортикоиды и андрогены в процессе опухолевого роста [3,4].

В настоящее время достаточно хорошо изучены физиологические эффекты половых стероидов и глюкокортикоидов на ткани скелета, однако механизм их развития во многом остается неясным. Достижения молекулярной биологии и экспериментальной эндокринологии в последние десятилетия дали возможность сформулировать положение о существовании рецепторов стероидных гормонов, которые специфически связывает стероиды в цитозоле гормоночувствительных клеток и транслоцируют их в ядро, где опосредуют трансформацию

гормонального сигнала в биохимический ответ клетки, выражающийся в изменении функционирования ядерного аппарата [1,2,5,6].

Экспериментальные и клинические исследования последних лет по изучению биологических особенностей опухолей костей показали, что эта группа злокачественных новообразований относится к разряду гормоночувствительных опухолей, о чем свидетельствует наличие функционально активных рецепторов стероидных гормонов [5-7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить содержание рецепторов стероидных гормонов в биопсийных тканях первичной опухоли Юинга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами исследованы опухолевые образцы 13 больных саркомой Юинга (7 женщин и 6 мужчин) в возрасте от 15 до 22 лет (19,1±1,5), находившихся в НИИ клинической онкологии ОНЦ РАМН (ныне ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н.Блохина, г.Москва) с января 1994г. по январь 1996г. Опухоли локализовались в ребрах (4), лучевой (3), плечевой (3), бедренной (1), малоберцовой (1) и подвздошной (1) костях скелета. Чтобы оценить истинный характер

содержания рецепторов стероидных гормонов, материалы на исследования были взяты у больных, не получавших специфическое лечение, т.е. брали биопсийный материал. Такой подход продиктован необходимостью адекватной оценки исходного рецепторного статуса, поскольку уже получены вполне убедительные данные о том, что в процессе специфической терапии под воздействием противоопухолевых препаратов в первую очередь ликвидируются рецептороотрицательные клоны клеток [5,6,8-10].

Для получения цитозоля рецепторов стероидных гормонов опухолевые ткани измельчали в жидком азоте, а затем гомогенизировали в ТЭБ-буфере, (рН 7,4) при 4°C, содержащем 10 мМ трис-НСI (Merck, ФРГ), 1,5 мМ ЭДТА (Sigma, USA), 0&5 мМ дитиотрейтола (Koch-Ligt Laboratories, England), 10% глицерина (о.с.ч.) по объему из расчета 1 мл буфера на 100 мг ткани. Цитозольную фракцию получали в результате центрифугирования гомогената при 105.000 xg, 4°C в течении 40 минут (центрифуга Optima TM TLC, Beckman, USA). Полученный супернатант, представляющий собой цитозоль, использовали для определения рецепторов эстрогенов, андрогенов и глюкокортикоидов стандартным радиолигандным методом, рекомендованным EORTC, с разделением гормон-рецепторных комплексов и несвязанного лиганда на угле, покрытом декстраном, с небольшими модификациями [5].

При определении рецепторов стероидных гормонов в качестве лигандов использовали синтетический эстроген диетилstilбэстрол (Sigma, США) для РЭ, синтетический меченый андроген Н-метилтриенолон (R1881) (NEN, США) для РА, синтетический глюкокортикоид Н-дексаметазона (Amerham, Великобритания).

Радиометрию проб проводили на жидкостном сцинтилляционном β-счетчике LS 6500 (Beckman, США).

Специфическое связывание меченого гормона с рецепторами рассчитывали, как

разницу между общим (без конкурента) и неспецифическим (в присутствии конкурента) связыванием. Содержание рецепторов стероидных гормонов выражали в фмоль/мг цитозольного белка.

Границей рецептороположительности для рецепторов андрогенов считали 5 фмоль/мг цитозольного белка, а для рецепторов эстрогенов и глюкокортикоидов 10 фмоль/мг цитозольного белка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе содержания рецепторов стероидов и глюкокортикоидов выявлено, что чаще всего в первичной опухоли Юинга встречаются рецепторы глюкокортикоидов (62%), реже - рецепторы эстрогенов (23%). Рецепторы андрогенов обнаружено лишь в одном случае (рис.1).

Не было опухолевых образцов, в которых удалось бы обнаружить все три вида изучаемых рецепторов стероидных гормонов. РЭ и РГ одновременно присутствовали всего в 3 случаях, а РА и РГ в одном наблюдении. По частоте выявления рецепторов и по их уровню опухолевые образцы, полученные от мужчин и женщин, статистически не отличались. К сожалению, немногочисленность обследованной группы больных не позволяет делать конкретные выводы. Количество РГ в опухоли Юинга составляло – 65,9±13,9 фмоль/мг белка, а РЭ – 50,1 ± 24,4 фмоль/мг белка (табл.1). Концентрация рецепторов вышеуказанных гормонов в цитозолях опухолевых клеток колебались в широких пределах: от 10,5 до 137,6 фмоль/мг белка цитозоля для РГ; от 25,3 до 98,8 фмоль/мг белка цитозоля для РЭ. Возможно, такое широкое колебание уровней рецепторов стероидных гормонов связано с морфологической и биологической гетерогенностью опухоли, что нашло подтверждение при исследовании различных клеток некоторых гормонозависимых опухолей, в частности при раке молочной железы [5,7].

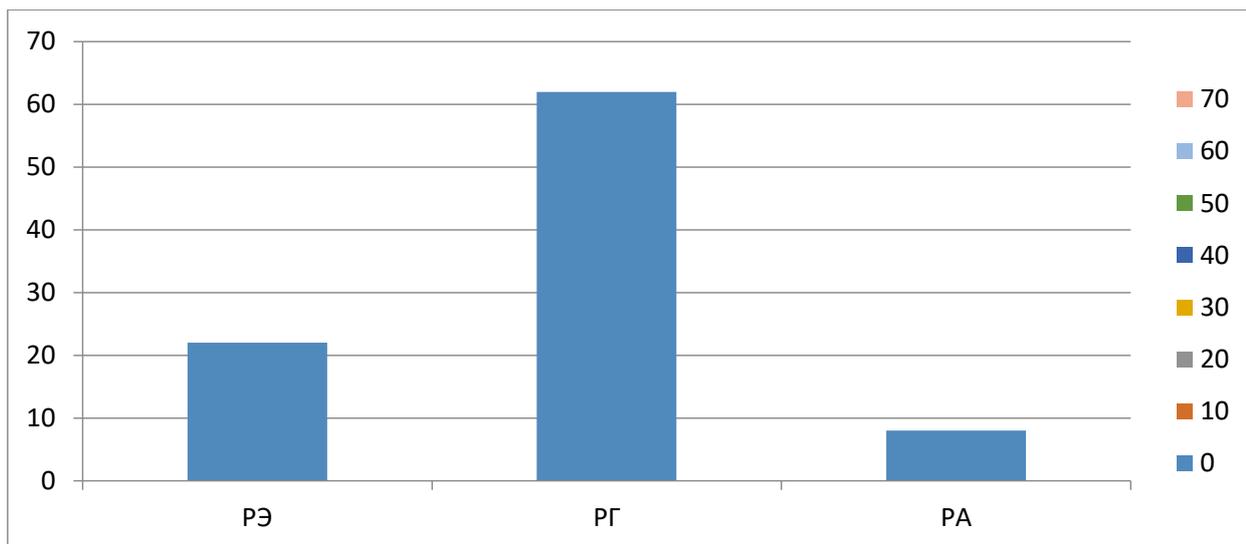


Рисунок 1 - Процент обнаружения РЭ, РГиРА в опухоли Юинга

Таблица 1 - Распределение рецептороположительных и рецептороотрицательных опухолей в зависимости от пола больных и средние их значения

ПОЛ	Рецепторный статус опухолей					
	РГ+	РГ-	РЭ+	РЭ-	РА+	РА
Мужчины	3 (23,1%)	3 (23,1%)	2 (15,4%)	4 (30,8%)	-	6
Женщины	5 (38,5%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)	6 (46,2%)	1	6
Всего	8 (61,5%)	5 (38,5%)	3 (26,1%)	10 (77,0%)	1 (7,7%)	12 (92,3%)
М ±m	65,9±13,9	-	50,1±24,4	-	6,7	-

В современной клинической онкологии те или иные биологические характеристики опухоли получают оценку с точки зрения определения прогноза заболевания и тактики лечения конкретного новообразования. С этой точки зрения, несмотря на то, что количество больных, вошедших в

данное исследование, и время наблюдения были невелики, мы попытались описать прогноз заболевания с учетом рецепторного статуса саркомы Юинга. Сроки наблюдения больных составили от 6 до 22 месяцев. Все больные получали лечение согласно схемам Протокола, II [11].

Таблица 2 - Частота метастазирования саркомы Юинга в зависимости от содержания рецепторов стероидных гормонов

Рецепторный статус	Кол-во больных	Частота метастазирования (в %)			Всего
		0-6 мес	7-12 мес	13-18 мес	
РГ+	8	2	1	2	5 (62,5%)
РГ-	5	1	-	-	1 (20%)
РЭ+	3	1	1	-	2 (66,4%)
РЭ-	10	1	1	2	4 (40%)

За вышеуказанный срок наблюдения у 6 (46,2%) больных выявлены метастазы, среди них отдаленные проявления заболевания обнаруживались преимущественно в РГ+ и РЭ+опухолях. Таким образом, как видно из таблицы 31 отмечена тенденция к повышению частоты появления отдаленных метастазов и, соответственно, худший прогноз у больных с РГ+ и РЭ+ в сравнении с больными, имеющими РГ- и РЭ-опухоли. Подобные прогностические данные получены в исследованиях Н.Е. Кушлинского (4) для больных остеогенной саркомой. Однако подобная тенденция находится в противоречии с данными о том, что у больных с рецептороотрицательными опухолями заболевание протекает более неблагоприятно, чем рецептороотрицательными. Это было подтверждено в исследованиях по изучению прогноза гормонозависимых опухолей, в частности у больных раком молочной железы [5,8-10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хотелось бы отметить, что наличие рецепторов стероидных гормонов, особенно высокая частота обнаружения РГ в саркоме Юинга наводит на мысль о гормоночувствительности данного новообразования. Малое число наблюдений не позволило нам отразить все детали этой сложной проблемы. Тем не менее, нам представляется, что данное направление костной онкологии перспективное и дальнейшие исследования позволят оценить влияние стероидных гормонов на автономный рост и клиническое поведение опухоли, а также определить степень и критерии ее гормоночувствительности.

Литература

1. Мейнуоринг У. Механизмы действия андрогенов // М., «Мир» – 1979 – 224с.
2. Розен В.Б., Смирнов А.Н. Рецепторы и стероидные гормоны // М., МГУ – 1981 – 310 С.
3. Corvol T., Cartacova A., Tsagis L.et

al. Evidence for a direct in vitro action of sex steroids on rabbit cartilage cells during skeletal growth: influence of age and sex // Endocrinology – 1987 – 121 p.819-824.

4. Blackwell D., Elam S., Blackwell J. Cancer and pregnancy: a health care dilemma // *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*, - 2000. – Vol.29. – P.405-412.

5. Бассалык Л.С. Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека // М., «Медицина» – 1987 – С.223.

6. Кушлинский Н.Е., Соловьев Ю.Н., Амирасланов А.Т., Синюков П.А. и др. Половые стероидные гормоны и остеогенная саркома. Чувствительность остеогенной саркомы к андрогенам и эстрогенам // *Вестник ОНЦ РАМН России* – 1993 – 2 – С.31-37.

7. Чердынцева Н.В. Иммунологические аспекты злокачественного роста и беременности // *Сибирский онкологический журнал*. – 2003 - №3(7). – с. 18-21.

8. Bernstein Molbo R., Kollender Y., Issakov J., Bickels J., Flusser G., Azem F., Alon A., Inbar M.J., Meller I., Merimsky O. The Complexity of Management of Pregnancy-Associated Malignant Soft Tissue and Bone Tumors // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2008. – Vol.65. – P89-95.

9. Fenig E., Misbaeli M., Kalish Y. et.al. Pregnancy and radiation // *Cancer Treat Review*. – 2001. – Vol.27. – P1.-7. Germann N., Goffinet F., Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fatal outcome in 160 patients // *Annals of Oncology*. – 2004. – Vol.15. – P.146-150.

10. Jubran A.Al., Salam M.Abdel, El-Wesbi A., Memon M., Ezzat A., Magbfoor I. Bone and Soft Tissue Sarcomas during pregnancy // *Journal of Clinical oncology*. – 2005. – Vol.23. – № 165. – P.9077.

11. Тайлаков Б.Б. Разработка методов лечения локализованной формы саркомы Юинга // *Диссертация доктора мед.наук* – Москва - 1996 – 234 С.

ОПУХОЛЬ ЮИНГА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Б.Б.ТАЙЛАКОВ^{1,3}, П.А.СИНЮКОВ², Е.С.ГЕРШТЕЙН²,
С.А.ВАЛИЕВА³, М.М.СОВЕТХАНОВА¹

¹ГКП на ПХВ «Многопрофильный Медицинский Центр»
акимата г.Нур-Султан

²ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н.Блохина», г.Москва

³ТОО «Международный научно-образовательный центр
инновационной медицины»
г.Нур-Султан, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. Саркомы костей встречаются менее чем в 1% случаев в структуре злокачественных новообразований, однако высокая частота данной патологии в репродуктивном возрасте обуславливает вероятность сочетания ее с беременностью. Накопленный опыт лечения этой категории больных показывает, что беременность в большинстве случаев выступает как неблагоприятный прогностический фактор. По нашим данным у 11 (61,1%) пациентов беременность совпала с развитием первичной опухоли и спровоцировала быстрый ее рост, а среди них у 5 (27,8%) - заболевание носило первично-генерализованный характер. Становится очевидным тот факт, что беременность способствует прогрессированию опухолевого процесса: в 8 случаях отмечено появление отдаленных метастазов, в 4 - зафиксированы рецидивы + метастазы, в 1 - рецидив болезни во время беременности. Таким образом, у 13 (72,2%) из 18 больных выявлены признаки ухудшения клинического течения заболевания. Только 5 (27,8%) пациентов пережили 3 летний рубеж без рецидивов и метастазов с наличием беременности в период болезни.

Ключевые слова: опухоль Юинга, беременность, клиническое течение, прогноз

ТҮЙІНДЕМЕ. ЮИНГ ІСІГІ ЖӘНЕ ЖҮКТІЛІК. Б.Б.Тайлақов, П.А.Синюков, Е.С.Герштейн, С.А.Валиева, М.М.Советханова. Сүйек саркомалары қатерлі ісік құрылымында 1%-дан аз жағдайда кездеседі, бірақ репродуктивті жастағы бұл патологияның жоғары жиілігі оның жүктілікпен үйлесу ықтималдығын тудырады. Пациенттердің осы санатын емдеудің жинақталған тәжірибесі жүктілік көп жағдайда қолайсыз болжамды ықпал ретінде әрекет ететінін көрсетеді. Біздің мәліметтеріміз бойынша, 11 (61,1%) пациенттерде жүктілік бастапқы ісіктің дамуымен сәйкес келді және оның тез өсуіне себеп болды, олардың ішінде 5 (27,8%) - ауру бастапқы жалпыланған болды. Жүктіліктің ісік процесінің дамуына ықпал ететіндігі айқын: 8 жағдайда алыс метастаздардың пайда болуы байқалады, 4 - те рецидивтер (аурудың қайталануы) + метастаздар (кеселді жерзардабы дененің басқа жерлерінде таралуы), 1-де жүктілік кезінде аурудың қайталануы байқалады. Осылайша, 18 науқастың 13-інде (72,2%) аурудың клиникалық ағымының нашарлау белгілері анықталды. Тек 5 (27,8%) пациент ауру кезеңінде жүктіліктің болуымен рецидивсіз және метастазсыз 3 жазғы кезеңді бастан өткерді.

Түйін сөздер: Эвинг ісігі, жүктілік, клиникалық курс, болжам

SUMMARY. EWING'S TUMOR AND PREGNANCY. B.B.Tailakov, P.A.Sinyukov, E.S.Gerstein, S.A.Valieva, M.M.Sovetkhanova. Bone sarcomas occur in less than 1% of cases

in various types of malignant neoplasms, however, the high frequency of this pathology in reproductive age determines the possibility of its combination with pregnancy. The experience in the treatment of this category of patients shows that the pregnancy in most cases acts as an unfavorable prognostic factor. According to our records, 11 (61,1%) of the pregnant patients matched with the development of a primary tumor and caused its rapid growth, and among them 5 (27%) patients, the disease was of a primary generalized nature. It is becoming increasingly clear that the pregnancy contributes to the progression of the tumor process: the occurrence of distant metastases has been observed in 8 cases, in 4 cases the recurrence of metastases and in 1 case the relapse of the disease during pregnancy. Thus, 13 (72%) of 18 patients showed signs of worsening of the clinical course of the disease. Only 5 (27%) patients survived the 3-year line without relapses and metastases with pregnancy during the illness.

Keywords: Ewing's tumor, pregnancy, clinical course, prognosis

ВВЕДЕНИЕ

Клиническое и биологическое поведения злокачественных опухолей на фоне беременности представляет несомненный интерес в медицинской практике. Данная проблема заслуживает пристального внимания - потому, что практически все новообразования могут сочетаться с беременностью, соответственно гормонально-метаболические, иммунологические сдвиги, возникающие во время данного физиологического состояния, непременно накладывают свой отпечаток на течение опухолевого процесса [1-3] и в подборе противоопухолевой лекарственной и лучевой терапии [4-6].

У беременных женщин на фоне гормонально-метаболических сдвигов отмечается клеточная иммунодепрессия и синдром канкрофилии, которые могут усугубить течение опухоли [7]. Иммунодепрессивными факторами во время беременности могут быть следующие гормоны: кортикостероиды, эстрогены, прогестерон, хорионический гонадотропин, пролактин, уровень которых резко возрастает. Наличие рецепторов стероидных гормонов в опухолевых тканях костных сарком [8] позволяет сделать предположение о возможности опосредованного влияния кортикостероидов через свои цитоплазматические рецепторы на клеточную пролиферацию опухолей костей и, в частности, саркомы Юинга.

Накопленные клинические данные противоречивы. Неблагоприятное влияние беременности на прогноз заболевания отмечено у больных раком шейки матки, молочной железы, желудка, прямой кишки, надпочечников, при опухолях гипофиза, лимфосаркомах [1,2,8,9-11].

Напротив, представлены надежные результаты, свидетельствующие об отсутствии ускорения роста опухоли при беременности у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы, лимфогранулематозом, при начальных стадиях злокачественной меланомы [9, 10,12]. Имеются лишь единичные сообщения о сочетании беременности и костных сарком, в частности саркомы Юинга [10,13,14], что не позволяет сделать окончательные выводы. Таким образом, многие вопросы, связанные с этой клинической ситуацией в онкологии, до настоящего времени остаются дискуссионными.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинико-прогностическую роль беременности при опухоли Юинга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходя из этих соображений нам представлялось интересным ретроспективный анализ наших наблюдений, где беременность ассоциировалась с опухолью Юинга. С 1955г. по 1995г. в отделении общей онко-

логии ОНЦ РАМН (ныне имени Н.Н.Блохина) находились 18 больных опухолью Юинга в возрасте от 16 до 33 лет ($20,9 \pm 0,9$), т.е. в период репродуктивного возраста. Опухоли локализовались в костях таза (4), длинных трубчатых костях (11), позвоночнике, лопатке и ключице (по 1). За время болезни у 14 женщин была одна беременность, у 3-две и у 1-три беременности. Беременность завершилась нормальными родами у 11 женщин (одно кесарево сечение), у троих - произошел самопроизвольный выкидыш на ранних сроках беременности, у 9 - выполнялись медицинские аборт в связи с болезнью по рекомендацию врачей. Состояние беременности совпало с проведением комбинированного лечения у 12, больных, а у 6 беременность наступила после завершения адьювантной химиотерапии. Эти больные, вошедшие в данное исследование, получали разные схемы комбинированной терапии в силу чего, достоверно оценить показатели выживаемости на фоне беременности не представлялось возможным.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тем не менее, накопленный опыт лечения этой категории больных показывает, что беременность в большинстве случаев выступает как неблагоприятный прогностический фактор. Так, у 11 (61,1%) беременность совпала с развитием первичной опухоли и спровоцировала быстрый ее рост, а среди них у 5 (27,8%) - заболевание носило первично-генерализованный характер. Становится очевидным тот факт, что беременность способствует прогрессированию опухолевого процесса: в 8 случаях отмечено появление отдаленных метастазов, в 4 - зафиксированы рецидивы + метастазы, в 1 - рецидив болезни во время беременности. Таким образом, у 13 (72,2%) из 18 больных выявлены признаки ухудшения клинического течения заболевания. Только 5 (27,8%) пациентов пережили 3 летний рубеж без рецидивов и метастазов с наличием беременности в период болезни.

Хотелось бы на конкретном примере продемонстрировать неблагоприятное влияние беременности на течение опухолевого процесса. Больная К., 22 года, и/б 76/6737 находилась под наблюдением в ОНЦ с 29.11.76г. по поводу саркомы Юинга левой малоберцовой кости. После верификации диагноза (гистологическое заключение 13648/76) получала комбинированное лечение: курс лучевой терапии РОД-2, СОД-60 Грей и 6 курсов адьювантной химиотерапии адриамицином по 30 мг/м^2 на курс. На фоне проведенного лечения достигнута ремиссия новообразования длительностью более десяти лет. Данный случай в практике лечения данной опухоли считается уникальным. В ноябре 1985г. на фоне второй половины беременности появились слабость, постоянные боли в грудной клетке, временами сухой кашель. После нормальных родов в январе 1986г. вышеперечисленные жалобы усилились. При контрольном рентгенологическом исследовании выявлены единичные метастазы в обоих легких (рис.1).

Анализируя данный случай можно предположить, что беременность являлась, как бы пусковым механизмом, для опухолевой прогрессии. Возможно, дремлющие опухолевые клетки, под воздействием гормонально-метаболических сдвигов в организме, происходящих при данном физиологическом состоянии, но пока неизвестному нам механизму, стимулировали реализацию субклинических метастазов в легкие.



Рисунок 1 - Рентгенограмма легких больной К., 33 года

Как известно, опухоль Юинга относится к новообразованиям высокой степени злокачественности, с частотой метастазирования 75-95% при средних сроках диссеминации 7,9 месяцев без специфического противоопухолевого лечения [11]. По нашим данным, в 16 случаях беременность (у 12 больных) наступила на протяжении 12 месяцев от начала лечения, т.е. по времени совпала с проведением интенсивных курсов адъювантной полихимиотерапии. Подобная ситуация выдвигала суровую дилемму: или лечить основную болезнь или сохранить беременность, отказавшись от дальнейшего специфического лечения. Поскольку больные находились под наблюдением у онколога и, соответственно, беременности диагностированы в первом триместре (в 7 случаях), всем больным рекомендовано прерывание беременности, учитывая возможные тератогенные и канцерогенные эффекты предыдущей и планируемой химиотерапии. В ситуации, когда 6 больных женщин имели беременность до начала специфического лечения, учитывая локальный характер заболевания и поздние сроки беременности, им были разрешены роды с определенной долей риска (теоретически невозможно было исключить влияние саркомы Юинга на плод).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В онкологической статистике Республики Казахстан нет исчерпывающих данных о степени ассоциированности злокачественных опухолей и беременности. По данным мировой медицинской литературы, частота встречаемости беременности при таких опухолях, как колоректальный рак, рак легкого и желудка составляет более 10% именно за счет большого числа первичных случаев рака [1-5,11,13-16]. Достаточно полно отражена данная проблема при гормонозависимых опухолях – гинекологическом раке и раке молочной железы [1,16]. Альтернативная ситуация наблюдается при саркомах костей – нет системати-

зированных исследований по этой тематике [3,13,17].

Сочетание беременности и саркомы Юинга выдвигает не только чисто медицинские, но и общебиологические и этические проблемы. В частности, окончательно не изучено влияние опухолевого процесса на плод, вопросы, связанные с влиянием на половые клетки предшествующих лучевых и химиотерапевтических факторов, могущих вызывать мутации и врожденные уродства. На таком малом количестве клинического материала выявить четкие критерии для рекомендаций по срокам беременности после комбинированных методов лечения у больных данной патологией не представляется возможным. Однако, для тех лиц, которые забеременели в период проведения химиолучевой терапии, рекомендуют медицинские аборты, поскольку однозначно доказан тератогенный эффект вышеуказанных лечебных процедур. Касаясь этической стороны этого вопроса, в тех случаях, когда наши пациенты имеют ремиссии заболевания 3-5 и более лет может быть разрешена беременность, но даже в этой ситуации последнее решение должно исходить от самой больной.

В заключение хотелось бы отметить, что сама сложность затрагиваемой проблемы требует мультидисциплинарного подхода с анализом всех граней этого малоизученного вопроса с участием соответствующих специалистов. В клинической практике беременность, как неблагоприятный прогностический фактор, должна учитываться при планировании мониторинга и лечения больных саркомой Юинга.

Литература

1. Вишневецкая Е.Е. Рак и беременность. – Минск: Высшая школа, 2000. – 319с.
2. Blackwell D., Elam S., Blackwell J. Cancer and pregnancy: a health care dilemma // *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*, - 2000. – Vol.29. – P.405-

412.

3. Bernstein Molbo R., Kollender Y., Issakov J., Bickels J., Flusser G., Azem F., Alon A., Inbar M.J., Meller I., Merimsky O. *The Complexity of Management of Pregnancy-Associated Malignant Soft Tissue and Bone Tumors // Gynecologic and Obstetric Investigation.* – 2008. – Vol.65. – P89-95.

4. Dzinic Orhan. *Azur Tulumovic Gastric cancer in pregnancy // Gynecological Perinatology.* – 2007. – Vol.16(4). – P.207.

5. Cardonic E., Iacobucci A. *Use of chemotherapy during human pregnancy // The Lancet Oncology.* – 2004. – Vol.5. – P.283-291.

6. Fenig E., Misbaeli M., Kalisb Y. et.al. *Pregnancy and radiation // Cancer Treat Review.* – 2001. – Vol.27. – P1.-7. Germann N., Goffinet F., Goldwasser F. *Anthracyclines during pregnancy: embryo-fatal outcome in 160 patients // Annals of Oncology.* – 2004. – Vol.15. – P.146-150.

7. Дильман В.М. *Большие биологические часы // М., Медицина 1987 – 20с.*

8. Кушлинский Н.Е., Соловьев Ю.Н., Амирасланов А.Т., Синюков П.А. и др. *Половые стероидные гормоны и остеогенная саркома. Чувствительность остеогенной саркомы к андрогенам и эстрогенам // Вестник ОНЦ РАМН России – 1993 – 2 – с.31-37.*

9. Трапезников Н.Н., Хасанов Ш.Р., Яворский В.В. *Меланома кожи и беременность // Вопросы онкологии – 1987 - 3(33) – с.36-69.*

10. Thomas P.M. Perez C.A., Neff C.A. et.al. *The management of Ewings sarcoma: role of radiotherapy in local tumor control // Cancer Treat.Rep.* – 1984 – 68(5) – p.703-710.

11. Трапезников Н.Н., Еремина Л.А., Амирасланов А.Т. и др. *Химиотерапия в лечении первичных злокачественных опухолей костей // Терапевтический архив – 1988 – 9 – с.132-136.*

12. Демина Е.А., Сузулева Н.А., Каферзиева М.М. и др. *Течение лимфогранулематоза после родов у женщин в стадии полной ремиссии // Вестник ОНЦ РАМН России – 1995 - 1 – с.39-42.*

13. Jubran A.Al., Salam M.Abdel, El-Wesbi A., Memon M., Ezzat A., Magbfoor I. *Bone and Soft Tissue Sarcomas during pregnancy // Journal of Clinical oncology.* – 2005. – Vol.23. – № 165. – P.9077.

14. Pentberoudakis G.Pavlidis *Cancer and pregnancy: Poeta magna, not anymore // European journal of cancer.* – 2006. – Vol.42. – issue 2. – P.126-1401

15. Nicklas A., Baker M. *Imaging strategies in the pregnant cancer patient // Seminars in Oncology.* – 2000. – Vol.27. – №6. – P.623-632.

16. Pentberoudakis G. *Cancer and pregnancy // Annals of Oncology.* – 2008. – Vol.19 (Suppl.5.). – P.38-39.

17. Тайлаков Б.Б. *Разработка методов лечения локализованной формы саркомы Юинга // Диссертация доктора мед.наук – Москва – 1996 – 234 с.*

РЕЗУЛЬТАТЫ И АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СКРИНИНГА У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ЗА 2019 ГОД

Ж.К.САГАНДЫКОВ
ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №11»
г.Нур-Султан, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. Приведены результаты анализа данных традиционного и жидкостного методов скрининга у пациентов с РШМ в возрасте от 30 до 70 лет, прикрепленных к городской поликлинике №11 г.Нур-Султан, по эпидемиологическим и демографическим показателям за 2019 год. В результате проведенной работы были получены данные: удельный вес выявленных случаев представительниц монголоидной расы составил 5,6%, европеоидной расы 1,9%. Согласно исследованию, на наличие предрака у пациенток за 2019 год, выявлены более высокие показатели наличия патологии в более молодых возрастных группах: от 30 до 35 лет, от 36 до 40 лет. Данные говорят о необходимости пересмотра возраста целевой группы для скрининга на РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, эпидемиология РШМ

ТҮЙІНДЕМЕ. ЖАТЫР МОЙНЫ ОБЫРЫМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫҢ 2019 ЖЫЛҒЫ СКРИНИНГТІК КӨРСЕТКІШТЕРІНІҢ НӘТИЖЕЛЕРІ МЕН ТАЛДАУЫ. Ж.К. Сағандықов. 2019 жылғы эпидемиологиялық және демографиялық көрсеткіштер бойынша Нұр-сұлтан қаласының №11 қалалық емханасына бекітілген 30-дан 70 жасқа дейінгі ЖМО бар пациенттерде скринингтің дәстүрлі және сұйық әдістерінің деректерін талдау нәтижелері келтірілген. Жүргізілген жұмыс нәтижесінде мынадай деректер алынды: моңғолоидтық нәсіл өкілдерінің анықталған жағдайларының үлес салмағы 5,6%-ды, европеоидтік нәсілдер 1,9%-ды құрады. 2019 жылы пациенттерде ісік алды болуына жүргізілген зерттеулерге сәйкес, патологияның жоғары көрсеткіштері жас адамдардың топтарында анықталды: 30-дан 35 жасқа дейін, 36-дан 40 жасқа дейін. Деректер мақсатты топтың жасын қайта қарау қажеттілігін көрсетеді.

Түйін сөздер: жатыр мойны обыры, жатыр мойны обырының эпидемиологиясы

SUMMARY. RESULTS AND ANALYSIS OF SCREENING INDICATORS IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER IN 2019. Zh.K. Sagandykov. The results of the analysis of data from traditional and liquid screening methods in patients with breast cancer aged 30 to 70 years attached to the city polyclinic No. 11 in Nur-Sultan by epidemiological and demographic indicators for 2019 are presented. As a result of this work, the following data were obtained: the proportion of detected cases of representatives of the Mongoloid race was 5,6%, and the European race was 1,9%. According to the study, for the presence of pre-cancer in patients in 2019, higher rates of pathology were found in younger age groups: from 30 to 35 years, from 36 to 40 years. The data suggest that the age of the target group should be reviewed for screening for breast cancer.

Keywords: cervical cancer, epidemiology of cervical cancer

ВВЕДЕНИЕ

Рак - это термин, используемый для злокачественного, автономного и неконтролируемого роста клеток и тканей. Такой рост образует опухоли, которые могут проникать в ткани вокруг рака и вызывать новообразования, похожие на исходный рак в отдаленных частях тела, называемые метастазами. Рак шейки матки (РШМ) является одним из немногих видов рака, где стадия предшественника (предрака) длится много

лет, прежде чем становится инвазивным раком, предоставляя широкие возможности для выявления и лечения. К сожалению, хотя это можно предотвратить, во многих странах все еще есть большое количество женщин, умирающих от рака шейки матки [1].

Эффективность скрининга для снижения смертности и заболеваемости раком шейки матки несомненна. Так, рандомизированное контролируемое исследование в

Индии показало, что даже скрининг-тест на протяжении всей жизни значительно снижал риск смертности и частоты прогрессирующего рака шейки матки по сравнению с отсутствием скрининга (смертность: отношение риска 0,65, 95% доверительный интервал 0,47, 0,90; частота: относительный риск 0,56, 95% доверительный интервал 0,42, 0,75), а также оптимальных сроков и частоты скрининга [2,3].

В недавнем анализе глобального бремени рака среди женщин рак шейки матки занимает второе место после рака молочной железы. Число новых случаев рака шейки матки постоянно увеличивается, хотя эта опухоль является одной из лучших предотвратимых злокачественных опухолей среди всех соответствующих раковых заболеваний человека. Генез рака шейки матки в основном зависит от инфекции шейки матки вирусом папилломы человека (ВПЧ), который должен сохраняться в течение многих лет и десятилетий. Онкогенная трансформация клеток происходит почти исключительно в популяции дискретных клеток в плоскоклеточном столбчатом соединении (SCJ). Эти особенности позволяют проводить первичную профилактику с помощью вакцинации против ВПЧ, а также вторичную профилактику путем выявления и лечения истинных повреждений-предшественников. Основываясь на хорошем понимании этиологии и большом количестве фактических данных, полученных в ходе крупных рандомизированных контролируемых исследований, возможно значительное улучшение профилактики рака шейки матки путем перехода на скрининг на ВПЧ у женщин в возрасте 30 лет и старше. Вакцинация против ВПЧ предотвращает развитие приблизительно 80% истинных предшественников и должна оказывать аналогичное влияние на заболеваемость раком шейки матки. Комбинация вакцинации против ВПЧ и скрининга может почти искоренить рак шейки матки и снизить бремя других

опухолей и заболеваний, связанных с ВПЧ [4].

Окрашивание мазка по методу Папаниколау (РАР-тест) является одним из лучших доступных методов скрининга для раннего выявления предраковых поражений шейки матки. Жидкостный метод – это альтернативный метод обработки образца шейки матки. Большинство западных стран перешли от традиционного метода к жидкостному, хотя чувствительность и специфичность почти одинаковы в различных сравнительных исследованиях [5].

По рекомендации ВОЗ и Соединенного Королевства, модель которого рекомендована другим странам, результаты оценки должны быть направлены на пересмотр практики и политики скрининга. При этом имеют значение демографические особенности в регионе. По этой причине программы и практика скрининга широко варьируются в странах ЕС. В ряде европейских стран возрастной критерий скрининга РШМ снижен до 30 лет [6]. В России пересмотр проводится через 3 года и в настоящее время изучается роль РАР теста и 2 стекла как метода скрининга РШМ для женщин до 30 лет. В настоящее время разработан проект приказа МЗ РК «О внесении изменений и дополнений в приказ МЗ РК от 10 ноября 2009 года № 685 «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения», где целевой группой являются женщины в возрасте 30-70 лет, при этом в возрасте 30-40 лет скрининг проводится среди женщин, близкие родственники которых страдали РШМ, либо имеющих положительный результат онкомаркеров.

В связи с этим, пересмотр практики скрининга РШМ в Казахстане в настоящее время является своевременной и актуальной проблемой.

Цель исследования: Анализ и оценка результатов данных скрининга пациенток, прикрепленных к ГКП на ПХВ «Городская

поликлиника №11» г.Нур-Султан за 2019 год.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспертный анализ баз данных ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №11» акимата г. Нур-Султан: АИС-Поликлиника - «Профилактические осмотры взрослого населения», «Электронный регистр диспансерных больных», «Электронный регистр онкологических больных», амбулаторные карты женщин целевой группы и группы риска за 2019г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В городской поликлинике №11 г. Нур-Султан прикреплено 24 618 лиц женского пола. Женщин в возрасте от 30 до 70 лет 12 137 человек, данной группе проводилось исследование на раннее выявление РШМ. Скрининг проводился традиционным (РАР- тест) и жидкостными методами.

По результатам анализа данных за 2019 год всего были исследованы 2646 женщин. Из них РАР- тест использовался у 959 женщин, жидкостный метод у 1687 женщин (рис. 1).



Рисунок 1 - Анализ данных по раннему выявлению РШМ у пациентов 30-70 лет за 2019г.

По результатам цитологического исследования по традиционному методу (РАР-тест): Цитограмма без особенностей – 771 (91%); ASCUS - 45 (3%); LSIL – 10 (1%); HSIL – 2 (0,2%); другие изменения 161 (5%). Результаты, полученные данным методом изображены на рисунке 2.

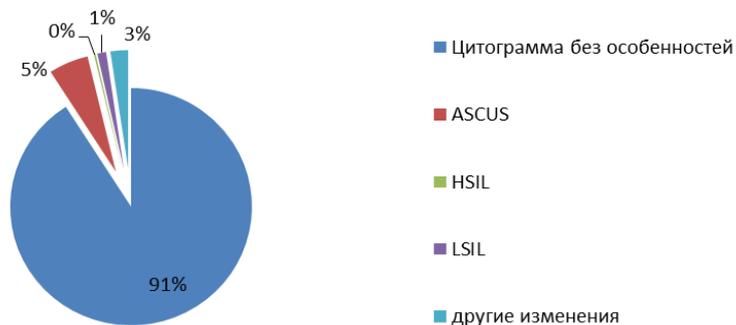


Рисунок 2 - Данные результатов цитологического исследования по традиционному методу

Результат цитологического исследования по жидкостному методу: Цитограмма без особенностей – 1437 (85%); ASCUS - 84 (5%); LSIL – 54 (3%); HSIL – 10 (1%); другие изменения 102 (6%). Данные результаты отображены на рисунке 3.

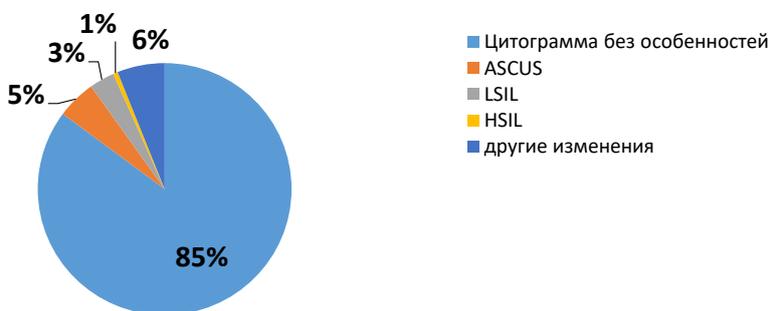


Рисунок 3 - Данные результатов цитологического метода по жидкостному методу

Всего за 2019 год по возрастам были получены данные: от 30 до 35 лет всего исследовано 464 человек, из них предрак у 48 женщин; от 36 до 40 лет 367 женщин из них 49 предрак; от 41 до 45 лет из 344 женщин у 29 предрак; от 46 до 50 лет из 340 выявлено 29 случаев предрака; от 51 до 55 лет обследовано 307 женщин из которых 20 случаев

предрака; в группе от 56 до 60 лет из 312 женщин у 26 отклонения от нормы; от 61 до 65 лет из 239 исследуемых имели предрак 13; в группе от 66 до 70 лет обследованы 273 женщины и из них с предраком 16 случаев. Выявляемость РШМ у исследованных пациенток изображены на рисунке 4.

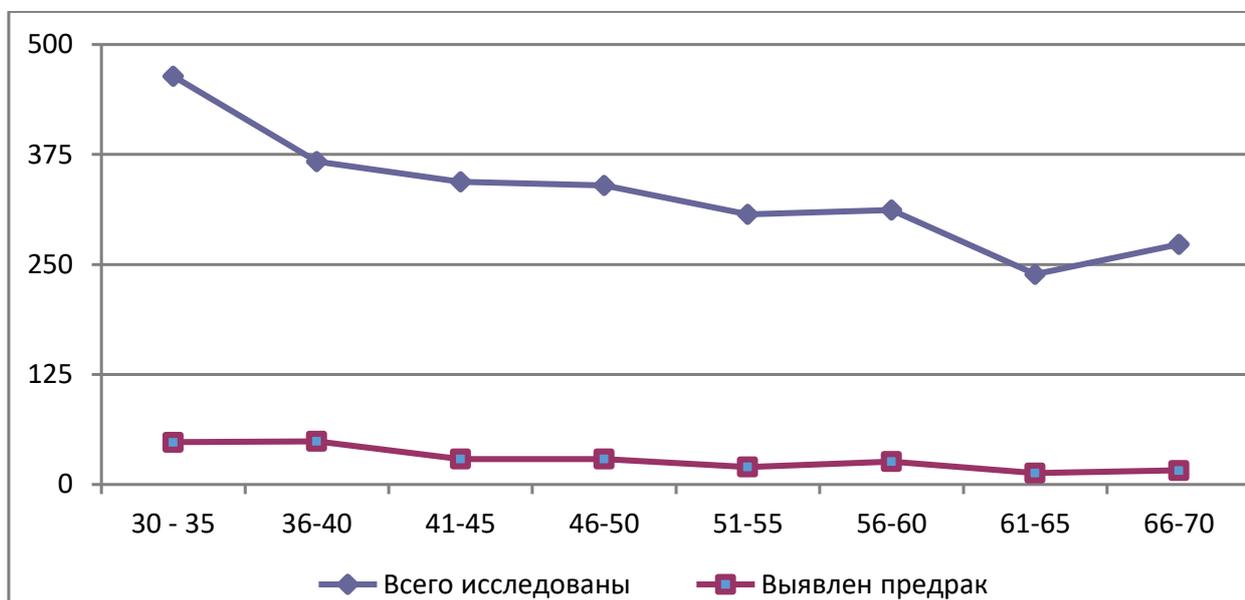


Рисунок 4 - Общее количество обследованных женщин на РШМ и выявленные случаи предрака

За 2019 год было обследовано 2646 женщин на РШМ, из них 1687 жидкостным и 959 традиционными методами (рис.5). Женщины были разделены и исследованы по возрастным группам.

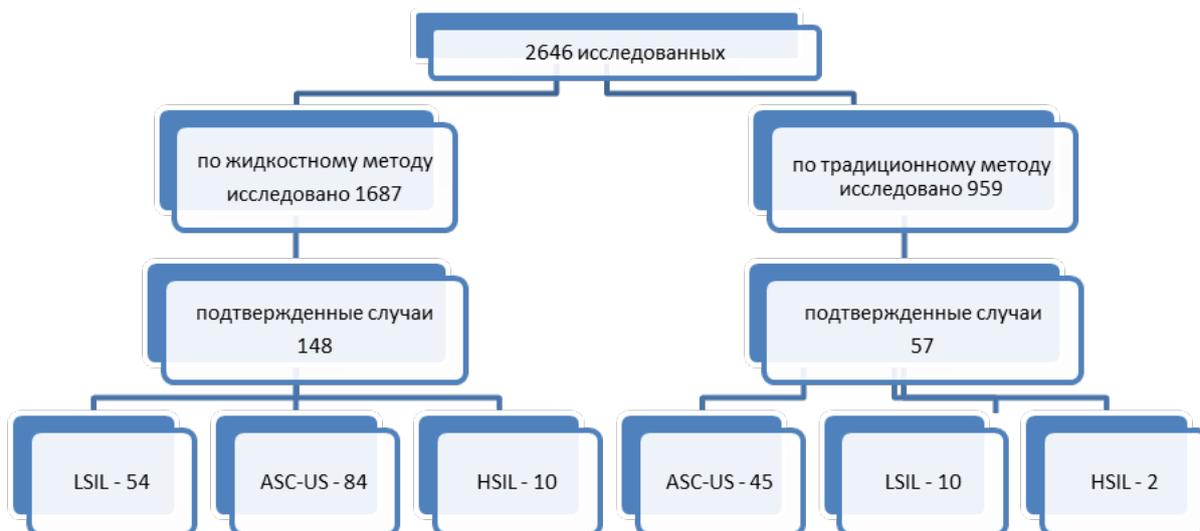


Рисунок 5 - Выявляемость РШМ у обследованных пациентов

По эпидемиологическим данным согласно разделению пациенток по расе из 205 выявленных случаев 152 представительницы монголоидной расы (76,5%). Женщин европеоидной расы 53 человека (23,49%). Данные отображены на рисунке 6.

205 подтвержденных случая РШМ



Рисунок 6 - Разделение подтвержденных случаев РШМ по расовой принадлежности

В целом были обследованы 2226 женщины монголоидной расы, 450 европеоидной расы. Удельный вес выявленных случаев представительниц монголоидной расы составил 5,6%, европеоидной расы 1,9%.

Согласно нашему исследованию при использовании жидкостного метода, пациентов в возрасте от 30 до 35 лет всего были обследованы 239 человек, из них 199 отно-

сились к монголоидной расе и 40 европеоидной расе. Всего были выявлены случаи предрака у 29 пациентов из которых 23 обнаружены у женщин монголоидной расы и 6 случаев у европеоидной расы.

В возрастной группе от 36 до 40 лет всего было обследовано 217, из них 170 относились к монголоидной расе и 46 европеоидной расе. Всего были выявлены случаи

предрака у 41 пациентов из которых 11 обнаружены у женщин монголоидной расы и 5 случаев у европеоидной расы.

Пациенты, относящиеся к возрастной группе от 41 до 45 лет всего, было обследовано 218, из них 185 относились к монголоидной расе и 33 европеоидной расе. Всего были выявлены случаи предрака у 24 пациентов из которых 21 обнаружены у женщин монголоидной расы и 3 случая у европеоидной расы.

В возрастной группе от 46 до 50 лет всего было обследовано 211, из них 182 относились к монголоидной расе и 29 европеоидной расе. Всего были выявлены случаи предрака у 19 пациентов из которых 16 обнаружены у женщин монголоидной расы и 3 случая у европеоидной расы.

191 пациент из возрастной группы от 51 до 55, из них 174 относились к монголоидной расе и 17 европеоидной расе. Всего были выявлены случаи предрака у 17 пациентов из которых 14 обнаружены у женщин монголоидной расы и 3 случая у европеоидной расы.

В возрастной группе от 56 до 60 лет

всего было обследовано 198, из них 173 относились к монголоидной расе и 25 европеоидной расе. Всего были выявлены случаи предрака у 22 пациентов из которых 14 обнаружены у женщин монголоидной расы и 8 случаев у европеоидной расы.

Пациенты в возрастной группе от 61 до 65 лет были обследованы всего 181, из них 160 относились к монголоидной расе и 21 европеоидной расе. Всего были выявлены случаи предрака у 9 пациентов из которых 7 обнаружены у женщин монголоидной расы и 2 случая у европеоидной расы.

В возрастной группе от 66 до 70 лет всего было обследовано 232, из них 210 относились к монголоидной расе и 22 европеоидной расе. Всего были выявлены случаи предрака у 12 пациентов из которых 7 обнаружены у женщин монголоидной расы и 5 случаев у европеоидной расы.

Ниже приведено графическое представление полученных количественных результатов по скринингу женщин с помощью жидкостного метода (рис. 7). Результаты по процентному соотношению представлены на рис. 8.

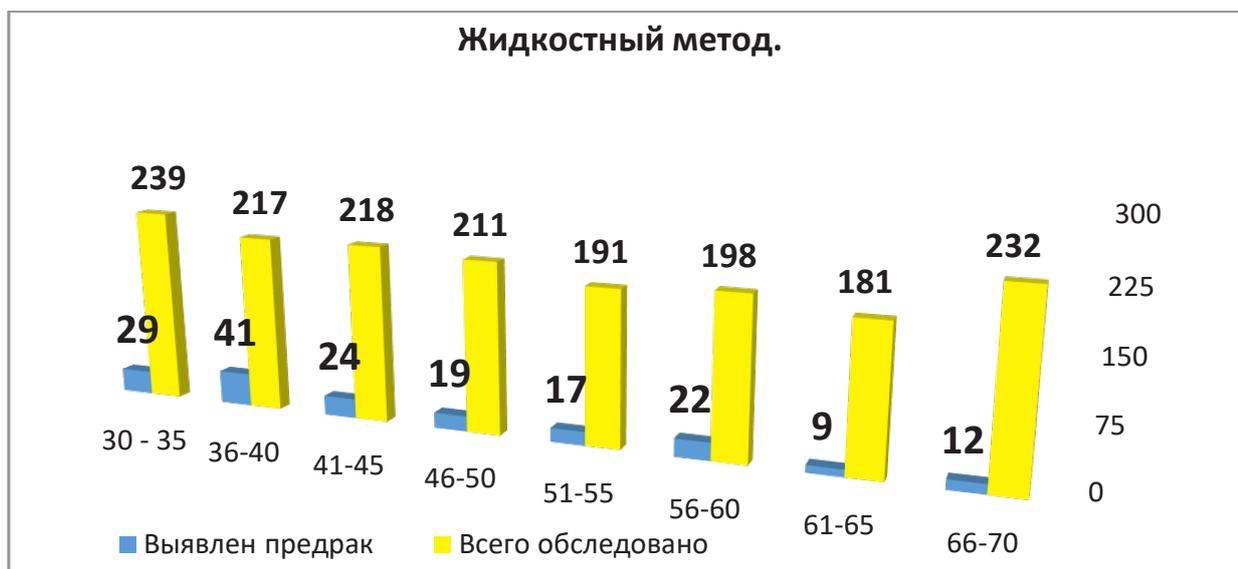


Рисунок 7 - Количество исследованных женщин и выявленных случаев предрака за 2019 год с помощью жидкостного метода

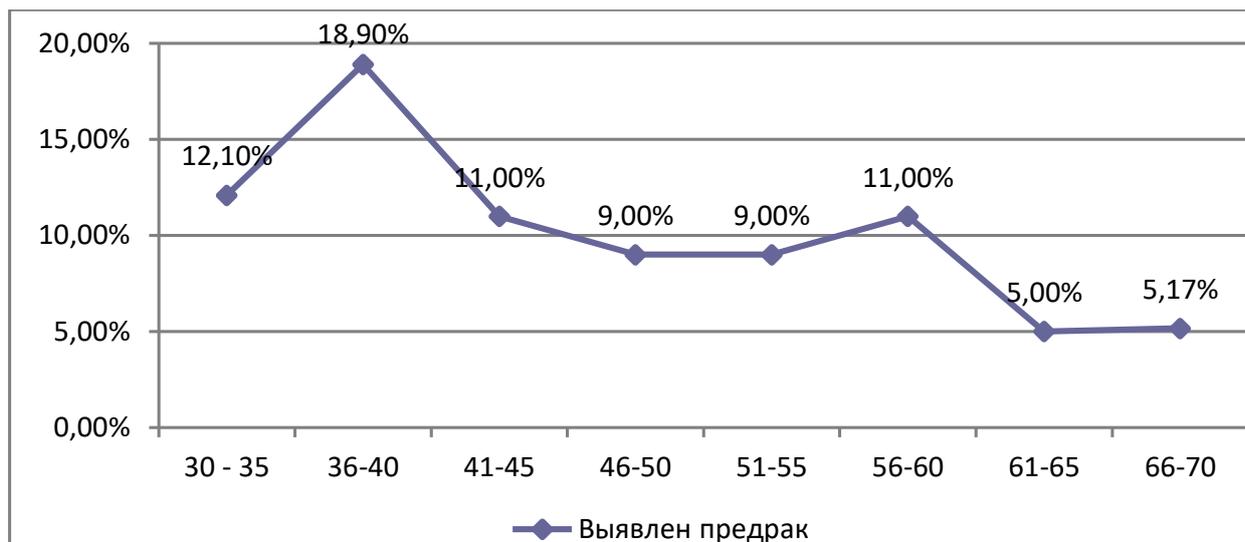


Рисунок 8 - Процент выявленных случаев предрака при использовании жидкостного метода

Традиционный метод

Согласно нашему исследованию при использовании традиционного метода, пациентов в возрасте от 30 до 35 лет всего было обследовано 225, из них 184 относились к монголоидной расе и 41 европеоидной расе. Всего были выявлены случаи предрака у 19 пациентов из которых 12 обнаружены у женщин монголоидной расы и 7 случаев у европеоидной расы.

В возрастной группе от 36 до 40 лет всего было обследовано 150, из них 114 относились к монголоидной расе и 36 европеоидной расе. Всего были выявлены случаи предрака у 8 пациентов из которых 7 обнаружены у женщин монголоидной расы и 1 случай у европеоидной расы.

В группе пациенток от 41 до 45 лет было обследовано 126, из них 101 относились к монголоидной расе и 25 европеоидной расе. Всего были выявлены случаи предрака у 5 пациентов из которых 3 обнаружены у женщин монголоидной расы и 2 случая у европеоидной расы.

Возрастная группа от 46 до 50 лет была представлена всего в количестве 129, из них 112 относились к монголоидной расе и 17 европеоидной расе. Всего были выявлены

случаи предрака у 10 пациентов из которых 6 обнаружены у женщин монголоидной расы и 4 случая у европеоидной расы.

В исследуемой группе пациентов от 51 до 55 лет всего было обследовано 116, из них 89 относились к монголоидной расе и 27 европеоидной расе. Всего были выявлены случаи предрака у 3 пациентов из которых 2 обнаружены у женщин монголоидной расы и 1 случай у европеоидной расы.

В возрастной группе от 56 до 60 лет всего было обследовано 114, из них 82 относились к монголоидной расе и 32 европеоидной расе. Всего были выявлены случаи предрака у 4 пациентов из которых 3 обнаружены у женщин монголоидной расы и 1 случай у европеоидной расы.

В возрасте от 61 до 65 лет было обследовано 58 пациенток, из них 36 относились к монголоидной расе и 22 европеоидной расе. Всего были выявлены случаи предрака у 4 пациентов из которых 3 обнаружены у женщин монголоидной расы и 1 случай у европеоидной расы.

Были обследованы 41 пациентка в возрасте от 66 до 70 лет, из них 24 относились к монголоидной расе и 17 европеоидной расе. Всего были выявлены случаи предра-

ка у 4 пациентов из которых 3 обнаружены у женщин монголоидной расы и 1 случай у европеоидной расы.

Ниже приведено графическое представление полученных результатов по

скринингу женщин с помощью традиционного метода (рис. 9.). Процентное соотношение женщин с предраком изображены на рис. 10.

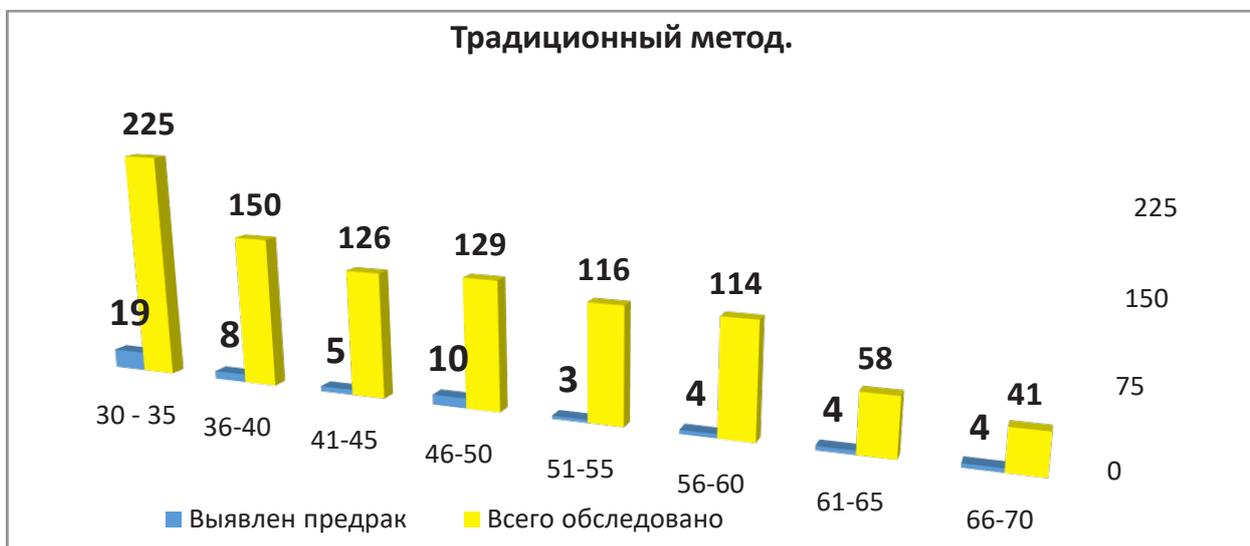


Рисунок 9 - Количество исследованных женщин и выявленных случаев предрака за 2019 год с помощью традиционного метода.

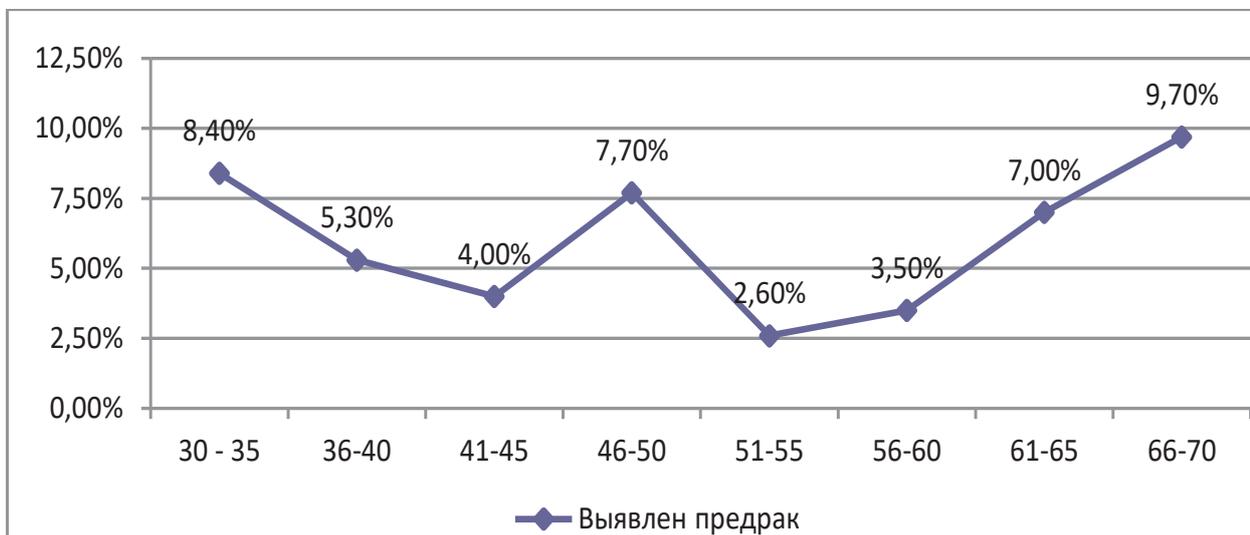


Рисунок 10 - Процент выявленных случаев предрака при использовании традиционного метода

Так же нами сравнивался процент всех выявленных случаев предрака при использовании обоих методов (рис 11.).

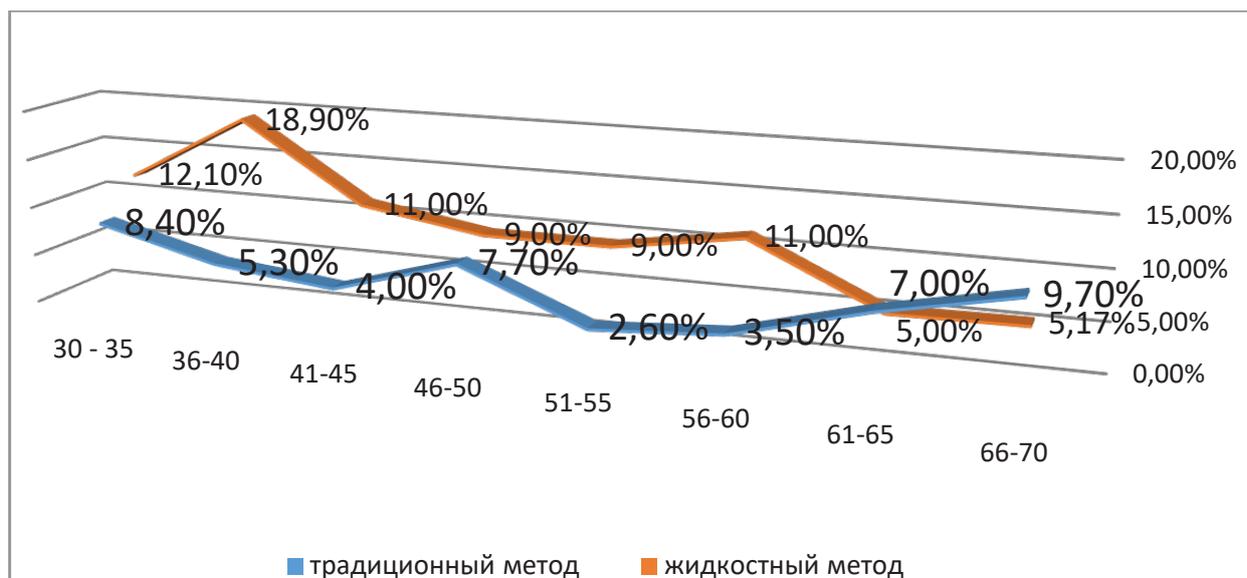


Рисунок 11 - Процент выявленных случаев предрака при использовании традиционного метода и жидкостного методов

ВЫВОДЫ:

1. Согласно нашему исследованию на наличие предрака у пациенток за 2019 год, выявлены более высокие показатели наличия патологии в более молодых возрастных группах: от 30 до 35 лет, от 36 до 40 лет. Данные говорят о необходимости пересмотра возраста целевой группы для скрининга на РШМ.

2. В целом была выявлена более высокая чувствительность жидкостного метода при выявлении предрака ШМ. При сравнении финансовых затрат и результатов выявляемости РШМ, жидкостный метод оказался более дорогостоящим, но его показатель выявляемости почти в 3 раза выше в сравнении с традиционным методом.

3. По результатам проведенной агитационной и информационной работы, выявлена положительная динамика в количестве вовлеченных пациентов в скрининг на РШМ за 2019 г.

Литература

1. Goldie S. *A public health approach to cervical cancer control: considerations of screening and vaccination strategies. Int J Gyn and Obs. 2006;94(Suppl 1):S95–S105.*

2. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R.; *Syst Rev. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis // 2013 May 24;2:35.*

3. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. *International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. J Natl Cancer Inst. 1995;87:796–802.*

4. Smith MA; *Vaccine. 2018; 36(42).; P. 6314-6324* Hall M *HPV and cervical cancer*

5. Eddy DM. *Secondary prevention of cancer: An overview. Bull World Health Organ 1986;64:421-9.*

6. Goldie S. *A public health approach to cervical cancer control: considerations of screening and vaccination strategies. Int J Gyn and Obs. 2006;94(Suppl 1):S95–S105.*

УДК 618.19

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы)

Н.А.ЗАЙЫРБЕКОВА, К.Б.МАКИЕВА, Д.Б.ИГАМБЕРДИЕВ
Кыргызско-Российский Славянский Университет
г.Бишкек, Кыргызская Республика

АННОТАЦИЯ. Рак молочной железы является серьезной медико-социальной проблемой, как в Кыргызстане, так и во всем мире. В статье представлена информация, полученная на основе обзора научной литературы об иммуногистохимических исследованиях при раке молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммуногистохимическое исследование, заболеваемость, смертность

ТҮЙІНДЕМЕ. СҮТ БЕЗІ ОБЫРЫ КЕЗІНДЕГІ ИММУНОГИСТОХИМИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕР (әдебиетке шолу). Н.А.Зайырбекова, К.Б.Макиева, Д.Б.Игамбердиев. Сүт безі обыры Кыргызстанда да, бүкіл әлемде де маңызды медициналық-әлеуметтік мәселе болып табылады. Мақалада сүт безінің обырында жүргізілген иммуногистохимиялық зерттеулер туралы ғылыми әдебиеттерге жасалған шолу негізінде алынған ақпарат берілген.

Түйін сөздер: сүт безі обыры, иммуногистохимиялық зерттеулер, аурушандық, өлім-жітім

SUMMARY. IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES IN BREAST CANCER (literature review). N.A.Zayyrbekova, K.B.Makieva, D.B.Igamberdiev. Breast cancer is a serious medical and social problem, both in Kyrgyzstan and around the world. The article provides information obtained on the basis of a review of the scientific literature on immunohistochemical studies conducted in breast cancer.

Keywords: breast cancer, immunohistochemical study, morbidity, mortality

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является гетерогенным заболеванием с различными гистологическими, молекулярными и клиническими фенотипами. Хотя традиционные классификационные системы, используя клинико-патологические и некоторые молекулярные маркеры, хорошо зарекомендовали себя, они по-прежнему недостаточны для отражения разнообразной биологической и клинической неоднородности рака молочной железы. Достижения в области высокопроизводительных молекулярных методов и биоинформатики способствовали улучшению понимания биологии рака

молочной железы, уточнению молекулярных таксономий и развитию новых прогностических и молекулярных анализов [1]. Применение таких технологий уже ведется, и ожидается, что мы изменим способ борьбы с раком молочной железы.

Рак молочной железы – одна из самых важных проблем современной медицины, она является не только медицинской, но и важной социальной проблемой, так как подавляющее число пациенток, репродуктивного возраста. РМЖ занимает первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин как во всем мире, так и в Кыргызской Республике, и является одной из глав-

ных причин женской смертности во всем мире. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в мире каждый год регистрируется 1,1 млн. новых случаев заболевания. Ежегодно от РМЖ погибают более 411 тысяч женщин [2]. Несмотря на активную разработку методов профилактики, диагностики и лечения, в структуре онкологической заболеваемости в Кыргызской Республике, РМЖ прочно удерживает первое место, составляя 19,2% (2018г.) [3] среди всех злокачественных новообразований. Статистические данные последних лет свидетельствуют о нарастающем темпе роста заболеваемости РМЖ и характеризуется большим разнообразием клинического течения: от агрессивного с бурным ростом, ранним и множественным метастазированием до относительно доброкачественного, с медленным ростом и поздним и редким метастазированием.

Во всем мире рак молочной железы является важной причиной человеческих страданий и преждевременной смертности среди женщин. В Соединенных Штатах, рак молочной железы приходится больше случаев смерти от рака у женщин, чем любой другой рак, кроме рака легких. Различные факторы риска развития рака молочной железы были хорошо установлены в эпидемиологических исследованиях, включая расу, этническую принадлежность, семейную историю рака и генетические черты, а также изменяемые воздействия, такие как увеличение потребления алкоголя, отсутствие физической активности, экзогенных гормонов и некоторых женских репродуктивных факторов. Более молодой возраст в менархе, паритете и старшем возрасте при первой полной беременности может влиять на риск рака молочной железы через долгосрочное воздействие на уровень половых гормонов или другими биологическими механизмами. Недавние исследования показали, что тройной отрицательный рак молочной железы может иметь различную этиологию. Генетические варианты и мутации в генах,

которые кодируют белки, играющие роль репарации ДНК и гомологичной рекомбинации двойных разрывов ДНК (APEX1, BRCA1, BRCA2, XRCC2, XRCC3, ATM, CHEK2, PALB2, RAD51, XPD), были вовлечены в некоторых случаях рака молочной железы [4].

Целью настоящего исследования является изучение и предоставление обновленной информации об иммуногистохимических исследованиях при раке молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения цели данного исследования был произведен обзор литературы об иммуногистохимических исследованиях при раке молочной железы. Поиск информации был проведен в компьютеризированной базе данных PUBMED в период с 2010 по 2019г. включительно с использованием следующих ключевых слов: рак молочной железы, иммуногистохимические исследования, биологические подтипы рака молочной железы, her2 neu.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ ПРОВЕДЕННОГО СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА

В настоящее время иммуногистохимические методы диагностики являются одними из преобладающих в изучении патологоанатомических, морфофизиологических, онкоморфологических и биологических аспектов жизнедеятельности. Иммуногистохимия (ИГХ) – это метод, позволяющий выявить точную локализацию как клеточного, так и тканевого антигена с одновременным иммунологическим анализом тканей или клеток при сохранении морфологии изучаемых объектов. Для этого применяют иммуногистохимические маркеры – молекулы белковой природы, синтезируемые в процессе экспрессии генов, принимающие участие в канцерогенезе [5].

На основе молекулярно-генетического анализа выделено несколько биологи-

ческих подтипов рака молочной железы (РМЖ): люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный и базальноподобный (включая и трижды негативный: ТН РМЖ). В клинической практике для идентификации биологических подтипов РМЖ используются суррогатные клиничко-морфологические критерии, включающие иммуногистохимическое определение рецепторов эстрогена и прогестерона, гиперэкспрессии и/или амплификации HER2, Ki-67 или степени злокачественности опухоли (G) [6]. Биологические подтипы различаются по биологическому течению и чувствительности к разным видам системного лечения, что требует различной терапевтической тактики. На 12-й Международной конференции по лечению РМЖ (Сант-Галлен, 2015г.), рассмотрено место таксанов при лечении различных форм РМЖ [7]. Для идентификации биологических подтипов РМЖ рекомендуется иммуногистохимическое определение рецепторов эстрогена и прогестерона, гиперэкспрессии и/или амплификации онкогена человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2) и маркера клеточной пролиферации Ki-67. При невозможности определения Ki-67 в качестве альтернативы может быть использована гистологически определяемая степень злокачественности опухоли (G). Морфологические исследования при раке молочной железы (РМЖ), особенно с внедрением в практику иммуногистохимических (ИГХ) методов, приобрели решающее значение, так как их результаты позволяют не только дать прогноз, но и определить направление противоопухолевой лекарственной терапии [8].

В исследовании группы немецких ученых у пациентов с РМЖ были изучены суррогатные клиничко-морфологические критерии и химиотерапевтический ответ на лечение. В попытке установить связь между полным патологическим ответом (pCR) и выживаемостью для каждого из различных подтипов. Этот анализ показал

важность разделения данных пациентов с раком молочной железы в зависимости от клиничко-морфологических подтипов, так как связь между pCR и выживаемостью сильно зависит от подтипа. pCR был подходящей суррогатной конечной точкой для пациентов с люминальным В/HER2- и тройным негативным РМЖ, но не для опухолей с люминальным В/HER2+ или опухолями люминального типа [9,10] А. Также, в другом исследовании применялись суррогатные разделения для определения различных прогностических групп рака молочной железы.

Также учеными Пакистана было проведено исследование. РМЖ был разделен на 5 основных подтипов: люминальный А, люминальный В, her 2neu положительный, базально-как (тройной негативный) и нормальные показатели (у здоровой женщины) [11]. Средний возраст в этом исследовании составил 48,9 лет, что сопоставимо с другими исследованиями, проведенными в Пакистане [12]. Однако средний возраст в европейских странах – 61 год [13]. Гормон рецепторы выражаются в 60-70% рака молочной железы. Однако в проведенном ими исследовании 80% опухолей являются гормон положительными, разница может быть связана с небольшим размером выборки (№50) [14]. Люминальные типы рака с положительными эстроген рецепторами имеют благоприятный прогноз, как эти пациенты хорошо реагируют на гормональную терапию с или без химиотерапии. Также дальнейшее разделение с использованием индекса ki-67 определит категорию высокого риска для соответствующей терапии [15,16]. В их исследовании 34 (68%) случаев были Люминального А подтипа, который отличается от исследования, проведенного Ван J, Sang D и др. [14], которые могут быть связаны с расовой принадлежностью или небольшой размер выборки (50) Ki-67 индекс был низким в большинстве Люминального А подтипа, это в соответствии с исследованием, проведенным Inic и Zegarac

Таблица 1 - Суррогатные критерии определения биологических подтипов РМЖ

Биологический подтип РМЖ	Клинико-морфологические суррогатные критерии	Примечания
Люминальный А	ЭР и/или ПР-положительные HER2-негативный Ki-67 — низкий ($\leq 14\%$)	Граница Ki-67, имеющая прогностическое значение, была определена путем сравнения с данными генетического исследования. Чрезвычайно важен контроль качества определения Ki-67 на местах
Люминальный В	HER2-негативный ЭР и/или ПР-положительные HER2-негативный Ki-67 — высокий ($>14\%$)	Если определение Ki-67 невозможно или не выполняется, в качестве альтернативного показателя уровня пролиферативной активности для разделения на люминальный А и HER2-негативный (люминальный В) подтипы может быть использовано определение степени злокачественности опухоли
	HER2-положительный ЭР и/или ПР-положительные HER2 — гиперэкспрессия или амплификация Ki-67 — любой	
Erb-B2 гиперэкспрессия	HER2-положительный (нелюминальный) — ЭР и ПР-негативные HER2-положительный	
Базальноподобный	ТН (протоковый) ЭР и ПР-негативные HER2-негативный	Приблизительно в 80% случаев имеется совпадение между ТН РМЖ и базальноподобным, но ТН РМЖ включает также и некоторые особые гистологические типы, такие как медуллярная и аденокистозная карцинома с низким риском развития отдаленных метастазов. Окрашивание на базальные кератины хотя и помогает выделить истинно базальноподобные опухоли, но для общей клинической практики не рекомендуется

M et al [17]. Эта категоризация важна, так как она будет определять прогноз, протокол лечения и рецидив. Он может играть важную роль в лечении пациентов с РМЖ. Опухоли типа Люминальный В являются положительными для всех трех рецепторов с высоким ki-67 index [18] и прогностически не так благоприятны, как Люминальный А подтип. При люминальном В подтипе поражение л/у происходит быстрее и

чаще, чем при Люминальном А, что отрицательно влияет на прогноз заболевания. В их исследовании было 12% случаев подтипа Люминального В, который находится в соответствии с когортным исследованием, проведенным SU Y, Zheng Y. и др. [18] HER2/neu положительных случаев приходится 20% от общего числа случаев, которые так же, как при исследовании, проведенном Виттон CJ и Ривз JR[19], и все они показали

высокий ki-67 индекс [20] her2-neu положительный РМЖ с низкодифференцированной инвазивной протоковой карциномой с ядерным классом III, ускоренным митозом. Клинически они представляют, как быстро растущие массы с неблагоприятным прогнозом. Протокол лечения этих опухолей отличается. Тройных отрицательных случаев приходится только 12%, что в схоже с исследованием, проведенным Rakha EA, Эллис Ю [18,21]. Два из этих случаев были связаны с беременностью в то время как два пациента имели наследственно отягощенный анамнез по раку эндометрия в первой степени родства. Базальный (тройной негативный РМЖ) считается наиболее распространенным у афроамериканцев, особенно молодых и женщин в предменопаузе. Эти опухоли чаще встречаются у женщин с ранним возрастом менархе, повышенным паритетом и первой полной беременностью в возрасте до 26 лет. Другие факторы включают отсутствие грудного вскармливания и лактации подавления [22,23].

Несмотря на огромный объем работы, которая была проведена для разработки и уточнения рака молочной железы, молекулярного прогнозирования и прогностических анализов, молекулярное тестирование все еще находится в эволюции. Подчеркивается также текущий вклад новых технологий в наше понимание рака молочной железы [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммуногистохимические исследования при раке молочной железы играют важную роль в диагностике и качественном лечении пациента. Также важно отметить, что проведение ИГХ исследования позитивно сказывается на женщинах репродуктивного возраста, так как сегодня только после получения результатов ИГХ решается вопрос о необходимости проведения овариоэктомии. Еще одним явным достоинством ИГХ является возможность раннего выявления и профилактики рецидивов и метастазов по

органам. Определение рецепторного статуса каждой пациентки с гистологически верифицированным диагнозом РМЖ – как стандарт в плане лечения в Кыргызской Республике, это наша цель.

Литература

1. Emad A. Rakha, *Correspondence information about the author Emad A. Rakha Email the author Emad A. Rakha. Andrew R. Green, 2016.*

2. Рак молочной железы / под ред. А.Д.Каприна, Н.И.Рожковой. – М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2018.

3. Анализ заболеваемости и смертности рака молочной железы и рака шейки матки в Кыргызстане/ статья/ Вестник КРСУ 2018 Том 18, №6. С.51-54/К.Б.Макиева, Б.Б.Султангазиева, Н.А.Зайырбекова и соавт.

4. Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance pp 9-29| *Epidemiology of Breast Cancer in Women/ Steven S. Coughlin.*

5. Храмов А.И.: *Определение базовых прогностических маркеров рака молочной железы с использованием технологии тканевых матриц: Автореферат дис. канд. мед.наук – Санкт-Петербург, 2011.*

6. Н.С. Бесова/Выбор адъювантной лекарственной терапии на основе молекулярной классификации рака молочной железы / Н.С. Бесова/ *Опухоли женской репродуктивной системы 2012. С.61-72.*

7. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. et al. *Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Annals of Oncology Advance Access published June 27, 2011;1–12.*

8. Крылов А.Ю., Зубрицкий М.Г., Курстак И.А., Ляликов С.А., Басинский В.А. *Результаты иммуногистохимической диагностики рака молочной железы в Гродненской области с учетом мутации BRCA1 в тройном негативном раке // Альманах клинической медицины. 2017. №4. URL:*

<https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-immunogistohimicheskoy-diagnostiki-rakomolochnoy-zhelezy-v>.

9. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al (2012) Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 30:1796–1804.

10. Brouckaert O, Laenen A, Vanderhaegen J et al (2012) Applying the 2011 St Gallen panel of prognostic markers on a large single hospital cohort of consecutively treated primary operable breast cancers. *Ann Oncol* 23(10):2578–2584.

11. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol* 2010;23(Suppl 2):S560–4.

12. Ahmed R, Ud Din H, Akhtar F, Afzal S, Muhammad I, Hashmi SN. Immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptor and C-KIT in triple negative breast cancer. *J Coll Physicians Surg Pak* 2016;26(7):570–2.

13. Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumour characteristics among U.S women. *Breast Cancer Res* 2007;9(3):R28.

14. Lee SK, Bae SY, Lee JH, Lee HC, Yi H, Kil WH, et al. Distinguishing Low-Risk Luminal A Breast Cancer Subtypes with Ki-67 and p53 Is More Predictive of Long-Term Survival. *PLoS One* 2015;10(8):e0124658.

15. Lee SK, Bae SY, Lee JH, Lee HC, Yi H, Kil WH, et al. Distinguishing Low-Risk Luminal A Breast Cancer Subtypes with Ki-67 and p53 Is More Predictive of Long-Term Survival. *PLoS One* 2015;10(8):e0124658. 13. Wang J, Sang D, Xu B, Yuan P, Ma F, Lu Y, et al. Value of breast cancer Molecular Subtypes and Ki 67 expression in the Prediction of Efficacy and Prognosis of Neoadjuvant Chemotherapy in a Chinese.

16. Inic Z, Zegarac M, Inic M, Markovic I, Kozomara Z, Djuricic I, et al. Difference

between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information. *Clin Med Insights Oncol* 2014;8:107–11.

17. Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, Pugliano L, Fumagalli D, Azambuja E, et al. Luminal B Breast Cancer: Molecular Characterization, Clinical Management, and Future Perspectives. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2794–803.

18. Su Y, Zheng Y, Zheng W, Gu K, Chen Z, Li G, et al. Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population based cohort study. *BMC Cancer* 2011(11):292.

19. Witton CJ, Reeves JR, Going JJ, Cooke TG, Bartlett JM. Expression of the HER 1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer. *J Pathol* 2003; 200(3):290–7.

20. Shokouh TZ, Ezatollah A, Barand P. Interrelationships Between Ki67, HER2/neu, p53, ER, and PR Status and Their Associations With Tumor Grade and Lymph Node Involvement in Breast Carcinoma Subtypes: Retrospective Observational Analytical Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(32):e1359.

21. Badowska-Kozakiewicz AM, Budzik MP. Immunohistochemical characteristics of basal-like breast cancer. *Contemp Oncol (Pozn)* 2016;20(6):436–43.

22. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007;109(1):25–32.

23. Alluri P, Newman L. Basal-like and Triple Negative Breast Cancers: Searching For Positives Among Many Negatives. *Surg Oncol Clin N Am* 2014;23(3):567–77.

24. Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know. / Correspondence information about the author Emad A. Rakha Email the author Emad A. Rakha. 2016.

МАҚАЛАЛАРДЫ ӨЗІРЛЕУ ЕРЕЖЕЛЕРІ ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ SUBMISSION GUIDELINES

К рассмотрению принимаются теоретические, обзорные, экспериментально-исследовательские работы, а также клинические материалы, которые не были опубликованы или предназначены для публикации в другом издании; представляют результаты оригинального авторского исследования, изложены научным стилем, соответствуют научным, тематическим направлениям Журнала и вписаны в контекст современных отечественных и зарубежных исследований по данной тематике. Материалы принимаются на основании:

- сопроводительного письма на имя Главного редактора журнала от руководителя организации, на базе которого была выполнена работа;

- для публикации научной статьи необходимо предоставить рецензия с рекомендацией статьи к печати от независимых ученых и/или специалистов по тематике статьи. Авторы и рецензенты должны являться сотрудниками разных организаций. В рецензиях должны быть указаны должность, место работы, подпись рецензента, печать организации.

Работа должна соответствовать следующим критериям:

1) актуальность работы и соответствие приоритетным научным направлениям Журнала (важность, применимость идей, методов, технологий, описанных в статье);

2) научность, новизна (оригинальность идеи, решения поставленных задач исследования);

3) практическая значимость основных результатов исследований (изложение результатов, теоретическая и практическая значимость, выводы, научно-практическое значение);

4) структурированность (логичность, последовательность, связность изложения);

5) четкость формулировок (коммуникативная ценность, соответствие научному стилю, языковым и стилистическим нормам);

6) качество оформления: соответствие требованиям редакции, использование терминологической лексики, ключевых слов, наличие аннотаций на трех (казахский, русский, английский) языках, списка использованной литературы;

7) соблюдение законодательства Республики Казахстан, в том числе по вопросам охраны интеллектуальной собственности.

Материалы для публикации должны быть выполнены в строгом соответствии со следующими правилами:

1. Структурное построение научных статей должно соответствовать принятому в журнале, с выделением следующих рубрик: введение, цель, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, литература. Для всех разделов в конце статьи приводится краткая аннотация (резюме) на русском, казахском, английском языках.

2. Текст статьи представляется в 1 экземпляре, отпечатанных через одинарный (1,0) интервал, на стандартном листе формата А4, с полями сверху, снизу по 2,0 и справа, слева по 3,0 см, набранная шрифтом 14 Times New Roman. Вместе с оригиналом статьи необходимо представить электронный вариант в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора (прим. Касымов А.А. обзор.doc).

3. Объем научных статей не должен превышать 16 страниц, включая список использованной литературы (библиография), резюме.

4. Название статьи оформляется заглавными буквами после инициалов и фамилии авторов (инициалы после фамилии), а также название учреждения (после текста), в котором выполнена работа, с указанием города, оформляются строчными буквами. В конце статьи на отдельном листе с указанием ФИО (полностью) авторов, ученой степени и звания, должности, города и учебного заведения, контактных телефонов (рабочий и мобильный), факса, e-mail.

5. Статья должна быть тщательно выверена автором. Корректурa авторам не высылается, сверка проводится по авторскому оригиналу, на электронном носителе (без вирусов), интервал 1,0, в формате MS Word 6.0 2003 for Windows.

6. Фотографии, диаграммы, рисунки сканируются и вносятся в текст по ходу статьи, не прерывая абзац. Таблицы не должны превышать объем в одну треть листа А4. Шрифт в таблицах 10. Таблицы должны быть озаглавлены и пронумерованы, если таковых больше одной.

7. Сокращение слов, имен, названий, кроме общепринятых, не допускается. Единицы измерения даются в системе СИ. Аббревиатуры расшифровываются после первого упоминания в тексте и остаются неизменными.

8. Рисунки – в формате Tiff с разрешением 300 dpi; графики – в формате Microsoft Excel; фотографии, слайды, изображения, снятые на бумагу, непосредственно с диагностической аппаратуры – форматом не более А4 (210x297 мм). Подписи к рисункам делаются с указанием номера рисунка; в подписи приводится объяснение всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

9. Список литературы составляется в порядке появления ссылок по ходу статьи, по мере употребления в тексте. В статье ссылки на номер литературного источника

вписываются в квадратные скобки. За правильность приведенных в списке данных литературы ответственность несут авторы. При описании статей из журналов указываются ФИО авторов, название статьи и название журнала, год, том, номер страницы. При описании статей из сборников указываются ФИО авторов, название статьи, название сборника, место и год издания, количество страниц. При описании монографии указываются ФИО авторов, название монографии, место издания, название издательства, год издания, количество страниц. При описании главы из монографии указываются ФИО авторов главы, название главы, ФИО авторов монографии, название монографии, место и год издания, количество страниц.

10. Редакция оставляет за собой право на научное и литературное редактирование статьи. Решение о публикации научных статей принимается на основании положительных рекомендаций независимых экспертов, не входящих в состав Редакции.

11. Представление в редакцию статей, направленных в другие издания или ранее опубликованных, не допускается.

12. Публикация статей в журнале не свидетельствует о том, что редакция разделяет положения, излагаемые автором. В необходимых случаях редакция оставляет за собой право высказать свои взгляды на проблему в виде комментария.

13. В научных публикациях должны строго соблюдаться авторские права. Статьи, оформление которых не соответствует требованиям, к публикации не принимаются.

14. Адрес редакции: 010000, г. Астана, р-н Есиль, г. Нур-Султан, ул. Мәңгілік ел, 80, e-mail: gulzhanzhumayeva@gmail.com, vestnik_2002@mail.ru.

**СОДЕРЖАНИЕ /
МАЗМҰНЫ /
CONTENTS**

**ҚОҒАМДЫҚ ДЕНСАУЛЫҚ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ
PUBLIC HEALTH AND HEALTHCARE**

В.В.Бенберин, Е.К.Сарсебеков, Г.Д.Даниярова, Г.Ш.Жумаева КОРЕЯ РЕСПУБЛИКАСЫ МЕН ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ САҚТАНДЫРУ ЖҮЙЕСІН САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУ ЖӘНЕ БОЛАШАҚҚА АРНАЛҒАН САБАҚТАР.....	3
В.В.Бенберин, Е.К.Сарсебеков, Г.Д.Даниярова, Г.Ш.Жумаева СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СИСТЕМЫ МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КОРЕЯ И РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН И УРОКИ ДЛЯ БУДУЩЕГО.....	3
V.V.Benberin, E.K.Sarsebekov, G.D.Daniyarova, G.Sh.Zhumayeva COMPARATIVE ANALYSIS OF THE HEALTH INSURANCE SYSTEM IN THE REPUBLIC OF KOREA AND THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN AND LESSONS FOR THE FUTURE.....	3
Ж.К.Буркитбаев, Г.У.Кулкаева, К.П.Ошакбаев, А.А.Жукубаева, Д.Д.Жусупбеков ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМИ ОНКОЛОГИЯ ОРТАЛЫҒЫНДА КӘСІБИ КАДРЛАРДЫ ДАЯРЛАУДЫҢ ЖАҒДАЙЫ МЕН ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ.....	15
Ж.К.Буркитбаев, Г.У.Кулкаева, К.П.Ошакбаев, А.А.Жукубаева, Д.Д.Жусупбеков СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПОДГОТОВКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КАДРОВ В НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР.....	15
Zh.K.Burkitbayev, G.U.Kulkayeva, K.P.Oshakbayev, A.A.Zhukubayeva, D.D.Zhusupbekov PROFESSIONAL ENVIRONMENT OF TRAINING STAFF FOR THE NATIONAL RESEARCH ONCOLOGY CENTER.....	15
И.Р.Ахметов МІНДЕТТІ МЕДИЦИНАЛЫҚ САҚТАНДЫРУ ЖҮЙЕСІНДЕГІ МЕДИЦИНАЛЫҚ КӨМЕКТІҢ САПАСЫН МЕМЛЕКЕТТІК БАҚЫЛАУ.....	21
И.Р.Ахметов ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СИСТЕМЕ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ.....	21
I.R.Akhmetov STATE QUALITY CONTROL OF MEDICAL CARE IN THE SYSTEM OF COMPULSORY MEDICAL INSURANCE.....	21
И.Р.Ахметов МЕДИЦИНАЛЫҚ КӨМЕК САПАСЫН МЕМЛЕКЕТТІК БАҚЫЛАУ	

ЖҮЙЕСІНДЕГІ МЕДИЦИНАЛЫҚ КӨМЕК САПАСЫН САРАПТАУ.....	23
И.Р.Ахметов	
ЭКСПЕРТИЗА КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СИСТЕМЕ ГОСУДАРСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ.....	23
I.R.Akhmetov	
EXAMINATION OF THE QUALITY OF MEDICAL CARE IN THE SYSTEM OF STATE QUALITY CONTROL OF MEDICAL CARE.....	23

**ПРАКТИКАЛЫҚ ДӘРІГЕР ҚЫЗМЕТІ
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА
ACTIVITIES OF PHYSICIAN**

Е.Ж.Еңсебаев, Ф.З.Борсова, Г.И.Яковенко	
МУКОПЕКСИЯМЕН ЖӘНЕ ШЫРЫШТЫ КӨТЕРУМЕН ГЕМОРОИДАЛДЫ ТҮЙІНДЕРДІҢ ДОПЛЕРЛІ БАҚЫЛАНАТЫН ДЕЗАРТЕРИЗАЦИЯСЫ (HAL-RAR).....	26
Е.Ж.Еңсебаев, Ф.З.Борсова, Г.И.Яковенко	
ДОПЛЕРОКОНТРОЛИРУЕМАЯ ДЕЗАРТЕРИЗАЦИЯ ГЕМОРОИДАЛЬНЫХ УЗЛОВ С МУКОПЕКСИЕЙ И ЛИФТИНГОМ СЛИЗИСТОЙ (HAL-RAR).....	26
E.Zh.Yensebaev, F.Z.Borsova, G.I.Yakovenko	
DOPPLER CONTROLLED DEARTERIZATION HEMORRHOIDS WITH MUCOPEXY AND LIFTING OF THE MUCOSA (HAL-RAR).....	26
З.О.Жаксылыкова, Д.А.Баймаханова	
Д ДӘРУМЕНІ ЖӘНЕ ОНЫҢ ОРГАНИЗМНІҢ БАСҚА БИОЛОГИЯЛЫҚ МАРКЕРЛЕРІНЕ ӘСЕРІ.....	29
З.О.Жаксылыкова, Д.А.Баймаханова	
ВИТАМИН Д И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ДРУГИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОРГАНИЗМА.....	29
Zaure O.Zhaksylykova, Dina A.Baimakhanova	
VITAMIN D AND ITS EFFECT ON OTHER BIOLOGICAL MARKERS OF THE ORGANISM.....	29
Ф.А.Аульбекова	
ВИРУСТЫҚ ЖҮКТЕМЕ МЕН ГЕНОТИПТІ АНЫҚТАУ КӨМЕГІМЕН ВИРУСТЫ ГЕПАТИТ «С» ДИАГНОСТИКАСЫ.....	34
Ф.А.Аульбекова	
ДИАГНОСТИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА «С» С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ И ГЕНОТИПА.....	34
Farida A. Aulbekova	
DIAGNOSTICS OF VIRAL HEPATITIS «C» WITH DETERMINATION OF VIRAL LOAD AND GENOTYPE.....	34

Н.А. Шаназаров, Р.И. Рахимжанова, Д.Е. Туржанова, Т.Б. Ташпулатов
**СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ ПАЛЛИАТИВТІ
 ЕМІНДЕГІ ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯ..... 37**

N.A.Shanazarov, R.I.Rakhimzhanova, D.E.Turzhanova, T.B.Tashpulatov
**PHOTODYNAMIC THERAPY IN PALLIATIVE TREATMENT OF SKIN
 METASTASES OF BREAST CANCER..... 37**

Н.А. Шаназаров, Р.И. Рахимжанова, Д.Е. Туржанова, Т.Б. Ташпулатов
**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ПАЛЛИАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ
 КОЖНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ..... 37**

**ШОЛУ
 ОБЗОР
 REVIEW**

К.Р.Абугалиев, Б.Е.Тулеубаев, Б.Б.Әнапия, Ә.Б.Бейбіт
КҮЙІКТЕРДІ ЕМДЕУДЕГІ КСЕНОТРАНСПЛАНТАТТАР (әдебиетке шолу)..... 42

К.Р.Абугалиев, Б.Е.Тулеубаев, Б.Б.Әнапия, Ә.Б.Бейбіт
КСЕНОТРАНСПЛАНТАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОЖОГОВ (обзор литературы)..... 42

K.R.Abugaliev, B.E.Tuleubaev, B.B.Anapiya, A.B.Beibit
XENOGRAFTS IN THE TREATMENT OF BURNS (literature review)..... 42

М.А.Ахаева, М.Е.Оспанова, А.Х.Досмухамедова
**РЕГЕНЕРАТИВТІК МЕДИЦИНАДАҒЫ МЕЗЕНХИМАЛДЫ БАҒАНА
 ЖАСУШАЛАРЫ (әдебиетке шолу)..... 48**

М.А.Ахаева, М.Е.Оспанова, А.Х.Досмухамедова
**МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ
 МЕДИЦИНЕ (обзор литературы)..... 48**

M.A.Akhaeva, M.E.Ospanova, A.Kh.Dosmukhamedova
**MESENCHYMAL STEM CELLS IN REGENERATIVE MEDICINE
 (literature review)..... 48**

Л.Т.Ералиева, А.М. Исаева
**ӘР ТҮРЛІ ЖЫЛДАРДАҒЫ ҚАЗАҚСТАН ХАЛҚЫ АРАСЫНДАҒЫ
 МЕНИНГИТТЕН ҚАЙТЫС БОЛУ НӘТИЖЕЛЕРІН САЛЫСТЫРМАЛЫ
 ТАЛДАУ (әдебиетке шолу)..... 54**

Л.Т.Ералиева, А.М. Исаева
**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ
 МЕНИНГИТА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ КАЗАХСТАНА В РАЗНЫЕ ГОДЫ
 (обзор литературы)..... 54**

Lyazzat T.Yeraliyeva, Asiya M.Issayeva
**COMPARATIVE ANALYSIS OF LETHAL OUTCOMES OF MENINGITIS
 AMONG THE POPULATION OF KAZAKHSTAN IN DIFFERENT YEARS
 (literature review)..... 54**

Ю.Т.Дауытова, Ж.Ж.Жолдыбай, Ж.Б.Аманкулова, С.С.Байгулова, М.М.Аргынбаева, М.Б.Идрисова, Ж.М.Альжанова СӘУЛЕЛІК БИОМАРКЕРЛЕР ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ОНКОЛОГИЯДАҒЫ РӨЛІ (әдебиетке шолу).....	64
Ю.Т.Дауытова, Ж.Ж.Жолдыбай, Ж.Б.Аманкулова, С.С.Байгулова, М.М.Аргынбаева, М.Б.Идрисова, Ж.М.Альжанова ЛУЧЕВЫЕ БИОМАРКЁРЫ И ИХ РОЛЬ В ОНКОЛОГИИ (обзор литературы).....	64
Dauytova Yu.T., Zholdybay Zh.Zh., Amankulova Zh.B., Baigulova S.S., Argynbayeva M.M., Idrisova M.B., Alzhanova Zh.M. IMAGING BIOMARKERS AND THEIR ROLE IN ONCOLOGY (literature review).....	64
К.С.Абсаттарова, М.Ж.Султанов, А.К.Искакова, А.К.Альмадиева ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖАҒДАЙЫНДА ГЕМОФИЛИЯ А ТЕРАПИЯСЫНДАҒЫ РУРИОКТОКОГ АЛЬФА ҚОЛДАНУДЫҢ ТИІМДІЛІГІ (әдебиетке шолу).....	69
К.С.Абсаттарова, М.Ж.Султанов, А.К.Искакова, А.К.Альмадиева ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РУРИОКТОКОГ АЛЬФА В ТЕРАПИИ ГЕМОФИЛИИ А В УСЛОВИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН (обзор литературы).....	69
K.S.Absattarova, M.Zh.Sultanov, A.K.Iskakova, A.K.Almadiyeva THE EFFICACY OF RURIOSTOCOG ALFA PEGOL. IN THE THERAPY OF НАЕМОРНІІА А IN TERMS OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN (literature review).....	69
Л.С.Аппазова, Л.Л.Ахмалтдинова, И.Л.Копобаева, Я.Г.Турдыбекова ГЕНИТАЛЬДЫ ЭНДОМЕТРИОЗДЫҢ ДИАГНОСТИКАСЫНДАҒЫ СА-125 РӨЛІ (әдебиетке шолу).....	82
Л.С.Аппазова, Л.Л.Ахмалтдинова, И.Л.Копобаева, Я.Г.Турдыбекова РОЛЬ СА-125 В ДИАГНОСТИКЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА (обзор литературы).....	82
L.S.Appazova, L.L.Akmaltdinova, I.L.Kopobaeva, Ya.G.Turdybekova THE ROLE OF CA-125 IN THE DIAGNOSIS OF GENITAL ENDOMETRIOSIS (literature review).....	82
А.М.Исаева, Н.И.Мұсай, Д.С.Нұржігіт, Н.А.Нурсейт, Е.А.Дедова, Ж.А.Әбдиева, Д.Б.Болатқан БЦЖ ЕКПЕСІНІҢ COVID-19 ӘСЕРІНЕН БОЛАТЫН ӨЛІМГЕ ӘСЕРІ ЖАЙЛЫ ГИПОТЕЗА.....	89
А.М.Исаева, Н.И.Мусай, Д.С.Нуржигит, Н.А.Нурсейт, Е.А.Дедова, Ж.А.Абдиева, Д.Б.Болатқан ГИПОТЕЗА О ВЛИЯНИИ ВАКЦИНАЦИИ БЦЖ НА СМЕРТНОСТЬ ОТ COVID-19.....	89
Asiya M.Issayeva, Nurmukhambet I.Mussay, Dana S.Nurzhigit, Nurken A.Nurseit, Elena A.Dedova, Zhansulu A.Abdiyeva, Dana B.Bolatkan	

HYPOTHESIS ABOUT THE INFLUENCE OF BCG VACCINATION ON MORTALITY FROM COVID-19.....	89
А.М.Исаева, А.Н.Досболды, Д.Т.Ескендир, У.М.Мейрамалы, А.Е. Еркин, Н.Т.Жарасбаев, У.Б.Басимбекова	
ҚАҢТ ДИАБЕТИ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ COVID-19 ПАТОГЕНЕЗІНДЕГІ ӨЗАРА БАЙЛАНЫС АСПЕКТІЛЕРІ (әдебиетке шолу).....	94
А.М.Исаева, А.Н.Досболды, Д.Т.Ескендир, У.М.Мейрамалы, А.Е. Еркин, Н.Т.Жарасбаев, У.Б.Басимбекова	
АСПЕКТЫ ВЗАИМОСВЯЗИ В ПАТОГЕНЕЗЕ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (обзор литературы).....	94
Asiya M.Issayeva, Anel N.Dosboldy, Dina T.Yeskendir, Umizhan M.Meiramaly, Aitolkyn E.Erkin, Nurgisa T.Zharasbayev, Ulmeken B.Basimbekova	
ASPECTS OF RELATIONSHIP IN COVID-19 PATHOGENESIS IN PATIENTS WITH DIABETES (literature review).....	94
А.Ф.Сулейманов, А.Б.Садуакасова, Д.В.Винников	
КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ОЫРДЫҢ 18F-ФДГ ПЭТ/КТ ПРОГНОСТИКАЛЫҚ МӘНІ (әдебиетке шолу).....	100
А.Ф.Сулейманов, А.Б.Садуакасова, Д.В.Винников	
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ 18F-ФДГ ПЭТ/КТ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ (обзор литературы).....	100
A.F.Suleimanov, A.B.Saduakassova, D.V.Vinnikov	
PREDICTIVE VALUE OF 18F-FDG PET/CT IN COLORECTAL CANCER (literature review).....	100

**«ЗАМАНАУИ ОНКОЛОГИЯ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЕМДЕУ ЖӘНЕ ОҒАЛТУ» КОНФЕРЕНЦИЯСЫНЫҢ МАТЕРИАЛДАРЫ
МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ «СОВРЕМЕННАЯ ОНКОЛОГИЯ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ»
MATERIALS OF THE CONFERENCE «MODERN ONCOLOGY: CLINIC, DIAGNOSIS, TREATMENT AND REHABILITATION»**

М.Е.Тулeутaев, Б.Б.Тaйлaков, Б.К.Мустaфинa, С.А.Вaлиевa, А.Б.Кaбдишoвa, М.М.Сoветхaнoвa	
НҰР-СҰЛТАН ҚАЛАСЫНДАҒЫ ОНКОЛОГИЯЛЫҚ ҚЫЗМЕТТІҢ ЖАҒДАЙЫ ЖӘНЕ БОЛАШАҒЫ.....	110
М.Е.Тулeутaев, Б.Б.Тaйлaков, Б.К.Мустaфинa, С.А.Вaлиевa, А.Б.Кaбдишoвa, М.М.Сoветхaнoвa	
СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ Г. НУР-СУЛТАН.....	110
M.E.Tuleutayev, B.B.Tailakov, B.K.Mustafina, S.A.Valieva, A.B.Kabdishova, M.M.Sovetkhanova	
STATE AND PROSPECTS OF THE NUR-SULTAN CANCER SERVICE.....	110

М.Е.Тұлеутаев, Б.Б.Тайлаков, М.М.Канафина, С.А.Валиева, Т.Ф.Автайкина, Б.К.Мустафина, М.М.Советханова МАММОГРАФИЯЛЫҚ СКРИНИНГТІК БАҒДАРЛАМАНЫҢ ТИІМДІЛІГІ МЕН КЕЛЕШЕГІН ТАЛДАУ.....	117
М.Е.Тұлеутаев, Б.Б.Тайлаков, М.М.Канафина, С.А.Валиева, Т.Ф.Автайкина, Б.К.Мустафина, М.М.Советханова АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ МАММОГРАФИЧЕСКОЙ СКРИНИНГОВОЙ ПРОГРАММЫ.....	117
М.Н.Тұлеутаев, В.В.Тайлаков, М.М.Канафина, С.А.Валиева, Т.Ф.Автайкина, В.К.Мустафина, М.М.Советханова ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS AND PROSPECTS OF THE MAMMOGRAPHIC SCREENING PROGRAM.....	117
М.Е.Төлеутаев, Ж.Д.Жұмағазин, Е.К.Сәрсәбеков БҮЙРЕК ОБЫРЫНЫҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ: ҚАЗАҚСТАН Өңірлері мен достастық елдері арасындағы салыстырмалы талдау.....	123
М.Е.Тұлеутаев, Ж.Д.Жұмағазин, Е.К.Сәрсәбеков ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ПОЧКИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕЖДУ РЕГИОНАМИ КАЗАХСТАНА И СТРАНАМИ СОДРУЖЕСТВА.....	123
М.Е.Тұлеутаев, Ж.Д.Жұмағазин, Е.К.Сәрсәбеков EPIDEMIOLOGY OF KIDNEY CANCER: COMPARATIVE ANALYSIS BETWEEN THE REGIONS OF KAZAKHSTAN AND THE CIS COUNTRIES.....	123
М.Е.Төлеутаев, Ж.Д.Жұмағазин, А.Ж.Давранов ҚУЫҚ ҚАТЕРЛІ ІСІГІН ДИАГНОСТИКАЛАУ МЕН ЕМДЕУДЕГІ ЖАҢА ӘДІСТЕР.....	129
М.Е.Тұлеутаев, Ж.Д.Жұмағазин, А.Ж.Давранов НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ.....	129
М.Е.Тұлеутаев, Ж.Д.Жұмағазин, А.Ж.Давранов NEW IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BLADDER CANCER.....	129
М.Ш.Осомбаев, С.Т.Жакипбеков 5-ФТОРУРАЦИЛДІҢ КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ҚАТЕРЛІ ІСІККЕ ОПЕРАЦИЯ ЖАСАЙТЫН НАУҚАСТАРДАҒЫ АДГЕЗИЯҒА ӘСЕР ЕТУІНІҢ ХИРУРГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ.....	141
М.Ш.Осомбаев, С.Т.Жакипбеков ХИРУРГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ 5-ФТОРУРАЦИЛА НА СПАЕЧНЫЙ ПРОЦЕСС У БОЛЬНЫХ ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА.....	141
М.Ш.Осомбаев, С.Т.Жакипбеков SURGICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS OF THE EFFECT OF 5-FLUOROURACIL ON THE ADHESIONS IN PATIENTS OPERATED ON FOR COLORECTAL CANCER.....	141

Б.Б.Тайлақов, Н.Е.Кушлинский, Е.С.Герштейн, С.А.Валиева, М.М.Советханова	
ЮИНГ ІСІГІНДЕГІ СТЕРОИДТЫ ГОРМОНДАРДЫҢ РЕЦЕПТОРЛАРЫ.....	149
Б.Б.Тайлақов, Н.Е.Кушлинский, Е.С.Герштейн, С.А.Валиева, М.М.Советханова	
РЕЦЕПТОРЫ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ОПУХОЛИ ЮИНГА.....	149
В.В.Tailakov, N.E.Kushlinsky, E.S.Gerstein, S.A.Valieva, M.M.Sovetkhanova	
STEROID HORMONE RECEPTORS IN EWING’S TUMOR.....	149
Б.Б.Тайлақов, П.А.Синюков, Е.С.Герштейн, С.А.Валиева, М.М.Советханова	
ЮИНГ ІСІГІ ЖӘНЕ ЖҮКТІЛІК.....	154
Б.Б.Тайлақов, П.А.Синюков, Е.С.Герштейн, С.А.Валиева, М.М.Советханова	
ОПУХОЛЬ ЮИНГА И БЕРЕМЕННОСТЬ.....	154
В.В.Tailakov, P.A.Sinyukov, E.S.Gerstein, S.A.Valieva, M.M.Sovetkhanova	
EWING’S TUMOR AND PREGNANCY.....	154
Ж.К. Сағандықов	
ЖАТЫР МОЙНЫ ОБЫРЫМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫҢ 2019 ЖЫЛҒЫ СКРИНИНГТІК КӨРСЕТКІШТЕРІНІҢ НӘТИЖЕЛЕРІ МЕН ТАЛДАУЫ.....	158
Ж.К.Сағандықов	
РЕЗУЛЬТАТЫ И АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СКРИНИНГА У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ЗА 2019 ГОД.....	158
Zh.K. Sagandykov	
RESULTS AND ANALYSIS OF SCREENING INDICATORS IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER IN 2019.....	158
Н.А.Зайырбекова, К.Б.Макиева, Д.Б.Игамбердиев	
СҮТ БЕЗІ ОБЫРЫ КЕЗІНДЕГІ ИММУНОГИСТОХИМИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕР (әдебиетке шолу).....	168
Н.А.Зайырбекова, К.Б.Макиева, Д.Б.Игамбердиев	
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы).....	168
N.A.Zayurbekova, K.B.Makieva, D.B.Igamberdiev	
IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES IN BREAST CANCER (literature review).....	168

Отпечатано в типографии БМЦ УДП РК
г. Нур-Султан, ул. Мәңгілік ел 80
Тел: 8 (7172) 70 80 90



**Отпечатано в типографии БМЦ УДП РК
г. Нур-Султан, ул. Мәңгілік ел 80
Тел: 8 (7172) 70 80 90
Формат 210x297, бумага офсетная
Тираж 300 экз.**