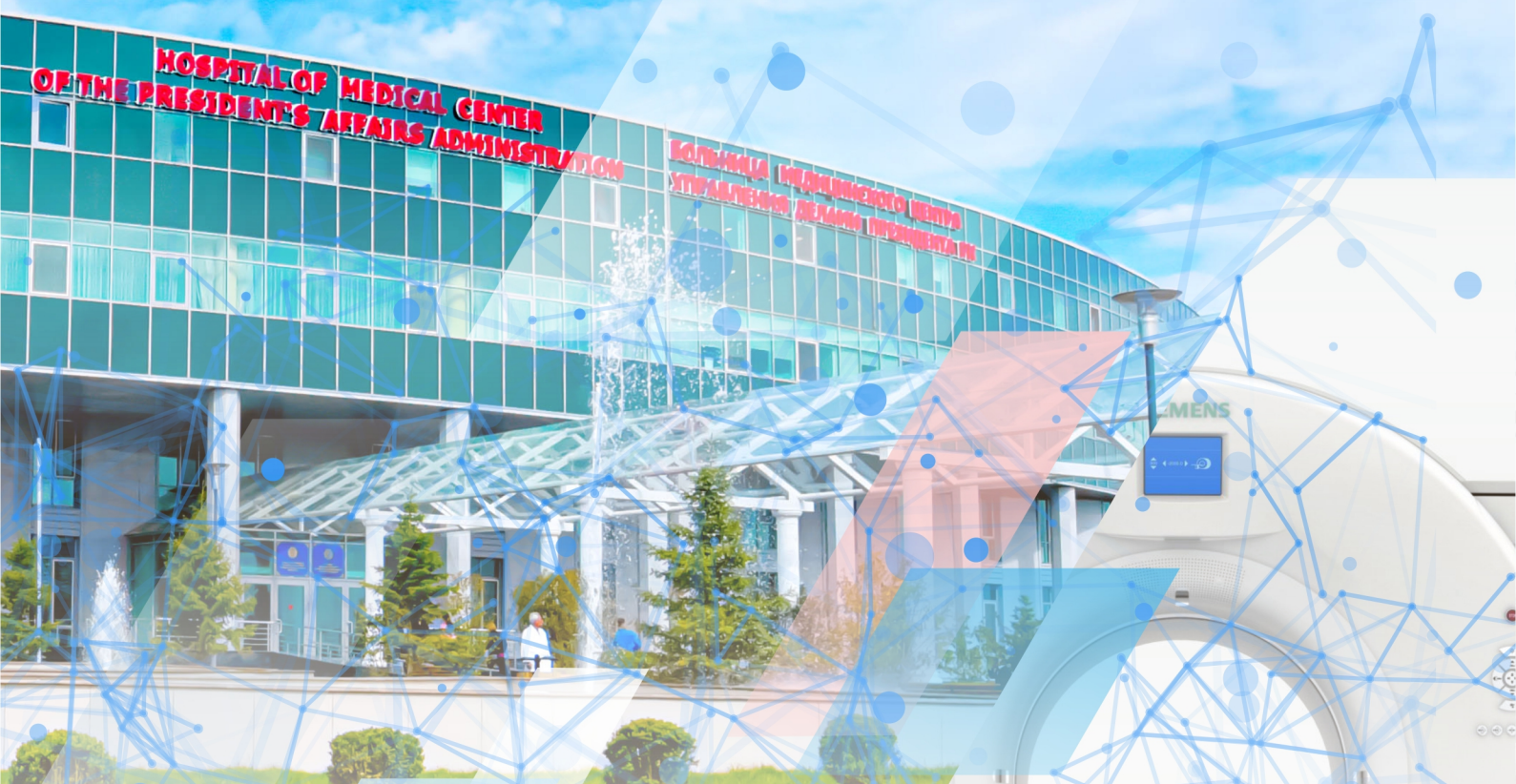




# ВЕСТНИК

№3 (80) 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 –**  
д.м.н., академик НАН РК  
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.mcudprk.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*

**шілде - қыркүйек  
3 (80) 2020  
июль - сентябрь**

*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 HEALTH CARE**

УДК 614.2

**ПРЕДПОСЫЛКИ ВНЕДРЕНИЯ И СОСТОЯНИЕ  
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО  
СОЦИАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ**

В.В.БЕНБЕРИН<sup>2</sup>, С.Д.КИСИКОВА<sup>1</sup>, Е.К.САРСЕБЕКОВ<sup>2</sup>, Г.Д.ДАНИЯРОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр УДП РК

<sup>2</sup>РГП «Больница Медицинского центра» УДП РК

г.Нур-Султан, Республика Казахстан

**АННОТАЦИЯ.** В статье приведен анализ современной литературы о состоянии организационных и экономических аспектов внедрения и функционирования системы обязательного социального медицинского страхования для всеобщего охвата услугами службы здравоохранения.

**Ключевые слова:** система здравоохранения, медицинское страхование, организационные и экономические аспекты

**ТҮЙІНДЕМЕ.** МІНДЕТТІ ӘЛЕУМЕТТІК МЕДИЦИНАЛЫҚ САҚТАНДЫРУ ЖҮЙЕСІН ЕНГІЗУДІҢ АЛҒЫШАРТТАРЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ ЖҰМЫС ІСТЕУ ЖАЙ-КҮЙІ. В.В.Бенберин, С.Д.Кисикова, Е.К.Сәрсембеков, Г.Д.Даниярова. Мақалада заманауи әдебиеттегі халықты денсаулық сақтау қызметінің көмегімен түгелдей қамту жөніндегі міндетті әлеуметтік медициналық сақтандыру жүйесін ұйымдастыру және экономикалық мәселелері туралы мәліметтер сараптап келтірілген.

**Түйін сөздер:** денсаулық сақтау жүйесі, медициналық сақтандыру, ұйымдастыру және экономикалық мәселелері

**SUMMARY:** PREREQUISITES FOR THE INTRODUCTION AND FUNCTIONING OF THE MANDATORY SOCIAL HEALTH INSURANCE SYSTEM. V.V.Benberin, S.D.Kisikova, E.K.Sarsebekov, G.D.Daniyarova. The article analyzes the current literature on the state of organizational and economic aspects of the introduction and functioning of the system of mandatory social health insurance towards achieving universal health coverage.

**Keywords:** health care system, medical insurance, organizational and economic aspects

Всеобщий охват услугами здравоохранения (ВОУЗ) означает, что все люди и сообщества получают необходимые им медико-санитарные услуги, не испытывая при этом финансовых трудностей. Всеобщий охват медицинской помощью позволяет каждому человеку получить доступ к услугам, необходимым в связи с самыми различными причинами заболеваний и обеспечивает, чтобы их качество было достаточно хорошим для улучшения здоровья людей.

Достижение ВОУЗ является одной из целей, выдвинутых странами при принятии Целей в области устойчивого развития в 2015 году. Для продвижения к ВОУЗ необходимым условием было укрепление систем здравоохранения во всех странах. При этом ключевое значение имели надежные финансовые структуры. Было

предложено, чтобы объединенные фонды из обязательных источников финансирования (таких как обязательные страховые взносы) могут распределить финансовые риски среди населения, обусловленные различными болезнями [1].

Согласно данным ВОЗ, в настоящее время около 100 миллионов человек оказались в крайней нищете (вынуждены жить всего лишь на 1,90 доллара или менее в день) из-за того, что им приходится платить за услуги здравоохранения из своих собственных средств. Более 930 миллионов человек (почти 12% населения мира) расходуют как минимум 10% своего семейного бюджета на услуги здравоохранения [1].

Недостаточное финансирование системы здравоохранения может быть причиной неоправданных расходов из собственных средств

на медицинские услуги среди потребителей. Эта неблагоприятная тенденция не только ограничивает использование медицинской помощи, но и косвенно влияет на состояние здоровья и демографию людей [2].

Было установлено, что в 2018 году общие расходы на здравоохранение в Казахстане составили примерно 4,5% ВВП, что было самым низким показателем в Европейском регионе ВОЗ. Два основных источника составили доходы от здравоохранения: государственный бюджет как общегосударственного и областного уровней, платежи из собственных средств как формальные и неформальные платежи [3].

Расходы на здравоохранение в абсолютном выражении резко возросли в последние годы, во многом обусловленные высокими темпами роста ВВП. Таким образом, Казахстан несколько отстает от замыкающих стран ОЭСР – Латвии (ТРЗ - 5,7% ВВП), Турции (ТРЗ - 4,3% ВВП) и Люксембурга (ТРЗ - 6,3% ВВП) в части средств, затрачиваемых на здравоохранение (рисунок 1). В Казахстане сохраняется высокий уровень частных расходов на здравоохранение (38,7% - в 2009 году; 40,9% - в 2016 году), что гораздо выше, чем в развитых странах (ОЭСР – 19,6%; ЕС – 16,3%) [4].

Известно, что в связи с распадом Советского Союза Казахстан унаследовал высоко централизованную систему здравоохранения, типичную для так называемой «модели Се-

машко». Впоследствии несколько волн реформ были направлены на расширение полномочий региональных и местных органов власти и реорганизацию предоставления услуг, а также поощрение частной формы предоставления медицинских услуг. Между тем, не все намеченные изменения были осуществлены, в частности, планы реструктуризации и децентрализации, начатые в течение первого десятилетия независимости, не привели к ожидаемым результатам. Попытка первоначального введения обязательного медицинского страхования также была прекращена через два года [5,6]. С 2000 года страна приступила к осуществлению трех всеобъемлющих программ реформ: Государственная программа реформирования и развития здравоохранения Республики Казахстан на 2005-2010 годы, Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 годы с конкретными целями сокращения размеров больничного сектора и укрепления первичной медико-санитарной помощи, и Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы для развития системы общественного здравоохранения и совершенствования профилактики и управления [7-9].

На долю выплат из собственных средств пациентов приходится 38% совокупных расходов на здравоохранение в Казахстане, что су-

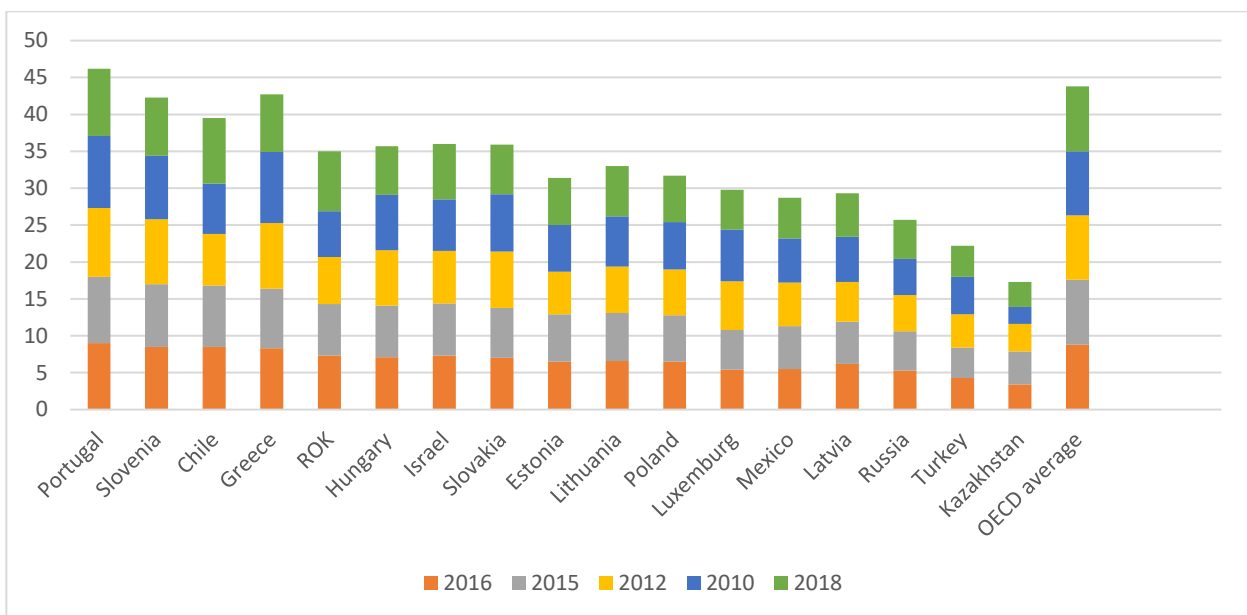


Рисунок 1 - Текущие расходы на здравоохранение в доле ВВП (источник: OESD statistics <http://stats.oecd.org>)

щественно выше установленного ВОЗ уровня, в соответствии с которым доля таких выплат не должна превышать 20% (только при этом условии обеспечивается финансовая защищенность пациентов). Значительная часть этих издержек связана с тем, что страховка покрывает очень ограниченное число лекарств. Если в странах ОЭСР домохозяйства оплачивают из своего кармана в среднем 40% стоимости лекарственных препаратов, то в Казахстане эта цифра равняется 84% [5].

В настоящее время в РК медицинские услуги населению оказывают 8 154 медицинских организаций (из них 6 950 (85,2%) – государственные и 1 204 (14,8%) – частные). Износ зданий медицинских организаций составляет более 50%, половина из которых эксплуатируется более 30 лет. Загруженность амбулаторных организаций составляет 35%, а уровень износа медицинской техники доходит до 70,1%, оборудования – более 35% [10].

Призвано, что взносы на социальное медицинское страхование должны обеспечить ресурсы для персонала, инфраструктуры и оборудования. Между тем существует вероятность того, что деньги, собранные от взносов, пойдут на покупку оборудования, которые не подходят для необходимой ситуации определенного региона.

Как известно, Казахстан приступил к широкомасштабной реформе системы здравоохранения с целью достижения всеобщего охвата медицинскими услугами. Стратегические цели развития здравоохранения на нынешний период отражают эти социально-политические амбиции. По мере роста экономики в повестке дня страны все большее внимание уделялось здоровью населения. 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 медико-санитарной помощи. В частности, сегодня все население страны имеет право бесплатного доступа к базовым социальным льготам; расширена система первичной медико-санитарной помощи (ПМСП); проведена реструктуризация больничного сектора в целях снижения зависимости от стационарного лечения. Также были проведены дополнительные реформы, направленные на модернизацию механизмов предоставления

медицинских услуг посредством расширения автономии государственных медицинских учреждений, повышения качества лечения и ухода, а также расширенного применения методов доказательной медицины [5].

Системы здравоохранения, финансируемые за счет налогообложения или ОСМС, могут достичь высокого уровня объединения рисков и обеспечить всеобщий охват и при этом устойчивость службы во многом связана с эффективностью финансирования, которая предполагает адекватный уровень выделяемых на здравоохранение средств, их справедливое распределение и рациональное использование [2].

Известно, что внедрению ОСМС предшествовал пакет последовательных реформ в сфере финансирования и управления здравоохранением, направленные на развитие конкуренции в отрасли, внедрение международно-признанных стандартов управления и способов оплаты медицинских услуг, стимулирующих непрерывное повышение качества и эффективности.

В целях развития солидарности населения и работодателей в устойчивом развитии и эффективности национальной системы здравоохранения, а также устранения финансовых рисков, связанных с ростом государственных и частных расходов на здравоохранение, в стране была введена система ОСМС.

Дальнейшее развитие системы здравоохранения предполагает формирование трехуровневой системы оказания медицинской помощи, где ответственность за здоровье граждан распределяется между государством, работодателями и работниками [10]. В частности, действующая система медицинского страхования состоит из двух частей: обязательного медицинского страхования и добровольного медицинского страхования.

Неформальная занятость включает незадекларированных работников, а также неформальных самостоятельно занятых работников. Уровень неформальной занятости заметно варьируется в разных регионах: от 44% в Жамбылской области до 5% в Нур-Султане, что, по крайней мере, частично отражает различные уровни развития и экономической активности. Отсутствие охвата системами социального обеспечения или защиты, предусмотренных трудовыми договорами (такими как гигиена труда и техника безопасности, охрана занятости или минимальная заработная плата), приводит к не-

безопасным и плохим условиям труда. Самым главным является тот факт, что почти четверть работающего населения занята в неформальном секторе, что может оказаться серьезной проблемой в контексте внедрения системы ОСМС, финансируемой за счёт отчислений из фонда оплаты труда [5].

Для привлечения самозанятого населения 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 [11]. Комплексный и всесторонний «пакет льгот» для всех с целью эффективного удовлетворения их потребностей в области здравоохранения и минимальных доплат является приоритетом ОСМС в Казахстане.

Согласно Норманду и Веберу, «пакет льгот» должен обеспечивать тот вид и уровень медицинских услуг, к которым люди привыкли и которые считаются необходимыми для поддержания и укрепления хорошего здоровья, но вопросы экономической эффективности предоставления медицинских услуг также должны быть частью процесса планирования [12].

В обзоре системы здравоохранения ОЭСР в 2018 году отмечается «что расширение гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП) может также потребоваться для улучшения охвата услугами для лечения приоритетных заболеваний и устранения финансовых барьеров для обращения за необходимой медицинской помощью. Однако любой пересмотр ГОБМП должен предусматривать только охват мероприятий, доказавших свою экономическую эффективность» [5]. При формировании перечня ГОБМП (государственно-гарантированного пакета льгот) и ОСМС не регламентирован процесс формирования соответствующих перечней, отсутствуют критерии отбора услуг и технологий для включения или исключения из перечней.

После рассмотрения основных документов по внедрению ОСМС было предложено проведение маркетинговых мероприятий, определение маркетинговой стратегии по внедрению ОСМС и разработка маркетинговых планов [13]. При этом были предложены следующие компоненты, которые необходимо было включить в планы внедрения ОСМС:

- определение потребностей населения, ме-

дицинских работников, коммерческих и государственных объектов здравоохранения и пр.;

- развитие коммуникаций между участниками ОСМС;

- проведение непосредственных опросов, интервьюирования, фокус-групп, анкетирования и других инструментов «полевого» маркетингового исследования;

- компании по рекламе и пропаганде ОСМС;

- оценка результатов маркетинговой деятельности по изменению мнения целевой аудитории (населения, медицинских работников, организаций медицины).

При мониторинге прогресса на пути к всеобщему охвату медико-санитарными услугами необходимо было учитывать два аспекта:

- долю населения, имеющего доступ к основным качественным медико-санитарным услугам;

- долю населения, расходующего значительную часть семейных доходов на здравоохранение.

Соответственно, при мониторинге деятельности страховой медицины в Казахстане надо учитывать вышеуказанных два параметра для измерения всеобщего охвата услугами здравоохранения.

Высокая доля граждан, освобожденных от уплаты взносов (из них наибольшая доля детей - 56,6%, пенсионеров - 20,1%) нивелируется государственной гарантией уплаты взносов за них. Между тем, граждане, занятость которых не оформлена официально, возможная нестабильность уплаты взносов индивидуальными предпринимателями, существующий большой объем и нерационально высокая доля расходов на стационарный сектор, слабая развитость службы ПМСП могут оказать давление на финансовую устойчивость системы ОСМС. Это, в свою очередь, требует от Фонда разработки необходимых мер по сдерживанию избыточных издержек, а также системы прогнозирования и создания эффективно функционирующих систем управления рисками и внутреннего контроля.

Таким образом, анализ существующей ситуации по организационным и экономическим вопросам создания и функционирования системы ОСМС в стране показал, что имеются как значимые положительные стороны, так и существенные пробелы, требующие своего управленческого решения по всеобщему охвату населения современными медицинскими услугами.

### Литература

1. Сайт Всемирной организации здравоохранения [www.who.int](http://www.who.int)
2. Даниярова Г., Ким Тае Хиун, Миунгкен Ли. *Factors influencing willingness to pay for compulsory social health insurance among informal workers in Kazakhstan.* -Сеул, 2019.
3. Кутзин Дж., Кашин Ч., Джакаб М. *Implementing Health Financing reform.* -Лондон, 2010.
4. Национальные счета здравоохранения Республики Казахстан: Обзор расходов на здравоохранение за 2010-2016 годы, [www.rcrz.kz](http://www.rcrz.kz)
5. OECD (2018), *Обзоры систем здравоохранения: Казахстан 2018*, OECD Publishing, Paris. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264292895-ru>, [www.oecd.org](http://www.oecd.org), 2018
6. Кацага А., Кульжанов М., Караниколас М. и др. «Обзор системы здравоохранения: Казахстан, 2012», 2012; 14(4):1–154, ISSN 2072-3555 Vol. 14 No. 4.
7. Государственная программа реформирования и развития здравоохранения Республики Казахстан на 2005-2010 годы.
8. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 годы.
9. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы.
10. Стратегия развития НАО «Фонд социального медицинского страхования на 2017-2021 годы», <https://fms.kz>.
11. 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). -Том 17. –С.73-77.
12. Вебер А., Норманд Ч. *Социальное медицинское страхование: руководство по планированию*, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/36856>, 1994.
13. Жангарашева Г.К. *Особенности организации маркетинговой деятельности в Фонде обязательного медицинского социального страхования Казахстана// Международный научно-исследовательский журнал.* –Екатеринбург. -2016. -№ 6 (48). Часть 1. –С. 36-38.

УДК 616.9

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОНИИ НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ В ГОРОДЕ ТУРКЕСТАН В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Б.С.АБДРАСИЛОВ<sup>1</sup>, С.А.РУСТЕМОВА<sup>2</sup>, Ж.А.ЕРМАХАНОВА<sup>2</sup>,  
Г.О.НУСКАБАЕВА<sup>1</sup>, К.М.МӘДЕНБАЙ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Международный Казахско-Турецкий Университет им. Ходжи Ахмеда Ясави

<sup>2</sup>Клинико-диагностический центр Международного Казахско-Турецкого Университета им. Ходжи Ахмеда Ясави г.Туркестан, Республика Казахстан

---

**АННОТАЦИЯ.** В статье приводятся данные ретроспективного анализа демографических и клинических характеристик пациентов с пневмонией неясной этиологии в городе Туркестан.

**Ключевые слова:** пневмония неясной этиологии, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания

**ТҮЙІНДЕМЕ.** ТҮРКІСТАН ҚАЛАСЫНДА КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯ ПАНДЕМИЯСЫ ЖАҒДАЙЫНДАҒЫ ЭТИОЛОГИЯСЫ БЕЛГІСІЗ ПНЕВМОНИЯНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ. Б.С.Абдрасилов, С.А.Рустемова, Ж.А.Ермаханова, Г.О.Нускабаева, К.М.Мәденбай. Мақалада Түркістан қаласындағы этиологиясы белгісіз пневмониямен ауыратын науқастардың демографиялық және клиникалық сипаттамаларын ретроспективті талдау деректері келтірілген.

**Түйін сөздер:** этиологиясы белгісіз пневмония, қант диабеті, жүрек-тамыр аурулары

**SUMMARY.** CLINICAL FEATURES OF PNEUMONIA OF UNKNOWN ETIOLOGY IN THE CITY OF TURKESTAN IN A PANDEMIC CORONAVIRUS INFECTION. B.S.Abdrasilov, S.A.Rustemova, J.A.Ermakhanova, G.O. Nuskabayev, K.M.Madenbay. The article presents data from a retrospective analysis of demographic and clinical characteristics of patients with pneumonia of unknown etiology in the city of Turkestan.

**Keywords:** pneumonia of unknown etiology, diabetes mellitus, cardiovascular diseases

---



## ВВЕДЕНИЕ

С конца 2019 года мир продолжает быть эпицентром пандемии болезни, вызванной коронавирусной инфекцией (КВИ) [1]. В конце мая 2020 года были зафиксированы единичные случаи пневмонии неясной этиологии, так как тесты с полимеразной цепной реакцией (ПЦР-тест) давали отрицательные результаты на КВИ.

В июне резко увеличилось количество больных с пневмонией вирусного происхождения, однако не у всех больных пневмонией тест на коронавирусную инфекцию (КВИ) показал положительные результаты. Главный санитарный врач Казахстана Айжан Есмагамбетова отметила, что «в Казахстане в июне текущего года смертность от пневмонии выросла и составила 628 случаев. Что касается заболеваемости, то за полгода в сравнении с прошлым годом она выросла на 55%, и действительно в июне отмечается рост в 4 раза».

И Туркестан не стал исключением, в связи с чем Руководителем Управления общественного здоровья Туркестанской области М.О.Пашимовым был издан приказ (№228 от 12.06.2020г.) об открытии провизорских койк-мест во всех медицинских организациях, в том числе и в Клинико-диагностическом центре при Международном Казахско-Турецком Университете имени Х.А. Ясави (КДЦ МКТУ).

КДЦ является первым медицинским центром, открытым в Казахстане при медицинском факультете, это многопрофильное лечебное учреждение, полностью оснащенное современными диагностическими оборудованьями и отвечающее всем стандартам оказания медицинских услуг. Прежде всего центр создан как мощная практическая база медицинского факультета университета, где регулярно проводятся клинические обходы профессорами, доцентами кафедр, а также служит учебно-практической базой для студентов медицинского факультета, кроме того выполняют свои научные исследования магистранты и докторанты факультета.

С первых месяцев пандемии подключился и коллектив медицинского факультета, которые активно помогали в условиях чрезвычайных ситуации. Из числа профессорско-преподавательского состава, резидентов, магистрантов, докторантов были организованы группы для работы в провизорных отделениях городов Шымкент, Туркестан и Кентау, для проведения онлайн-консультаций в удаленном режиме прикрепленному населению.

**Цель** – проведение ретроспективного анализа демографических и клинических характеристик пациентов с пневмонией неясной этиологии в городе Туркестан.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе описываются клинические особенности пневмонии неясной этиологии у 153 пациентов, которые были госпитализированы в провизорное отделение КДЦ МКТУ. Лечебные мероприятия проводились согласно клиническому протоколу диагностики и лечения коронавирусной инфекции covid-19 10-редакции. В нашей практике радиологические методы, в частности компьютерная томография грудной клетки стал одним из эффективных методов диагностики пневмонии [2].

В данный ретроспективный анализ были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с признаками пневмонии и дыхательной недостаточности, с отрицательной КВИ [2], которые были госпитализированы в период с 12 июня (дата первого положительного случая) по 22 июля 2020 года. Были проанализированы социально-демографические и клинические характеристики, сопутствующие заболевания, симптомы и рентгенологические обследования. Витальные показатели, представленные в течение 48 часов после госпитализации в стационар, были взяты из электронной базы историй болезней. Витальные показатели включали температуру тела, частоту сердечных сокращений, артериальное давление и частоту дыхания. Рентгенологические данные включали результаты первой рентгенографии либо компьютерной томографии грудной клетки, полученной во время госпитализации.

В клинические события в стационаре были включены инвазивная искусственная вентиляция легких, СРАР-терапия, сердечно-сосу-



Рисунок 1 – обзорная рентгенограмма и компьютерная томограмма грудной клетки при пневмонии вирусной этиологии

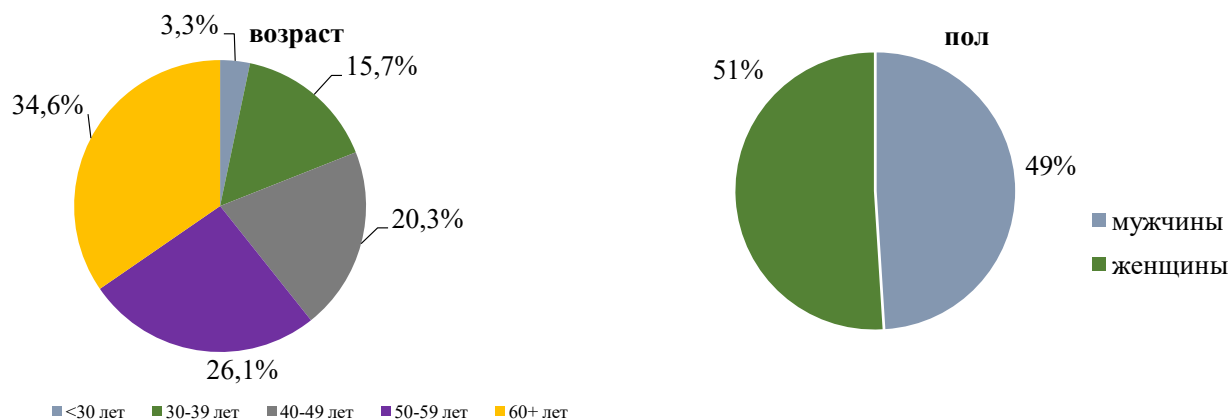


Рисунок 2 - Социально-демографические характеристики выборочной совокупности

дистые осложнения (инфаркт миокарда, предсердные и желудочковые аритмии и сердечная недостаточность) и смерть.

Рентгенологические данные грудной клетки (рисунок 1), осложнения, включающие инфаркт миокарда, предсердные и желудочковые аритмии были взяты из истории болезни, где описывался ход лечения.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Среди 153 пациентов средний возраст составил 53,2 года, удел мужчин и женщин был почти одинаков и составил 49% и 51% соответственно (рисунок 2).

Пневмония наиболее часто встречалась у старших возрастных групп. Среди пациентов,

нуждавшимся в инвазивной искусственной вентиляции легких общими коморбидными состояниями явились сахарный диабет (45%), что выше в 1,2 раза по сравнению с теми, кому понадобилась СРАР-терапия (Constant Positive Airway Pressure). Лица, кому меры по ИВЛ не требовались по данным анамнеза сахарным диабетом не страдали. В выше указанных группах лиц частота артериальной гипертензии составила 26,8%, 19,6%, 4,6% соответственно. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) у лиц, находившихся по инвазивной ИВЛ встречалась почти в 3 раза, астма 2 раза, ИБС 3,5 раза чаще по сравнению с теми, кому требовалась СРАР-терапия (таблица 1).

Таблица 1 - Оценка частоты потребности в искусственной вентиляции легких в зависимости от клинических характеристик пациентов

Показатели	Все (n=153)	Дополнительные меры по вентиляции легких		
		Да		Нет (n=80)
		ИВЛ (n=11)	СРАР (n=62)	
Сахарный диабет, %	28 (18,3%)	5 (45%)	23 (37,1%)	0 (0)
Артериальная гипертензия, %	78 (51%)	41 (26,8%)	30 (19,6%)	7 (4,6%)
ХОБЛ, %	8 (5,2%)	3 (27,3%)	5 (8,1%)	0 (0%)
Астма, %	19 (12,4%)	5 (45,4%)	14 (22,6%)	0 (0%)
ИБС, %	15 (9,8%)	6 (54,5%)	9 (14,5%)	0 (0%)
При поступлении в стационар				
Лихорадка, %	125 (81,7%)	9 (81,8%)	59 (95,2%)	57 (71,2%)
Кашель	132 (86,3%)	8 (72,7%)	49 (79%)	75 (93,7%)
Диарея	35 (22,9%)	4 (36,4%)	21 (33,9%)	10 (12,5%)
Тошнота или рвота	30 (19,6%)	3 (27,3%)	18 (29%)	9 (11,3%)
Миалгия	38 (24,8%)	8 (72,7%)	20 (32,3%)	10 (12,5%)
Диспноэ	115 (75,2%)	9 (81,8%)	59 (95,2%)	47 (58,8%)

Данные рентгенографии грудной клетки				
Односторонние инфильтраты	92 (60,1%)	3 (27,3%)	30 (48,4%)	59 (73,7%)
Двусторонние инфильтраты	61 (39,9%)	8 (72,7%)	32 (51,6%)	21 (26,3%)
Лабораторные данные				
Лейкоциты >10*10 <sup>12</sup>	109 (64,3%)	11 (100%)	53 (85,5%)	45 (56,3%)
Гемоглобин: <120 г/л (жен.) <130 г/л (муж.), Ме	49 (32%)	3 (27,3%)	15 (24,2%)	31 (38,7%)
Тромбоциты <150*10 <sup>9</sup>	108 (70,6%)	7 (63,6%)	42 (67,7%)	59 (73,7%)
СРБ > 5мг/л	40 (26,1%)	6 (54,5%)	22 (35,5%)	12 (15%)
Во время нахождения в стационаре				
аритмия	10 (6,5%)	6 (54,5%)	4 (6,5%)	1 (1,3%)
Смерть	10 (6,5%)	10 (90,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Выписка из стационара	143 (93,5%)	1 (9,1%)	62 (100%)	80 (100%)
Примечание – ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; СРАР – Constant Positive Airway Pressure, СРБ – С-реактивный белок				

Наиболее частыми симптомами были кашель (86,3%), лихорадка (81,7%), одышка (75,2%), миалгии (24,8%), диарея (22,9%), тошнота и рвота (19,6%) (таблица 1). В период с 12 июня по 22 июля у 73 пациентов развилась дыхательная недостаточность, что привели к необходимости в дополнительной кислородотерапии (ИВЛ, СРАР-терапия). В общей сложности 10 пациентов (6,5%) умерли, 143 (93,5%) были выписаны из больницы.

Таким образом пациенты, нуждавшиеся в дополнительной терапии кислородом чаще, были мужчинами, страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, имели повышенные показатели воспаления, чем пациенты, не получавшие данный метод лечения [3]. Пациенты, получавшие инвазивную механическую вентиляцию легких, чаще имели осложнения в виде предсердных аритмий (54,5% против 1,3%).

На момент поступления в стационар среди 153 пациентов проявления болезни были в целом аналогичны с клинической картиной случаев в Китае, однако желудочно-кишечная симптоматика оказалась более распространенной по сравнению со случаями болезни в Китае (симптомы встречались у 4-5% пациентов). Это различие может быть обусловлено географическим различием или особенностями переноса инфекции. Обнаружено, что наиболее уязвимы к данной болезни являются лица с сахарным диабетом, артериальной гипертензией. Сахар-

ный диабет, артериальная гипертензия, ХОБЛ, ИБС встречались в той либо иной комбинации у разных пациентов. Данные морбидные состояния могут быть факторами риска дыхательной недостаточности, приводящими к необходимости применения инвазивной механической вентиляции легких. В нашем случае пациенты, получавших инвазивную искусственную вентиляцию легких были почти в 2 раза больше, чем в Китае; возможно из-за высоких цифр тяжелых случаев в нашей когорте (поскольку в Казахстане тестирование и госпитализация проводятся в основном пациентам с более тяжелым течением) и придерживанием стратегии ранней интубации [4]. Несмотря на это, высокая потребность в инвазивной механической вентиляции легких может привести к чрезмерному расходованию ресурсов стационара. Это произошло со многими пациентами, состояние которых ранее было стабильным. Почти треть пациентов, получавших инвазивную искусственную вентиляцию легких, при поступлении не нуждались в дополнительном кислороде. Данные наблюдения свидетельствуют о необходимости укрепления запасов необходимых медикаментов и оборудования.

### ВЫВОДЫ

- полученные результаты открывают перспективу для дальнейших исследований данной категории лиц с изучением риска заболеваемости пневмонией в нынешних условиях, что дает

возможность применить современные методы статистики на большой выборке пациентов;

- с учетом негативного влияния сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний на течение пневмонии рекомендуется больным пневмонией или лицам в группе риска усилить контроль за эффективностью лечебно-профилактических мероприятий по модификации образа жизни, нормализации артериального давления и эффективного контроля гликемии.

### **Литература**

1. Stephanie Bialek, Ellen Boundy, Virginia Bowen, Nancy Chow, Amanda Cohn, Nicole Dowling, Sascha Ellington, Ryan Gierke, Aron Hall, Jessica MacNeil, Priti Patel, Georgina Peacock, Tamara Pilishvili, Hilda Razzaghi, Nia Reed, Matthew Ritchey, Erin Sauber-Schatz. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020 // *MMWR Morb*

*Mortal Wkly Rep.* – Vol. 69 (12). – P. 343-346.

2. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiol.* 2020; 200642

3. Bo Li, Jing Yang, Faming Zhao, Lili Zhi, Xiqian Wang, Lin Liu, Zhaohui Bi, Yunhe Zhao. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID 19 in China // *Clinical Research in Cardiology.* – Vol. 109(5). – P. 531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9

4. Wei-jie Guan, Ph.D., Zheng-yi Ni, M.D., Yu Hu, M.D., Wen-hua Liang, Ph.D., Chun-quan Ou, Ph.D., Jian-xing He, M.D., Lei Liu, M.D., Hong Shan, M.D., Chun-liang Lei, M.D., David S.C. Hui, M.D., Bin Du, M.D., Lan-juan Li, M.D. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N Engl J Med.* – Vol. 382. – P. 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032

.....

УДК 616.62-0069

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИОЛОГИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В КАЗАХСТАНЕ И СТРАНАХ СОДРУЖЕСТВА**

М.Е.ТУЛЕУТАЕВ, Ж.Д.ЖУМАГАЗИН, Е.К.САРСЕБЕКОВ  
ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата г. Нур-Султан  
РГП «Больница Медицинского центра УДП РК»  
г. Нур-Султан, Республика Казахстан

---

**АННОТАЦИЯ.** Проведен анализ заболеваемости и смертности от рака мочевого пузыря в Казахстане и некоторых странах СНГ, а также гистологической верификации заболевания в различных регионах Казахстана.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, эпидемиология, регионы Казахстана, страны СНГ

**ТҮЙІНДЕМЕ.** ҚАЗАҚСТАН МЕН ДОСТАСТЫҚ ЕЛДЕРІНДЕГІ ҚУЫҚ ІСІГІНІҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫНЫҢ СИПАТТАМАСЫ. М.Е.Төлеутаев, Ж.Д.Жұмағазин, Е.Қ.Сәрсәбеков. Қуық ісігі аурушандығы мен өлім-жітімдігінің Қазақстан және ТМД елдеріндегі көрсеткіштері және ауруды гистологиялық верификациялаудың республика өңірлеріндегі жағдайы келтірілген.

**Түйін сөздер:** қуық ісігі, эпидемиология, Қазақстан өңірлері, ТМД елдері

**SUMMARY.** CHARACTERISTICS OF THE EPIDEMIOLOGY OF BLADDER CANCER IN KAZAKHSTAN AND THE COMMONWEALTH 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 bladder cancer (BC) in Kazakhstan and some countries of the Commonwealth, as well as histological verification of the disease in various regions of Kazakhstan.

**Keywords:** bladder cancer, epidemiology, regions of Kazakhstan

---

### **ВВЕДЕНИЕ**

Эпидемиология рака мочевого пузыря (РМП) определяется несколькими факторами, среди которых наиболее важны:

- распространенностью, или процентом мужского и женского населения, страдающего данным заболеванием;

- частотой, или уровнем встречаемости за-

болевания, 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 раковых заболеваний повлекло к статистическому изменению причин общей смертности в мире [1]. Еще в 1999г., по данным Американского Ракового Центра, смертность от онкологических заболеваний вышла на второе место после инфаркта миокарда, составляя 23,3%.

РМП довольно распространенное заболевание среди мужского и, меньше у женского населения земли [2]. Ежегодно в мире регистрируют 549,4 тыс. новых случаев РМП, в Казахстане - 740. В 2018г. II-е ранговое место и 199,9 тыс. смертей от данной патологии (2,3% среди всех умерших от рака, 14-е место). Численность контингентов больных, состоящих на учете 5 лет, достигла 1 млн человек (13,4 на 100 тыс. населения). Среди стран бывшего СССР его высокая доля у мужчин была в Армении (8%); на уровне 5% - в Молдове, Азербайджане и в России; менее 4% - в Беларуси, Кыргызстане и Таджикистане; среди женского населения этот показатель был значительно ниже (0,7-1,7%) [3].

**Цель исследования** – анализ распространенности и смертности от РМП в разных регионах Казахстана и их сравнение с показателями стран СНГ.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Рассчитаны грубые и стандартизированные показатели заболеваемости и смертности, их приросты, а также средний возраст заболевших и умерших от РМП. Используются статистические данные о численности населения мужского и женского пола, их возраста, о заболевших, умерших и контингентах больных, состоящих на учете.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Изучение состояния онкологической помощи важно, как для определения качества используемых статистических данных, так и для оценки эффективности проводимых лечебных, профилактических оздоровительных и организационных мероприятий.

Показатель морфологического подтверждения диагноза (ЗНО) является основным

критерием его достоверности. В Казахстане в 2018г. морфологическое подтверждение РМП составляло 95,5%, что выше показателя России (93,7%), Узбекистана (93,4%), Таджикистана (58,5%), Азербайджана (84,8%), Беларуси (79,1%), но ниже, чем в Кыргызстане (96,1%).

Среди больных с впервые установленным диагнозом РМП доля I стадии максимальна в Беларуси - 61,1%, тогда как в Казахстане - 46,4%, также как 42-59% в России, Молдове, Таджикистане, Узбекистане.

Среди больных с РМП доля IV стадии колебалась от 4,9% в Казахстане до 23,7% в Кыргызстане. В Таджикистане - 16,9%, Узбекистане - 9,6%, в России - 9,9%, Беларуси - 7,4%. Значительная доля РМП IV стадии зарегистрирована в Кыргызстане - 23,7%.

В Казахстане показатель одногодичной летальности от РМП составил 13,1%. Отношение одногодичной летальности к доле больных с IV стадией составило 2,6. Тогда как, например, в России - 14,9% к 1,5. Величина, превышающая единицу, указывает на несоответствие регистрируемой степени распространения процесса действительной.

Среди стран бывшего СССР отмечена незначительная вариабельность показателей заболеваемости РМП: в Кыргызстане (1,9), Азербайджане (2,9), Узбекистане (2,1), Таджикистане (2,1), значительно выше в Молдове (3,6), Украине (3,2), Казахстане (2,2), Беларуси (2,8), России (3,0).

Средний возраст заболевших максимален в Армении у мужчин (69 лет), а в России и Беларуси - у женщин (70 лет). Стандартизированный показатель заболеваемости РМП в мире составил 9,6 и 2,4 на 100 тыс. населения соответственно у мужчин и женщин. Выше, чем в среднем в России и Украине (13,2 и 13,5 на 100 тыс. населения соответственно), он был в Беларуси (14,1 на 100 тыс. мужского населения) и Армении (16,7); значительно ниже – в Кыргызстане (3,0), Таджикистане (1,7), Азербайджане (5,7) и Казахстане (7,9).

Среди женщин стран бывшего СССР стандартизированный показатель заболеваемости варьировал от 0,6 - 1,1 на 100 тыс. населения (мировой стандарт) в Азербайджане, Таджикистане, Узбекистане, Кыргызстане и Казахстане, до 1,9-2,6 на 100 тыс. населения - в Армении, Украине, Беларуси и России. В динамике за 5 лет снижение показателей заболеваемости заре-

гистрировано России (на 4,5%) и Кыргызстане (на 10,0%), Казахстане (на 3,5%); рост – в Беларуси (на 7,0%), Армении (на 12,0%) и Азербайджане (на 35,0%).

В 2018г в мире были зарегистрированы 199,9 тыс. умерших от РМП (2,3% среди всех умерших от ЗНО, 14-е ранговое место). В Казахстане в 2017г. от РМП умерло 2,9% на 100 тыс. соответствующего населения, в России - 4,7%, в Беларуси - 3,8%, в Украине - 5,3%.

В 2018г. в Казахстане зарегистрировано 32 288 впервые в жизни установленным диагнозом всех случаев ЗНО, без рака кожи (2017 год – 31 915). «Грубый показатель» заболеваемости составил 175,2 на 100 тыс. нас. (2017 год – 178,1‰) с темпом снижения Тсн = - 1,6.

РМП в структуре онкологической патологии обоих полов занял 16 ранговое место, по структуре у мужчин – стабильно занимает 10 место (4,2), у женщин - 19 (3,4).

Анализ в зависимости проживания больных РМП в регионах Казахстана показал, что

Таблица 1 - Заболеваемость и смертность при РМП в регионах Казахстана (2018 г.) (обычные показатели на 100 тыс. соответствующего населения)

Регионы	Заболеваемость РМП	Смертность от РМП
Казахстан	4,0	1,1
Акмолинская	7,3	2,2
Актюбинская	3,0	0,7
Алматинская	3,1	0,9
Атырауская	0,9	0,5
ВКО	5,2	1,6
Жамбылская	3,4	1,0
ЗКО	4,6	0,9
Карагандинская	6,7	1,0
Кызылординская	2,0	0,5
Костанайская	8,0	1,6
Мангыстауская	2,1	0,3
Павлодарская	6,9	2,8
СКО	7,9	2,2
Туркестанская	0,6	0,4
г. Шымкент	2,0	1,0
г. Алматы	5,2	1,4
г. Нур-Султан	3,1	1,1

худшие показатели заболеваемости на 100 тыс. населения были в Восточно-Казахстанской (5,2), Северо-Казахстанской (7,9), Костанайской (8,0), Павлодарской (6,9%), Акмолинской (7,3%), Карагандинской (6,7%) областях и г. Алматы (5,2%) (таблица 1).

Более низкая заболеваемость РМП регистрировалась в Туркестанской (0,6%), Мангыстауской (2,9%), Атырауской (0,9%), Актюбинской (3,0%), Алматинской (3,1%), Жамбылской (3,4%), Западно-Казахстанской (4,6%), Кызылординской (2,0%) областях и в г. Шымкент (2,0) и г.Нур-Султан (3,1%).

Известно, что злокачественный процесс чаще встречается у людей старшего возраста. По данным Комитета статистики МНЭ РК, 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%).

Наибольший удельный вес населения в возрасте 65 лет и старше проживает в Северо-Казахстанской области – 12,2% от общей численности населения 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).

Наименьший удельный вес населения в возрасте 65 лет и старше и преобладание более молодого возраста населения зарегистрировано в Мангыстауской 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).

Безусловно, что возрастная структура населения региона, а именно, доля пожилого населения, напрямую влияет на уровень заболеваемости ЗНО, возможности по их диагностике и эффективности лечения и при этом РМП не составляет исключение.

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 (2017 год – 12 670 сл. или 40%), в том числе у мужчин – 7367 сл. – 46,8% (6363 сл. – 50,2%).

Наиболее часто встречающейся онкологической патологией в данной возрастной группе у мужчин является рак легких – 18,9% (2017 год – 22%), у женщин – рак молочной железы 23,2% (в 2017 год – 22,1%), значительно реже был РМП, он во всех возрастных группах составил 2,3% (2,2%).

Заболеваемость РМП в Казахстане (обычные и стандартизированные показатели на 100 тыс. населения.): «Грубый показатель» абс. число в 2018 году – 740, 4,0%, (в 2017 году – 717, 4,0%). Темп прироста % – 0,5.

Смертность от РМП: в 2018г. – 341 (1,1%), (в 2017г. – 252, 1,4%). Темп прироста: - 20,4%. По рангам в 2018 г. – 16 место, (в 2017 г. – 17).

Число умерших от РМП, не состоявших на учете онкологических организаций и установленных посмертно, в абс. числах: в 2018 году составило 5 (0,7%), тогда как в 2017г. – 17

(2,4%). По рангу от общей летальности обеих полов – 16 и 8 место соответственно.

Известно, что при учете степени распространенности заболевания в онкологии индекс соотношения между одногодичной летальностью и запущенностью (IV – стадия) будет стремиться к показателю один. Среднереспубликанский индекс при РМП в 2018 году в Казахстане составил 2,6.

Профилактические осмотры среди населения страны несомненно продолжают выполнять важную роль в выявлении ЗНО, в том числе РМП. Так, при профилактических осмотрах в Казахстане было выявлено ЗНО у 4792 пациента или 13,8% от числа выявленных больных (2017г. – 4556 – 13,2%) [4]. В целом по стране число выявленных при профилактических осмотрах больных возросло на 236 чел. или 4,9%. При этом РМП выявлен в 110 (15,2%) случаев, (в 2017г. – 75 (10,9%). Из них с I–II стадией в 2018г. – 90, (в 2017г – 64). Удельный вес выявленного РМП на ранних стадиях в 2018г. – 99,9%, (в 2017г – 85,3%).

Морфологическая верификация злокаче-

Таблица 2 - Основные показатели состояния онкологической помощи больным РМП в регионах Казахстана

Регионы	Морфологическая верификация диагноза у вновь выявленных больных, %	Распределение выявленных по стадиям процесса, %			
		Ist	IIst	IIIst	IVst
Казахстан	95,1	46,4	35,7	15,0	2,9
Акмолинская	80,3	54,7	26,4	13,2	5,7
Актюбинская	97,7	19,2	50,0	19,3	11,5
Алматинская	91,3	33,3	42,9	20,6	3,2
Атырауская	92,3	16,7	83,3	0,0	0,0
ВКО	92,3	36,8	38,2	20,6	4,4
Жамбылская	100,0	28,9	52,7	18,4	0,0
ЗКО	92,3	17,2	51,8	31,0	0,0
Карагандинская	98,3	53,3	20,6	21,8	4,3
Кызылординская	72,7	31,3	55,0	7,4	6,3
Костанайская	100,0	77,1	20,0	2,9	0,0
Мангыстауская	80,0	28,6	57,1	14,3	0,0
Павлодарская	91,8	37,3	58,8	1,9	2,0
СКО	100,0	64,3	28,6	7,1	0,0
Туркестанская	87,5	41,7	25,0	33,3	0,0
г. Шымкент	88,9	40,0	45,0	10	5,0
г. Алматы	96,1	61,1	28,4	10,5	0,0
г. Нур-Султан	98,2	35,5	32,2	22,6	9,7

ственного процесса у вновь выявленных больных в целом по стране в 2018г возрос с 90,7 в 2017г. до 91,2% в 2018г, диагностика РМП составила 95,5%. Морфологическая верификация РМП в регионах показана в таблице 2.

Верификация РМП в 6 регионах достигнута 100% результативности - Атырауская, Жамбылская, Костанайская, Северо-Казахстанская, Туркестанская области и г.Нур-Султан. Показатели более 90% были в Восточно-Казахстанской (98,5%), Карагандинской (98,9%), Актыбинской (92,3%), Алматинской (96,8%) областях, г. Шымкенте (95,0%) и г. Алматы (96,8%). В Кызылординской (50,0%) был выявлен худший результат по стране. В Мангыстауской (85,7%), Акмолинской (84,9%), Туркестанской (87,5%) областях были установлены средние уровни верификации диагноза.

Эффективность лечения ЗНО несомненно зависит от стадии онкологического процесса. При этом чем более ранняя стадия рака, тем выше вероятность излечения таких больных, и, наоборот, при III-IV стадиях эффект от лечения бывает хуже.

Число вновь выявленных больных РМП I-II стадии в разных регионах Казахстана показало, что их число в Акмолинской (81,1%), Актыбинской (69,2%), Алматинской (76,2%), Атырауской (100% - лучший результат), Восточно-Казахстанской (75,0%), Кызылординской (75,0%), Карагандинской (73,9%), Павлодарской (96,15), Северо-Казахстанской (92,9%), Костанайской (97,1%), Мангыстауской (85,7%), Туркестанской (66,7%) областях и г. Алматы (89,5%), г. Шымкенте (85,0%) - средний, а худший результат в г. Нур-Султан (67,7%). Тогда как всего в Казахстане было выявлено 82,1% больных с начальной I-II стадией.

Показатель запущенности РМП с IV стадией в зависимости от регионов показал, что в Казахстане он составляет в среднем 2,9%. Тогда как в Акмолинской – 5,7%, Алматинской – 3,2%, Актыбинской – 11,5%, Восточно-Казахстанской – 4,4%, Карагандинской – 4,3%, Кызылординской – 6,3%, Павлодарской – 2,0%, г. Шымкент – 5,0%, г.Нур-Султан – 9,7%. Не зарегистрированы больные с IV стадии в Жамбылской, Западно-Казахстанской, Атырауской, Костанайской, Мангыстауской, Северо-Казахстанской, Туркестанской областях и г. Алматы (0%).

Число больных со ЗНО разных локализаций, находящихся под наблюдением онкологиче-

ских 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%). Для сравнения отметим, что среднероссийский показатель пятилетней выживаемости в 2018г. возрос с 53,9 до 54,4%.

В Казахстане число больных РМП, состоявших на диспансерном учете в 2018г. было 4027 (21,9%), в 2017г. – 3749 (20,8%). Из них живут более 5 лет в 2018г. – 47,1%, (в 2017г – 47,1%).

Летальность среди больных РМП составила в 2018г. – 5,1% (в 2017г. – 6,7%).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что заболеваемость РМП в Казахстане и странах СНГ ниже таковой в странах Западной Европы и США. Снижение показателей заболеваемости имеют место у лиц обоего пола в Казахстане, Кыргызстане, а также у мужчин в Беларуси, Армении и Молдове. Кроме Узбекистана, Азербайджана, Армении отмечается стабилизация заболеваемости в других странах СНГ.

В Казахстане, как и в странах СНГ, мужчины болеют РМП чаще женщин, выявляемость данной патологии с морфологической верификацией в этих странах отличаются незначительно. Проведенный анализ показал высокую частоту гистологической верификации РМП в большинстве регионов республики, хотя в Кызылординской, Акмолинской, Туркестанской областях и г.Шымкент была более худшая диагностика этого заболевания.

### 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. 15-24.
4. Показатели онкологической службы республики Казахстан за 2018год. Сборник статистических материалов МЗ РК. –Нур-Султан, 2019.

.....



УДК 616.24-008.444:616.1:616.2

## АНАЛИЗ ИНДЕКСА СЕРДЕЧНОГО РИСКА ПО КАРДИО-РЕСПИРАТОРНОМУ МОНИТОРИНГУ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

Ю.В.ШЕПЕЛЕВА, К.З.ИСКАКОВА

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

**АННОТАЦИЯ.** Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) - распространенное хроническое заболевание, которым страдает около 2-4% взрослого населения, с наибольшей распространенностью среди мужчин среднего возраста. Оценен сердечный риск (CRI) у пациентов с тяжелой формой СОАС по кардио-респираторному комплексу SOMNOcheck micro cardio фирмы Lowenstein.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ сна, апноэ, сердечный риск, сердечно-сосудистые патологии

**ТҮЙІНДЕМЕ.** ҰЙҚЫ АУЫР ОБСТРУКТИВТІ АПНОЭ СИНДРОМЫ БАР НАУҚАСТАРДА КАРДИО-РЕСПИРАТОРЛЫҚ МОНИТОРИНГПЕН ЖҮРЕК ҚАУІПІ ИНДЕКСІН ТАЛДАУ. Ю.В. Шепелева, К.З.Искакова. Жұмыста - Lowenstein SOMNOcheck микрокардио-кардио-респираторлық кешенін қолдана отырып, ауыр ОҰАС-мен ауыратын науқастарда жүрек қауіпін (CRI) бағалау.

**Түйін сөздер:** обструктивті ұйқы апноэсі синдромы, апноэ, жүрек қауіпі, жүрек-қан тамырлары патологиясы

**SUMMARY.** ANALYSIS OF HEART RISK INDEX BY CARDIO-RESPIRATORY MONITORING IN PATIENTS WITH SEVERE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME. Yuliya V.Shepeleva, Clara Z.Iskakova. The aim of our work was to assess cardiac risk (CRI) in patients with severe OSAS using the Lowenstein SOMNOcheck microcardio cardio-respiratory complex.

**Keywords:** obstructive sleep apnea syndrome, apnea, cardiac risk, cardiovascular pathology

### ВВЕДЕНИЕ

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) - распространенное хроническое заболевание, которым страдает около 2-4% взрослого населения, с наибольшей распространенностью среди мужчин среднего возраста. Состояние характеризуется повторяющимися эпизодами полного или частичного коллапса верхних дыхательных путей (в основном ротоглоточного тракта) во время сна с последующим прекращением/сокращением воздушного потока. Обструктивные явления (апноэ или гипопноэ) вызывают прогрессирующую асфиксию, которая все в большей степени стимулирует дыхательные усилия, направленные против сжатых дыхательных путей, обычно до тех пор, пока человек не проснется [1].

Диагноз СОАС устанавливается с помощью различных уровней ночного мониторинга параметров дыхания, сна и сердца (полисомнография или ночная кардиореспираторная полиграфия), направленного на обнаружение обструктивных явлений и следующих изменений сатурации крови кислородом (SaO<sub>2</sub>). Наи-

более часто используемый индекс для определения степени тяжести СОАС - это индекс апноэ/гипопноэ (АHI), рассчитываемый как количество обструктивных явлений на час сна и полученный с помощью ночного кардиореспираторного мониторинга. Этиология OSA является многофакторной и состоит из сложного взаимодействия между анатомическими, нервно-мышечными факторами и лежащей в основе генетической предрасположенностью к заболеванию [2-4]. Факторы риска включают храп, мужской пол, средний возраст, менопаузу у женщин, ожирение и различные черепно-лицевые и ротоглоточные особенности, такие как большая окружность шеи, ретро- или микрогнатия, заложенность носа, увеличенные миндалины/аденоиды, макроглоссия и низкорасположенные мягкие ткани. С годами повторяющиеся эпизоды апноэ, перемежающейся гипоксии и фрагментации сна влияют на функции различных органов и систем, в основном головного мозга и сердечно-сосудистой системы, и изменяют метаболический баланс организма. Это приводит к множеству клинических последствий, которые

принято называть синдромом обструктивного апноэ. Дневная сонливость из-за фрагментации ночного сна является ключевым симптомом СОАС и присутствует более чем у 80% пациентов. По мере прогрессирования расстройства сонливость становится все более опасной, вызывая снижение работоспособности и серьезные производственные и дорожные аварии. Более того, у многих пациентов может развиваться когнитивная и нейроповеденческая дисфункция, неспособность сосредоточиться, нарушение памяти и изменения настроения, такие как раздражительность и депрессия. Это еще больше снижает производительность труда, что значительно влияет на качество жизни [3]. В настоящее время хорошо известно, что при отсутствии лечения СОАС является основным фактором, определяющим сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Основные описанные сердечно-сосудистые нарушения включают лекарственно-устойчивую системную гипертензию (>50% пациентов), ишемическую болезнь сердца, сердечные аритмии и инсульт. В последнее время гипоксия, связанная со сном, также была связана с системным воспалением слабой степени, которое, в свою очередь, может способствовать иницированию или ускорению процесса атерогенеза. Кроме того, при ОАС происходит серьезное нарушение обмена веществ независимо от веса тела. Инсулинорезистентность, диабет II типа и измененный липидный профиль сыворотки, широко описанные у пациентов с СОАС, могут представлять дополнительный риск сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время мало сомнений в том, что у пациентов с нелеченным апноэ во сне наблюдается повышенная смертность по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [5-7].

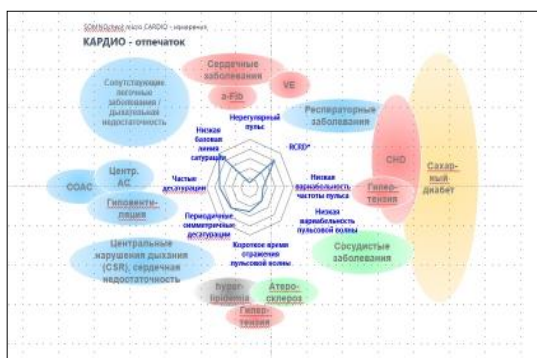


Рисунок 1 - Кардио-респираторный комплекс SOMNOcheck micro cardio

## ЦЕЛЬ

Оценка сердечного риска (CRI) у пациентов с тяжелой формой СОАС. CRI оценивать по таким параметрам как высокая скорость распространения пульсовой волны, встречающаяся при атеросклеротических поражениях сосудов, гиперлипидемии и артериальной гипертензии, и снижение вариабельности частоты пульса и пульсовой волны, которые также возникают при артериальной гипертензии и метаболических нарушениях.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашем отделении исследование и определение степени апноэ мы проводим по кардио-респираторному комплексу SOMNOcheck micro cardio фирмы Lowenstein (Германия). Это базовая, скрининговая кардио-респираторная система записи, сохранения и оценки биосигналов пациента во время сна. Она служит для обнаружения нарушений дыхания во время сна (апноэ), пробуждений, десатураций и сопутствующих факторов риска с целью поддержки диагностики, адаптации терапии и терапевтического контроля. Сферой применения являются лабораторные исследования дома у пациента или в больничной палате. SOMNOcheck micro CARDIO с помощью специальных алгоритмов рассчитывает индекс сердечного риска (CRI) (рисунок 1). Этот параметр дает информацию о возможном риске возникновения сердечно-сосудистых заболеваний для вашего пациента и возможных диагностических шагах, которые нужно предпринять. Аппарат дает возможность анализировать пульсовую волну (PWA) и дифференцировать результаты высокого качества благодаря инновационной методике. Это простое и быстрое выявление пациентов с высокой степенью риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Пульсовая волна или волна давления возникают при каждом ударе сердца. Долгое время пальпация пульса использовалась для контроля сердечного ритма пациента. Но у пульсовой волны есть и другие значимые диагностические характеристики, включающие в себя форму волны и амплитуду пульса. Анализ пульсовой волны отображаются на графике называемой пирамидой, пример которой представлен ниже на рисунке. Критериями кардиального риска являются низкая вариабельность сердечного ритма и высокая скорость распространения пульсовой волны [8-10].

Используя неинвазивный оптический метод фотоплетизмографии с помощью пульсоксиметрического датчика можно зафиксировать насыщение крови кислородом и пульсовую волну. Также вегетативная (автономная) активность и наличие респираторных нарушений могут быть записаны с высокой точностью и специфичностью. Форма пульсовой волны позволяет делать заключения относительно состояния сердечно-сосудистой системы пациента, а также активности симпатической нервной системы, эластичности стенок артерий и колебаний внутригрудного давления. Повышенная активность симпатической нервной системы ведет к сужению периферических сосудов и, таким образом, снижает амплитуду пульсовой волны (наряду с учащением сердечного ритма). Основываясь на этих данных и на сигнале давления, поступающем через назальную канюлю, SOMNOcheck micro фиксирует автономные пробуждения (микроробуждения) и определяет автономные RERAs (пробуждения, связанные с повышенной интенсивностью дыхательных усилий) [10].

Пульсовая волна – распространяющаяся по артериям волна повышенного давления, вызванная выбросом крови из левого желудочка сердца в период систолы. Распространяясь от аорты до капилляров, пульсовая волна затухает. Поскольку аорта является главным кровеносным сосудом, то аортальная скорость пульсовой волны представляет наибольший интерес с медицинской точки зрения при обследовании пациентов. С возрастом уменьшается эластичность стенок артерий и скорость пульсовой волны увеличивается. Скорость распространения пульсовой волны в аорте является достовер-

ным методом определения жесткости сосудов. СРПВ увеличивается при атеросклерозе аорты, гипертонической болезни, симптоматических гипертониях и при всех патологических состояниях, когда происходит уплотнение сосудистой стенки. Уменьшение СРПВ наблюдается при аортальной недостаточности, при открытом артериальном (боталловом) протоке.

Что такое вариабельность сердечного ритма?

Время между двумя ударами сердца не является фиксированным. Сердечно-сосудистая система, доставляя кислород и питательные вещества к органам и тканям, постоянно подстраивается под нужды организма, поэтому частота сокращений сердца постоянно колеблется. Разница между двумя последовательными сердечными сокращениями сердца называется вариабельностью сердечного ритма (HRV) или «интервалом R-R» [9].

Вариабельность сердечного ритма - это временная разница между двумя последовательными сокращениями сердца. HRV измеряется только в состоянии покоя. В чём вообще суть показателя? HRV отражает баланс нервной системы и уровень накопленного стресса. Вариабельность сердечного ритма позволяет судить о взаимодействии между симпатическим и парасимпатическим отделами, то есть оценка вегетативного обеспечения сердечного ритма. Если организм испытывает любой стресс (психологический, физический, химический, гормональный), то симпатическая нервная система активируется и повышается частота сокращений сердца, ударного объема, что приводит к снижению HRV. При процессе восстановления

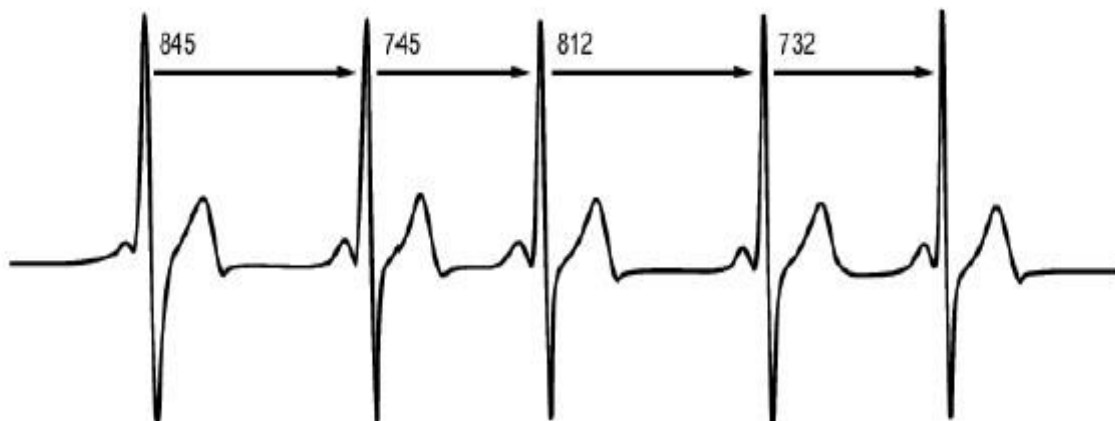


Рисунок 2 - Вариабельность сердечного ритма

вступает активность парасимпатической нервной системы, частота частота сердечных сокращений снижается и HRV повышается [10].

Повышение HRV в покое - признак положительной адаптации и хорошего восстановления, а уменьшение HRV может говорить о сильном стрессе и плохом восстановлении, что может в дальнейшем способствовать развитию сердечно-сосудистой патологии, быть пусковым механизмом к артериальной гипертензии и метаболическим нарушениям.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено у 20 пациентов в возрасте от 50 до 65 лет. У 70% выявили очень высокий кардио-васкулярный риск (CRI) с индексом 1,0 (в норме он не должен превышать показатель 0,33). Около 30% пациентов – высокого риска с показателем 0,70-0,72, 10 % - со средним риском – 0,44-0,55 и всего 1% с низким риском CRI (рисунок 2). Таким образом, obstructивные нарушения дыхания во сне тяжелой степени сочетаются с высокими кардиальными рисками и являются причиной развития сердечно-сосудистой патологии, такой как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма сердца и проводимости.



Рисунок 3 - Результаты исследования по выявлению кардио-васкулярного риска

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, что портативное устройство SM может быть использовано в качестве альтернативного диагностического инструмента в этой популяции как дома, так и в клинике сна. Диагностика является информативной для выявления кардиогенного риска с апноэ сна.

### Литература

1. Aurora R., Casey K., Kristo D., Auerbach S., Bista S., Chowdhuri S., et al. (2010) Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep* 33: 1408–1413.
2. Baessler A., Nadeem R., Harvey M., Madbouly E., Younus A., Sajid H., et al. (2013) Treatment for sleep apnea by continuous positive airway pressure improves levels of inflammatory markers – a meta-analysis. *J Inflamm (Lond)* 10: 13–16.
3. Berry R., Budhiraja R., Gottlieb D., Gozal D., Iber C., Kapur V., et al. (2012) Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med* 8: 597–619.
4. Bidarian-Moniri A., Nilsson M., Rasmusson L., Attia J., Ejnell H. (2015) The effect of the prone sleeping position on obstructive sleep apnoea. *Acta Otolaryngol* 135: 79–84.
5. Bloch K. (2006) Alternatives to CPAP in the treatment of the obstructive sleep apnea syndrome. *Swiss Med Wkly* 136: 261–267.
6. Bradley T., Floras J. (2009) Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 373: 82–93.
7. Carroll W., Wilhoit C., Intaphan J., Nguyen S., Gillespie M. (2012) Snoring management with nasal surgery and upper airway radiofrequency ablation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 146: 1023–1027.
8. Сомнология и медицина сна. Под редакцией Я.И.Левина, М.Г.Полуэктова, Москва, Медфорум 2013.
9. Слип-апноэ и сердечно-сосудистые риски Н.М. Магомедова, Е.З. Голухова ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева».
10. Обструктивное апноэ сна и метаболический синдром/А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова, Р.А. Галяви // Доктор.Ру. - 2007. Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова.

УДК 616.36-004-073.48

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО МЕТОДА ASQ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ДИФFUЗНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ

Л.М.БЕГАЛИНА, С.В.РУДЕНКО

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

**АННОТАЦИЯ.** Количественная оценка акустической структуры (ASQ) - это недавно разработанный метод, широко используемый для обнаружения фиброза печени. Целью нашего исследования было оценить диагностическую точность ультразвукового программного обеспечения для количественной оценки акустической структуры (ASQ) при оценке степени фиброза печени по сравнению с фибросканом и биопсией печени.

**Ключевые слова:** количественная оценка акустической структуры (ASQ), импульс силы акустического излучения (ARFI), эластография, фиброз печени, виртуальное прикосновение

**ТҮЙІНДЕМЕ.** УЛЬТРАДЫБЫСТЫҚ ASQ ӘДІСІН БАУЫР ПАРЕНХИМАСЫНЫҢ ДИФFUЗДЫ ӨЗГЕРІСТЕРІН ДИАГНОСТИКАЛАУ. Л.М.Бегалина, С.В.Руденко. Акустикалық құрылымды кванттау (ASQ) - бұл бауыр фиброзын анықтау үшін кеңінен қолданылатын жақында жасалған әдіс. Зерттеудің мақсаты ультрадыбыстық акустикалық құрылымды сандық анықтаудың (ASQ) бағдарламалық қамтамасыз етуінің бауыр фиброзының деңгейін фиброскана мен бауыр биопсиясымен салыстырғанда бағалаудың диагностикалық дәлдігін бағалау болды.

**Түйін сөздер:** акустикалық құрылымды сандық бағалау, акустикалық сәулелендірудің күші, эластография, бауыр фиброзы, виртуалды жанасу

**SUMMARY.** USE OF THE ULTRASONIC ASQ METHOD FOR DIAGNOSING DIFFUSION CHANGES IN LIVER PARENCHYMA. Lyudmila M.Begalina, Svetlana V.Rudenko. Acoustic Structure Quantification (ASQ) is a recently developed technique widely used to detect liver fibrosis. The aim of our study was to evaluate the diagnostic accuracy of ultrasound acoustic structure quantification (ASQ) software in assessing the degree of liver fibrosis compared with fibroscan and liver biopsy.

**Keywords:** Acoustic Structure Quantification (ASQ), Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI), Elastography, Liver fibrosis, Virtual touch

### ВВЕДЕНИЕ

Ультразвук представляет перспективную технологию для неинвазивных исследований органов брюшной полости. Существует огромная неудовлетворенная медицинская потребность в диагностике диффузных изменений паренхимы печени для клинической оценки пациентов, которые либо отказываются, либо не могут проходить болезненные и инвазивные процедуры биопсии, которые предоставляют серьезные гистологические доказательства состояния заболеваний печени. Кроме того, существует целый ряд противопоказаний и ограничений к проведению биопсии печени:

1. Нарушения в системе свертывания крови;
2. Повышенное давление в желчных путях;
3. Аллергические реакции на обезболивающие препараты;
4. Нередко встречающийся негативный настрой пациента в отношении данной процедуры

(психологический дискомфорт, болезненность);

5. Нежелательность наркоза для бывших потребителей психоактивных веществ;

6. Отягощённость другими заболеваниями, особенно в пожилом возрасте.

Технологии аппаратов экспертного класса Toshiba XG, Toshiba 500 с программой ASQ Acoustic Structure Quantification (количественная оценка акустических структур) предоставляет достоверные данные о диффузных поражениях паренхимы печени [1,2].

Toshiba Medical Systems представила количественную и качественную оценку акустических структур (ASQ) на своей ультрасовременной ультразвуковой платформе Toshiba Aplio XG, Toshiba Aplio 500.

Платформой для анализа ASQ стали стадии фиброза у пациентов, которые коррелировались между гистологическими результатами и классификациями. Большинство ультразвуковых ап-

паратов не могут воспринимать чисто акустические радиочастотные (РЧ) данные. Вместо этого оцениваются только выбранные сегменты этого сигнала, для отображения в В-режиме [2].

Значения диапазона ASQ указывают на увеличение тяжести хронического гепатита у пациентов в соответствии с международными стандартами классификации от F1 до F4. Построение графиков результатов неинвазивного исследования ASQ коррелировалась с гистологическими исследованиями и была подтверждена классификация по ASQ у пациентов с F1 до F4 [1].

На базе нашей клиники АО ЦКБ в течении нескольких лет проводились данные исследования, которые мы сравнивали с результатами, полученными на аппарате Fibroscan проведенными у этих же пациентов.

Фибросканирование (эластометрия) печени – современный неинвазивный (неоперационный) метод косвенной диагностики фиброза и цирроза печени (это - своего рода, электронно-механический эквивалент биопсии). Основная рабочая часть аппарата представлена ультразвуковым преобразовательным датчиком, в который установлен источник колебаний средней амплитуды и низкой частоты. Генерируемые им колебания передаются на исследуемые ткани печени и создают упругие волны, подвергающие модуляции отраженный ультразвук. Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью печеночной ткани. Суммарный объем подвергающейся исследованию печеночной ткани составляет в среднем 6 см<sup>3</sup>, что многократно превышает таковой при пункционной биопсии и позволяет с большей степенью достоверности судить о состоянии печени в целом, а не отдельного его фрагмента.

Главное преимущество методики ASQ по сравнению с Фибросканом - это непосредственная визуализация состояния паренхимы печени, что невозможно при оценке на Фиброскане (фиброскан - это «слепой метод» оценки стадии фиброза). При УЗИ эластографии возможно визуализировать непосредственно состояние паренхимы печени и убрать из зоны интереса визуализируемые сосуды печени, капсулу печени, которые могут повлиять на показатели оценки степени фиброза, а также у пациентов с разной массой тела печень может располагаться ниже и выше реберной дуги, что также непосредственно можно визуализировать и провести оценку степени более качественно с учетом индивиду-

альных особенностей пациентов [1,2].

Цель - показать диагностическую точность, чувствительность и специфичность сонографического программного обеспечения ASQ для определения степени фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В (HBV) или С (HCV), по сравнению с Fibroscan.

Материал и методы. Ультразвуковые исследования проводились на диагностических УЗ-аппаратах экспертного класса фирмы Toshiba (производства Японии) Toshiba Aplio XG, Toshiba Aplio 500, с использованием мультисекторных конвексных датчиков в диапазоне частот от 3 до 9 МГц. Исследования проводились строго натощак, в утренние часы. Зона обследования - правая доля печени ввиду доступности и в связи с тем, что, правые сегменты имеют более чистые области паренхимы, где отсутствуют сосудистые структуры (сосуды которые могут визуализироваться во время обычного УЗИ) а также периваскулярная соединительная ткань. По данным Toyoda et al. такие структуры могут влиять на изменчивость результатов. Кроме того, вовремя задержки дыхания, правая доля более доступная для обследования и захвата материала. Также, обследования сделаны на этом уровне лучше коррелируют с результатами Fibroscan, которые тоже проводятся в правых отделах печени. С целью оптимизации интерпретации полученного отображения паренхимы печени применяли режим ASQ, основанный на изучении параметрического отображения. Во время ультразвукового исследования у всех пациентов измеряли размеры печени, оценивали акустическую структуру в режиме 2-D. Необходимым условием правильной интерпретации получаемых данных с использованием методики (ASQ) является знание нормы для отличия ее от патологии. Для определения нормы применяют метод ультразвуковой диагностики с использованием серой шкалы. При исследовании используя методику ASQ, выполняют три вида анализа: цветовое окрашивание ткани печени, построение гистограммы однородности ткани, сравнительный анализ. Сначала проводят качественную оценку паренхимы - цветовое окрашивание ткани печени, которое наглядно высвечивает фиброзную ткань, окрашивая ее в красный цвет на фоне зеленого цвета, характерного для нормальной паренхимы печени. Выделенные красным цветом фиброзные участки ткани печени определяют зоны интереса для

следующего этапа диагностики. После чего проводят построение гистограммы. Устанавливают метку на зону интереса паренхимы. Метка может перемещаться по всей паренхиме. Автоматически включается функция построения гистограммы. Гистограмма графически отражает однородность структуры: чем гомогеннее ткань, тем меньше вариаций на кривой. По гистограмме делают предварительный вывод о стадии фиброза. Количество вариаций на кривые гистограммы пропорционально стадии фиброза: чем больше вариаций, тем более выражен фиброз. Затем, в зоне интереса проводят сравнительный анализ с построением графика функции плотности вероятности (Probability density function - PDF). График функции плотности вероятности (кривая Рэлея) - это кривая желтого цвета с фиксированными параметрами нормальной ткани печени. Если исследуемая область имеет однородную структуру, без признаков фиброза, график функции плотности вероятности с исследуемого участка паренхимы не выходит за пределы кривой Рэлея. При неоднородности ткани печени отмечают множество вариаций, выходящих за пределы фиксированных параметров нормальной ткани печени, амплитуда которых указывает на степень выраженности фиброза: чем выше амплитуда вариаций, тем более выражен фиброз. Основная статистика данных в пределах исследуемой области заложена в аппарате и выводится на эхограмме в виде числа Ratio, что соответствует численному значению индекса плотности данной исследуемой области. При цветовом окрашивании паренхимы в режиме ASQ у здоровых пациентов соединительнотканые структуры красного цвета определялись только от капсулы печени и единичные по ходу крупных ветвей воротной вены на фоне нормальной ткани печени, окрашенной в зеленый тон. На гистограмме отсутствуют вариации, что указывает на однородность ткани печени. Горизонтальное распределение гистограммы (ось абсцисс)  $\geq 150$  ед. На графике функции плотности вероятности (кривая Рэлея) диапазон значений Ratio -индекса плотности (ИП) в группе здоровых пациентов в среднем составил от 0,1 до 0,48 - данные Ratio на эхограмме. Значение индекса плотности (ИП) может быть использовано для оценки структуры печени и выявления стадий фиброза и признаков жирового гепатоза у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

За 2019 год в нашей клинике проведено 122 исследования УЗ с ASQ.

Из этой группы 53 пациента с установленным диагнозом хронический вирусный гепатит В и С, с различными степенями фиброзных изменений паренхимы печени, имеющими на руках результаты исследования фиброскан.

ASQ анализ проводили, используя несколько исследуемых областей (ИО) в правой доле печени, на каждом изображении вычислялись мода, среднее статистическое число и стандартное отклонение, а также соотношение (Mode, Average, SD) [2].

Fibrose	Average	Mode	SD
F0	111 ± 2,9	100 - 110	~15
F1	117 ± 7,4	110 - 125	$\geq 20$
F2	124 ± 7,6	115 - 134	$\geq 20$
F3	135 ± 10,8	125 - 145	$\geq 25$

Так же проводилась оценка графического изображения и цветовая характеристика гистограмм печени. Эту методику подтвердили с помощью предварительного обследования контрольной группы, состоящей из 30 здоровых пациентов. Так же была исследована группа из 25 пациентов с установленным диагнозом - жировой гепатоз. Получаемое параметрическое отображение паренхимы печени в норме (группа здоровых лиц) характеризовалось достаточно неоднородной цветовой картой гистограммы, что соответствовало нормальному строению паренхимы печени (тип 1). При диффузной форме жирового гепатоза параметрическое отображение паренхимы в режиме ASQ диффузно (равномерно) менялось в сторону обеднения цветовой гистограммы в виде появления однородности в цветовой карте –преобладание зеленого цвета (тип 2). Значения ИП- Ratio от 0,01 до 0,25. Следует отметить, что такие же изменения были выявлены у пациентов, у которых при стандартном ультразвуковом исследовании серозных признаков стеатоза печени выявлено не было [3-5].

В группе пациентов с установленным диагнозом хронический гепатит и имеющимся в анамнезе фиброзные изменения в печени, на гистограммах преобладали красно-оранжевые цвета их интенсивность менялась от выраженности фиброзных изменений паренхимы печени, зеленое окрашивание практически от-

существовало. Со степенями фиброза F1-2 по данным ASQ при цветовом окрашивании паренхимы печени соединительнотканые структуры красного цвета фиксируют по ходу портальных трактов. На гистограмме отмечают небольшое количество вариаций, горизонтальное распределение гистограммы по оси абсцисс  $\geq 250$  ед. На графике функции плотности вероятности (кривая Рэлея) вариации по оси ординат  $\geq 1,0$  ед., диапазон значений индекса плотности F1- 0,49-0,60, F2- 0,61-0,70. С выраженным фиброзом F3-4 По данным ASQ при цветовом окрашивании преобладал красный тон. При выраженном фиброзе количество вариаций на гистограмме было значительным и горизонтальное распределение гистограммы по оси абсцисс  $\geq 300$  ед., амплитуда вариаций графика функции плотности вероятности по оси ординат  $\geq 1,2$  ед., диапазон значений индекса плотности (ИП) больше 0,70.

Данным сообщением мы хотели сравнить результаты методик ASQ и Фиброскан у пациентов с различными степенями фиброзных изменений паренхимы печени. Результаты, полученные при анализе данных таковы: Из 53 пациентов анализируемой группы, у 73,5% (39 пациентов) результаты методик ASQ и Фиброскан совпадают. У 15,5% (8 пациентов) по результатам методики ASQ фиброзные изменения были меньше на 1 степень данных по методике Фиброскан. У 11% (6 пациентов) данные результатов значительно отличались друг от друга.

Наш предварительный опыт с ASQ показал обнадеживающие результаты в диагностике пациентов с циррозом, отсутствием или наличием фиброзных изменений паренхимы печени. Применение этого программного обеспечения во время рутинного ультразвукового исследования пациентов с хроническими заболеваниями печени позволяет сделать качественную и количественную оценку фиброза и в результате сократить последующее наблюдение и денежные затраты. На сегодняшний день, ASQ может приравниваться к диагностической способности Fibroscan. Тем не менее, мы считаем, что комбинированный анализ нескольких параметров этого программного обеспечения (стандартное отклонение, мода, симметрия гистограммы, и пиковые значения гистограммы) вместе с недавно доступными асимметрическими ИО (больше подходят для разграничения областей паренхимы, свободных от сосудов) дают возможность

накладывать ИО на параметрическую карту, а алгоритм для автоматического удаления мелких сосудов в ИО могут значительно улучшить диагностическую чувствительность и точность метода ASQ. Процедура ASQ печени может повторяться пациенту неоднократно, что весьма актуально при диспансерном наблюдении и контроле эффективности лечения. Выявленная связь между ИП паренхимы и выраженностью фиброза позволяет рекомендовать его в качестве неинвазивного маркера выраженности фиброза при мониторинговании акустической структуры печени в динамике течения у каждого конкретного больного [5].

Преимущества данного метода:

- неинвазивный метод;
- визуализация паренхимы печени в реальном времени;
- возможность оценки при асците;
- возможно многократное динамическое наблюдение в ходе проводимой терапии для оценки ее эффективности.

Ограничения:

- избыточная масса тела.

Выводы. Оба метода обладают высокой точностью диагностики. Метод ASQ может быть использован в мультиплановом обследовании пациентов с диффузными заболеваниями печени (ASQ + Fibroscan).

### Литература

1. Toyoda H, Kumada T, Kamiyama N, Shiraki K, Takase K, Yamaguchi T, et al. B mode ultrasound with algorithm based on statistical analysis of signals: evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 oct;193(4):1037-43
2. Aurore Martino. *Évaluation de techniques ultrasonores innovantes pour le diagnostic non invasif de fibrose chez les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C. Médecine humaine et pathologie.* 2012.
3. *Ультразвуковая оценка фиброза печени: предварительный опыт с программным обеспечением USTIC STRUCTURE QUANTIFICATION (ASQ)*
4. *Значение режима ASQ в ультразвуковой диагностике неалкогольной жировой болезни печени.* Новикова М.Н., Шпак С.А., Рудык Д.В. Национальная академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца,



Киев, Украина/ “Променева діагностика, променева терапія” 3-4/2015.

5. К методике оценки степени фиброза печени у больных неалкогольной жировой болез-

нью печени научная статья по клинической медицине, автор научной работы — Адібай Ж.О., Оспанбекова А.Б. Вестник АГИУВ №4 2013.

УДК 616-006.66

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ГОРОДЕ НУР-СУЛТАН ЗА 10 ЛЕТ

А.М. ЖУМАКАЕВ<sup>1</sup>, М.Е. ТУЛЕУТАЕВ<sup>1</sup>, А.Ж. ДАВРАНОВ<sup>1</sup>,  
Б.С. ОРАЗБЕКОВ<sup>1</sup>, А.М. ЖУМАКАЕВА<sup>1</sup>, Ш.Е. БОЛАТОВА<sup>1</sup>,  
Б.Г. КАСЫМОВ<sup>2</sup>, А.К. ОМАРБЕКОВ<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата г. Нур-Султан  
<sup>2</sup>РГП «Больница Медицинского центра» УДП РК  
г.Нур-Султан, Республика Казахстан

**АННОТАЦИЯ.** Проведено сравнительное ретроспективное эпидемиологическое исследование 511 пациентов с раком предстательной железы (РПЖ), за 10 летний период с 2009 г. по 2019 г. в городе Нур-Султан. Оценивались такие показатели как распространенность опухолевого процесса и возраст пациентов. Было отмечено увеличение количества случаев РПЖ за изучаемый период. Однако, за последние два года, стало заметно уменьшаться количество РПЖ на ранних стадиях и пропорционально увеличиваться число поздних стадий. В среднем прирост пациентов РПЖ за год с III стадией составил 15%, тогда как с IV стадией 23% случаев. Также были получены интересные результаты по возрастным особенностям РПЖ в зависимости от распространенности опухолевого процесса. Была получена статистически значимая разница в возрасте пациентов, которая составила более 10 лет. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости внедрения новых подходов к профилактическим и диагностическим мероприятиям.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, эпидемиология, распространенность, возраст, профилактика

**ТҮЙІНДЕМЕ.** НҰР-СҰЛТАН ҚАЛАСЫНДАҒЫ ҚУЫҚ АСТЫ БЕЗІ ОБЫРЫНЫҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ 10 ЖЫЛ ІШІНДЕ. А.М.Жумакаев, М.Е.Тулеутаев, А.Ж.Давранов, Б.С.Оразбеков, А.М.Жумакаева, Ш.Е.Болатова, Б.Г.Касымов, А.К.Омарбеков. 2009 жылдан бастап 2019 жылға дейін Нұр-Сұлтан қаласында 10 жыл ішінде простата обыры бар 511 пациентке салыстырмалы ретроспективті эпидемиологиялық зерттеу жүргіздік. Ісік процесінің таралуы және пациенттердің жасы сияқты көрсеткіштер бағаланды. Оқу кезеңінде қуық асты безінің қатерлі ісігі жағдайларының көбеюі байқалды. Алайда, соңғы екі жылда алғашқы сатылардағы Қуық асты безінің қатерлі ісігінің саны айтарлықтай азая бастады және кеш сатылардың саны пропорционалды түрде өсті. Орташа алғанда, III сатысы бар простата обырымен ауыратындардың өсуі жылына 15%, ал IV сатысы бар науқастарда 23% болды. Сондай-ақ, ісік процесінің таралуына байланысты простата обырының жас ерекшеліктеріне байланысты қызықты нәтижелер алынды. Науқастардың жасындағы статистикалық маңызды айырмашылық алынды, ол 10 жылдан асады. Алынған нәтижелер алдын алу және диагностикалық шараларға жаңа тәсілдерді енгізу қажеттілігін көрсетеді.

**Түйін сөздер:** қуық асты безі обыры, эпидемиология, таралуы, жасы, алдын-алу

**SUMMARY.** EPIDEMIOLOGY OF PROSTATE CANCER IN THE CITY OF NUR-SULTAN FOR 10 YEARS. A.M.Zhumakayev, M.E.Tuleutaev, A.Z.Davranov, B.S.Orazbekov, A.M.Zhumakayeva, S.E.Bolatova, B.G.Kasymov, A.K. Omarbekov. We have conducted a comparative retrospective epidemiologic study of 511 patients with prostate cancer (PCA), 10 summer period from 2009 to 2019 in the city of Nur-Sultan. Such indicators as the prevalence of the tumor process and the age of patients were evaluated. There was an increase in the number of cases of PCR during the study period. However, over the past two years, the number of early-stage PCOS has decreased markedly and the number of late-stage

PCOS has increased proportionally. On average, the increase in prostate cancer patients per year with stage III was 15%, while with stage IV 23% of cases. Also, interesting results were obtained on age-related features of prostate cancer depending on the prevalence of the tumor process. There was a statistically significant difference in the age of patients, which was more than 10 years. The results indicate the need to introduce new approaches to preventive and diagnostic measures.

**Keywords:** prostate cancer, epidemiology, prevalence, age, prevention

## ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы представляет собой полиэтиологическое заболевание, развитие которого обусловлено гормональными и генетическими факторами, ассоциированными с прогнозом течения опухолевого процесса. Оценка распространенности заболевания, градация по системе Глисона и уровню простатического специфического антигена (PSA), используются для стратификации пациентов по группам прогностического риска, которые будут определять тактику лечения. Согласно данным ВОЗ самые высокие показатели заболеваемости РПЖ в 2018 году были зарегистрированы во Франции, которые составили 99,0 на 100 тыс. населения. Великобритания и США также занимают лидирующие позиции в мире среди заболевших РПЖ [1,2]. Средняя продолжительность жизни во Франции составляет 77,7 лет, а в США 75,2 лет [3].

В Российской Федерации заболеваемость РПЖ составила 39,4 на 100 тыс. населения. В России РПЖ занимает 4-е место после рака легкого, желудка и кожи, а по величине прироста – 2-е место. За последнее десятилетие произошло двукратное увеличение общего числа больных как в абсолютных (более 35 тыс. случаев), так и в стандартизированных показателях на 100 тыс. населения (с 11,4 до 23,3) [4]. По данным Росстата средняя продолжительность жизни мужчин в 2019 году в России составила 72,4 лет [5].

Среди азиатских стран самые высокие показатели заболеваемости РПЖ в 2018 году встречались в Корее 36,2 и Японии 35,4 на 100 тыс. населения. В Китае было зарегистрировано 9,1 случаев РПЖ на 100 тыс. населения за 2018 год. Средняя продолжительность жизни за 2019 год в Южной Корее составила 82,8 лет, Японии 84,5 лет и в Китае 76,7 лет [6].

В странах центральной Азии высокие показатели заболеваемости РПЖ были зарегистрированы в Республике Казахстан и составили 12,7 на 100 тыс. населения. В Кыргызстане

РПЖ зарегистрирован у 7,5 случаев на 100 тыс. населения. Самые низкие показатели отмечены в Узбекистане, где показатель заболеваемости составил 4,2 на 100 тыс. населения [2]. Средняя продолжительность жизни за 2019 год в Казахстане составила 73,2 года, в Кыргызстане 71,3 год и в Узбекистане 71,6 год [7].

Среди причин, вызывающих РПЖ можно выделить следующие: возрастные особенности, гиподинамия и диета с высоким содержанием жиров животного происхождения, гормональный дисбаланс, генетическая предрасположенность (наличие рака предстательной железы у родственников: отца, братьев), этническая принадлежность, курение [8-11].

Не маловажную роль в развитии РПЖ играют наследственные факторы риска. Злокачественный процесс в предстательной железе чаще встречается у родственников, больных раком простаты (4-кратный риск). Риск развития болезни выше у сыновей, чьи матери страдали раком молочной железы [12]. Также активно изучаются потенциальные биомаркеры этого заболевания: калликреин-2, спондин-2, цитоцератин, химерный белок TMPRSS2:ERG, инсулиноподобные факторы роста (IYF-1 и IYF-2), BRCA-генотип, однонуклеотидные полиморфизмы [13-15].

Учитывая высокую распространенность РПЖ в Казахстане в сравнении со странами Центральной Азии, нами была поставлена цель изучить эпидемиологические особенности РПЖ за последние 10 лет в городе Нур-Султан и определить основные возрастные группы риска при развитии и прогрессировании данного заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных официальной статистической отчетной формы №7 «Отчет о больных и заболеваниях злокачественными новообразованиями» в соответствии с Кодексом Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здра-

Таблица 1 - Эпидемиологические особенности рака предстательной железы за период с 2009-2019 годы представлены в городе Нур-Султан

Стадии РПЖ	Распространенность РПЖ по годам (абсолютные числа)											Все случаи
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
I-II стадии	18 (38,3 %)	21 (52,5%)	20 (71,4%)	20 (62,5%)	24 (68,6%)	38 (69,1%)	35 (59,3%)	37 (63,8%)	33 (58,9%)	28 (49,2%)	13 (28,3%)	287 (56,17%)
III стадия	16 (34,0%)	12 (30,0%)	5 (17,9%)	4 (12,5%)	7 (20%)	8 (14,5%)	6 (10,2%)	13 (22,4%)	6 (10,7%)	13 (22,8%)	15 (32,6%)	103 (20,15%)
IV стадия	13 (27,7 %)	7 (17,5%)	3 (10,7%)	8 (25%)	4 (11,4%)	9 (16,4%)	18 (30,5%)	8 (13,8%)	17 (30,4%)	16 (28,0%)	18 (39,1%)	121 (23,68%)
Всего	47 (100%)	40 (100%)	28 (100%)	32 (100%)	35 (100%)	55 (100%)	59 (100%)	58 (100%)	56 (100%)	57 (100%)	46 (100%)	511 (100%)

воохранения» за период 2012-2016гг. В основу эпидемиологических исследований легла информация о больных раком предстательной железы в городе Нур-Султан. У всех пациентов диагноз РПЖ подтвержден морфологически и была установлена стадия заболевания по системе TNM. Анализ данных проводился на основании методов, которые используются в онкоэпидемиологии. Для анализа динамики и распределения заболеваемости по территории использовались общие и стандартизованные показатели, статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistica 10.

**Результаты исследования**

Показатели заболеваемости раком предстательной железы, несмотря на имеющиеся достижения в организации здравоохранения и практической онкологии, имеют тенденцию к росту. За период 2009-2019гг. в городе Нур-Султан было зарегистрировано 511 пациентов с установленным диагнозом рак предстательной железы. Учитывая, что до 2017 года в отчетной форме начальные стадии РПЖ анализировались вместе, в таблице 1 представлены объединенные данные (I-II стадии).

За последние годы диагностика рака предстательной железы на ранних стадиях имела тенденцию к увеличению до 2017 года. Если в 2009 году заболеваемость РПЖ при I-II стадиях составила 18 случаев, то к 2017 году увеличилась почти вдвое - 33 случая. Возможно, эти изменения связаны с улучшением работы скрининговой службы в онкологических диспансерах.

Однако, за последние два года заметно уменьшаться количество РПЖ на ранних стадиях и пропорционально увеличиваться число поздних стадий. В среднем прирост пациентов РПЖ за год с III стадией составил 15%, тогда

как с IV стадией 23% случаев. Причина данного явления все еще до конца не раскрыта и требует дальнейших наблюдений.

Также были проанализированы возрастные особенности РПЖ в зависимости от стадии заболевания в 2009 году и 2019 году (рисунок 1). Пациенты были скорректированы по возрасту.

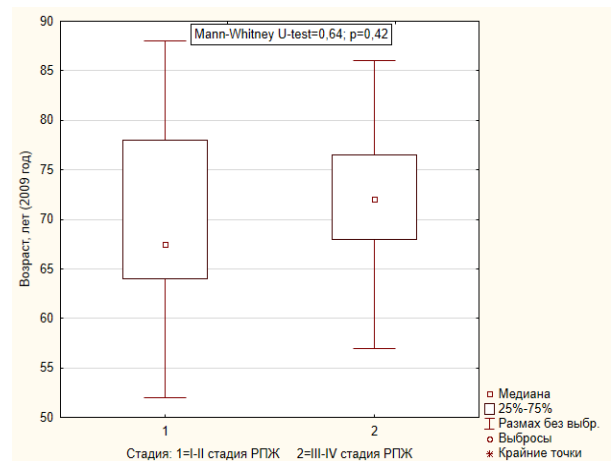


Рисунок 1 - Распространенность опухолевого процесса РПЖ в зависимости от возраста в 2009 году

Сравнительный анализ распространенности опухолевого процесса РПЖ у разновозрастных пациентов в 2009 году показал, что начальные стадии заболевания (I-II) чаще всего встречались у пациентов в возрасте 67 лет. Медиана возраста при злокачественных новообразованиях РПЖ III-IV стадии находилась в возрасте 72 лет. Однако, данные различия не являлись статистически значимыми согласно непараметрическому методу сравнения двух независимых групп Manna-Whitney U-test=0,64 при уровне значимости p=0,42 (рисунок 2).

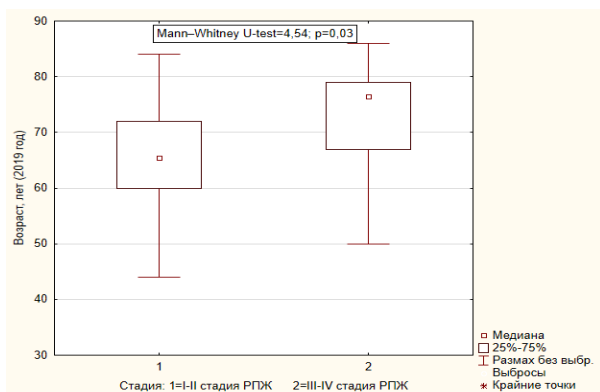


Рисунок 1 - Распространенность опухолевого процесса РПЖ в зависимости от возраста в 2009 году

При анализе опухолевого процесса РПЖ в зависимости от возраста в 2019 году были получены статистически значимые различия: пациенты с начальными стадиями заболевания чаще встречались в возрасте 65 лет, тогда как пациенты с более распространенным процессом (III и IV стадии) имели средний возраст 77 лет. Данные различия были подтверждены методом Manna-Whitney  $U\text{-test}=4,54$  при котором уровень значимости составил  $p=0,03$ .

### ОБСУЖДЕНИЕ

Определение новых случаев РПЖ связано с повсеместным внедрением скрининга и профилактических осмотров [3,5,16].

Использование программ скрининга РПЖ может давать как преимущества, так и побочные эффекты для участников. Применяя данный подход к диагностике РПЖ, следует учитывать не только индивидуальные особенности заболевания, связанные с его гетерогенностью и характером течения, но и побочные эффекты, связанные с гипердиагностикой и перелечиванием [4].

Доля пациентов с I-II стадиями характеризует своевременность установления диагноза. Величина определяется состоянием организации раннего выявления заболевания, наличием обязательных скрининговых мероприятий, уровнем диагностического оборудования, объемом и качеством профилактических осмотров. В нашем исследовании доля пациентов с ранними стадиями заболевания за исследуемый период составила 55,9% (287 случаев), данный показатель отражает состояние диагностических мероприятий в г.Нур-Султан.

В проведенном нами анализе было обнаружено, что за последние два года частота РПЖ

в городе Нур-Султан на ранних стадиях стала заметно уменьшаться и пропорционально увеличиваться количество поздних стадий. В среднем прирост пациентов РПЖ за год с III стадией составляют 15%, тогда как с IV стадией 23% случаев. Средний возраст пациентов с поздними стадиями заболевания в 2009 году составил 72 года, а в 2019 году 77 лет. Также в 2019 году пациенты с начальными стадиями заболевания чаще встречались в возрасте 65 лет, тогда как пациенты с более распространенным процессом (III и IV стадии) имели средний возраст 77 лет, полученные данные являются интересными с практической точки зрения и требуют дальнейших исследований.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование эпидемиологических особенностей РПЖ в городе Нур-Султан за последние 10 лет свидетельствует о необходимости пересмотра имеющихся профилактических мероприятий и скрининговых программ, с целью выявления причин, вызывающих рост распространенных форм РПЖ. А также необходимо проведение дальнейших сравнительных эпидемиологических исследований на уровне всей страны, что позволит увидеть всю картину и поможет усилить профилактические мероприятия в тех регионах, которые нуждаются в этом больше всего. Постепенное внедрение современных методов исследования таких как молекулярно-генетических методы могут стать дополнительным инструментом для контроля и верификации РПЖ на ранних стадиях.

### Литература

1. Hori S., Blanchet J.S., McLoughlin J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSA in the detection and management of early prostate cancer // *BJU International* 2013. №6. С. 112-116.
2. Официальный сайт ВОЗ - <https://www.who.int>
3. Carroll PH, Mohler JL. NCCN guidelines updates: prostate cancer and prostate cancer early detection. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16 (5S):620-623. doi:10.6004/jnccn.2018.0036
4. Алексеев Б.Я. Гормональная терапия в комбинированном лечении рака предстательной железы. *Вместе против рака*. 2004. №3. С.35–38.
5. Guessous I., Cullati S., Fedewa S.A. et al. Prostate cancer screening in Switzerland:

20-year trends and socioeconomic disparities. *Prev Med* 2016;82:83-91. DOI: 10.1016/j.ypmed.2015.11.009.

6. Nukaga, K., Matsuda, T. & Sobue, T. Prediction of the future mortality of cancer in Japan in White Paper on Cancer and Statistics 2012 Japanese. 2018; 84–99.

7. Wong B.T.H., Que M.B.W., Szeto P.S. et al. Establishing a 'reference range' of serum prostate-specific antigen for Asians. *Asian J Surg*. 2019; 22:240-244.

8. Sonn GA, Aronson W, Litwin MS. Impact of diet on prostate cancer: a review. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2015. 8 №4. С. 304-310. MID: 16130015. PMID: 16130015. doi: 10.1038/sj.pcan.4500825

9. Karunasinghe, N.; Lange, K.; Yeo Han, D.; Goudie, M.; Zhu, S.H.; Wang, A.; Bishop, K.R.; Ferguson, L.G.; Masters, J. Androgen Pathway Related Gene Variants and Prostate Cancer Association in Auckland Men. *Curr. Pharmacog. Personal. Med*. 2013, 11: 22–30.

10. Теврюкова Н.С., Богатырев В.Н., Очиргоряев А.Б. Диагностика рака предстательной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2009. № 2 (32). С. 49-54.

11. Киричек А.А., Любченко Л.Н., Матвеев В.Б. Риск-адаптированный подход к скринингу рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2018. №2, Том 14. С.109-121.

12. Канаева М.Д., Воробцова И.Е. Генетические маркеры предрасположенности к возникновению рака предстательной железы // *Онкоурология*. 2015. №3, Том 11. С.16-23.

13. Filella X, Albaladejo MD, Allué JA, Castaño MA, Morell-Garcia D, Ruiz MA, Santamaría M, Torrejón MJ, Giménez N. Prostate cancer screening: guidelines review and laboratory issues. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Sep 25;57(10):1474-1487. PMID: 31120856. doi: 10.1515/cclm-2018-1252.

14. Prabhu AV, Krycer JR, Brown AJ. Overexpression of a key regulator of lipid homeostasis, Scap, promotes respiration in prostate cancer cells. *FEBS Lett*. 2013 Apr 2;587(7):983-8. doi: 10.1016/j.febslet.2013.02.040. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23454642. doi: 10.1016/j.febslet.2013.02.040.

15. Mao X, Yu Y, Boyd LK, Ren G, Lin D, Chaplin T, Kudahetti SC, Stankiewicz E, Xue L, Beltran L, Gupta M, Oliver RT, Lemoine NR, Berney DM, Young BD, Lu YJ. Distinct genomic

alterations in prostate cancers in Chinese and Western populations suggest alternative pathways of prostate carcinogenesis. *Cancer Res*. 2010 Jul 1;70(13):5207-12. CAN-09-4074. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20516122; PMCID: PMC2896548. doi: 10.1158/0008-5472.

16. Carter HB, Albertsen PC, BarryMJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA guideline. *J Urol*. 2013;190(2): 419-426. doi:10.1016/j.juro.2013.04.119

.....

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

УДК 616.62-006

### ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ЦИСТЭКТОМИЯ С ЛИМФОДИССЕКЦИЕЙ И СОЗДАНИЕМ ИЛЕОКОНДУИТА (клиническое наблюдение)

Т.А.КУРМАНОВ, А.К.ДИГАЙ, Ш.В.МУГАЛБЕКОВ,  
А.К.МУКАЖАНОВ, Ж.Д.ЖУМАГАЗИН  
Национальный научный онкологический центр  
г. Нур-Султан, Республика Казахстан

**АННОТАЦИЯ.** В статье описываются возможности и техника лапароскопической цистпростатэктомии с лимфодиссекцией и созданием илеокондуита при раке мочевого пузыря.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, лапароскопическая цистпростатэктомия, лимфодиссекция, илеокондуит

**ТҮЙІНДЕМЕ.** ЛИМФОДИССЕКЦИЯМЕН ЖӘНЕ ИЛЕОКОНДУИТПЕН ЛАПАРОСКОПИЯЛЫҚ ЦИСТЭКТОМИЯ (клиникалық бақылау). Т.А.Құрманов, А.К.Дигай, Ш.В.Мугалбеков, А.К.Мұқажанов, Ж.Д.Жұмағазин. Мақалада қуық обыры жағдайында лапароскопиялық цистпростатэктомияны лимфодиссекциямен қоса орындау және илеокондуитті жасау мүмкіндіктері мен техникасы келтірілген.

**Түйін сөздер:** қуық обыры, лапароскопиялық цистпростатэктомия, лимфодиссекция, илеокондуит

**SUMMARY.** LAPAROSCOPIC CYSTECTOMY WITH lymph node dissection AND CREATION of ILOCANDIA (clinical observation). T.A.Kurmanov, A.K.Digay, Sh.V.Mugalbekov, A.K.Mukazhanov, Zh.D.Zhumagazin. The article describes the capabilities and technique of laparoscopic setprotection with lymph node dissection and creation of ilocandia for bladder cancer.

**Keywords:** bladder cancer, laparoscopic cystoprostatectomy, lymph node dissection, ileocolic

### ВВЕДЕНИЕ

Радикальная цистэктомия остается «золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивного и местно-распространенного рака мочевого пузыря. Данную операцию в последние все больше начали выполнять лапароскопическим методом [1-3]. Между тем, в отечественной литературе не найдены публикации о проведении лапароскопической цистпростатэктомии с созданием илеокондуита в онкологических и урологических клиниках Казахстана.

Цель исследования - попытка максимально точно воспроизвести в лапароскопическом исполнении методику открытой радикальной цистэктомии с сохранением преимуществ малоинвазивных вмешательств и без потери надежности хорошо зарекомендовавшей себя открытой операции.

В Национальном научном онкологическом центре, клинике урологии, нефрологии и трансплантации почек сотрудниками самостоятельно проводятся лапароскопические цистэктомии с лимфодиссекцией и формированием илеокондуита, операции, которые ранее выполнялись с помощью зарубежных специалистов.

Приводим собственный опыт технических возможностей лапароскопической цистпростатэктомии.

Пациент М., 1965 г.р., диагноз: Рак мочевого пузыря T2N0M0 Pst.

Из анамнеза стало известно, что в 2018г. по месту жительства был установлен рак мочевого пузыря T2N0M0 Pst, от рекомендованного оперативного лечения пациент отказался. Обратился в нашу клинику через два года от начала заболевания, весной 2020г. Было выявлено: ультразвуковая сонография мочевого пузыря

от 19.03.20г: камни и опухоль мочевого пузыря. При цистоскопии с биопсией определено субтотальное поражение мочевого пузыря грубоворсинчатой опухолью похожее с инфильтративным ростом, мелкие конкременты. Устья мочеточников не визуализируются из-за опухоли. Результат биопсий № 361\362 от 26.03.20г: папиллярная уротелиальная карцинома мочевого пузыря, G1 – первой степени анаплазии с фокусами некроза и началом инвазии в подслизистый слой.

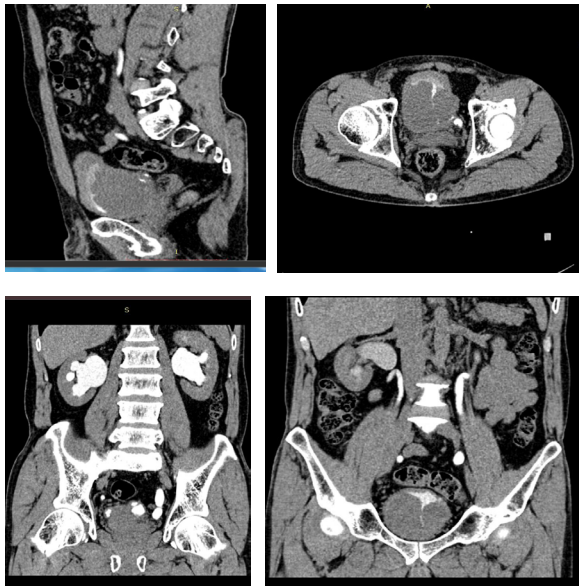


Рисунок 1 - Компьютерная томография абдоминального сегмента с контрастированием от 01.04.20г.

На данных компьютерной томографии определяются признаки характерные для новообразования мочевого пузыря, двухстороннего расширения верхних мочевых путей, камней левой почки.

26.05.2020г. пациенту проведена лапароскопическая цистэктомия с лимфодиссекцией и формированием илекондуита по Брикеру.

Диагноз после операции: Рак мочевого пузыря T2N0M0 IIst.

Ход операции: под эндотрахеальным наркозом с искусственной вентиляцией легких в положении больного на спине, операционное поле обработано антисептиком трижды. В мочевой пузырь установлен катетер Фолея 18 (Ch). На 1 см выше пупка произведен поперечный разрез кожи длиной до 3 см. В брюшную полость введен первый троакар. Пневмоперитонеум до 3 литров. Далее под визуальным контролем слева по латеральному краю прямой мышцы живота

установлен второй троакар диаметром 10 мм и троакар диаметром 5 мм в левую подвздошную область; справа по латеральному краю прямой мышцы живота 5 мм в диаметре троакар и 5 мм в диаметре троакар в правую подвздошную область. Операционный стол переведен в положение Тренделенбурга. При осмотре брюшной полости патологических изменений не выявлено. Пересечены мочеточники в области входа в мочевой пузырь, в мочеточники установлены мочеточниковые катетеры из которых стала выделяется светлая моча почечным ритмом. Мочевой пузырь тупо и остро выделен со всех сторон с помощью ультразвукового скальпеля Harmonic, клипированы верхние и нижние мочепузырные артерии. Гемостаз. Затем острым путем произведено выделение предстательной железы от фасции Доненвиля до заднего отдела уретры. Выполнена мобилизация с пересечением связок предстательной железы, и проходящих вместе с ними сосудами и их лигирование. Мобилизованы от окружающей ткани семенные пузырьки. Предстательная железа отсечена от задней части уретры, после чего резерцированная уретра ушита двурядными швами наглухо. Далее произведена 2-х сторонняя лимфодиссекция по ходу наружной, внутренней подвздошных артерий и запирательных отверстия малого таза. Троакары удалены под контролем зрения.

После дополнительной обработки операционного поля антисептиком, срединным доступом проведена мини- лапаротомия длиной до 5 см. Раннее мобилизованные для удаления мочевого пузырь и предстательная железа были извлечены единым блоком в контейнер вместе с фрагментами лимфоидной ткани (рис.2).

Затем был выделен участок подвздошной кишки отступя 15-20 см от илеоцекального угла, протяженностью 20 см на брыжейке, где кишка пересечена. Непрерывность тонкой кишки восстановлена илеоилеоанастомозом с применением сшивающего аппарата Endogia «бок в бок». В сегмент тонкой кишки на уровне малого таза выполнены уретероилеоанастомозы «конец в бок». Дистальный конец сегментированной подвздошной кишки ушит двурядным швом, проксимальный конец сегмента кишки с мочеточниковыми стентами выведен на кожу в правой подвздошной области. Полость малого таза через контрапертуру на коже в левой подвздошной области дренирована хлорполивиниловой трубкой. Гемостаз. Раны передней

брюшной стенки ушиты. Повязка. Продолжительность операции составила 410 мин.

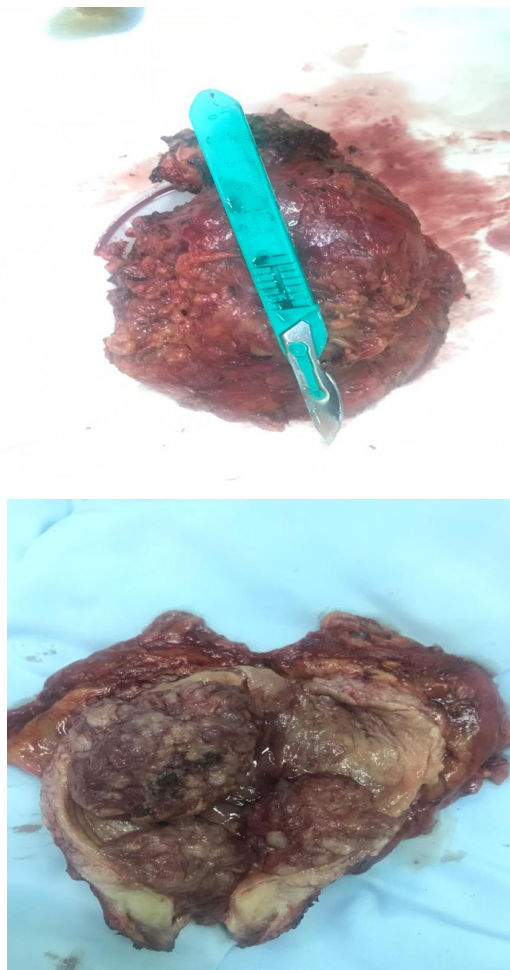


Рисунок 2 - Макропрепарат удаленного мочевого пузыря

На рисунке определяется субтотальное поражение слизистой поверхности мочевого пузыря.

На 3-и сутки после операции пациент активизирован, самостоятельно передвигается в палате. Мочеточниковые стенты удалены на 12-е сутки. Моча выделяется в достаточном количестве 1-1,5 литра в сутки из илеокондуита.

На контрольных УЗИ брюшной полости, малого таза в динамических исследованиях: отграниченной жидкости не выявлено, стаза мочи в верхних мочевых путях нет.

Пациент выписан на 15-сутки после операции в удовлетворительном состоянии под наблюдение в поликлинике по месту жительства.

Гистологическое исследование удаленного мочевого пузыря и предстательной железы

показало наличие папиллярной уротелиальной умеренно дифференцированной карциномы мочевого пузыря с фокусами некроза, степень анаплазии – G2 (M8130/3), участки инвазии в стенку до мышечного слоя, нодулярную гиперплазию предстательной железы, хронический простатит. В удаленных тазовых лимфатических узлах без признаков метастазов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лапароскопическая радикальная цистэктомию - малоинвазивная и эффективная хирургическая операция в лечении рака мочевого пузыря. Указанный метод хирургического вмешательства позволяет в более раннем послеоперационном периоде в сравнении с открытой цистэктомией активизировать пациента, тем самым, уменьшить вероятность пареза желудочно-кишечного тракта, застойных явлений в легких, тромбоэмболических и других осложнений, а также сокращает время пребывания для стационарного лечения. В настоящее время выполнение таких малоинвазивных оперативных вмешательств возможно во многих клиниках Казахстана, оснащенных эндовидеоборудованием, при наличии специалистов с опытом проведения открытых операций.

#### Литература

1. А.К.Носов, С.А.Рева, И.Б.Джалилов, С.Б.Петров. Радикальная цистэктомию при раке мочевого пузыря: сравнение ранних хирургических осложнений при лапароскопической, открытой и видеоассистированной операции// Онкоурология. -2015. -№11(3). –С.71-78.
2. Д.В.Перлин, И.В.Александров, В.П.Зипуников, А.О.Шманев. Лапароскопическая радикальная цистэктомию// Онкоурология. -2018. -№14 (1). –С.136-141.
3. А.В.Табаков, В.Н.Дубровский. Лапароскопическая цистэктомию с ортотопической энтеропластикой мочевого пузыря из мини-доступа в лечении больных с раком мочевого пузыря//Медицинский альманах. -2019. -№4 (23). –С.59.



УДК 616.24-002.17

## КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА С КОРОНАВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ (COVID-19)

Р.И.РАХИМЖАНОВА<sup>1</sup>, Д.ПАВАЛКИС<sup>1</sup>, В.В.БЕНБЕРИН<sup>2</sup>,  
Р.Ж.КАРАБАЕВА<sup>2</sup>, Т.Б.ДАУТОВ<sup>1</sup>,  
Ж.С.АБДРАХМАНОВА<sup>1</sup>, Э.С.ЕЛЬШИБАЕВА<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>НАО «Медицинский университет Астана»  
<sup>2</sup>РГП «Больница Медицинского центра УДП РК»  
г.Нур-Султан, Республика Казахстан

**АННОТАЦИЯ.** В статье описана клиника у пациента при госпитализации в хирургический стационар, обнаружение перед операцией положительного результата ПЦР SARS Co-2. Сложность ведения такого пациента подразумевает не только лечение основной хирургической патологии, осложненной пневмонией и дыхательной недостаточностью, но и лечение сопутствующих патологий, таких как сахарный диабет 2 типа, ИПФ; артериальной гипертензии 3 степени, хронической ишемии головного мозга. Компьютерная томография является основным методом диагностики изменений легких при COVID-19 на ранней стадии заболевания и динамической оценки визуальных проявлений в ходе лечения.

**Ключевые слова:** компьютерная томография, коронавирусная инфекция, COVID-19, коморбидность, вирусная пневмония, симптом “матовое стекло”

**ТҮЙІНДЕМЕ.** КОРОНАВИРУСТЫҚ ПНЕВМОНИЯСЫ БАР КОМОРБИДТІ НАУКАСТАРДЫҢ КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЯЛЫҚ БАҚЫЛАУ (COVID-19). Р.И.Рахимжанова, Д.Павалкис, В.В.Бенберин, Р.Ж.Карабаева, Т.Б.Даутов, Ж.С.Абдрахманова, Э.С.Ельшибаева. COVID-19 пандемиясы кезінде вирустық пневмониямен асқынған жедел хирургиялық патологиямен ауырған созылмалы аурулары бар 64 жастағы ер науқастың клиникалық жағдайы ұсынылған. Мақалада біз науқастың клиникасын хирургиялық ауруханаға жатқызу кезінде сипаттадық, операциядан бұрын SARS CO-2 ПЦР оң нәтижесін анықтадық. Мұндай пациенттерде жүргізудің күрделілігі пневмониямен және тыныс алу жеткіліксіздігімен асқынған негізгі хирургиялық патологияны емдеуді ғана емес, сонымен қатар 2 типті қант диабеті, ИПФ сияқты қоса патологияларды емдеуді де қамтиды; 3 дәрежелі артериялық гипертензия, өте жоғары қауіп, созылмалы ми ишемиясы. Компьютерлік томография аурудың ерте сатысында COVID-19 кезінде өкпенің өзгеруін диагностикалаудың және емдеу кезінде визуалды көріністерді динамикалық бағалаудың негізгі әдісі.

**Түйін сөздер:** компьютерлік томография, коронавирустық инфекция, COVID-19, коморбидтілік, вирустық пневмония, «күңгірт айнек»симптомы

**SUMMARY.** CLINICAL AND RADIOLOGICAL OBSERVATION OF THE COMORBID PATIENT WITH CORONAVIRUS PNEUMONIA (COVID-19). R.I.Rakhimzhanova, D.Pavalkis, V.V.Benberin, R.Zh.Karabayeva, T.B.Dautov, Zh.S.Abrakhmanova, E.S.Yelshibayeva. The clinical case presents 64 years old male patient, with chronic diseases, who fell ill during the COVID-19 pandemic with an acute surgical pathology complicated by viral pneumonia. In the article, the case of the patient's clinic during admission to a surgical hospital, the detection of a positive SARS Co-2 PCR result before surgery is described. The complexity of managing such a patient implies not only the treatment of the underlying surgical pathology complicated by pneumonia and respiratory failure, but also the treatment of concomitant pathologies such as type 2 diabetes mellitus, IAP; arterial hypertension 3 degrees, very high risk, chronic cerebral ischemia. The progression of the CT picture completely coincides with the deterioration of clinical data. Computed tomography is the main method for diagnosing lung changes in COVID-19 at an early stage of the disease and for following manifestations up during therapy.

**Keywords:** computed tomography, coronavirus infection, COVID-19, comorbidity, viral pneumonia, “ground glass” (GGO)

## ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция (COVID-19) – острое инфекция, вызванная новым штаммом коронавируса SARS CoV-2 с воздушно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи [1,2]. COVID-19 характеризуется локальным и системным иммуновоспалительным процессом, повышением коагуляционного каскада, гипоксией, что осложняется микро- и макротромбозами; протекает в бессимптомной и клинически выраженной форме с интоксикацией, лихорадкой и риском развития осложнений. Одной из основных мишеней SARS CoV-2 являются легкие. Выраженность и тяжесть клиники при COVID-19 не только от массивности заражения, но и от особенностей организма человека, прежде всего от сопутствующих заболеваний – факторов риска. Таким образом, вирусное поражение легких, вызванное SARS CoV-2 является специфической «COVID-19 – ассоциированной пневмонией» [3].

В базе данных Европейского регионарного бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с 1 августа объединили казахстанскую статистику коронавируса и статистику вирусной пневмонии. Как показано на сайте ВОЗ, в Казахстане насчитывается 109 939 случаев инфицирования. С начала августа месяца Минздрав начал вести учет случаев «ковидоподобной» пневмонии, публикуя их параллельно с лабораторно подтвержденными случаями COVID-19. Остается неучтенным неизвестное число заболевших и умерших от нее до 1 августа. По крайней мере с начала июня медики фиксируют нетипичный для летнего сезона всплеск заболеваемости пневмонией с отрицательным результатом теста на COVID-19. Еще 17 июля Минздрав сообщил, что объединит статистику, признав вирусную пневмонию проявлением COVID-19. В июле месяце 2020 года наблюдалась вспышка пневмонии с многочисленными смертельными случаями. С начала года до 2 августа в Республике зарегистрировано 256 тысяч случаев пневмонии различной этиологии, что в 3,3 раза превышает показатели прошлого года за аналогичный период. За семь месяцев этого года в стране умерли от пневмонии около четырех тысяч человек, тогда как за этот же период прошлого года – 2,3 тысячи. Казахстан находится на 26 месте в мире по коронавирусу, на 1 августа с началом пандемии выявлено всего 91593 лабораторно подтвержденных случаев

коронавируса, скончалось 1269 человек. За девять дней августа зарегистрировано свыше 13 тысяч заболевших «ковидоподобной пневмонией», умерли 164 человека [4].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен динамический анализ КТ картины в ходе лечения. Пациент А., мужского пола, 64 лет, проходил лечение в Больнице г.Нур-Султан в период с 29 июня по 18 июля 2020 года. В первый день поступления с острой хирургической патологией у пациента обнаружен положительный тест ПЦР SARS Co-2 и для исключения изменений в легких проведена КТ. В ходе лечения и ухудшения клинической симптоматики возникала необходимость частого проведения КТ-исследований (каждые 5-6 дней) для возможности своевременной оценки динамики и изменения лечебной тактики [5]. Объем поражения легких определяли, ссылаясь на рекомендации российских ученых: КТ-0 (норма), КТ-1 (<25% объема), КТ-2 (25-50% объема), КТ-3 (50-75% объема) и КТ-4 (>75% объема) [6].

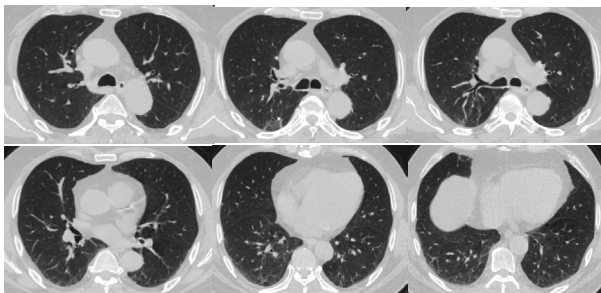
Feng Pan, Tianhe Ye, Peng Sun и соавторы [7] на основе анализа изменений в легких при динамическом КТ наблюдении, предложили дополнить качественные характеристики степени поражения легких количественными, использование которых может помочь в определении прогноза. Разработали суммарную балльную оценку поражения по КТ (5 долей, 1-5 баллов для каждой доли, диапазон от 0 до 25). Максимальное поражение легких достигло пика примерно через 10 дней (с расчетом общей оценкой КТ - 6 баллов) с момента появления начальных симптомов ( $R^2=0,25$ ,  $p<0,001$ ). Это позволило определить 4 стадии поражения легких при КТ: 1-я стадия (0-4дня): участки «матового стекла» (GGO): балл  $КТ2\pm2$ ; 2-я стадия (5-8 дней): появление и нарастание паттерна «бульбозной мостовой»; нарастание балла КТ ( $6\pm4$ ,  $p<0,002$ ); 3-я стадия (9-13 дней): консолидация; балл КТ ( $7\pm4$ ); 4-я стадия ( $\geq 14$  дней): постепенное разрешение консолидации; снижение балла КТ ( $6\pm4$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациент А., мужчина, 64 лет, госпитализирован экстренно в стационар 29.06.2020г. 28.06.20г. заболел остро, с вечера беспокоили боли в области эпигастрия и правого подреберья, тошнота, рвота, вздутие живота. Дополнительно беспокоил кашель, боли в горле, слабость, сухость во рту, одышка. На утро

поднялась температура тела до 37,2 градусов. Пациент вызвал бригаду скорой помощи и доставлен в хирургический стационар с диагнозом: острый калькулезный холецистит. Был ли контакт с больными КВИ не знает. ПЦР SARS Co-2 от 28.06.20г. - положительный результат. SpO2 при поступлении - 95%. Лабораторно при поступлении лейкоциты, лимфоциты в пределах нормы, СРБ 237,46мг/л, СОЭ 42,27 мм/ч. Помимо вышеописанной клиники у пациента - сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2 типа, ИПФ; АГ III ст. высокий риск; хроническая ишемия головного мозга.

Учитывая клинические данные и положительный результат ПЦР SARS Co-2 при поступлении проведена КТ органов грудной клетки для исключения вирусной пневмонии (рис. 1).



28.06.20г.  
Рисунок 1 - КТ легких пациента А., 64 года, при поступлении



28.06.20г.  
Рисунок 1 - КТ легких пациента А., 64 года, при поступлении

По данным первого КТ 28.06.20г., проведенного в первый день появления клиники определяется картина слабовыраженного уплотнения, преимущественно в задних периферических отделах нижней доли легких, по типу «матового стекла», периваскулярной локализации, вызывающего подозрение на вирусную пневмонию COVID-19 (степень выраженности КТ-1 легкой ст, площадь поражения до 5%). Учитывая, ранее проведение КТ и возможно начало формирования изменений, рекомендовано КТ в динамике.

30.06.20г. пациенту экстренно проведена

лапароскопическая холецистэктомия, дренирование брюшной полости. Патогистологическое заключение от 01.07.20г.: гангренозный холецистит. Сопутствующий диагноз: Камни желчного пузыря с острым холециститом ЖКБ. Процесс осложнила коронавирусная инфекция.

Пациент получал полный объем лечения: амлодипин 5мг х 2 раза в день; фамотидин 20мг х 2 раза в сутки; дексаметазон 12мг+натрия хлорид 0,9% 100мл; клексан до 1,6мг в сутки; флюканазол 150мг х 1 раз в сутки 5 дней; линекс форте по 1 капс. х 3 раза в сутки; витамин С 500мг\*4 раза в сутки; витамин Д 500мг х 1 раз в сутки. По данным клиники, лабораторно-инструментальным показателям у пациента отмечалось прогрессирование вирусной пневмонии с нарастанием дыхательной недостаточности, SpO2 - 90%, через 5 дней 04.07.2020г. проведено КТ в динамике (рисунок 2).

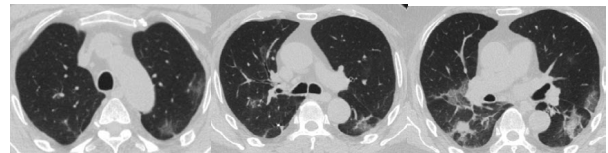


Рисунок 2 - КТ легких пациента А., 64 года, от 04.07.20г.

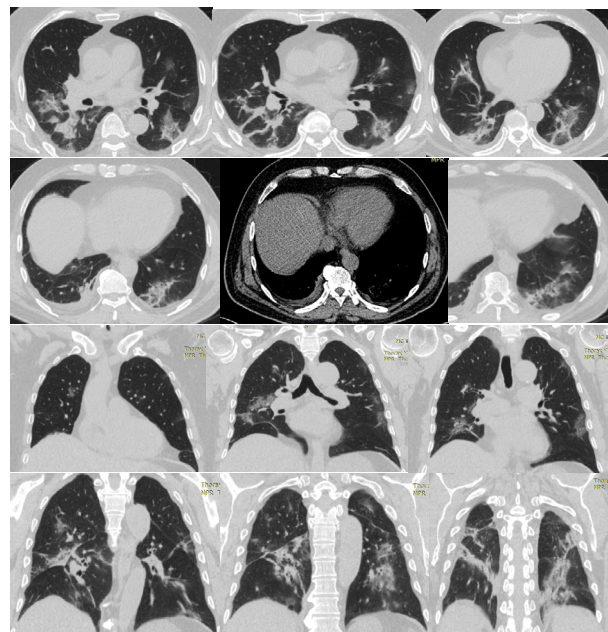


Рисунок 2 - КТ легких пациента А., 64 года, от 04.07.20г.

В ходе дальнейшего лечения состояние пациента с прогрессированием КТ-картины. По КТ 04.07.2020г. - отрицательная динамика - увеличение площади и размеров участков

воспалительного уплотнения мультифокальных форм по типу «матового стекла» по всем легочным полям, также дополнительно выявляются симптом «бульжной мостовой» и гало, участки консолидации, выпот в плевральной полости справа с большей вероятностью, реактивного характера на воспалительный процесс в области желчного пузыря. При сравнении в динамике прогрессирование двухстороннего процесса, объемом поражения легких до 50%, степень тяжести по КТ-картине КТ-2.

Несмотря на проводимое лечение в послеоперационном периоде дыхательная недостаточность нарастала, SpO<sub>2</sub> - 87%. На третьем КТ от 09.07.2020г. в динамике картина прогрессирования (рис. 3).

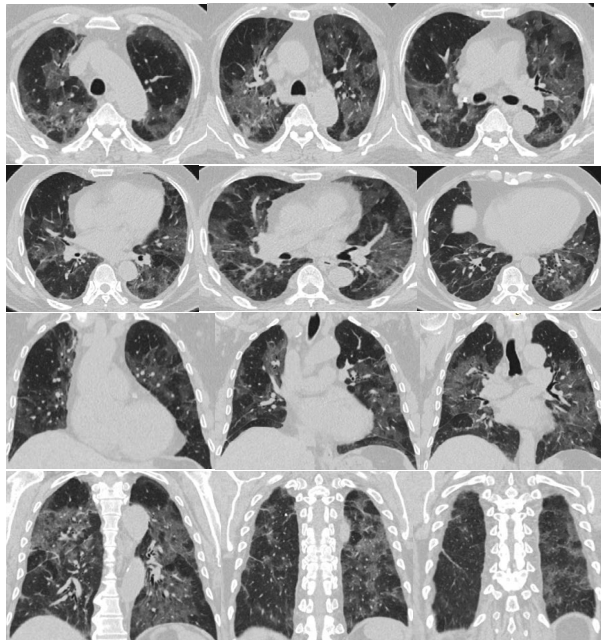
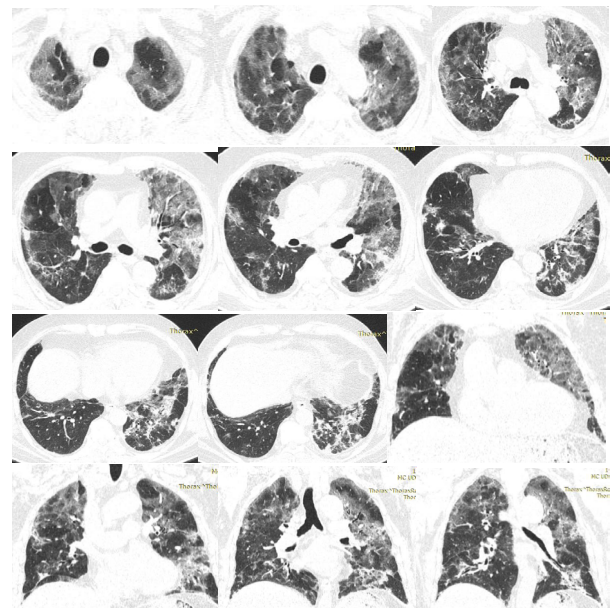


Рисунок 3 - КТ легких от 09.07.20г., пациента А., 64 года

На КТ от 09.07.20г. отмечено нарастание патологических участков уплотнения легочной ткани мультифокальных форм по типу «матового стекла» и воздушной бронхограммы – появление «свежих» участков на фоне ретикулярных изменений и зон консолидации; выпот в плевральной полости справа в динамике уменьшился. Заключение: КТ-картина двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонии, объем поражения 65%, КТ-3 (тяжелой степени). Анализы от 10.09.20г. лейкоцитоз до  $24,22 \cdot 10^9$ /л, лимфоцитов до  $4,0 \cdot 10^9$ /л, СРБ 42,27 мг/л, СОЭ 99 мм/ч.

Учитывая вышеизложенное, пациент был переведен в реанимацию и через неделю проведено 4-е КТ (рис. 4).



16.07.20г

Рисунок 4 - КТ легких от 16.07.2020г. в динамике пациента А., 64 года

Через 1 неделю после лечения, на фоне ухудшения лабораторных показателей и сохранения дыхательной недостаточности, сатурация - 90%, по данным КТ от 16.07.20г. наблюдается отрицательная динамика – увеличение объема поражения легочной паренхимы до 75-80%, степень поражения тяжелая - КТ-4. Состояние пациента остается тяжелым, лечение продолжается в реанимации.

В работе Lele Huang, Jian Jiang, Xiaoping Li и соавторов [8], которые обследовали 7 пациентов одной семьи, изучив эпидемиологию их заражения, проанализировали разные сроки от начала заболевания. Они предложили выполнять КТ через день после начала симптомов болезни, если результат КТ отрицательный, повторное обследование должно быть проведено в течении одной недели. По их данным, пациенты без симптомов могут пройти КТ на 10-15 день после контакта с больным, если у них КТ-картина будет нормальной, то последующее КТ рекомендуют каждые 3-5 дней.

Для определения оптимальных сроков проведения КТ, необходим тщательный анализ клинико-лабораторных данных, и только мультидисциплинарный подход и совместная работа инфекционистов, пульмонологов, радиологов,

реаниматологов могут привести к правильному выбору тактики лечения и проведения мониторинга пациентов с COVID-19.

Первичные симптомы поражения легких при COVID-19 на КТ в нашем клиническом случае обнаружены через 5 дней после подтверждения ПЦР анализа и были описаны многими авторами. Так, Xiaoqi Lin, Zhenyu Gong, Zuke Ziao и соавт. [9] при анализе данных КТ у двух пациентов описали множественные участки уплотнения паренхимы легких по типу «матового стекла» с перибронхиальной и субплевральной локализацией, также поражением преимущественно задних отделов нижних долей легких.

Пациенту начато лечение, однако учитывая перенесенную операцию и сопутствующие патологии, в динамике выросла дыхательная недостаточность с прогрессированием КТ-картины. Текущие исследования показали, что наиболее частыми признаками вирусной пневмонии COVID-19 являются двухсторонний процесс (75%), симптом «матового стекла» (85,7%), пятнистая консолидация (19,0%) с субплевральной локализацией, также наличие полосок в виде утолщения и уплотнения межлобулярных и межсегментарных перегородок [10]. Изображения КТ пациента продемонстрировали почти все эти особенности на 9 день после проведенной операции. У пациента КТ в динамике показало прогрессирование процесса с переходом на более тяжелую стадию поражения. Помимо появления и увеличения «новых» зон GGO в легких нарастала протяженность консолидированных участков. Следовательно, обнаружение участков консолидации послужило прогностическим признаком дальнейшей тактики лечения и учитывая отрицательную динамику, пациента решено перевести в реанимацию для кислородной терапии [5].

Осложнениями COVID-19 являются вирусная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром и дыхательная недостаточность с риском смерти. Примерно в 15% случаев заболевание протекает в тяжелой форме с необходимостью применения кислородной терапии, как в нашем клиническом случае. Летальность заболевания оценивается примерно в 2,3%. Согласно анализу 1099 пациентов по состоянию на 28 февраля 2020 года у 91,1 % пациентов с COVID-19 диагностировалась пневмония [11].

Также подтверждается тяжелое течение и

прогрессирование болезни у пациентов старшего возраста и с уже имеющимися хроническими и сопутствующими заболеваниями [1]. Приведенный пример у пациента с острым воспалением желчного пузыря, перенесенной операцией, наличием сопутствующих патологий показал тяжелое течение вирусной пневмонии с осложнениями не только по КТ данным, но по лабораторным показателям (повышение лейкоцитов, лимфоцитов, С-реактивного белка и СОЭ), что вероятно связано с ответом иммунной реакции организма. Лабораторные показатели также коррелировали с лечением и КТ картиной у пациента, что согласуется с современными исследованиями [12].

### ВЫВОДЫ:

- степень тяжести клинических проявлений описанного пациента с COVID-19 коррелировала с визуальной картиной КТ: по мере ухудшения и прогрессирования КТ данных ухудшались клинические показатели пациента, лабораторные данные, сатурация крови кислородом, что является плохим прогностическим показателем для коморбидного пациента.

- течение и прогрессирование КТ-паттернов в легких от наличия небольших участков по типу «матового стекла» на ранней стадии с прогрессированием КТ-картины в виде «булыжной мостовой» и появлении в зоне «матового стекла» альвеолярной инфильтрации, диффузного характера, что свидетельствовало о неблагоприятном варианте течения и исходе заболевания. Также в нашем рассмотренном клиническом случае на КТ отмечено преимущественно субплевральное и перибронхиальное расположение воспалительных изменений, характерное для вирусной пневмонии COVID-19.

### Литература

1. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., Sas E.I., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tarzimanova A.I., Tkacheva O.N., Trukhan D.I. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630> ISSN 2619-0125, ISSN 1728-8800 (Print)

2. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the

*Fleischner Society: Published Online: Apr 7, 2020 Radiology 2020; 296:172–180 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201365>*

3. Hui, David S.; Azhar, Esam EI; Madani, Tariq A.; Ntoumi, Francine; Kock, Richard; Dar, Osman; Ippolito, Giuseppe; Mchugh, Timothy D.; Memish, Ziad A. *The continuing epidemic threat of novel coronaviruses to global health – the latest novel coronavirus outbreak in Wuhan, China (англ.) // International Journal of Infectious Diseases: journal. — 2020. — 14 January (vol. 91). — P. 264–266. — ISSN 1201-9712. — DOI:10.1016/j.ijid.2020.01.009.*

4. Горячая линия МЗ РК. <https://www.coronavirus2020.kz/>

5. Junqiang Lei, Junfeng Li, Xun Li et al. *CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCov) Pneumonia. Published Online. Jan. 31. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200236>.*

6. Морозов, Ледихова Н.В., Лобанов М.Н., Туравилова Е.В. *Классификация по степени изменений в исследованиях КТ ОГК, подозрительных на COVID-19 (КТ0-КТ4). Москва 2020г.*

7. Feng Pan, Tianhe Ye, PengSun et al. *Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. Published Online: Feb. 13. 2020.*

8. Lele Huang, Jian Jiang, Xiaoping Li et al. *Initial CT imaging characters of an imported family cluster of COVID-19. Clinical Imaging 65 (2020) 78-81. doi:10.1016/j.clinimag.2020.04.010 Journal homepage: [www.elsevier.com/locate/clinimag](http://www.elsevier.com/locate/clinimag)*

9. Xiaoqi Lin, Zhenyu Gong, Zuke Xiao, Jingliang Xiong, et al. *Novel Coronavirus Pneumonia Outbreak in 2019: Computed Tomographic Findings in Two Cases / Korean J Radiol. 2020 Mar; 21(3): 365–368. Published online 2020 Feb 11. doi: 10.3348/kjr.2020.0078*

10. Xiaoyan Hu, M.Sa, Jie Gou, B.Sa, Liang Guo, M.Sb. *Clinical features and chest CT findings of 3 cases of 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. Department of Radiology, Chengdu First People's hospital. 19 June 2020 Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)*

11. Speranskaya A.A. *Radiological signs of a new coronavirus infection COVID-19. Diagnostic radiology and radiotherapy. 2020;11(1):18-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25>. ISSN 2079-5343 (Print)*

12. Huang C, Wang Y, Li X, et al. *Clinical features*

*of patients infected with 2019 Novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).*

.....

УДК 614.2; 615.849; 616-009; 616,8

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ОЦЕНКЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

А.К. КОСУМОВ, А.М. КАСЕНОВА, А.Т. СУПИЕВ

Лаборатория эпидемиологии и общественного здравоохранения  
Центра наук о жизни, ЧУ «National Laboratory Astana»  
АОО «Назарбаев университет»,  
г. Нур-Султан, Республика Казахстан

**АННОТАЦИЯ.** В статье рассматриваются вопросы оценки развивающихся когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста с использованием молекулярно-генетических методов анализа, нейропсихических тестов и возможностей медицинской радиологии для досимптомной диагностики в качестве генетических и визуализационных маркеров.

**Ключевые слова:** когнитивные расстройства, генетические маркеры, нейропсихические тесты, деменция, магнитно-резонансная томография

**ТҮЙІНДЕМЕ.** ЕГДЕ ЖАСТАҒЫ АДАМДАРДА КОГНИТИВТІ БҰЗЫЛУЛАРДЫ БАҒАЛАУ КЕЗІНДЕ ГЕНЕТИКАЛЫҚ МАРКЕРЛЕР МЕН МАГНИТТІК-РЕЗОНАНСТЫҚ ТОМОГРАФИЯНЫ ҚОЛДАНУ. А.К.Косумов, А.М.Касенова, А.Т.Супиев. Мақалада егде жастағы адамдарда дамудың когнитивті бұзылуларын талдаудың молекулалық-генетикалық әдістерін, жүйке-психиатриялық сынақтарды және генетикалық және бейнелеу маркерлері ретінде симптомға дейінгі диагностика үшін медициналық рентгенологияның мүмкіндіктерін қолдану туралы айтылады.

**Түйін сөздер:** когнитивті бұзылулар, генетикалық маркерлер, жүйке-психиатриялық тесттер, деменция, магниттік-резонанстық томография

**Summary.** USE OF GENETIC MARKERS AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE ASSESSMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN THE ELDERLY. A.K.Kosumov, M.A.Kassenova, T.A.Supiev. The article deals with the assessment of developing cognitive disorders in the elderly using molecular genetic methods of analysis, neuropsychiatric tests and the possibilities of medical radiology for pre-symptomatic diagnostics as genetic and imaging markers.

**Keywords:** cognitive disorders, genetic markers, neuropsychiatric tests, dementia, magnetic resonance imaging

### ВВЕДЕНИЕ

Согласно оценке многочисленных исследований [1], неуклонно увеличивается распространенность цереброваскулярной патологии среди лиц молодого и пожилого возраста, также отмечается увеличение частоты прогрессирования умеренных сосудистых когнитивных нарушений до степени деменции. Темпы прогрессирования наблюдаются в течение года примерно у 15% пациентов, через 3 года - у 50%, через 6 лет - у 80% [1,2]. Клинические проявления сосудистых поражений мозга отличаются значительной вариативностью, они могут быть представлены как легкими симптомами церебральной дисциркуляции, так и значительными интеллектуально-мнестическими расстройствами и деменцией.

Основную массу цереброваскулярных заболеваний занимают хронические нарушения мозгового кровообращения (ХНМК), извест-

ные в нашей стране и отечественной научной литературе под термином «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ), предложенным в 1950-х годах Е.В. Шмидтом и Г.А. Максудовым [3]. ХНМК в иностранной литературе чаще встречаются под термином «сосудистые когнитивные нарушения». Нарушение когнитивных функций – один из наиболее часто встречаемых симптомов неврологических заболеваний. Дефиниция когнитивных нарушений весьма вариативна, что закономерно затрудняет раннюю диагностику и соответственно профилактику исхода в тяжелые когнитивные расстройства – деменцию. Необходима методика эффективной и ранней диагностики когнитивного дефицита, еще на додементной стадии его развития. Современные издания по нейрогерии все чаще используют термин «умеренные когнитивные расстройства» (УКР). Таковыми являются расстройства памяти и других высших

мозговых функций, как правило, у пожилого человека, осознаваемые им субъективно и подтверждаемые объективно; данные расстройства превышают возрастную норму, но не мешают повседневной активности человека [4]. Термин «УКР» (англ. mild cognitive impairment) вошел в МКБ-10 в качестве самостоятельной диагностической позиции и является клинически гетерогенным состоянием [1,4,5].

Для облегчения диагностики УКР в дополнение к неврологическому обследованию следует проводить нейропсихологическое тестирование с использованием шкал, таблиц и тестов для оценки глубины когнитивного дефицита (MMSE, MOCA, методика запоминания 10 слов, таблицы Шульте, батарея тестов при лобной дисфункции и др.), а также шкалы для оценки степени выраженности поведенческих и аффективных расстройств (HADS).

Существуют различные методы диагностики (электрофизиологические – ЭЭГ, нейровизуализационные – фМРТ, ПЭТ и др.), задачами которых является изучение активности центров мозга, отражающих переработку информации. У каждого метода имеются свои достоинства и недостатки, нюансы стоимости использования, а также тонкости обслуживания.

Ведущую роль среди структурных визуализационных методик исследования, позволяющих оценить патоморфологию сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, занимают мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Две наиболее важные задачи решаются с помощью этих методов: 1) поиск заболеваний, вызывающих когнитивные нарушения, но поддающихся лечению (болезнь Хакима-Адамса, новообразование головного мозга, артериовенозная мальформация); 2) выявление топографии и степени выраженности атрофии ткани мозга, а также ранних маркеров цереброваскулярного заболевания [1,6,7].

Структурная МРТ головного мозга является важным инструментом в раннем выявлении и мониторинге людей, подозреваемых в наличии когнитивных нарушений или болезни Альцгеймера [6]. Атрофия гиппокампа с помощью МРТ, которая коррелирует с потерей нейронов в гиппокампе [7], предсказывает преобразование в болезнь Альцгеймера от мягких когнитивных нарушений [8]. Биомаркеры микро сосудистые

заболевания с помощью МРТ головного мозга (например, гиперинтенсивности белого вещества, лакунарные и микроэлементы) также связаны с когнитивными нарушениями [9,10].

Установлено, что использование когнитивной нагрузки в момент обследования повышает качество диагностики. Любая умственная деятельность наряду с процессами обработки когнитивной информации вызывает увеличение потребления энергетических ресурсов. Устройство центральной нервной системы (ЦНС) таково, что ментальные процессы в условиях когнитивных нагрузок в норме защищены от небольших изменений функционального состояния резервами кровоснабжения.

Однако в случае возникновения стресса центральные энергетические механизмы мобилизуются, что отражается на решении когнитивных задач. В случае изменений микроциркуляции чувствительность ЦНС к умственным нагрузкам повышается, что коррелирует с недостаточностью энергетических резервов. При старении и дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) анаэробные процессы усиливают свое влияние на энергетическое обеспечение когнитивной деятельности [1,11].

Таким образом, тенденция к увеличению числа заболеваний, сопровождающихся развитием деменции, побуждает к разработке более четких критериев к выбору метода функциональной нейровизуализации. Для выполнения этих условий необходимо проведение углубленного сбора анамнеза, тщательное исследование когнитивной сферы с помощью нейропсихологического тестирования. Рутинные КТ и МРТ нечувствительны в отношении мягких изменений, характерных для ранних стадий заболевания, в этих случаях целесообразно использование функциональных методов. Также функциональная нейровизуализация приобретает значение для дифференциальной диагностики деменции при таких заболеваниях, как болезнь Альцгеймера, лобно-височная дегенерация, сосудистая деменция, деменции с тельцами Леви.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалами исследования послужили анкетные данные респондентов собранные в виде стандартизованных опросников исследования по протоколу HAPIEE Study (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe), кли-



нических данных и результатов лабораторных исследований.

Стандартизированный опросник включал в себя общую оценку здоровья пациента, историю болезни, образ жизни, питание, социально-экономические и психосоциальные показатели, а также данные физикального осмотра и биометрические показатели. А также биологический материал (кровь).

Биометрические показатели включали: рост, вес, длина туловища, измерение окружности талии и бедер, измерение артериального давления, когнитивные функции в виде коротких тестов.

Все данные, включая данные медицинского осмотра и лабораторных тестов были обработаны в программе STATA.

Познавательная функция оценивалась по результатам 4 нейропсихологических тестов.

Во-первых, для оценки вербальной памяти и обучения использовалось напоминание о списке из 10 слов. Списки слов, состоящие из 10 общих существительных, были одинаковыми для всех участников. Немедленный отзыв оценивали по правильно отозванным словам, суммированным в течение 3 последовательных 1-минутных испытаний (диапазон 0-30). Отсроченный отзыв оценивали после интервала, в течение которого вводились другие когнитивные тесты (диапазон 0-10).

Во-вторых, словесная беглость оценивалась, прося участников назвать как можно больше животных в течение 1 минуты.

В-третьих, тест на зачеркивание букв использовался для оценки внимания, умственной скорости и концентрации. Участникам было поручено вычеркнуть две целевые буквы – Р и Ш, встроенные в сетку случайных букв, как можно быстрее и точнее, в пределах 1 минуты (диапазон 0-65).

Использование SNP анализа ApoE2 и ApoE4 в качестве генетических маркеров, выделение ДНК из клеток крови, содержащих ядра (лейкоциты).

Выделение нуклеиновой кислоты осуществлялось набором Wizard® Genomic DNA Purification Kit согласно стандартному протоколу (производителя реагента) с небольшими коррективами касательно дополнительной очистки крови от эритроцитов. Где к 300 мкл крови добавляли 900 мкл Cell Lysis Solution для удаления эритроцитов. Затем тщательно пипетировали

ли кровь в буфере, и перемешивали на вортексе. Смесь инкубировали при комнатной температуре 10 минут и осаждали клетки центрифугированием 5000 rpm, 5 мин.

Надосадочную жидкость сливали и промывали 300 мкл буфера для удаления эритроцитов, повторяли предыдущий шаг. После осаждения осадок пипетировали в 450 мкл буфера Nuclei Lysis Solution для разрушения ядер лейкоцитов. Перемешивали и инкубировали смесь 1 час при 37°C до полного растворения осадка.

Далее остужали смесь и добавляли 100 мкл раствора Protein Precipitation Solution для осаждения белков. Центрифугировали 10 минут при максимальных оборотах и 4°C. Надосадочную жидкость перемещали в чистые пробирки и добавляли 500 мкл изопропанола. Перемешивали смесь до появления нитей ДНК. ДНК осаждали центрифугированием 10 минут при максимальных оборотах. Осадок промывали 600 мкл 75% этанола, центрифугировали, супернатант отбрасывали, сушили ДНК в вакуумном испарителе при 30°C около 15 минут до полного испарения спирта. Растворяли в 50-80 мкл буфера для регидратации.

Концентрация нуклеиновых кислот определяется при длине волны 260 нм, в сравнении со стандартным раствором. Показатели чистой ДНК, свободной от РНК и белковых загрязнений соответствуют  $A_{260}/A_{280} = \text{от } 1,7 \text{ до } 1,9$ .  $A_{260}/A_{230} = \text{от } 1,8 \text{ до } 2,0$ .

Было осуществлено генотипирование образцов опытной группы людей по изучению однонуклеотидного полиморфизма в генах ApoE2 и ApoE4 (аполипопротеин E). Поставлена ПЦР в реальном времени на однонуклеотидный полиморфизм гена APOE E2 (rs7412), APOE E4 (rs429358). Для детекции продуктов амплификации в режиме реального времени использовались модифицированные олигонуклеотиды (TaqMan-зонд), который флуоресцирует после гибридизации с комплементарными участками ДНК. Данная методика основана на использовании 5'-экзонуклеазной активности полимеразы.

Перед постановкой ПЦР в реальном времени концентрация ДНК была доведена до 5 нг/мкл и раскапана в 96-луночные плашки. Для постановки ПЦР в реальном времени были подготовлены файлы по расположению образцов на 384-луночной плашке. Реакция состояла из 8 мкл реакционной смеси, содержащей 5 мкл мастер микса (2xTaqMan Genotyping Master Mix),

0,25 мкл 20хзонда (TaqMan probe), и 2,75 мкл бидистиллированной воды, свободной от нуклеиновых кислот и белков (Milli Q Water) на однонуклеотидную замену и 2 мкл геномной ДНК образцов с концентрацией 5 нг/мкл.

Однородная концентрация во всех образцах способствует облегчению интерпретации результатов ПЦР в реальном времени. На одну 384-луночную плашку размещали 383 образца и 1 отрицательный контроль. ПЦР в реальном времени осуществляли на приборе Applied Biosystems 7900HT по стандартной методике.

В рамках исследования было предусмотрено обследование пациентов на МРТ анализ головного мозга. При обследовании проведено тестирование по шкалам (MMSE) и повторное тестирование когнитивных функции (внимания и памяти), с целью когнитивной нагрузки в момент обследования.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках исследования был проведен SNP анализ на ApoE2 и ApoE4. Для анализа была проведена предварительная пробоподготовка, затем была выделена ДНК из собранного биоматериала. Определено количество и качество выделенной ДНК. Оптимизированы образцы для генотипирования. Проведена ПЦР в режиме реального времени. Определены полиморфизмы генов. Проведен анализ и статистическая обработка полученных результатов.

При анализе данных по ДНК зонду на полиморфизм гена ApoE E2 (rs7412) были выявлены следующие результаты (рисунок 1, 2): Гомозиготный аллель C/C – 441 образцов (92,05%), гетерозиготный аллель C/T – 48 образцов (7,63%), гомозиготный аллель T/T – 2 образца (0,32%).

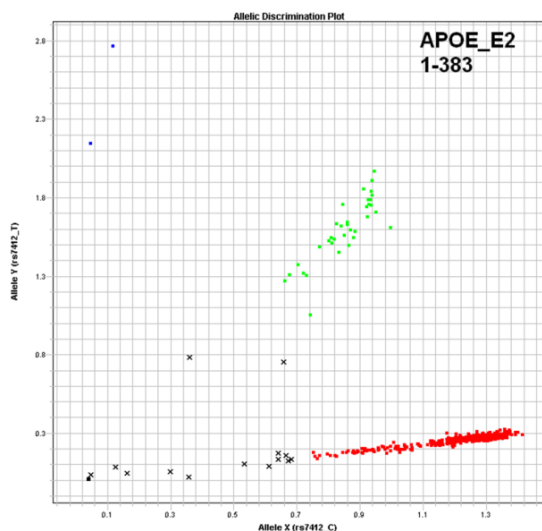


Рисунок 1 – График дискриминации аллелей полиморфизма гена ApoE E2 (rs7412) исследование образцов (1-383)

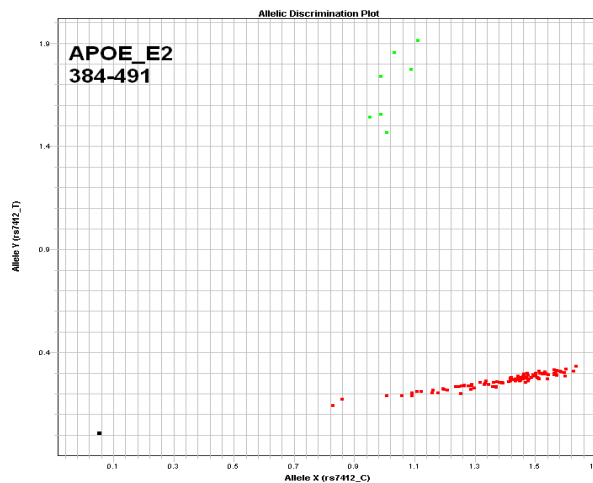


Рисунок 2 – График дискриминации аллелей полиморфизма гена ApoE E2 (rs7412) исследование образцов (384-491)

При анализе данных по ДНК зонду на полиморфизм гена ApoE E4 (rs429358) были выявлены следующие результаты (рисунок 3, 4): T/T – 341 образцов (76,15%), C/T – 140 образцов (22,25%), C/C – 10 образцов (1,6%).

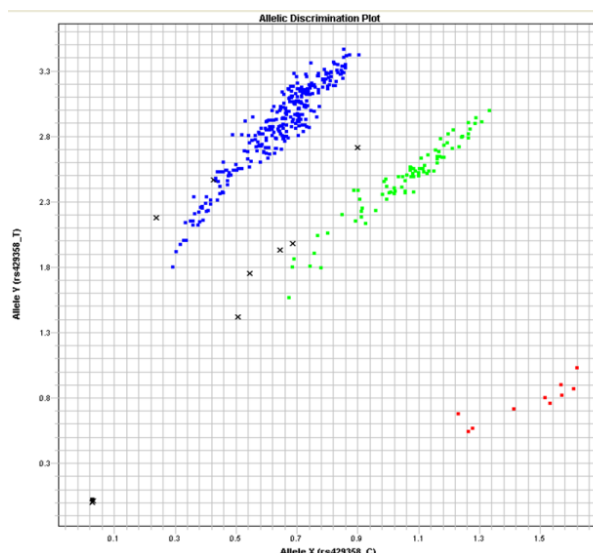


Рисунок 3 – График дискриминации аллелей полиморфизма гена ApoE E4 (rs429358) исследование образцов (1-383)

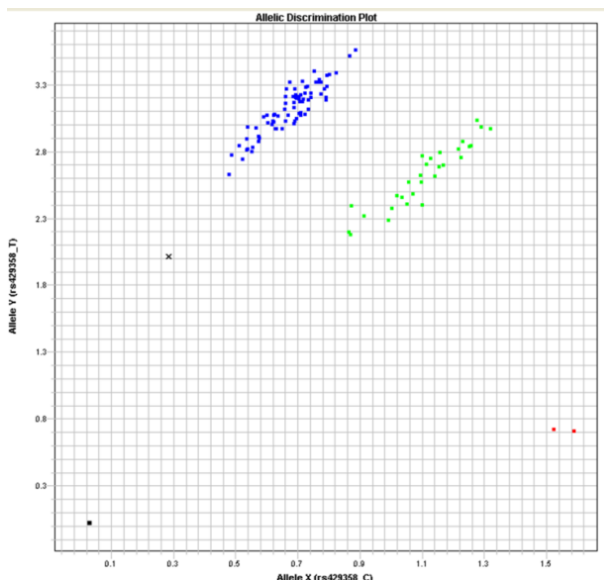


Рисунок 4 – График дискриминации аллелей полиморфизма гена АРОЕ E4 (rs429358) исследование образцов (384-491)

Молекулярный эффект мутации в аллели  $\epsilon 2$  приводит к тому, что уровень продукции АроЕ снижается и нарушается его связывание с рецепторами в печени. В связи с этим в крови отмечается высокий уровень холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) так называемого «плохого» холестерина. АПОЕ- $\epsilon 2$  связан с гиперлипопротеинемией III типа и повышенным риском атеросклероза.

АПОЕ- $\epsilon 4$  связан с повышенным уровнем холестерина в крови и задержкой в регенерации нейронов, является главным генетическим риском болезни Альцгеймера.

Маркер связан с изменением метаболизма липопротеинов. Исследуется для выявления генетической предрасположенности к атеросклерозу, гиперхолестеринемии, гиперлипопротеинемии III тип, болезни Альцгеймера, ишемической болезни сердца, нарушениям памяти у пожилых лиц, рассеянному склерозу. Используется для подбора диеты, решения вопроса о целесообразности назначения статинов. Имеет прогностическую значимость при черепно-мозговых травмах.

Молекулярный эффект мутации при аллели АРОЕ  $\epsilon 4$  приводит к тому, что в крови увеличивается уровень общего холестерина и b-липополипротеинов, снижается антиоксидантная клеточная активность, что является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Ал-

лель АроЕ  $\epsilon 4$  рассматривается в качестве фактора риска болезни Альцгеймера. Генотип АРОЕ  $\epsilon 4/\epsilon 4$  реже обычного встречается у долгожителей.

Выявляют следующие 6 генотипов по двум аминокислотным заменам на основе 2-х полиморфизмов rs 429358 и rs7412:

- Аро- $\epsilon 2/\epsilon 2$  - (Т;Т) (Т;Т) обнаружен аллель, предрасполагающий к развитию атеросклероза, в гомозиготной форме, значительно увеличивается риск развития такого редкого заболевания, как гиперлипопротеинемия (ГЛП);

- Аро- $\epsilon 2/\epsilon 3$  - (Т;Т) (С;Т) обнаружена аллель, предрасполагающая к развитию атеросклероза, в гетерозиготной форме;

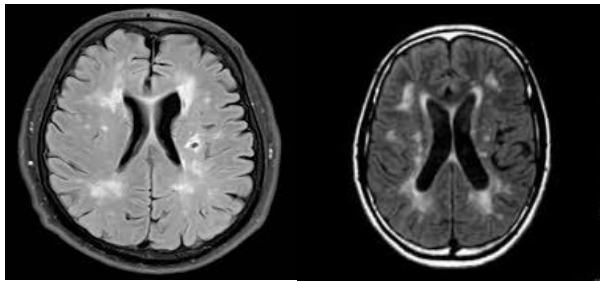
- Аро- $\epsilon 2/\epsilon 4$  - (С;Т) (С;Т) обнаружены аллели, предрасполагающие к развитию атеросклероза;

- Аро- $\epsilon 3/\epsilon 3$  - (Т;Т) (С;С) наиболее распространен и считается основным, он не способствует повышению риска развития атеросклероза;

- Аро- $\epsilon 3/\epsilon 4$  - (С;Т) (С;С) обнаружена аллель, предрасполагающая к развитию атеросклероза, в гетерозиготной форме;

- Аро- $\epsilon 4/\epsilon 4$  - (С;С) (С;С) При наличии хотя бы одной аллели  $\epsilon 4$  возрастает вероятность развития атеросклероза. Это заболевание, характеризующееся прогрессирующим сужением кровеносных сосудов за счет холестериновых бляшек, повышает риск ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и инсульта. Аллель  $\epsilon 4$  ассоциирован с развитием болезни Альцгеймера. Риск деменции возрастает в 11 раз. Носительство  $\epsilon 4$  также связано с плохим восстановлением после черепно-мозговой травмы и инсульта.

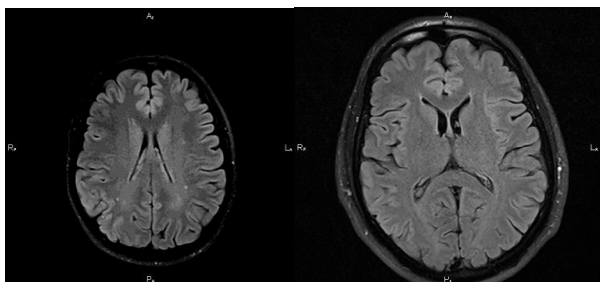
МРТ анализ и тестирование по шкалам. Среди всех пациентов (497 респондентов), заполнивших анкетные данные и прошедшие тестирование по когнитивным функциям, были отобраны по результатам тестирования 50 пациентов. Для прохождения МРТ анализа головного мозга. Во время прохождения обследования, каждый пациент снова отвечал на ряд вопросов согласно тестированию по шкалам MMSE и повторное тестирование когнитивных функции, с целью выполнения МРТ с когнитивной нагрузкой. Ниже представлены снимки МРТ головного мозга (рисунок 5а, 5б) – с патологией (атрофия коры височных, теменных, затылочных долей и гиппокампов с двух сторон).



а – Мужчина, 70 лет; б – Женщина, 68 лет

Рисунок 5 – На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) представлен – диффузный атрофический процесс, преимущественно теменных, височных и затылочных долей с двух сторон. Перивентрикулярный и единичный субкортикальный лейкоареоз. Присутствуют очаги глиоза в белом веществе – следствие хронической недостаточности мозгового кровообращения. Признаки множественных кортикальных и субкортикальных очагов ишемии (мультиинфарктная деменция) с картиной локальных постишемических узелков, с локализацией в мнестико-интеллектуальных областях мозга (таламус, медиобазальные отделы лобных и височных долей). Выявлена картина поражения белого вещества в сравнении с гиппокампом, что связано с прогрессированием деменции

На рисунке ба, бб представлены МРТ снимки головного мозга в норме, без патологий.



а – Мужчина, 59 лет; б – Женщина, 55 лет

Рисунок 6 - МРТ-картина без признаков очаговых изменений или объёмных образований вещества головного мозга. Структуры головного мозга сформированы правильно, без признаков патологических изменений. Срединные структуры не смещены. Очаговых и диффузных изменений вещества головного мозга не выявлено. Боковые желудочки мозга симметричны, не расширены, без перивентрикулярной инфильтрации

По результатам нейропсихологического тестирования, проводимое в момент МРТ, в качестве нагрузки, большинство пациентов правильно ориентированы на местности. Некоторые путаются при рассказе, как проехать от дома до клиники, объясняя это тем, что в последнее время не выходят дальше своего района, а если нужно передвигаться по городу, то их либо кто-то сопровождает, либо возят на машине.

Более 20 процентов пациентов дезориентированы во времени – не смогли правильно назвать дату, путались с определением года. Проблему отрицают, считают, что большая часть людей их возраста тоже не смогут вспомнить правильную дату. Свою память считают хорошей.

В тесте «10 слов» при непосредственном воспроизведении называют в среднем от 4 до 7 слов. При отсроченном воспроизведении называют от 3 до 5 слов. Имело место одно постороннее вступление («стул» вместо «стол»).

Некоторые респонденты не смогли правильно выполнить тест копирования пятиугольников, в одном из пятиугольников четыре угла, ошибку не заметили и не смогли исправить.

Несколько пациентов женского пола запутались с определением времени на часах. Самостоятельно часы нарисовали с ошибкой (неправильно расставив цифры, не смогли исправить ошибку, не смогли поставить стрелки так, чтобы часы указывали названное исследователем время).

У мужчин снижена беглость психических процессов (тест «литеральные ассоциации» – 9 слов, тест «категориальные ассоциации» – 10 слов).

Пробу «палец – нос – ухо» выполняет с упрощением как «палец – ухо», склонны к обратному развороту кисти.

В целом состояния соответствует легкой деменции. Результат по Краткой шкале оценки психического статуса – 18-23 баллов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе данных по ДНК зонду на полиморфизм гена APOE E2 (rs7412) были выявлены следующие результаты: Гомозиготный аллель C/C – 441 образцов (92,05%), гетерозиготный аллель C/T – 48 образцов (7,63%), гомозиготный аллель T/T – 2 образца (0,32%). При анализе данных по ДНК зонду на полиморфизм гена APOE E4 (rs429358) были выявлены следующие результаты: T/T – 341 образец (76,15%), C/T – 140 образцов (22,25%), C/C – 10 образцов (1,6%).

В целом такие результаты были подтверждены при анализе снимков МРТ головного мозга. Снижение когнитивной функции наблюдалось у 5% лиц пожилого возраста.

Данное исследование было профинансировано Комитетом науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант ИРН № AP05133846).

#### Литература

1. Ефремов В.В., Залевская А.И., Ефремов К.В. Обоснование выбора метода ЭЭГ с когнитивной нагрузкой для ранней диагностики сосудистого и нейродегенеративного характера умеренных когнитивных расстройств // *Современные проблемы науки и образования*. – 2019. – №1. – С. 64.

2. Jellinger K.A. The pathology of «vascular dementia»: a critical update // *Journal of Alzheimers Disease*. – 2008. – Vol. 14, №1. – P. 107-123.

3. Мищенко Т.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: устаревший термин или клиническая реальность? // *Международный неврологический журнал*. – 2013. – №2 (56). – С. 134-138.

4. Коберская Н.Н. Клинические, диагностические и терапевтические аспекты когнитивных нарушений амнестического типа // *Медицинский совет*. – 2015. – №2. – С. 40-44.

5. Lopez O.L. Mild Cognitive Impairment //

*Continuum (Minneapolis)*. – 2013. – Vol. 19, №2. – P. 411-424.

6. Godefroy O., Leclercq C., Bugnicourt J.M. et al. Neuropsychological assessment and cerebral vascular disease: the new standards // *Rev Neurol (Paris)*. – 2013. – Vol. 169, №10. – P. 779-785.

7. Hsu Y.Y., Du A.T., Schuff N., Weiner M.W. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in dementias // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. – 2001. – Vol. 14, №3. – P. 145-166.

8. Risacher S.L., Saykin A.J. Neuroimaging biomarkers of neurodegenerative diseases and dementia // *Semin Neurol*. – 2013. – Vol. 33, №4. – P. 386-416.

9. DeBette S., Beiser A., DeCarli C., Au R. et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive C. impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41, №4. – P. 600-606.

10. Seo S.W., Ahn J., Yoon U. et al. Cortical thinning in vascular mild cognitive impairment and vascular dementia of subcortical type // *J Neuroimaging*. – 2010. – Vol. 20, №1. – P. 37-45.

11. O'Brien J.L., O'Keefe K.M., LaViolette P.S. et al. Longitudinal fMRI in elderly reveals loss of hippocampal activation with clinical decline // *Neurology*. – 2010. – Vol. 74, №24. – P. 1969-1976.

УДК 616.62-006

## АДЕНОКАРЦИНОМА УРАХУСА С ПОРАЖЕНИЕМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРИДАТКА ЯИЧКА И СЕМЯВЫНОСЯЩИХ ПРОТОКОВ (клиническое наблюдение)

Т.А.КУРМАНОВ, Ж.Д.ЖУМАГАЗИН  
Национальный научный онкологический центр  
г.Нур-Султан, Республика Казахстан

**АННОТАЦИЯ.** Приведен пример злокачественного новообразования урахуса с поражением нескольких соседних органов как казуистическое патологическое явление.

**Ключевые слова:** урахус, аденокарцинома, соседние органы, поражение

**ТҮЙІНДЕМЕ:** ҚУЫҚТЫҢ, ҚУЫҚАСТЫ БЕЗІНІҢ, АТАЛЫҚ БЕЗДІҢ, АТАЛЫҚ БЕЗДІҢ ҚОСАЛҚЫСЫ МЕН ҰРЫҚ ШЫҒАРУ ЖОЛДАРЫ ЗАҚЫМДАНҒАН УРАХУС АДЕНОКАРЦИНОМАСЫ (клиникалық бақылау). Т.А.Құрманов, Ж.Д.Жұмағазин. Бірнеше көрші органдардың зақымдануымен урахустың қатерлі ісіктерінің мысалы казуистикалық патологиялық құбылыс ретінде келтірілген.

**Түйін сөздер:** урахус, аденокарцинома, көрші органдар, зақымдану

**SUMMARY:** ADENOCARCINOMA OF URCHUS WITH LESIONS OF THE BLADDER, PROSTATE GLAND, APPENDAGE OF THE TESTICLE AND SPERMATIC DUCTS (clinical observation). T.A.Kurmanov, Zh.D.Zhumagazin. An example of a malignant neoplasm of the urachus with a lesion of several neighboring organs as a casuistic pathological phenomenon is given.

**Keywords:** urachus, adenocarcinoma, neighboring bodies, defeat

## ВВЕДЕНИЕ

Аденокарцинома урахуса, которая исходит из срединной пупочной связки, соединяющая верхушку мочевого пузыря и пупок и вторично поражает мочевой пузырь, встречается, по данным литературы, в 1% от всех опухолей мочевого пузыря [1]. Описание аденокарциномы урахуса с прорастанием мочевого пузыря, предстательной железы, метастазами в придаток и семенной канатик в доступной медицинской литературе не найдено.

Известно, что показатели 5-летней общей выживаемости пациентов при раке урахуса после радикального хирургического лечения составляют 45-49 % [2,3], а при поражении регионарных лимфатических узлов – лишь 25 % [4]).

Применение стандартной системной химиотерапии (гемцитабин с цисплатином или метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатина (MVAC), как при переходно-клеточном раке мочевого пузыря, оказалось малоэффективным при метастатической аденокарциноме урахуса (медиана общей выживаемости не превышала 12 месяцев) [5,6]. Наиболее эффективными схемами при аденокарциноме урахуса признаны режимы с включением препаратов цисплатины и фторурацила, как GEM-FLP (гемцитабин, фторурацил, лейковорин, цисплатин) [5], ассоциированный с достижением объективных эффектов у 33 % больных и медианой общей выживаемости в 24 месяца. Эта же группа авторов отметила и эффективность режима капецитабина с гемцитабином при данном типе опухолей. При опухолях урахуса изучались и комбинации с паклитакселом, метотрексатом и цисплатиной [5] и фосфамида с цисплатином и паклитакселом, которые приводили к развитию объективных эффектов у 15 % больных [7]. Показана активность режимов FOLFOX (оксалиплатин, лековорин, фторурацил) или FOLFIRI (ириротекан, лековорин, фторурацил), SI с цисплатином или применением иринотекана с или без цетуксимаба [8-10].

Из молекулярных особенностей это отнесительная высокая частота встречаемости микросателлитной нестабильности в опухолях урахуса (до 10 %) [11], что определяет возможность назначения в данной подгруппе больных ингибиторов иммунных точек.

Под нашим наблюдением находился пациент с аденокарциномой урахуса с поражением соседних органов и приводим данный

случай как редко встречающуюся патологию.

### Клинический случай

Пациенту 40 лет (1970г.р.), в связи с острой задержкой мочи была выполнена оптическая уретротомия, эпицистостома (10.09.2019г), ТУР шейки мочевого пузыря (04.12.2019г.). Гистология № 52627-29 от 11.12.2019г: ацинарная карцинома предстательной железы, перстневидно-клеточный вариант.

Осмотр уролога (16.01.2020г) над лоном цистостомический дренаж. При ректальной пальпации: предстательная железа безболезненная, плотно-эластической консистенции, поверхность ровная, междолевая бороздка сглаженная.

Периферические лимфатические узлы не изменены. Правое яичко с придатком увеличенное в размерах, деревянистой консистенции, бугристое, безболезненное при пальпации.

МРТ органов малого таза и органов мошонки от 11.01.2020г. Заключение: утолщение и изменение контуров задней и нижней стенки мочевого пузыря с признаками стеноза устьев мочеточников, картина соответствует опухоли предстательной железы (V – 21,5см<sup>3</sup>). Паховая грыжа справа. Незначительное увеличение придатка правого яичка, отек правого семенного канатика.

ПСА общий – 1,5 нг.мл, ПСА свободный – 0,4 нг. мл.

23.01.2020г Операция: трансуретральная уретротомия, резекция шейки мочевого пузыря. Правосторонняя орхидфуникулэктомия. 12 – точечная биопсия предстательной железы.

В висячем и простатическом отделах уретры кольцевидные сужения, которые рассечены гольмиевым лазером вместе со склерозированной шейкой мочевого пузыря. Слизистая мочевого пузыря бледно-розовая, инъецированная сосудами, дифференцируются щелевидные устья мочеточников в типичных местах.

Через разрез в правой паховой области удалено увеличенное, плотное правое яичко с придатком и элементами семенного канатика.

Под ТРУЗИ выполнена промежностная биопсия из 12 точек предстательной железы.

Гистологическое заключение от 28.01.2020г №1971-1980 и №2190-2191: патоморфологическая картина диффузного поражения предстательной железы карциномой с муцинозными признаками, возможно прорастание карцино-

мы урахуса с аналогичным гистологическим строением.

Гистология от 28.01.2020г №1981-82: патоморфологическая картина поражения яичка и его оболочек, придатков и семявыносящих протоков карциномой с муцинозными признаками, вероятно метастатического генеза.

Иммуногистохимическое заключение № 1673/20, 1988/20 материала предстательной железы и яичка: гистологическое строение и иммунофенотип опухолевых клеток по типу *linites plastic*, с фенотипическими признаками кишечной аденокарциномы, возникшая из урахуса в стенке мочевого пузыря с поражением предстательной железы, придатков яичка и семявыносящих протоков G3.

От предложенной цистпростатэктомии пациент воздержался и был направлен на курсы химиотерапии.

#### **Литература**

1. Sheldon CA, Claman RV, Gonsalez R, et al. *Malignant urachal lesions. J Urol.* 1984; 131: 1-8.
2. Ashley RA, Inman BA, Sebo TJ, et al. *Urochal carcinoma clinicopathologic features and long-term outcomes of an aggressive malignancy. Cancer.* 107: 2006; 107: 712-20.
3. Herr HW, Bocher BH, Shard D, et al. *Urachal carcinoma contemporary surgical outcomes. J Urol.* 2007; 178: 74-8. discussion 78.
4. Bruins HM, Visser O, Ploeg M, et al. *The clinical epidemiology of urachal carcinoma results of large population based study. J Urol.* 2012; 188: 1102-7.
5. Siefker-Radtke AO, Gee GF, Shen Y, et al. *Multimodality management of urachal carcinoma the M.D. Anderson Cancer Center experience. J Urol.* 2003; 169: 1295-8.
6. Molina JR, Quevedo JF, Furth AF, et al. *Predictors of from urachal cancer: a Mayo Clinic study of 49 cases. Cancer.* 2007; 110: 2434-40.
7. Galsky MD, Lasonos A, Mironov S, et al. *Prospective trial of ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin in patients with advanced nontransitional cell carcinoma of the urotheliale tract. Urology.* 2007; 69: 255 -9.
8. Janagihara J, Tanji N, Miura N, et al. *Modified FOLFOX chemotherapy in patients with metastatic urachal cancer. Chemotherapy.* 2013; 59: 402-6.
9. Kojma Y, Jamada Y, Kamisawa H, et al. *Complete response of recurrent advanced urachal*

*carcinoma treated by S-1/cisplatin combination chemotherapy. Int. J Urol.* 2006; 13: 1123-5.

10. Kume H, Tomita K, Tackahashi S, et al. *Irinotecan as a new agent for urachal cancer. Urol Int.* 2006; 76 281-2.

11. Sirinthapun SJ, Ward M, Woo J. et al. *High-stage urachal adenocarcinoma can be associated with microsatellite instability and KRAS mutations. Hum Pathol.* 2014; 45: 327 -30.

.....

**ШОЛУ  
ОБЗОР  
REVIEW**

УДК 616.133.33-007.64-089

**LITERATURE REVIEW OF LVIS SAFETY AND EFFICACY**

M.BERDIKHOJAYEV<sup>1</sup>, M.SARSHAYEV<sup>1</sup>, N.SULEIMANKULOV<sup>1</sup>,  
M.MUSABEKOV<sup>1</sup>, A.POLATBEKOV<sup>2</sup>, A.LUPEZHOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>JSC «Central clinical hospital»

<sup>2</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University Almaty, Republic of Kazakhstan

**SUMMARY.** The LVIS stent system (LVIS and LVIS Junior) is a self expanding, retrievable, microstent system indicated for the treatment of wide-necked cerebral aneurysms.

**Keywords:** aneurysm, endovascular surgery, LVIS

**ТҮЙІНДЕМЕ:** LVIS ЖҮЙЕСІНІҢ ҚАУІПСІЗДІГІ МЕН ТИІМДІЛІГІНЕ ӘДЕБИ ШОЛУ. М.С. Бердиходжаев, М.А.Саршаев, Н.А.Сулейманкулов, М.Г.Мусабеков, А.А.Полатбеков, А.Д.Лупежова. LVIS стент жүйесі (LVIS және LVIS Junior) - бұл кеңейтілген мойын церебральды аневризмаларын емдеуге арналған өзін-өзі кеңейтетін, алынатын, микростенттік жүйе.

**Түйін сөздер:** аневризма, эндоваскулярлық хирургия, LVIS

**АННОТАЦИЯ:** ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ LVIS. М.С.Бердиходжаев, М.А.Саршаев, Н.А.Сулейманкулов, М.Г.Мусабеков, А.А.Полатбеков, А.Д.Лупежова. Система стентов LVIS (LVIS и LVIS Junior) представляет собой саморасширяющуюся извлекаемую микростентную систему, предназначенную для лечения аневризм головного мозга с широкой шейкой.

**Ключевые слова:** аневризма, эндоваскулярная хирургия, LVIS.

**INTRODUCTION:**

The first study (Fiorella et. al.) which we are speaking about was a prospective, multicenter, single-arm, interventional study (21 US centers). The study sample is 153 adult patients (with wide necked aneurysms of posterior/anterior circulation), and the main condition of success is the complete (100%) aneurysm occlusion at 12 months without recanalization or significant (more than 50%) stenosis of the treated artery. But the primary safety endpoint was defined as the rate of stroke or death within 30 days or ipsilateral stroke or neurological death with 12 months.

After patients underwent LVIS-assisted coil embolization. The mean age 58.3±10.5 years and 71.9% of patients were female. 22 patients presented for re-treatment of a previously ruptured (more than 30 days prior to treatment) target aneurysm. 110 (79.1%) patients showed the complete aneurysm occlusion on the 12 month follow up. Conclusion

of the paper - the LVIS stent system allows safe and highly effective coil embolisation of wide necked aneurysms [1].

The objective of the “Low-Profile visualized Intraluminal Support Stent-Only Technique for Intracranial Aneurysms - A Report of 12 Cases with Midterm Follow Up” is the evaluation of the safety and efficacy of stent-only technique with the LVIS stent for uncoilable intracranial aneurysms. For the report, authors chose 12 patients with the uncoilable aneurysms. 7 male and 5 female were enrolled in the series. 7 aneurysms were ruptured and the total amount of 24 LVIS stents were deployed. The mid-term follow up after 3 to 10 months showed that 10 aneurysms obliterated, 1 had improvement and 1 treated artery occluded. Conclusion: LVIS stent-only technique is safe and efficacious for both uncoilable and ruptured ones [2].

The Möhlenbruch and his research team came up with the conclusion which is similar to other



researches - deployment of the LVIS Jr. microstent in various single- or double-stent configurations is safe and effective to assist the treatment of intracranial wide-neck aneurysms.

The Aim of the study was to assess clinical safety and efficacy of LVIS Jr. microstent in the the stent-assisted coil embolization. The 22 patients (10 female and 12 male, with the mean age 55 years and age range 33-74) underwent the surgery. At the follow up, 20/22 patients achieved full recovery and 2/22 patients faced transient ischemic attack, but with no permanent neurological deficit [3].

The treatment of Tiny Cerebral Aneurysms with the LVIS assisted coiling or coiling alone and further analysis was performed by Bu-Lang Gao and others. The investigation of effectiveness and safety of LVIS in assisted coiling of mostly ruptured tiny aneurysms.

75 patients with aneurysms (63 ruptured) were treated and then analyzed. In the coiling group, complete occlusion was achieved in 35 patients (83,6%) and the LVIS group achieved 12 patients with complete occlusion (36,4%). 6 stents (18,2%) did not have any good adherence to the wall with thrombosis in 3 of them (9,1%). The mRS showed no significant ( $P > 0.05$ ) difference between two groups (41 patients with 0-1 mRS in coiling group and 30 with 0 mRS in LVIS group). Conclusion: the treatment of tiny cerebral aneurysms can be performed with the LVIS stent system safely [4].

Another article (Young Dae Cho et. al.) was written on the 30th of October 2013 as the answer on the novel LVIS and LVIS Jr. devices. The authors showed periprocedural and midterm follow-up results for it's use in stent-supported coil embolization. The standard LVIS device was deployed in 27/55 patients (mostly in ICA aneurysms - 19 cases), whereas the LVIS Jr. was deployed 28/55 times (mostly in anterior communicating artery - 14 cases). With LVIS-assisted coil embolization, successful occlusion was achieved in 45/55 aneurysms (81,8 %). 2 patients died due to symptomatic thromboembolism and one faced delayed infarction (mRS 1). The Conclusions - LVIS is acceptable for treatment due to easy navigation and precise placement, although segmentally incomplete stent expansion and delayed in-stent stenosis [5].

The Y-stent-assisted coiling theme was opened in Cagnazzo and others work. Authors performed a systematic research (meta-analysis) of 27 studies and 750 aneurysms which were treated with the

Y-stent placement. LVIS was put against Enterprise and Neuroform, but the Enterprise showed lower complication rates. Conclusion: authors recommend the Neuroform as the most safe stent for the Y-stent placement [6].

The another meta analysis by Cagnazzo showed the safety and efficacy of LEO and LVIS stents on the basis of 35 studies (1426 patients). The 100% obliteration of aneurysm was achieved in 97% of cases (1041/1095; 95% CI, 95%-98%) and 88,3% (1097/1256; 95% CI, 85%-91%) [7].

Conclusion:

According to the gathered data, the LVIS shows it's high safety and efficacy in the treatment of of intracranial aneurysms both in coil embolization and only stenting. The only case is the Y-stent placement technique, where the most efficacy and lowest amount of complications was shown by Neuroform.

### References

1. *The Safety and Effectiveness of the LVIS Stent System for the Treatment of Wide-Necked Cerebral Aneurysms: Final Results of the Pivotal US LVIS Trial* David Fiorella 1, Alan Boulos 2, Aquilla S Turk 3, Adnan H Siddiqui 4, Adam S Arthur 5, Orlando Diaz 6, Demetrius K Lopes 7, LVIS investigators PMID: 30297543 PMCID: PMC6582711 DOI: 10.1136/neurintsurg-2018-014309
2. *Low-Profile Visualized Intraluminal Support Stent-Only Technique for Intracranial Aneurysms-A Report of 12 Cases With Midterm Follow-Up* Qinglin Liu 1, Changjing Qi 2, Yupeng Zhang 3, Lin Deng 4, Gang Li 4, Wandong Su 5 PMID: 31042597 DOI: 10.1016/j.wneu.2019.04.174
3. *The LVIS Jr. Microstent to Assist Coil Embolization of Wide-Neck Intracranial Aneurysms: Clinical Study to Assess Safety and Efficacy* M Möhlenbruch 1, C Herweh, L Behrens, L Jestaedt, H Amiri, P A Ringleb, M Bendszus, M Pham PMID: 24599219 DOI: 10.1007/s00234-014-1345-z
4. *Tiny Cerebral Aneurysms Can Be Treated Safely and Effectively With Low-Profile Visualized Intraluminal Support Stent-Assisted Coiling or Coiling Alone* Bu-Lang Gao 1, Tian-Xiao Li 2, Li Li 1, Gang-Qin Xu 1, Bo-Wen Yang 1 PMID: 29458185 DOI: 10.1016/j.wneu.2018.02.051
5. *Coil Embolization of Intracranial Saccular Aneurysms Using the Low-profile Visualized Intraluminal Support (LVIS™) Device* Young Dae Cho 1, Chul-Ho Sohn, Hyun-Seung Kang, Jeong

Eun Kim, Won-Sang Cho, Gyojun Hwang, O-Ki Kwon, Mi-Sun Ko, Nam-Mi Park, Moon Hee Han  
PMID: 24740581 DOI: 10.1007/s00234-014-1363-x

6. Y-Stent-Assisted Coiling of Wide-Neck Bifurcation Intracranial Aneurysms: A Meta-Analysis F Cagnazzo 1, N Limbucci 2, S Nappini 2, L Renieri 2, A Rosi 2, A Laiso 2, D Tiziano di Carlo 3, P Perrini 3, S Mangiafico 2 PMID: 30523146 PMCID: PMC7048580 DOI: 10.3174/ajnr.A5900

7. Treatment of Intracranial Aneurysms With Self-Expandable Braided Stents: A Systematic Review and Meta-Analysis F Cagnazzo 1, M Cappucci 2, P-H Lefevre 2, C Dargazanli 2, G Gasco 2, R Morganti 3, V Mazzotti 3, D di Carlo 4, P Perrini 4, D Mantilla 5, C Riquelme 2, A Bonafe 2, V Costalat 2 PMID: 30262643 DOI: 10.3174/ajnr.A5804

УДК 615.038

## ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НА БЮДЖЕТ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИНСУЛИНА ДЕГЛУДЕК И ИНСУЛИНА АСПАРТ (IDEGASP) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 И 2 ТИПА В УСЛОВИЯХ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

А.К.АЛЬМАДИЕВА, К.С.АБСАТТАРОВА

ЧУ «Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения»  
г.Нур-Султан, Республика Казахстан

**АННОТАЦИЯ.** Недостаточный гликемический контроль, а также использование препаратов инсулина ассоциируются с ростом медицинских затрат при СД. Однако, увеличение затрат при инсулинотерапии обусловлено не только затратами на препараты инсулина и/или устройства для их введения и средства самоконтроля, но и расходами на лечение осложнений СД и серьезных нежелательных явлений (НЯ), связанных с терапией, включая гипогликемии. Наличие осложнений при СД2 типа является ведущим прогностическим фактором роста медицинских затрат на диабет. Следовательно, ключевыми моментами, позволяющими снизить экономическое бремя этого заболевания, являются замедление и предотвращение развития осложнений, что может быть достигнуто путём своевременной диагностики заболевания, ранней и адекватной терапии с поддержанием оптимального гликемического контроля.

**Ключевые слова:** Диабет 1 типа, диабет 2 типа, инсулин деглудек, инсулин деглудек + инсулин аспарт, интенсификация инсулина

**ТҮЙІНДЕМЕ.** ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖҮЙЕСІ ЖАҒДАЙЫНДА 1 ЖӘНЕ 2 ТИПТІ ҚАНТ ДИАБЕТІН ЕМДЕУГЕ АРНАЛҒАН ИНСУЛИН ДЕГЛУДЕК ПЕН ИНСУЛИН АСПАРТ (IDEGASP) ТІРКЕЛГЕН КОМБИНАЦИЯСЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ ЖӘНЕ БЮДЖЕТКЕ ӘСЕРІН ТАЛДАУ. А.К.Альмадиева, К.С.Абсаттарова. Гликемиялық бақылаудың жеткіліксіздігі, сондай-ақ қант диабеті үшін инсулин препараттарын қолдану медициналық шығындардың өсуімен байланысты. Алайда, инсулинмен емдеу кезінде шығындардың артуы инсулин препараттарына және/немесе оларды енгізуге арналған құрылғыларға және өзін-өзі бақылау құралдарына жұмсалатын шығындармен ғана емес, гипогликемияны қоса алғанда, терапиямен байланысты қант диабетінің асқынулары мен күрделі жағымсыз құбылыстарды емдеуге жұмсалатын шығындармен де байланысты. 2 типті қант диабетіндегі асқынулардың болуы қант диабетіне медициналық шығындардың өсуінің жетекші болжамды факторы болып табылады. Демек, бұл аурудың экономикалық ауыртпалығын төмендетудің негізгі аспектілері аурудың уақтылы диагнозы, оңтайлы гликемиялық бақылауды сақтай отырып, ерте және тиісті терапия арқылы қол жеткізуге болатын асқынулардың дамуын бәсеңдету және болдырмау болып табылады.

**Түйін сөздер:** 1 типті қант диабеті, 2 типті қант диабеті, инсулин деглудек, инсулин деглудек + инсулин аспарт, инсулиннің интенсификациясы

**SUMMARY.** CLINICAL EFFECTIVENESS EVALUATION AND BUDGET IMPACT ANALYSIS OF THE INSULIN DEGLUDEC AND INSULIN ASPART (IDEGASP) FIXED COMBINATION FOR

THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS 1 AND 2 TYPES IN THE HEALTH CARE SYSTEM OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN. A.K.Almadiyeva, K.S.Absattarova. Insufficient glycemic control, as well as the use of insulin medications, are associated with increased medical costs in diabetes mellitus. However, the increase in costs for insulin therapy is due not only to the cost of insulin preparations and/or devices for their administration and self-monitoring, but also to the cost of treating complications of diabetes and serious adverse events (AES) associated with

therapy, including hypoglycemia. The presence of complications in type 2 diabetes is a leading predictor of increased medical costs for diabetes. Therefore, the key points that allow reducing the economic burden of this disease are slowing down and preventing the development of complications, which can be achieved by timely diagnosis of the disease, early and adequate therapy while maintaining optimal glycemic control.

**Keywords:** Type 1 diabetes, type 2 diabetes, insulin degludec, insulin degludec+insulin aspart, insulin intensification

## ВВЕДЕНИЕ

Профилактика и лечение сахарного диабета (СД) являются одной из важнейших проблем, стоящих перед системами здравоохранения во всём мире. По оценкам Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), в 2019г. во всём мире около 463 млн. человек страдают СД, и из них только 50% знали о своём диагнозе, а для более 4 млн человек - это заболевание явилось причиной смерти [1].

Согласно данным Национального регистра «Сахарный диабет» [2] Казахстана, на 31 декабря 2019 года на учёте состояло 348,2 тыс. взрослых пациентов (от 18 лет и старше) с СД2. Общее количество больных СД2 в Казахстане увеличилось с 2015 по 2019 год на 40,7% (с 247 486 в 2015 году, до 348 334 в 2019 году), а количество больных СД1 на 31,5% (с 15 880 в 2015 году, до 20 884 в 2019 году). Ежегодный темп годового прироста за 2015-2019гг. составил среди больных СД1 от 6,2 до 11,1%, а среди больных СД2 от 4,6 до 8,8%.

Недостаточный гликемический контроль, а также использование препаратов инсулина ассоциируются с ростом медицинских затрат при СД [3,4]. Структура затрат зависит, в том числе, от типа СД [5]. Так, при СД1 основная доля затрат (более 6%) связана с лекарственной терапией, тогда как при СД2 доля расходов на фармакотерапию меньше затрат на госпитализацию, причиной которой чаще всего являются осложнения СД. Ключевыми моментами, позволяющими снизить экономическое бремя этого заболевания, являются замедление и предотвращение развития осложнений, что может быть достигнуто путём своевременной диагностики заболевания и применения ранней и адекватной терапии с поддержанием оптимального гликемического контроля. Учитывая прогрес-

сирующее течение СД2, у многих пациентов возникает потребность в инсулинотерапии для оптимальной компенсации СД. Однако в Казахстане инсулин получают не более 20% больных СД2.

Для оптимизации использования ресурсов здравоохранения решение о назначении конкретного препарата инсулина зависит от доказательств клинической эффективности и экономической целесообразности, поэтому для принятия решений о необходимости использования тех или иных видов противодиабетической терапии необходим проведение клинико-экономического анализа эффективности медицинских вмешательств [6].

Целью данного исследования является представление клинических данных лицам, принимающим решения, путём проведения анализа влияния на бюджет (BIA) для изменения текущей терапевтической практики выбора режимов при старте и интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД 1-го и 2-го типа, связанных с внедрением фиксированной комбинации пролонгированного аналога инсулина деглудек и быстродействующего инсулина аспарт (IDegAsp) в условиях здравоохранения РК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематический поиск был проведён в соответствии с методологией PRISMA [7]. Стратегия поиска включала: все релевантные исследования, опубликованные до 31 мая 2020 года, из баз данных PubMed, Embase, Web of Science и Cochrane Library. Критерия исключения: (1) наблюдательные и ретроспективные исследования; (2) дубликаты публикаций; (3) письма, обзорные статьи; (4) исследования, в которых продолжительность вмешательства была <8 недель. Все статьи были получены

без языковых или географических ограничений. Используемые ключевые слова: «type 1 diabetes,» «type 2 diabetes,» «insulin degludec,» «insulin degludec+insulin aspart,» и «insulin intensification». Поиск проводился двумя исследователями независимо друг от друга. Качество исследований оценивалось в соответствии со шкалой Jadad [8], при этом в анализ включались только те, в которых оценка по шкале Jadad составляла не менее 2 баллов.

На основе адаптированной нами прогностической модели (Ossean consulting), позволяющей определить риски осложнений СД1 и СД2. Также был проведен анализ влияния на бюджет [9,10] стратегии использования фиксированной комбинации инсулина деглудек и инсулина аспарт (IDegAsp) с другими доступными в Республике Казахстан стратегиями базис-болюсной терапии, в рамках следующих сценариев:

- инсулин деглудек/инсулин аспарт 30/70 ЕД/мл (IDegAsp) в сравнении с инсулин детемир 100 ЕД/мл + инсулин аспарт (IDet+Iasp) – интенсификация терапии пациентов с СД1 при помощи базис-болюсной инсулинотерапии;

- инсулин деглудек/инсулин аспарт 30/70 ЕД/мл (IDegAsp) в сравнении с инсулин аспарт двухфазный (BIAsp) 30/70 ЕД/мл – интенсификация терапии пациентов с СД2 при помощи базис-болюсной инсулинотерапии предварительно смешанными (премикс) инсулинами;

- инсулин деглудек/инсулин аспарт 30/70 ЕД/мл (IDegAsp) в сравнении с инсулин деглудек 100 ЕД/мл + инсулин аспарт (IDeg+Iasp) – интенсификация терапии пациентов с СД2 при помощи полного режима базис-болюсной инсулинотерапии;

- инсулин деглудек/инсулин аспарт 30/70 ЕД/мл (IDegAsp) в сравнении с инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт (IGlar+Iasp) – интенсификация терапии пациентов с СД2 при помощи инициации ступенчатой базис-болюсной инсулинотерапии.

Моделирование осуществлялось с использованием программного обеспечения Microsoft Office 2016 пакета Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Обнаруженные результаты клинических исследований подтвердили необходимость основных мероприятий по гликемическому контролю, лекарственному ведению пациентов с СД и интенсификации инсулинотерапии, но доказательств о наличии преимуществ базис-бо-

люсного режима терапии перед другими режимами по интенсификации инсулинотерапии не были обнаружены. В большинстве исследований барьером в интенсификации инсулинотерапии обозначалась клиническая инерция, чаще комплексного характера, как на уровне врача, так и пациента.

Основными проблемами аналогов базального инсулина, в первую очередь инсулина гларгина и инсулина детемира, являются (1) их неспособность обеспечить постоянное ежедневное действие в течение 24 часов у всех пациентов с СД 1 и 2 типа, (2) неидеально беспииковый фармакокинетический и фармакодинамический профиль, (3) невозможность поддерживать постоянный уровень целевой гликемии в течение дня и особенно ночью и, как следствие, (3) невозможность полностью предупредить развитие гипогликемий, особенно в ночные часы. Кроме того, по мере прогрессирования заболевания большинство пациентов, начавших инсулинотерапию с базального инсулина, для поддержания оптимального контроля нуждаются в ее непрерывной оптимизации и интенсификации, так как данный режим не позволяет эффективно контролировать повышенную экскурсию глюкозы крови, особенно после еды, а применение неадекватных доз базального инсулина неизбежно приводит к неудаче терапии и прогрессированию как самого диабета, так и его осложнений. Но даже при использовании оптимальных доз базального инсулина около 40% пациентов не достигают или не могут длительно поддерживать рекомендуемые значения HbA1c. Было продемонстрировано, что спустя год после начала инсулинотерапии базальным инсулином более 80% пациентов нуждаются в ее интенсификации [11-15].

Терапия готовыми смесями инсулинов в режиме 2- или 3-кратного введения продемонстрировала лучший гликемический контроль в сравнении с терапией базальными аналогами, вводимых 1 раз в день. Только в 3 исследованиях из 15 была продемонстрирована разница в частоте развития гипогликемических реакций; в одном из которых более безопасной показала себя терапия готовой смесью инсулина, и в двух – базально-болюсная терапия. Таким образом, при выборе тактики терапии необходимо применять индивидуальный подход к интенсификации инсулинотерапии, учитывая преимущества и недостатки каждой стратегии, а также

отношение и предпочтения каждого пациента – только в этом случае и режим базально-болюсной терапии, и назначение готовых смесей инсулина будет эффективным [16,17].

Текущие международные клинические руководства рекомендуют перевод пациента с одного режима терапии на другой (например, с готовой смеси инсулина три раза в день на базально-болюсный режим или наоборот), в случае если не удастся достичь целевых показателей HbA1c и/или в зависимости от других особенностей пациента [18,19].

Эффективность IDegAsp при однократном ежедневном приеме в сравнении с инсулином гларгин (IGlar) у пациентов с СД2, средний уровень HbA1c снизился в обеих группах до схожих уровней (IDegAsp: 7%, IGlar: 7,1%), однако этот эффект был достигнут за счет более низкой дозы прандиального инсулина (0,38 ЕД/кг) для IDegAsp, чем для пациентов, получавших IGlar (0,45 ЕД/кг). В течение последних четырех недель исследования 51% пациентов, получавших IDegAsp, и 50% - получавших IGlar, достигали уровня HbA1c ниже 7,0% без подтвержденной гипогликемии. Частота подтвержденной гипогликемии была одинаковой в обеих группах на протяжении всего исследования. Гликемия натощак была аналогичной, но среднее повышение уровня постпрандиальной гликемии было ниже для IDegAsp (2,34 мг/дл), чем для IGlar (29,34 мг/дл). Очевидно, что представленные данные свидетельствуют о том, что однократное введение IDegAsp обеспечивает лучший постпрандиальный контроль гликемии по сравнению с IGlar и аналогичными показателями гипогликемии и общего контроля гликемии [20].

У инсулин-независимых пациентов с СД2 безопасность и эффективность IDegAsp в сравнении с двухфазным инсулином аспарт (BIAsp30) наблюдались аналогичное среднее снижение HbA1c и более низкий уровень гликемии натощак. Частота подтвержденной дневной гипогликемии была на 58% ниже в группе IDegAsp по сравнению с группой BIAsp30, что подтвердило аналогичность общего гликемического контроля при двукратном приеме IDegAsp и BIAsp30. Старт с IDegAsp способствует достижению успешного контроля и имеет преимущества в отношении улучшения ГПН по сравнению с BIAsp 30 (терапевтическая разница -1,0 ммоль/л;  $p < 0,001$ ) [21].

IDegAsp обеспечил успешное достижение

улучшения гликемического контроля (HbA1 и ГПН), по сравнению с базальной инсулинотерапией инсулином гларгин, а также имел преимущества в отношении снижения ГПН ( $p < 0,001$ ) и способствовал более значимому снижению гликемии после завтрака по сравнению с BIAsp 30, надежно зарекомендовавшим себя в клинической практике [22].

В целом во всех исследованиях около 50% пациентов, находившихся на IDegAsp, достигли целей гликемического контроля (HbA1c < 7,0%), а снижение ГПН в конце исследуемого периода было более значимым (клинически и статистически), чем при использовании традиционных аналогов инсулина (BIAsp 30, гларгин, детемир). IDegAsp существенно реже вызывал развитие гипогликемических состояний, в том числе таких тяжелых, как риск подтвержденных, ночных подтвержденных и тяжелых гипогликемий на 31%, 62% и 84% соответственно, ниже, чем у BIAsp 30, что свидетельствует о достаточно высоком профиле безопасности первого комбинированного препарата IDegAsp [21-25].

Анализ серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (MACE), как смерть от сердечно-сосудистых причин, острый инфаркт миокарда, госпитализация в результате нестабильной стенокардии и инсульт, позволили оценить сердечно-сосудистые риски терапии, показав, что их относительный риск при лечении инсулином IDegAsp не отличается от такового при использовании других гипогликемических препаратов сравнения (ОШ 1,33, 95% ДИ: (0,59, 2,99)) [26,27].

Методом анализа влияния на бюджет [9,10] было проведено моделирование для оценки потенциального снижения частоты случаев дневных и ночных эпизодов нетяжелых гипогликемий, а также тяжелых гипогликемий повлекших госпитализацию, связанных с диабетом, и последующего расхода средств, получаемых за счет реализации одной стратегий лечения в анализируемых сценариях (табл.1).

В таблице 1 показано модельное оценочное число связанных с диабетом дневных и ночных эпизодов нетяжелых гипогликемий, а также тяжелых гипогликемий, повлекших госпитализацию, возникающих в течение 5-летнего периода у лиц с СД1 и СД2, которое было достигнуто в исследуемой популяции в рамках следующих сценариев: интенсификации терапии пациентов с СД1 при помощи базис-болюсной инсулино-

Таблица 1 - Частота гипогликемий в когорте пациентов РК с СД1 и СД2 за 5-летний период

Мероприятия/ События	Стратегия без IDegAsp	Стратегия с IDegAsp	Разница
<b>Интенсификация терапии пациентов с СД1 при помощи базис-болюсной инсулинотерапии</b>			
Нетяжелые дневные гипогликемии	1 533 442,37	1 533 442,37	0,00
Нетяжелые ночные гипогликемии	287 099,44	274 965,97	-12 133,48
Тяжелые гипогликемии	200 887,37	200 887,37	0,00
<b>Интенсификация терапии пациентов с СД2 при помощи базис-болюсной инсулинотерапии предварительно смешанными (премикс) инсулинами</b>			
Нетяжелые дневные гипогликемии	574 955,83	560 737,61	-14 218,22
Нетяжелые ночные гипогликемии	122 975,50	115 382,48	-7 593,02
Тяжелые гипогликемии	47 897,25	43 810,12	-4 087,13
<b>Интенсификация терапии пациентов с СД2 при помощи инициации ступенчатой базис-болюсной инсулинотерапии</b>			
Нетяжелые дневные гипогликемии	47 054,42	47 054,42	0,00
Нетяжелые ночные гипогликемии	16 878,22	14 043,50	-2 834,71
Тяжелые гипогликемии	4 387,53	4 387,53	0,00
<b>Интенсификация терапии пациентов с СД2 при помощи полного режима базис-болюсной инсулинотерапии</b>			
Нетяжелые дневные гипогликемии	549 749,68	549 749,68	0,00
Нетяжелые ночные гипогликемии	80 697,20	80 697,20	0,00
Тяжелые гипогликемии	43 265,96	43 265,96	0,00

терапии, интенсификации терапии пациентов с СД2 при помощи базис-болюсной инсулинотерапии предварительно смешанными (премикс) инсулинами, интенсификации терапии пациентов с СД2 при помощи полного режима базис-болюсной инсулинотерапии и интенсификации терапии пациентов с СД2 при помощи инициации ступенчатой базис-болюсной инсулинотерапии.

Наиболее высокий уровень всех видов рассматриваемых гипогликемий отмечался в течение 5-летнего периода в анализируемом сценарии интенсификации терапии пациентов с СД1 при помощи базис-болюсной инсулинотерапии, доля гипогликемий в котором составила более половины всех гипогликемий в исследуемой популяции (в совокупности всех 4 сценариев). Применение инсулина деглудек/инсулин аспарт 30/70 ЕД/мл (IDegAsp) для интенсификации терапии пациентов с СД1, снижало количество нетяжелых ночных гипогликемий на 4,2% в сравнении с комбинированным назначением инсулина детемир 100 ЕД/мл и инсулина аспарт (IDet+Iasp), не оказывая влияния на нетяжелые дневные гипогликемии и тяжелые гипогликемии.

В сценарии интенсификации терапии пациентов с СД2 при помощи базис-болюсной инсулинотерапии предварительно смешанными (премикс) инсулинами, фиксированная комбинация инсулин деглудек/инсулин аспарт 30/70 ЕД/мл (IDegAsp) продемонстрировала преимущество в сравнении с инсулином аспарт двухфазным (BIAsp) 30/70 ЕД/мл в снижении частоты всех видов гипогликемий, в частности нетяжелые дневные гипогликемии снижались на 2,5%, нетяжелые ночные гипогликемии на 6,2%, а число тяжелой гипогликемии и связанной с ней госпитализацией на 8,5%.

При анализе затрат за 5-летний период (табл.2), связанных с интенсификацией терапии пациентов с СД1 с помощью базис-болюсной инсулинотерапии на фоне клинического преимущества, применение фиксированной комбинации IDegAsp 30/70 ЕД/мл в сравнении с комбинированным назначением инсулина детемир 100 ЕД/мл и инсулина аспарт (IDet+Iasp), показало что применение IDegAsp умеренно повышает затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь (на 1,5%) в сравнении с препаратом сравнения, демонстрируя при этом заметное клиническое преимущество в сни-

жении числа нетяжелых ночных гипогликемий на 4,2%. Сравнение IDegAsp с введением предварительно смешанного инсулина аспарт двухфазного (BIAsp) 30/70 ЕД/мл, показало, что применение фиксированной комбинации IDegAsp 30/70 ЕД/мл снизило расходы на ведение нетяжелой дневной гипогликемии и нетяжелой ночной гипогликемии на 2,5% и 6,2% соответственно.

Применение стратегии IDegAsp (таб. 3) позволило снизить расходы на стационарную помощь на 8,5% при повышении расходов на амбулаторно-поликлиническую помощь на 4,7%, при этом частота всех видов гипоглике-

мий существенно снизилась. Применение фиксированной комбинации IDegAsp 30/70 ЕД/мл в сравнении с комбинированным разделным назначением инсулин деглудек 100 ЕД/мл + инсулин аспарт (IDeg+IAsp), повлияло на возрастание затрат на базальный инсулин (на 14,2%), однако одновременно с этим уменьшались другие затраты, как расходы на ведение нетяжелой ночной гипогликемии (0,1%), расходы на самоконтроль глюкозы крови после гипогликемии (0,1%), затраты на болюсный инсулин (снижены на 11,5%) и иглы к шприц-ручке (снижены на 4,6%), а также расходы на рутинный самомониторинг глюкозы крови – на 4,6%.

Таблица 2 - Анализ затрат, связанных с интенсификацией терапии пациентов с СД1 при помощи базис-болюсной инсулинотерапии

Затраты, тнг.	Стратегия без IDegAsp	Стратегия с IDegAsp	Разница
<b>Составные компоненты затрат базис-болюсной инсулинотерапии СД1</b>			
Нетяжелые дневные гипогликемии	10 136 305 561	10 136 305 561	0
Нетяжелые ночные гипогликемии	1 897 774 412	1 817 570 130	-80 204 282
Тяжелые гипогликемии	35 377 355 160	35 377 355 160	0
Самоконтроль глюкозы крови после гипогликемии	231 518 328	230 128 656	-1 389 672
Базальный/премикс инсулин	8 643 206 596	9 862 394 392	1 219 187 796
Болюсный инсулин	8 977 753 935	8 671 810 590	-305 943 345
Иглы к шприц-ручке	1 380 350 499	1 345 151 561	-35 198 938
Самомониторинг глюкозы крови	7 667 594 800	7 472 071 132	-195 523 667
<b>Затраты базис-болюсной инсулинотерапии СД1 по уровню оказания медицинской помощи</b>			
Амбулаторно-поликлиническая помощь	38 934 504 130	39 535 432 023	600 927 893
Стационарная помощь	35 377 355 160	35 377 355 160	0

Таблица 3 - Анализ затрат, связанных с интенсификацией терапии пациентов с СД2 при помощи базис-болюсной инсулинотерапии премикс инсулинами

Затраты, тнг.	Стратегия без IDegAsp	Стратегия с IDegAsp	Разница
<b>Составные компоненты затрат базис-болюсной инсулинотерапии премикс инсулинами СД2</b>			
Нетяжелые дневные гипогликемии	2 528 855 835	2 466 319 164	-62 536 671
Нетяжелые ночные гипогликемии	540 889 048	507 492 294	-33 396 754
Тяжелые гипогликемии	7 419 285 685	6 786 189 727	-633 095 959
Самоконтроль глюкозы крови после гипогликемии	134 055 229	129 400 257	-4 654 972
Базальный/премикс инсулин	21 076 719 993	22 559 810 241	1 483 090 248
Болюсный инсулин	0	0	0
Иглы к шприц-ручке	752 262 208	752 262 208	0
Самомониторинг глюкозы крови	4 178 679 110	4 178 679 110	0
<b>Затраты базис-болюсной инсулинотерапии премикс инсулинами СД2 по уровню оказания медицинской помощи</b>			
Амбулаторно-поликлиническая помощь	29 211 461 424	30 593 963 275	1 382 501 851
Стационарная помощь	7 419 285 685	6 786 189 727	-633 095 959

Таблица 4 - Анализ затрат, связанных с интенсификацией терапии пациентов с СД2 при помощи инициации ступенчатой базис-болюсной инсулинотерапии

Затраты, тнг.	Стратегия без IDegAsp	Стратегия с IDegAsp	Разница
<b>Составные компоненты затрат инициации ступенчатой базис-болюсной инсулинотерапии СД2</b>			
Нетяжелые дневные гипогликемии	206 961 731	206 961 731	0
Нетяжелые ночные гипогликемии	74 236 273	74 220 378	-15 895
Тяжелые гипогликемии	679 629 223	679 629 223	0
Самоконтроль глюкозы крови после гипогликемии	18 277 013	18 276 047	-967
Базальный/премикс инсулин	1 546 200 582	1 765 545 854	219 345 272
Болюсный инсулин	496 743 516	439 619 514	-57 124 001
Иглы к шприц-ручке	95 546 231	91 201 763	-4 344 469
Самомониторинг глюкозы крови	530 741 856	506 609 127	-24 132 730
<b>Затраты инициации ступенчатой базис-болюсной инсулинотерапии СД2 по уровню оказания медицинской помощи</b>			
Амбулаторно-поликлиническая помощь	2 968 707 204	3 102 434 414	133 727 210
Стационарная помощь	679 629 223	679 629 223	0

В целом, при анализе данного сценария можно отметить, что применение IDegAsp умеренно увеличивало расходы на амбулаторно-поликлиническую помощь (на 4,5%) в сравнении с отдельным применением IDeg+Iasp (таб.4), обеспечивая однако явные клинические преимущества в виде снижения числа нетяжелых ночных гипогликемий на 6,8% в течение 5-летнего периода, являющегося индикатором значимого адекватного гликемического контроля.

Более того, применение IDegAsp уменьшило потребность в болюсном инсулине и расходы

связанные с ним на 10,4%, а также за счет различий в частоте введения повлияло на снижение дополнительных расходов (иглы к шприц-ручке и проведение рутинного самомониторинга глюкозы – снижение на 5,1% каждый) (таб.5).

В соответствии с данными из таб.5, несмотря на незначительное повышение расходов на амбулаторно-поликлиническую помощь (1,3%), сократились потребление базального инсулина и суммарная частота инъекций инсулина. Это является немаловажным фактором, определяющим лучшую приверженность па-

Таблица 5 - Анализ затрат, связанных с интенсификацией терапии пациентов с СД2 при помощи полного режима базис-болюсной инсулинотерапии

Затраты, тнг.	Стратегия без IDegAsp	Стратегия с IDegAsp	Разница
<b>Составные компоненты затрат полного режима базис-болюсной инсулинотерапии СД2</b>			
Нетяжелые дневные гипогликемии	2 417 990 397	2 417 990 397	0
Нетяжелые ночные гипогликемии	354 934 370	354 934 370	0
Тяжелые гипогликемии	6 701 899 283	6 701 899 283	0
Самоконтроль глюкозы крови после гипогликемии	121 093 146	121 093 146	0
Базальный/премикс инсулин	28 318 896 534	30 595 774 008	2 276 877 474
Болюсный инсулин	11 155 916 985	9 991 393 423	-1 164 523 562
Иглы к шприц-ручке	1 359 048 773	1 289 737 286	-69 311 487
Самомониторинг глюкозы крови	7 549 267 604	7 164 254 956	-385 012 648
<b>Затраты полного режима базис-болюсной инсулинотерапии СД2 по уровню оказания медицинской помощи</b>			
Амбулаторно-поликлиническая помощь	51 277 147 809	51 935 177 586	658 029 777
Стационарная помощь	679 629 223	679 629 223	0



циентов к этому лечению, имеющее большое прогностическое значение для отдаленных перспектив.

Если проанализировать результаты моделирования всех затрат и соответственно влияния на бюджет с горизонтом с продолжительностью в 5 лет в рамках всех 4-х сценариев интенсификации терапии пациентов с СД1 и СД2 во всей исследуемой когорте, то можно определить отчетливое влияние стратегии IDegAsp на снижение большинства прямых затрат в сравнении со стратегией без применения IDegAsp (табл.6).

В частности, снижались суммарные затраты всех 4-х сценариев на ведение нетяжелой дневной гипогликемии и нетяжелой ночной гипогликемии на 0,5% и 3,9% соответственно, также затраты на стационарную медицинскую помощь для лечения тяжелой гипогликемии снижались на 1,3%. В свою очередь, расходы на самоконтроль глюкозы крови после гипоглике-

мии снизились на 1,2%, а затраты на базальный инсулин на 7,4%. Касательно таких расходов, как затраты на иглы к шприц-ручке и проведение рутинного самомониторинга глюкозы крови были одинаково снижены на 3%, при увеличении затрат на базальный инсулин для стратегии с IDegAsp на 8,7%.

Таким образом, применение стратегии IdegAsp позволило снизить суммарные расходы на стационарную помощь на 1,5% при повышении расходов на амбулаторно-поликлиническую помощь на 2,3%, при этом частота всех видов гипогликемий снижалась, что подтвердило наличие более адекватного гликемического контроля, напрямую коррелирующего со снижением риска осложнений СД и соответствующих затрат в перспективе.

С целью определения зависимости влияния на бюджет в условиях системы здравоохранения Республики Казахстан стратегии с примени-

Таблица 6 - Затраты режимов базис-болюсной инсулинотерапии СД1 и СД2 за 5-летний период

Затраты, тнг.	Стратегия без IDegAsp	Стратегия с IDegAsp	Разница
<b>Затраты базис-болюсной инсулинотерапии по стратегиям</b>			
Интенсификация терапии пациентов с СД1 при помощи базис-болюсной инсулинотерапии	74 311 859 290	74 912 787 182	600 927 893
Интенсификация терапии пациентов с СД2 при помощи базис-болюсной инсулинотерапии предварительно смешанными (премикс) инсулинами	36 630 747 109	37 380 153 001	749 405 892
Интенсификация терапии пациентов с СД2 при помощи инициации ступенчатой базис-болюсной инсулинотерапии	3 648 336 427	3 782 063 637	133 727 210
Интенсификация терапии пациентов с СД2 при помощи полного режима базис-болюсной инсулинотерапии	57 979 047 092	58 637 076 869	658 029 777
<b>Все стратегии базис-болюсной инсулинотерапии</b>	<b>172 569 989 918</b>	<b>174 712 080 690</b>	<b>2 142 090 773</b>
<b>Составные компоненты суммарных затрат всех стратегий базис-болюсной инсулинотерапии</b>			
Нетяжелые дневные гипогликемии	15 290 113 524	15 227 576 853	-62 536 671
Нетяжелые ночные гипогликемии	2 867 834 103	2 754 217 173	-113 616 931
Тяжелые гипогликемии	50 178 169 351	49 545 073 392	-633 095 959
Самоконтроль глюкозы крови после гипогликемии	504 943 716	498 898 106	-6 045 611
Базальный/премикс инсулин	59 585 023 705	64 783 524 495	5 198 500 791
Болюсный инсулин	20 630 414 436	19 102 823 527	-1 527 590 908
Иглы к шприц-ручке	3 587 207 712	3 478 352 818	-108 854 894
Самомониторинг глюкозы крови	19 926 283 371	19 321 614 326	-604 669 045
<b>Затраты базис-болюсной инсулинотерапии по уровню оказания медицинской помощи</b>			
Амбулаторно-поликлиническая помощь	122 391 820 566	125 167 007 298	2 775 186 731
Стационарная помощь	44 155 899 291	43 522 803 332	-633 095 959

Таблица 7 - Анализ чувствительности влияния на на бюджет режимов базис-болюсной инсулинотерапии СД1 и СД2 за 5-летний период к изменению цены на IDegAsp (сокращенная версия)

Цена за ампулу, тг	Цена за ЕД, тг	Изм-ние цены, %	Режимы ББ инсулинотерапии	Стратегия без IDegAsp	Стратегия с IDegAsp	Разница
5 967,00	19,89	текущая	ББ режим при СД1	74 311 859 290	74 912 787 182	600 927 893
			ББ режим при СД2 премикс	36 630 747 109	37 380 153 001	749 405 892
			ББ режим при СД2 ступечатый	3 648 336 427	3 782 063 637	133 727 210
			ББ режим при СД2 полный	57 979 047 092	58 637 076 869	658 029 777
			Все ББ режимы	172 569 989 918	174 712 080 690	2 142 090 773
5 191,29	17,3	-13,00%	ББ режим при СД1	74 311 859 290	74 636 473 092	324 613 803
			ББ режим при СД2 премикс	36 630 747 109	36 902 734 811	271 987 702
			ББ режим при СД2 ступечатый	3 648 336 427	3 732 536 241	84 199 814
			ББ режим при СД2 полный	57 979 047 092	57 958 243 307	-20 803 785
			Все ББ режимы	172 569 989 918	173 229 987 451	659 997 534
4 833,27	16,11	-19,00%	ББ режим при СД1	74 311 859 290	74 509 517 970	197 658 680
			ББ режим при СД2 премикс	36 630 747 109	36 683 380 508	52 633 399
			ББ режим при СД2 ступечатый	3 648 336 427	3 709 780 410	61 443 983
			ББ режим при СД2 полный	57 979 047 092	57 646 346 805	-332 700 287
			Все ББ режимы	172 569 989 918	172 549 025 693	-20 964 225

ем инсулина деглудек/инсулин аспарт 30/70 ЕД/мл (IDegAsp), от изменения цены на препарат, проведён односторонний анализ чувствительности (АЧ) в 25% коридоре. Согласно результатам АЧ, уменьшение цены на препарат начиная с 13%, при горизонте моделирования влияния на бюджет в 5 лет, снижает прямые затраты на здравоохранение при применении инсулина деглудек/инсулин аспарт 30/70 ЕД/мл (IDegAsp). Причем степень положительного влияния использования IDegAsp на уменьшение расходов на здравоохранение в 5-летнем периоде имеет тенденцию к увеличению, при нарастании доли использования IDegAsp по сравнению с другими режимами базис-болюсной терапии. Использование IDegAsp для интенсификации терапии пациентов с СД2 при помощи инициации ступенчатой базис-болюсной инсулинотерапии подтверждается меньшими затратами в сравнении с применением инсулина гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт (IGlar+IAsp) (табл. 7).

При этом, как указано в таблице 7, сниже-

ние цены на инсулин деглудек/инсулин аспарт 30/70 ЕД/мл (IDegAsp) на 19% демонстрирует ресурсосберегающее действие IDegAsp в масштабах всей исследуемой популяции, способствуя более низким суммарным затратам стратегии с применением IDegAsp для всех 4-х анализируемых сценариев, с предполагаемым нарастанием доли использования IDegAsp по сравнению с другими режимами базис-болюсной терапии в 5-летнем периоде с 1% в 2020 году до 20% в 2024 году. Причем степень положительного влияния использования IDegAsp на уменьшение расходов на здравоохранение в 5-летнем периоде имеет тенденцию к увеличению, при нарастании доли использования IDegAsp по сравнению с другими режимами базис-болюсной терапии.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время существует достаточно широкий выбор инсулинов для лечения СД1 и СД2, что позволяет врачу индивидуально подбирать схемы лечения в соответствии с инди-

видуальными характеристиками пациента. При выборе схемы лечения, необходимо учитывать предпочтения пациента (например, меньшее количество инъекций или более простой режим), изменчивость в привычках приема пищи или распорядке дня (что требует гибкого графика дозирования), а также необходимость лучшего контроля уровня постпрандиальной гликемии (ППГ), в частности, путем добавления быстродействующего (прандиального) инсулина, как части базис-болюсной терапии или премикс режима лечения инсулином.

Использование фиксированной комбинации IDegAsp позволяет добиться более стабильного гликемического контроля в сравнении с другими компараторами, обеспечивая контроль как уровня гликемии натощак, так и постпрандиальной гликемии с более низким риском возникновения гипогликемии вследствие простой и более гибкой схемы лечения. Полученные доказательства показывают, что IDegAsp можно использовать во многих ситуациях, и, он является наиболее подходящим вариантом лечения для различных режимов инсулинотерапии СД1 и СД2.

Практические преимущества IDegAsp, по сравнению с доступными в Республике Казахстан предварительно смешанными (премикс) и базально-болюсными режимами терапии, включают возможность прямого титрования дозы, большую гибкость по времени введения, уменьшенную нагрузку на инъекцию и простоту переключения на другие режимы, обеспечивая тем самым более эффективный контроль гликемии и значительное снижение риска гипогликемии, особенно нетяжелой и ночной. Поэтому IDegAsp особенно полезен для пациентов, испытывающих сложности с применением раздельных комбинаций инсулиновых препаратов или находящихся на режимах, требующих выполнения многократных ежедневных инъекций и гибкость в выборе времени введения инсулина для эффективного гликемического контроля и лучшей приверженности к терапии. Особенно тяжело это удаётся достичь у категории пациентов, которым не удаётся достичь гликемического контроля, несмотря на оптимизацию текущей не инсулиновой терапии. Для них характерны резкие «скачки» постпрандиальной гликемии, при которых, несмотря на систематическое использование базальных или предварительно смешанных инъекций инсулина, невозможно

достичь стабильного гликемического контроля. Также, те, кто находится в группе риска по развитию гипогликемии, испытывают сложности с достижением целей гипогликемии.

Результаты проведённого анализа влияния на бюджет с горизонтом с продолжительностью в 5 лет в рамках интенсификации терапии пациентов с СД1 и СД2, позволяют утверждать, что использование IDegAsp позволяет добиться снижения большинства прямых затрат в сравнении с другими режимами инсулинотерапии, в первую очередь снижая расходы на ведение нетяжелой дневной гипогликемии и нетяжелой ночной гипогликемии (на 0,5% и 3,9% соответственно), а также снижая затраты на стационарную медицинскую помощь для лечения тяжелой гипогликемии на 1,3%. Кроме этого, стратегия использования IDegAsp приводит к снижению расходов на самоконтроль глюкозы в крови после гипогликемии, затраты на базальный инсулин, затраты на иглы к шприц-ручке и проведение рутинного самомониторинга глюкозы крови, значительно нивелируя увеличение расходов, вызываемое затратами непосредственно на препарат IDegAsp.

К тому же, снижение цены на препарат IDegAsp позволяет данной терапевтической стратегии стать ресурсосберегающей за счет сокращения прямых затрат на интенсификацию терапии пациентов с СД2 при помощи инициации ступенчатой базис-болюсной инсулинотерапии в сравнении с применением инсулина гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, ключевое преимущество применения стратегии IDegAsp определяется снижением расходов на медицинскую помощь связанную с развитием гипогликемических состояний, что является следствием более эффективного гликемического контроля при применении IDegAsp, прогностически коррелирующего со снижением риска осложнений СД и соответственно, приводящего к снижению бремени этих осложнений для системы здравоохранения Республики Казахстан.

### ***Литература***

1. IDF: Atlas 9th Edition 2019.pdf. In. <https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/2019>.

2. Информационные системы здравоохранения МЗ РК. Доступно по ссылке <http://ezdrav.kz/>

*posetitelyam/kratkoe-opisanie-informatsionnykh-sistem*

3. Neftci G PF: *The role of hypoglycemia in the burden of living with diabetes among adults with diabetes and family members: results from the DAWN2 study in The Netherlands.* . *BMC Public Health* 2018; 18:156.

4. Shrestha SS, Honeycutt AA, Yang W, Zhang P, Khayjou OA, Poehler DC, Neuwahl SJ, Hoerger TJ: *Economic Costs Attributable to Diabetes in Each U.S. State.* *Diabetes Care* 2018, 41(12):2526-2534.

5. Hex N, Bartlett C, Wright D, Taylor M, Varley D: *Estimating the current and future costs of Type 1 and Type 2 diabetes in the UK, including direct health costs and indirect societal and productivity costs.* *Diabet Med* 2012, 29(7):855-862.

6. Alva ML, Gray A, Mihaylova B, Leal J, Holman RR: *The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: new results from the UKPDS (UKPDS 84).* *Diabet Med* 2015, 32(4):459-466.

7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P: *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.* *Int J Surg* 2010, 8(5):336-341.

8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ: *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?* *Control Clin Trials* 1996:1-12.

9. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, Orlewska E, Watkins J, Trueman P: *Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis.* *Value Health* 2007, 10(5):336-347.

10. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, Orlewska E, Penna P, Rodriguez Barrios JM, Shau WY: *Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force.* *Value Health* 2014, 17(1):5-14.

11. Mathieu C, Gillard P, K. B: *Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time.* . *Nat Rev Endocrinol* 2017, 13:385-399.

12. Gallegos Aragon K EA, Pham NT, Conklin JR, Ray GM.: *Long-Acting Basal Insulins: A Review of the More Recently Approved Agents.* *Cardiol Rev* 2019, 27:260-266.

13. Barski L, Brandstaetter E, Sagy I, A. J: *Basal insulin for the management of diabetic ketoacidosis.* . *Eur J Intern Med* 2018; 47:14-16.

14. Kuritzky L RT, Wysham CH.: *Practical Guidance on Effective Basal Insulin Titration for Primary Care Providers.* *Clin Diabetes* 2019, 37:368-376.

15. Meece J: *Basal Insulin Intensification in Patients with Type 2 Diabetes: A Review.* *Diabetes Ther* 2018, 9:877-890.

16. Tinahones FJ, Gross JL, Onaca A, Cleall S, Rodriguez A: *Insulin lispro low mixture twice daily versus basal insulin glargine once daily and prandial insulin lispro once daily in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification: a randomized phase IV trial.* *Diabetes Obes Metab* 2014, 16(10):963-970.

17. Giugliano D SJ, Stefanski A, Gentilella R: *Personalized intensification of insulin therapy in type 2 diabetes - does a basal-bolus regimen suit all patients?* *Curr Med Res Opin* 2016, 32:1425-1434.

18. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB: *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).* *Diabetes Care* 2018, 41(12):2669-2701.

19. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bush MA, DeFronzo RA, Garber JR et al: *Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2020 Executive Summary.* *Endocr Pract* 2020, 26(1):107-139.

20. Heise T, Tack CJ, Cuddihy R, Davidson J, Gouet D, Liebl A, Romero E, Mersebach H, Dykiel P, Jorde R: *A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naïve people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial.* *Diabetes Care* 2011, 34(3):669-674.

21. Niskanen L, Leiter LA, Franek E, Weng J, Damci T, Munoz-Torres M, Donnet JP, Endahl L, Skjoth TV, Vaag A: *Comparison of a soluble co-formulation of insulin degludec/insulin aspart vs biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes: a randomised trial.* *Eur J Endocrinol* 2012, 167(2):287-294.

22. Fulcher G, Mehta R, Fita E, Ekelund M, Bain S: Efficacy and Safety of IDegAsp Versus BIAsp 30, Both Twice Daily, in Elderly Patients with Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of Two Phase 3 Randomized Controlled BOOST Trials. *Diabetes Ther* 2019, 10:107-118.

23. Hirsch I, Franek E, Mersebach H, Bardtrum L, Hermansen K: Safety and efficacy of insulin degludec/insulin aspart with bolus mealtime insulin aspart compared with standard basal-bolus treatment in people with Type 1 diabetes: 1-year results from a randomized clinical trial (BOOST® T1). *Diabet Med* 2017, 34:167-173.

24. Park S, Bebakar W, Hernandez P, Macura S, Hersløv M, R. dLR: Insulin degludec/insulin aspart once daily in Type 2 diabetes: a comparison of simple or stepwise titration algorithms (BOOST® :

SIMPLE USE). *Diabet Med* 2017, 34:174-179.

25. Taneda S, Hyllested-Winge J, Gall MA, Kaneko S, Hirao K: Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 twice daily in insulin-experienced Japanese subjects with uncontrolled type 2 diabetes: Subgroup analysis of a Pan-Asian, treat-to-target Phase 3 Trial. *J Diabetes* 2017, 9(3):243-247.

26. Hirshberg B, Raz I: Impact of the U.S. Food and Drug Administration cardiovascular assessment requirements on the development of novel antidiabetes drugs. *Diabetes Care* 2011, 34 Suppl 2:S101-106.

27. Bilal A, Pratley RE: Cardiovascular Outcomes Trials Update: Insights from the DEVOTE Trial. *Curr Diab Rep* 2018, 18(11):102

УДК 616.24-007.63

## ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ МЕТОДОМ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ, КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ РАКА ЛЕГКИХ (обзор литературы)

Е.В.ФИЛИППЕНКО<sup>1</sup>, Ж.Ж.ЖОЛДЫБАЙ<sup>1,2</sup>, Ж.К.ЖАКЕНОВА<sup>1</sup>,  
С.Л.КАСЕНОВА<sup>3</sup>, Ж.Б.АМАНКУЛОВА<sup>1,4</sup>

ІНАО «ҚазНМУ имену С.Д. Асфендиярова»

<sup>2</sup>Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней

<sup>1,4</sup>АО «Центральная клиническая больница»

г. Алматы, Республика Казахстан

---

**АННОТАЦИЯ.** Проведен литературный обзор по данным научных исследований, имеющихся в базе данных Pubmed за период 2004-2019гг. по связи ХОБЛ и рака легкого с учетом данных компьютерной томографии.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, рак легких, КТ

**ТҮЙІНДЕМЕ.** ӨКПЕНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІКТЕРІНІҢ БОЛЖАМДЫ ДАМУ ФАКТОРЫ РЕТІНДЕ ӨКПЕНІҢ СОЗЫЛМАЛЫ ОБСТРУКТИВТІ АУРУЛАРЫН КОМПЬЮТЕРЛІК ТОМОГРАФИЯ ӨДІСІМЕН ЗЕРТТЕУ (әдебиетке шолу). Е.В.Филиппенко, Ж.Ж.Жолдыбай, Ж.К.Жакенова, С.Л.Касенова, Ж.Б.Аманкулова. Компьютерлік томография деректерін ескере отырып, 2004-2019 жылдар аралығындағы PUBMED деректер базасында бар ӨСОА және өкпе обырының байланысы бойынша ғылыми зерттеулердің деректеріне әдеби шолу жүргізілді.

**Түйін сөздер:** өкпенің созылмалы обструктивті ауруы, өкпе ісігі, КТ

**SUMMARY.** STUDY OF LUNG CHANGES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE DISEASE BY MULTI-SPIRAL COMPUTER TOMOGRAPHY AS PROGNOSTIC FACTORS OF LUNG CANCER DEVELOPMENT (literature review). Y.V.Filippenko, Zh.Zh.Zholdybay, Zh.K.Zhakenova, S.L.Kassenova, Zh.B.Amankulova. A literature review was conducted based on research data available in the PubMed database for the period 2004-2019. on the link between COPD and lung cancer, taking into account computed tomography data.

**Keywords:** Chronic obstructive pulmonary disease, lung cancer, CT

---

ХОБЛ занимает четвертое место среди всех лидирующих причин смерти в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, смертность от ХОБЛ в 2017 году составила 2,8 млн. человек. Показатели смертности от рака легкого занимают лидирующие позиции в структуре онкологической патологии в РК. «Золотым стандартом» для обследования легких является компьютерная томография (КТ). Хроническая обструктивная болезнь легких нередко сопровождает рак легких. Поэтому темой нашего обзора является изучение ХОБЛ методом КТ, как прогностического фактора развития рака легких.

Проведен литературный обзор по данным научных исследований, имеющихся в базе данных Pubmed за период 2004-2018 гг. В качестве ключевых слов использовались «COPD, lung cancer, CT». Всего найдено 472 литературных источника, из которых были исключены 230 публикаций – это исследования, не связанные с темой нашего обзора, случаи из практики, критические письма и письма комментарии, а также, научные исследования, в которых отсутствовали результаты компьютерной томографии. В наш литературный обзор включены 42 литературных источника, согласно критериям отбора – это значит, что все исследования являются оригинальными научными статьями, включающими анализ результатов компьютерной томографии при сочетании ХОБЛ и рака легкого.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся постоянными респираторными симптомами и ограничением воздушного потока, связанное с аномалиями структуры дыхательных путей/альвеол, которые обычно возникают в связи со значительным воздействием токсических частиц или газов [1].

Табаккурение – это основная причина возникновения как ХОБЛ, так и рака легких [2]. Кроме того, во многих странах к основным факторам риска относятся загрязнение воздуха окружающей среды, на производстве и в помещениях (в результате сжигания древесины и других видов топлива из биомассы) [3].

В течение последних двух десятилетий распространенность ХОБЛ более выше у женщин, чем у мужчин. При этом влияние гендерного фактора на течение ХОБЛ до сих пор не было четко объяснено [4].

Заболееваемость раком легких пациентов с ХОБЛ оценивалась в 6–18% [5]. Считается, что рак легких является важным осложнением, на которое приходится 5–38% случаев смерти от ХОБЛ [6].

Лежащее в основе восприимчивости к курению – хроническое повреждение легких, характерно как для ХОБЛ, так и для рака легкого [2,7].

Так статистически значимая связь была показана между курением и ХОБЛ в Казахстане [7].

Хроническое воспаление в ответ на сигаретный дым определяется как общий этиологический фактор, поскольку может привести к раку легких и к утолщению стенки дыхательных путей и эмфиземе, которые часто возникают при ХОБЛ [8-10]. В 85% случаев рака легких встречается у курильщиков [11].

Сегодня компьютерная томография (КТ) является одним из основных методов инструментальной диагностики легких [12,13]. В тоже время, КТ для раннего выявления рака легких у бессимптомных лиц с высоким риском вызывает одновременно интерес и спор [14].

Риск рака легких, как было показано, варьирует в зависимости от фенотипа ХОБЛ, эмфизематозный и бронхитический типы [15-18].

На КТ эмфизема определяется как участки снижены плотности легочной ткани ниже – 950 единиц Хаунсфилда (HU). Значения риска 52% из-за эмфиземы по сравнению с 32% из-за обструкции воздушного потока, указывают на потенциал превосходство эмфиземы как единственного показателя риска рака легких [19]. В метаанализе, включающем семь исследований, Smith et al сообщают о 3-кратном (95% ДИ, 2,71–4,51) повышении риск рака легких, связанного с визуально обнаруженной эмфиземой [20].

Из-за общего патогенетического процесса 2-х заболеваний и гетерогенного распределения эмфиземы в легких было установлено, что локальное, более выраженное повреждение легочной ткани, обусловленное эмфиземой, может определять местоположение рака в легких [21-23].

Рак легких развивается наиболее часто в верхних долях легких по сравнению с нижними/средней долями (35,3% vs 9,8%,  $P < 0,001$ ). У пациентов с раком легких наиболее выраженная эмфизема встречается в верхней доле левого легкого (7,68%), затем в верхней доле правого легкого (7,01%), нижней доле левого легкого (5,60%), средней доле правого легкого (4,36%),

и в нижне доле правого легкого (4,08%) [24].

Недавнее исследование на большой популяции Национального скрининга легких в США показало корреляцию между количественными КТ-измерениями эмфиземы и риска рака легких [21,25]. Исследование Lim et al в 2015 г. показало, что центральный рак легких в 40% случаев наблюдался с легкой эмфиземой (степень <2), тогда как приблизительно в 25% случаев у пациентов с тяжелой эмфиземой (3 и 4) имели центральный рак легких. У пациентов с ХОБЛ была более высокая доля развития рака легких по сравнению с пациентами без ХОБЛ (36,4% против 17,4%).

Для развития рака легкого на фоне ХОБЛ, характерны следующие средние количественные значения:

1. Крупные бронхи:

- Толщина стенок: 53 мм;
- Внешний диаметр: 13 мм;
- Диаметр просвета: 13 мм;
- Плотность стенок: 183 HU.

2. Мелкие дыхательные пути:

- Толщина стенок: 53 мм;
- Внешний диаметр: 10 мм;
- Диаметр просвета: 8 мм;
- Плотность стенок: 247 HU [26].

«Воздушные ловушки» («air trapping») - это задержка избыточного воздуха во время выдоха. Этот термин применим к различным obstructивным заболеваниям легких. В 1993 году Уэбб и его коллеги сообщили о своем опыте работы с новым типом компьютерной томографии под названием «Экспираторная» КТ [27]. Суть заключается в том, что при выдохе, часть воздуха задерживается в альвеолах за счет поражения мелких дыхательных путей. Иными словами, возникает клапанная эмфизема. «Воздушные ловушки» на КТ-сканах визуализируются как участки легочной ткани пониженной плотности, создавая эффект неоднородности - «мозаичность». Воздушные ловушки на КТ определяются как соотношение выдыхаемой и вдыхательной средней плотности легких [28,29].

Часто на КТ, карцинома и ХОБЛ сочетаются у курящих мужчин, при этом более часто диагностируется плоскоклеточный рак легкого (51,7%). При сочетании ХОБЛ и рака легкого среди мужчин более частым гистологическим типом опухоли был плоскоклеточный рак (60,7%), среди женщин – аденокарцинома (69,0%) [30]. Shin B. и соавт. выявили, что пе-

риферический рак чаще был представлен аденокарциномой. На КТ аденокарцинома чаще развивалась по периферии легочных полей на участках легкого без наличия эмфиземы (58%), в то время как плоскоклеточный рак чаще развивался на фоне эмфиземы (61%) [31].

Авторы предлагают пациентам с ХОБЛ обязательное периодическое прохождение КТ для ранней диагностики рака легкого [30]. ХОБЛ связана с ухудшением общей выживаемости при немелкоклеточном раке легкого. Kinsey C. et al. предположили, что эмфизема при раке легкого может приводить к росту опухоли и более низкой общей выживаемости [32]. ХОБЛ связана с худшим общим прогнозом рака легкого на ранней стадии [32,33]. Эмфизема легких приводит к разрушению тканей, непосредственно способствуя обструкции воздушному потоку и ХОБЛ. Эти изменения тканей могут потенциально повлиять на рост или другие характеристики опухолей легких, которые происходят в данной области [32,34]. Недавно было продемонстрировано, что альвеолярная гипоксия способствует росту опухоли легких в эксперименте на мышинной модели [32,35]. Эмфизема связана с заметным вентиляционно-перфузионным несоответствием и приводит к ухудшению альвеолярной гипоксии [32,36]. Zurawska J.N. et al. предположили, что измерения спирометрии и эмфиземы на основании компьютерной томографии могут быть использованы для стратификации риска рака легкого для курильщиков, и что будущий скрининг рака легких на основании КТ может включать риск стратификации для ограничения стоимости скрининга [37].

Для понимания сильной связи между эмфиземой и раком легких, необходимо объяснить следующие принципы:

1. Рак легких и эмфизема связаны с табакокурением, которое, генерируя активные виды окислителей, вызывает хроническое воспалительное состояние в легких. Хроническая среда воспаления может привести к эмфиземе и раку легких [38,39].

2. При эмфиземе нарушается мукоцилиарный клиренс, с развитием мукоцилиарной недостаточности. В процессе естественного процесса очистки дыхательных путей, канцерогены имеют тенденцию скапливаться в областях с нарушением мукоцилиарного клиренса, что увеличивает риск развития рака легких.

3. Рак легких и ХОБЛ (включая эмфизему)

может иметь некоторые общие генетические факторы, независимо от табакокурения [40,41].

Таким образом, многие исследователи считают, что ХОБЛ является прогностическим фактором развития рака легкого. Поэтому ученые включают пациентов с ХОБЛ в группу риска по развитию рака легкого и рекомендуют им периодически проходить КТ, с целью выявлять рак легкого на ранней стадии его развития.

### Литература

1. *Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention. A guide for health care professionals. 2019 edition. P. 6.*

2. *Lim J. et al. Relationship Between Emphysema Severity and the Location of Lung Cancer in Patients With Chronic Obstructive Lung Disease. // AJR 2015; 205. P. 540–545*

3. *Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D. et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010; 182 (5): 693–718.*

4. *Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. // Lancet. – 2004; 364. P. 709–721.*

5. *Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2008;5(4). P. 549–555.*

6. *Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. Eur Respir J. 2006;28(6). P. 1245–1257.*

7. *Nugmanova et al. The prevalence, burden and risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease in Commonwealth of Independent States (Ukraine, Kazakhstan and Azerbaijan): results of the CORE study BMC Pulmonary Medicine (2018). P.1-14.*

8. *David S. Gierada DS. et al. Quantitative CT Assessment of Emphysema and Airways in Relation to Lung Cancer Risk. Radiology: Volume 261: Number 3—December 2011. P.950-959.*

9. *Brody JS. , Spira A. State of the art. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, and lung cancer . Proc Am Thorac Soc 2006 ; 3 (6). P. 535 – 537.*

10. *Lee G. , Walser TC. , Dubinett SM. Chronic inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer . Curr Opin Pulm Med 2009 ; 15 ( 4 ). P. 303 – 307.*

11. *Sealock T., Sharma S. Smoking Cessation. Stat Pearls Publishing; 2018-2018 Jan 19. P.10.*

12. *Aziz, Z.A. CT techniques for imaging the lung: recommendations for multislice and single slice computed tomography/Z.A. Aziz, S.P. Padley, D.M. Hansell // Eur. J. Radiol. - 2004. - Vol. 52. - P.119-136.*

13. *Flohr, T.G. Multi-detector row CT systems and image reconstruction techniques / T.G. Flohr, S. Schaller, K. Stierstorfer [et al.] // Radiology. - 2005. - Vol. 235. - P.756-773.*

14. *Wilson et al. Association of Radiographic Emphysema and Airflow Obstruction with Lung Cancer. American journal of respiratory and critical care medicine, 2008. P.739.*

15. *Schabath et al. Opposing effects of emphysema, hay fever, and select genetic variants on lung cancer risk. Am J Epidemiol 2005;161. P.412–22.*

16. *Schwartz AG, Cote ML, Wenzlaff AS, Van Dyke A, Chen W, Ruckdeschel JC, et al. Chronic obstructive lung diseases and risk of non-small cell lung cancer in women. J Thorac Oncol 2009;4. P.291–9.*

17. *McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. Thorax 2007;62. P.411–5.*

18. *Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Thorax 2005;60. P.570–5.*

19. *Wilson, Weissfeld, Balkan et al. Emphysema, COPD, and Lung Cancer American journal of respiratory and critical care medicine vol 178, 2008.*

20. *Smith BM, Pinto L, Ezer N, Sverzellati N, Muro S, Schwartzman K. Emphysema detected on computed tomography and risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Lung Cancer 2012;77. P. 58–63.*

21. *Bae K. et al. Severity of pulmonary emphysema and lung cancer: analysis using quantitative lobar emphysema scoring. Medicine (2016) 95:48 (e5494). P.1-5.*

22. *Hohberger LA, Schroeder DR, Bartholmai BJ et al. Correlation of regional emphysema and lung cancer: a lung tissue research consortium based study. J Thorac Oncol 2014;9. P.639–45.*

23. *Bishawi M, Moore W, Bilfinger T. Severity*



*of emphysema predicts location of lung cancer and 5-y survival of patients with stage I non-small cell lung cancer. J Surg Res 2013;184. P.1–5.*

24. Kyungsoo Bae et al. *Severity of pulmonary emphysema and lung cancer: analysis using quantitative lobar emphysema scoring. Medicine (2016). P.95:48.*

25. Gierada DS, Guniganti P, Newman BJ et al. *Quantitative CT assessment of emphysema and airways in relation to lung cancer risk. Radiology 2011;261. P.950–9.*

26. David O Wilson et al. *Quantitative ct analysis, airflow obstruction and lung cancer in the pittsburgh lung screening study J Thorac Oncol. 2011 July ; 6(7). P.1200–1205.*

27. Wallace T. Miller *Expiratory Air Trapping on Thoracic Computed Tomography. A Diagnostic Subclassification AnnalsATS Volume 11 Number 6| July 2014. P.874-881.*

28. O'Donnell RA, Peebles C, Ward JA, et al: *Relationship between peripheral airway dysfunction, airway obstruction, and neutrophilic inflammation in COPD. Thorax 2004, 59 (10). P.837–842.*

29. Mets OM, Murphy K, Zanen P, et al: *The Relationship between Lung Function Impairment and Quantitative Computed Tomography in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Eur Radiol 2012, 22 (1). P.120–128.*

30. Zhao S., Nie X., Zhang L. et al. *Clinical Characteristics of 118 Cases of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Primary Bronchopulmonary Carcinoma. // Zhongguo Fei Ai Za Zhi. - 2017. - 20(8). P. 538-542.*

31. Shin B., Shin S., Chung M.J. et al. *Different histological subtypes of peripheral lung cancer based on emphysema distribution in patients with both airflow limitation and CT-determined emphysema. // Lung Cancer. 2017;104. P. 106-110.*

32. Kinsey C. et al. *Regional Emphysema of a Non-Small Cell Tumor Is Associated with Larger Tumors and Decreased Survival Rates. Ann Am Thorac Soc Vol 12, No 8, Aug 2015.pp 1197–1205.*

33. Houghton AM, Mouded M, Shapiro SD. *Common origins of lung cancer and COPD. Nat Med 2008;14. P. 1023–1024.*

34. Zhai R. et al. *The impact of coexisting COPD on survival of patients with early-stage non-small cell lung cancer undergoing surgical resection. Chest 2014;145. P. 346–353.*

35. Karoor V. et al. *Alveolar hypoxia promotes murine lung tumor growth through a VEGFR-2/*

*EGFRdependent mechanism. Cancer Prev Res (Phila) 2012;5. P. 1061–1071.*

36. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. *Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2011;6. P. 199–208.*

37. Zurawska JH, Jen R, Lam S, Coxson HO, Leipsic J, Sin DD. *What to do when a smoker's CT scan is "normal"? Implications for lung cancer screening. Chest 2012; 141. P. 1147–1152*

38. Brody JS, Spira A. *State of the art. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, and lung cancer. Proceedings of the American Thoracic Society 2006;3. P. 535–7.*

39. Gwilt CR, Donnelly LE, Rogers DF. *The non-neuronal cholinergic system in the airways: an unappreciated regulatory role in pulmonary inflammation? Pharmacol Ther 2007;115. P. 208–22.*

40. Ben-Zaken Cohen S, Pare PD, Man SF, Sin DD. *The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women: examining sex differences in cigarette smoke metabolism. Am J Respir Crit Care Med 2007;176. P. 113–20.*

41. Mannino DM. *COPD and lung cancer have come a long way ...baby. Am J Respir Crit Care Med 2007;176. P. 108–9.*

.....

УДК 616-006.66

## РОЛЬ КОНТРАСТНОЙ СПЕКТРАЛЬНОЙ МАММОГРАФИИ В УТОЧНЯЮЩЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы)

А.С.АЙНАКУЛОВА<sup>1,2</sup>, Ж.Ж.ЖОЛДЫБАЙ<sup>1,2</sup>, М.И.САКТАГАНОВ<sup>3</sup>,  
Ж.Б.АМАНКУЛОВА<sup>2,4</sup>, Д.М.СУЛЕЙМЕНОВА<sup>2</sup>, М.О.ГАБДУЛЛИНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии,

<sup>2</sup>НАО «КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова»,

<sup>3</sup>Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ»

<sup>4</sup>АО «Центральная клиническая больница» г. Алматы, Республика Казахстан

**АННОТАЦИЯ.** Ежегодно показатели заболеваемости женщин раком молочной железы (РМЖ) растут, составляя более 1,15 млн новых случаев в год. Лучевая диагностика играет важнейшую роль в своевременном выявлении и определении лечения заболевания. В данной работе представлены возможности контрастной спектральной маммографии (КСМ) в качестве дополнительного метода визуализации молочных желез.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, контрастная спектральная маммография, стадирование, диагностика

**ТҮЙІНДЕМЕ.** СҮТ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІН АНЫҚТАУЫНДАҒЫ КОНТРАСТТЫ СПЕКТРАЛЬДЫ МАММОГРАФИЯНЫҢ РӨЛІ (әдебиетке шолу). А.С.Айнакулова, Ж.Ж.Жолдыбай, М.И.Сактаганов, Ж.Б.Аманкулова, Д.М.Сулейменова, М.О.Габдуллина. Жыл сайын сүт безінің қатерлі ісігіне шалдыққан әйелдір саны көбейіп барады, қазіргі таңда бұл көрсеткіш жылына 1,5млн дейін өскен. Сәулелі диагностика ісікті уақытылы анықтап, қажетті ем-шараларын тағайындау үшін өте маңызды. Бұл жұмыс контрастты спектральды маммографияның (КСМ) сүт бездерінің визуализациясының қосымша тәсілі ретіндегі мүмкіндіктерін анықтауға арналған.

**Түйін сөздер:** сүт безінің қатерлі ісігі, контрастты спектральды маммография, маммография, сатылау, диагностика

**SUMMARY.** THE ROLE OF CONTRAST ENHANCED MAMMOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF BREAST CANCER. A.S.Ainakulova, Zh.Zh.Zholdybai, M.I.Saktaganov, Zh.B.Amankulova, D.M.Suleimenova, M.O.Gabdullina. Every year, the incidence of women with breast cancer is increasing, amounting to more than 1.15 million new cases per year. Radiology plays a crucial role in the timely detection and determination of the treatment of the disease. This literature review presents the capabilities of contrast spectral mammography (CESM) as an additional method for breast imaging.

**Keyword:** breast cancer, contrast enhanced mammography, staging, diagnosis

### ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы является самым распространенным злокачественным новообразованием среди женщин в нашей стране [1]. Ежегодно от РМЖ во всем мире умирают более 500 тыс. женщин [2]. Ожидается, что к 2050 году заболеваемость РМЖ во всем мире достигнет 3,2 млн. человек [3]. Тем не менее, за последние 30 лет отмечается улучшение показателей пятилетней выживаемости женщин с РМЖ [4,5], что связано с улучшением диагностики РМЖ и совершенствованием его лечения [6]. Прогноз заболевания зависит от множества факторов, основными из которых являются размеры опухоли, степень распространенности

злокачественного процесса. В связи с этим первостепенное внимание уделяется качественной лучевой диагностике РМЖ [7]. Среди методов первичной диагностики РМЖ, наиболее распространенными являются рентгеновская маммография и ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез. Традиционно, МРТ молочных желез используется для определения точных размеров опухоли, контроля эффективности лечения. Однако благодаря развитию медицинской технологии появился более доступный и менее затратный альтернативный метод, сочетающий в себе преимущества цифровой маммографии и МРТ молочных желез - контрастная спектральная маммография (КСМ).

Цель данной работы - анализ литературных данных о роли контрастной спектральной маммографии в стадировании рака молочной железы, планировании объема оперативного вмешательства и оценке эффективности проведенного лечения.

Материалы и методы. В представленном систематическом обзоре сообщается об объединенных результатах чувствительности и специфичности КСМ в определении точных размеров опухоли молочной железы, стадировании РМЖ и планировании объема оперативного вмешательства, с относительным 95% доверительным интервалом, рассчитанным в соответствии с моделью случайных эффектов. Поиск данных был осуществлен по базе данных PubMed за период 2013–2020 гг. Всего было найдено 45 статей, содержащих анализ эффективности КСМ, статьи были рассмотрены в порядке публикации, в обзор включены 30 статей.

Результаты и обсуждение. Всем женщинам с диагнозом РМЖ независимо от возраста стандартно проводится маммография. Однако, в настоящее время, с этой целью все чаще используются альтернативные методы визуализации молочных желез, позволяющие с высокой точностью определить размеры и количество опухолевых узлов в ткани молочной железы.

КСМ - это двухэнергетический метод исследования молочных желез, позволяющий получить два типа изображений: низкой и высокой энергии после внутривенного введения контрастного вещества, из расчета 1,5 мл/кг массы тела. В качестве контрастного вещества используются низкоосмолярный йодсодержащий агент с концентрацией йода от 300 до 370 мг/мл [8]. Время исследования рутинной КСМ с получением изображений в четырех проекциях составляет от 4 до 10 минут после инъекции. Для получения одной пары изображений требуется не более 6 секунд [8-10], контрастное усиление сохраняется в ткани молочной железы до 10 мин [11].

Согласно данным исследований, точность измерения размера опухоли на КСМ соответствует МРТ [12-16]. Fallenberg EM совместно с соавт. в своем исследовании сравнивал эффективность КСМ и МРТ при оценке размеров гистологически подтвержденных раковых опухолей молочной железы. В исследовании приняли участие 80 женщин с установленным диагнозом РМЖ, они прошли КСМ и МРТ молочных желез. Независимым опытным радиологом был

измерен максимальный размер подозрительных узлов на КСМ и МР-томограммах. КСМ показала 100% корреляцию с послеоперационными размерами опухолевых узлов в сравнении с 97,4% корреляцией на МРТ [17]. Lobbes и соавт. пришли к выводам, что размеры опухоли на КСМ не превышают морфологические размеры опухоли, в отличие от МРТ [13]. Łuczyńska сообщает о переоценке размеров образования как при КСМ, так и при МРТ, хотя пространственное разрешение КСМ в 10 раз выше, чем МРТ молочных желез [12]. Патель и соавт. сообщили, что КСМ точнее, чем МРТ определяет размеры опухоли: размеры опухоли на КСМ соответствовали гистопатологическим размерам у 72,3% пациентов, размеры опухоли были недооценены более чем на 1 см у 20,0% пациентов, а переоценены более чем на 1 см - у 7,7%. Показатели эффективности МРТ были несколько хуже: размеры опухоли на томограммах соответствовали гистопатологическим у 69,2% пациентов, размеры опухоли были недооценены более чем на 1 см у 23,1% пациентов, а переоценены более чем на 1 см также, как и при КСМ - у 7,7% пациентов. При КСМ размеры опухоли были недооценены на 5,0 мм, тогда как при МРТ - на 0,4 мм больше [18].

Роль КСМ в стадировании РМЖ

С развитием пластической хирургии в онкологии стадирование РМЖ как никогда приобретает свою актуальность. Если ранее мультифокальный РМЖ лечили радикально, то сейчас в приоритете органосохраняющие оперативные вмешательства. Все чаще публикуются результаты исследований об эффективности консервативной терапии в сравнении с радикальными оперативными вмешательствами и лучевой терапией [19-22].

Точность КСМ в стадировании РМЖ все еще обсуждается. Данные, приведенные Dromain и соавт. о 23 случаях выявления мультифокального РМЖ у 10 женщин с помощью КСМ, в сравнении с 16 и 15 случаями выявления мультифокального РМЖ на маммограммах и сонограммах (соответственно), подтверждают значимость КСМ в стадировании РМЖ [23]. Другая группа ученых сообщила об обнаружении вторичных внутриорганных очагов в 88% случаях на МР-томограммах и в 56% случаев на КСМ, однако специфичность КСМ была выше: доля ложноположительных результатов для КСМ составила 8%, а для МРТ - 52% [11].

Fallenberg et al. также пришел к выводам, что МРТ эффективнее, чем КСМ в стадировании РМЖ на 10% [14]. Lee-Felker и соавт. наблюдал высокую чувствительность МРТ в обнаружении вторичных внутриорганных очагов поражения по сравнению с КСМ, получив следующие результаты: 69 из 70 случаев мультицентричного РМЖ выявлены на МРТ, в то время как на КСМ было выявлено 66 из 70 случаев. Таким образом чувствительность МРТ и КСМ в стадировании РМЖ составила 99% и 94% (соответственно) [24]. Łuczyńska и соавторы сообщили о 100% эффективности КСМ в обнаружении внутриорганных метастазов [12]. Результаты еще одного исследования, сравнивающего эффективность КСМ и МРТ в стадировании РМЖ, говорят в пользу КСМ. В исследовании приняли участие 11 женщин с мультифокальным РМЖ, каждой из которых были проведены КСМ и МРТ молочных желез. Показатели чувствительности двух методов в выявлении внутриорганных очагов РМЖ составили 100% для КСМ и 91% для МРТ. При этом специфичность КСМ была значительно выше: 93% против 60% [25].

Роль КСМ в оценке эффективности НАПХТ (неoadьювантной полихимиотерапии)

НАПХТ является стандартным методом лечения, фокально распространенного РМЖ. Оценка эффективности ответа на проведенную терапию с определением дальнейшей тактики лечения является основополагающей для успеха лечения РМЖ и предотвращения рецидива заболевания [23]. Основными методами оценки эффективности НАПХТ являются МРТ молочных желез и КСМ, которые основаны на выявлении очагов неоангиогенеза.

В период с октября 2012 по декабрь 2014 года 54 женщины с гистологически подтвержденными формами РМЖ приняли участие в проспективном исследовании, целью которого было сравнение КСМ и МРТ в оценке эффективности терапии. Контрольные КСМ и МРТ были проведены дважды: во время терапии и после завершения терапии. Интервал между МРТ и КСМ составил 3 дня. На полученных изображениях оценивались размеры и степень контрастного усиления остаточной опухоли. Чувствительность КСМ вовремя и после завершения терапии составила 100% и 84%, что выше аналогичных показателей МРТ: 87% и 60% [24].

В другом исследовании Iotti и соавт. описали, что измерения на КСМ не отличаются от

измерений на МРТ особенно до НАПХТ (ДИ 0,94–0,98) и вовремя НАПХТ (ДИ 0,89–0,97). Разница между размерами опухоли на контрольных КСМ и МРТ была выявлена после НАПХТ (ДИ 0,61–0,86). При контрольных КСМ остаточные очаги гиперваскуляризации отсутствовали в 28% случаев, в то время как при МРТ их было вдвое больше, что составило 46%. Оба метода имели тенденцию недооценивать реальное наличие остаточной опухоли, а средняя недооценка размеров при КСМ составила 4,1 мм и 7,5 мм при МРТ [25].

Большинство авторов, исследовавших эффективность терапии РМЖ при помощи проведения контрольной КСМ считают, что любое минимальное контрастное усиление в ткани остаточной опухоли обусловлено продолжающейся экспрессией жизнеспособных опухолевых клеток [18,23,24].

Внутрипротоковый опухолевый компонент чаще всего представлен только микрокальцинатами со слабым, а иногда отсутствующим контрастным усилением на рекомбинантных изображениях [26,27]. Преимуществом КСМ является возможность оценки микрокальцинатов на изображениях низкой энергии. Независимо от степени ответа, все подозрительные микрокальцинаты в структуре опухолевого ложа должны быть удалены. КСМ в отличие от МРТ, позволяет визуализировать не только ложе опухоли, но и сопутствующие подозрительные микрокальцинаты. Отсутствие контрастного усиления не является причиной для понижения степени ответа [27].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, определение точных размеров опухоли, количества узлов, а также вопросы оценки остаточной опухоли после НАПХТ требуют применения улучшенных методов лучевой визуализации молочных желез с целью тщательной сортировки пациентов для хирургического лечения. КСМ является методом, сочетающим в себе достоинства цифровой маммографии и МРТ молочных желез.

## Литература

1. Д.Р. Кайдарова, О.В. Шатковская, А.Ж. Абдрахманова, Н.А. Омарбаева, А.Б. Байжигитов, Ш.С. Султансеитов, А.Б. Аскандирова. Эпидемиология рака молочной железы в Казахстане (2014-2018 годы) // *Онкология и Радиология Казахстана*. – 2019. – №4(54). – С. 4-8;

2. *GLOBOCAN cancer fact sheets*. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>. Accessed 28 Jul 2018.
3. Hortobagyi GN, de la Garza Salazar J, Pritchard K, et al; ABREAST Investigators. *The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival // Clinical Breast Cancer*. – 2005. – №6(5). – P. 391–401;
4. *Surveillance, Epidemiology and End Results Program*. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Accessed 28 Jul 2018;
5. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, Sánchez Pérez MJ, Hollecsek B, Bielska-Lasota M, et al. *Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: results of the EUROCARE-5 study // European Journal of Cancer*. – 2015. – №51(15). – P. 191–205; <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.022>.
6. Plevritis SK, Munoz D, Kurian AW, Stout NK, Alagoz O, Near AM, et al. *Association of screening and treatment with breast cancer mortality by molecular subtype in US women, 2000–2012 // The Journal of the American Medical Association*. – 2018. – №319(2). – P. 154–64. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19130>.
7. Criscitiello C, Golshan M, Barry WT, Viale G, Wong S, Santangelo M, et al. *Impact of neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response on eligibility for breast-conserving surgery in patients with early breast cancer: a meta-analysis // European Journal of Cancer*. – 2018. – №97 (13). – P. 1–6; <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.03.023>.
8. Patel BK, Lobbes MBI, Lewin J. *Contrast enhanced spectral mammography: a review. Semin Ultrasound CT MR // Breast Imaging: State of the Art*. – 2018. – №39(1). – P. 7–9; <https://doi.org/10.1053/j.sult.2017.08.005>.
9. ElSaid NAE, Mahmoud HGM, Salama A, Nabil M, ElDesouky ED. *Role of contrast enhanced spectral mammography in predicting pathological response of locally advanced breast cancer post neo-adjuvant chemotherapy // Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. – 2017. – №48(2). – P. 19–27;
10. Lewis TC, Pizzitola VJ, Giurescu ME, Eversman WG, Lorans R, Robinson KA, et al. *Contrast-enhanced digital mammography: a single-institution experience of the first 208 cases // The Breast Journal*. – 2017. – №23(1). – P. 67–76; <https://doi.org/10.1111/tbj.12681>.
11. Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, Heerdt AS, Thornton C, Moskowitz CS, et al. *Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma // Radiology*. – 2013. – №266(3). – P. 743–51; <https://doi.org/10.1148/radiol.12121084>.
12. Łuczyńska E, Heinze-Paluchowska S, Hendrick E, Dyczek S, Rys J, Herman K, et al. *Comparison between breast MRI and contrast-enhanced spectral mammography // Medicine Science Monitor*. – 2015. – №211 (3). – P. 58–67; <https://doi.org/10.12659/MSM.893018>.
13. Lobbes MB, Lalji UC, Nelemans PJ, Houben I, Smidt ML, Heuts E, et al. *The quality of tumour size assessment by contrast-enhanced spectral mammography and the benefit of additional breast MRI // Journal of Cancer*. – 2015. – №6(2). – P. 144–50; <https://doi.org/10.7150/jca.10705>.
14. Fallenberg EM, Schmitzberger FF, Amer H, Ingold-Heppner B, Balleyguier C, Diekmann F, et al. *Contrast-enhanced spectral mammography vs. mammography and MRI – clinical performance in a multi-reader evaluation // European Radiology*. – 2017. – №27(7). – P. 52–64; <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4650-6>.
15. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Engelken F, Krohn M, Singh JM, et al. *Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size // European Radiology*. – 2014. – №24(1). – P. 56–64; <https://doi.org/10.1007/s00330-013-3007-7>.
16. Li L, Roth R, Germaine P, Ren S, Lee M, Hunter K, et al. *Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus breast magnetic resonance imaging (MRI): a retrospective comparison in 66 breast lesions // Diagnostic Intervention Imaging*. – 2017. – №98(2). – P. 113–23; <https://doi.org/10.1016/j.diii.2016.08.013>.
17. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, et al. *Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size // European Radiology*. – 2014. – №24(1). – P. 256–264. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-3007-7>.
18. Patel BK, Hilal T, Covington M, Zhang N, Kosiorek HE, Lobbes M, et al. *Contrast-enhanced spectral mammography is comparable to MRI in the assessment of residual breast cancer following neoadjuvant systemic therapy // Annals of Surgical Oncology*. – 2018. – №25(5). – P. 50–60; <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6413-x>

19. van la Parra RF, Kuerer HM. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials // *Breast Cancer Research*. – 2016. – №18(1). – P. 26-28; <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0684-6>.

20. Criscitiello C, Golshan M, Barry WT, Viale G, Wong S, Santangelo M, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response on eligibility for breast-conserving surgery in patients with early breast cancer: a meta-analysis // *European Journal of Cancer*. – 2018. – №97(1). – P. 1–6; <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.03.023>.

21. Tomida K, Ishida M, Umeda T, Sakai S, Kawai Y, Mori T, et al. Magnetic resonance imaging shrinkage patterns following neoadjuvant chemotherapy for breast carcinomas with an emphasis on the radiopathological correlations // *Molecular and Clinical Oncology*. – 2014. – №2(5). – P. 3–8;

22. Arlow RL, Paddock LE, Niu X, Kirstein L, Haffty BG, Goyal S, et al. Breast-conservation therapy after neoadjuvant chemotherapy does not compromise 10-year breast cancer-specific mortality // *American Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – №41(12). – P. 1246-1251; <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000456>.

23. Dromain C, Thibault F, Muller S, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results // *European Radiology*. – 2011. – №21(1). – P. 65-74;

24. Lee-Felker SA, Tekchandani L, Thomas M, et al. Newly diagnosed breast cancer: comparison of contrast-enhanced spectral mammography and breast mri in the evaluation of extent of disease // *Radiology*. – 2017. – №2(85). – P. 389-400;

25. James JJ, Tennant SL. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) // *Clinical Radiology*. – 2018. – №73(8). – P. 715-723. <https://doi:10.1016/j.crad.2018.05.005>

26. Iotti V, Ravaioli S, Vacondio R, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in neoadjuvant chemotherapy monitoring: a comparison with breast magnetic resonance imaging // *Breast Cancer Research*. – 2017. – №19(1). – P. 106-107; <https://doi:10.1186/s13058-017-0899-1>

27. Barra FR, de Souza FF, Camelo REFA, Ribeiro ACO, Farage L. Accuracy of contrast-enhanced spectral mammography for estimating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a feasibility study // *Radiologia Brasileira*. – 2017. – №50(4). – P. 24–30; <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2016-0029>.

.....

УДК 616.2-022.7-036.11-053.2

## СИНДРОМ КАВАСАКИ И COVID-19 (обзор литературы)

А.М.ИСАЕВА

НАО «КазНМУ» им. С.Д.Асфендиярова

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

**АННОТАЦИЯ.** Болезнь Kawasaki - это редкий острый детский васкулит, основным осложнением которого являются аневризмы коронарных артерий. В период COVID-19 вирусная инфекция усугубляет состояние синдрома Kawasaki. Как и в случае COVID-19, болезнь Kawasaki и аналогичные формы опосредуются провоспалительными цитокинами, продуцируемыми клетками врожденного иммунитета, такими как макрофаги и тучные клетки.

**Ключевые слова:** синдром Kawasaki, Covid-19, эпидемиология

**ТҮЙІНДЕМЕ.** КАВАСАКИ СИНДРОМЫ ЖӘНЕ COVID-19 (әдебиетке шолу). А.М.Исаева. Kawasaki ауруы - сирек кездесетін жедел педиатриялық васкулит, оның негізгі асқынуы коронарлық артерия аневризмасы. COVID-19 сияқты, Kawasaki ауруы және оған ұқсас формалар макрофагтар мен мес жасушалары сияқты туа біткен иммундық жасушалар өндіретін қабынуға қарсы цитокиндер арқылы жүзеге асырылады.

**Түйін сөздер:** Kawasaki синдромы, Covid-19, эпидемиология

**SUMMARY.** KAWASAKI SYNDROME AND COVID-19 (literature review). Asiya M. Issayeva. Kawasaki disease is a rare acute paediatric vasculitis, with coronary artery aneurysms as its main complication. As with COVID-19, Kawasaki disease and similar forms are mediated by pro-inflammatory cytokines produced by innate immune cells such as macrophages and mast cells.

**Keywords:** Syndrome Kawasaki, Covid-19, Epidemiology

### АКТУАЛЬНОСТЬ

На ранней стадии вспышки Covid-19 основное внимание уделялось профилактике инфекции и оказанию помощи наиболее уязвимым пациентам, подверженным риску смерти, пожилым людям и пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Дети казались относительно безопасными, с незначительными симптомами и быстрым выздоровлением [1-3].

В настоящее время во всем мире распространяется серьезное предупреждение о росте заболеваемости болезнью Kawasaki (БК) среди детей, живущих в районах повышенного риска, потенциально связанной с коронавирусной инфекцией [1]. Несколько международных научных обществ выпустили предупреждение в связи с увеличением за последние месяцы детей с «мультисистемным воспалительным состоянием, требующим интенсивной терапии» [4,5].

**Цель** - проведение литературного обзора на эпидемиологическую ситуацию Kawasaki подобного синдрома в мире.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения литературного обзора были использованы в поиске научных работ ключевые слова на русском и английском языках.

Поиск проводился в следующих научных базах: PubMed, Elsevier, Lancet, Scopus, Cochrane library.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Острый детский лихорадочный кожно-слизисто-железистый синдром или болезнь Kawasaki – остро протекающее системное заболевание, характеризующееся морфологически преимущественным поражением артерий средних и мелких калибров с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита, что клинически проявляется лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, возможными поражениями коронарных висцеральных и других артерий. Синдром был описан в 1967 году впервые Томисаку Kawasaki [1]. В последние годы были проведены исследования, которые показали, что определенные генетические маркеры, такие серотипы как HLA-B51 и HLA-Bw22j2, галлотипы CCR2-CCR5, демонстрируют предрасположенность к БК [2-5]. На сегодняшний день ни один агент не был идентифицирован в качестве ведущей причины возникновения болезни. Однако есть доказательства того, что более 40% детей с диагнозом БК дали положительный результат на вирусные респираторные патогены [6]. Доми-

нирующая теория состоит в том, что патоген, вирус, заставляет иммунную систему ребенка работать в повышенной нагрузкой, что приводит к воспалению по всему телу. При лечении успешными являются внутривенные введения иммуноглобулина на основе антител. В данный момент, возможно, триггером синдрома Kawasaki является SARS-CoV-2, который вызывает коронавирусное заболевание (COVID-19).

Под финансированием французского национального исследовательского агентства был проведен квазиэкспериментальный анализ прерывистых временных рядов за последние 15 лет в педиатрическом центре города Париж (2005-2020гг.). Основным результатом было количество случаев синдрома Kawasaki с течением времени. В период с 1 декабря 2005 года по 20 мая 2020 года исследователи включили 230 пациентов с БК. Среднее число госпитализаций при болезни Kawasaki составило 1,2 в месяц. В апреле 2020 года авторы выявили быстрое увеличение заболеваемости БК, связанной с SARS-CoV-2 (6 случаев в месяц; увеличение на 497%;  $p=0,0011$ ). SARS-CoV-2 был единственным вирусом, интенсивно циркулирующим в этот период, и с 15 апреля был обнаружен у восьми из 10 пациентов с БК [7-9].

Единственный другой пик болезни Kawasaki произошел в контексте пандемии H1N1, что позволяет предположить, что SARS-CoV-2 – не единственный вирус, способный вызвать такое появление болезни. Данные результаты схожи с предыдущими наблюдениями о связи между сезонностью вирусных инфекций и вспышками БК, особенно в Японии, где общенациональные эпидемии наблюдались в 1979, 1982 и 1986 годах [8-10].

Сезонные модели БК также наблюдались во многих других странах (в том числе в Европе и Северной Америке) [11,12]. Эти вспышки привели к предположению, что вирусные инфекции могут подчеркивать патогенез болезни Kawasaki [13].

В последнее время много случаев воспалительного синдрома после COVID зарегистрировано в Карачи, Лахоре и Исламабаде/Равалпинди, Пакистан. Он также известен как мультисистемное воспаление, подобное Kawasaki. Связь между COVID-19 и мультисистемным воспалительным синдромом (МСВ-С), подобным Kawasaki, у детей изучена недостаточно. Заболеваемость воспалительным синдромом

после COVID составляет 1 из 1000 детей, пораженных COVID-19. В своей работе Kiran Shafiq Khan и Irfan представляют редкое и уникальное проявление симптомов Kawasaki, связанных с COVID-19, у пакистанских детей [14].

Согласно исследованию, восемь случаев мультисистемного воспалительного Kawasaki подобного синдрома, связанного с COVID-19, были зарегистрированы у детей в возрасте от 5 до 15 лет в Детской больнице в Лахоре. Все пораженные дети дали положительный результат на антитела к коронавирусу. Они либо вылечились от COVID-19, либо были в контакте с лицами с COVID-19. У многих пациентов были выявлены осложнения внутренних органов, таких как кишечник, сердце, легкие и почки. Таким образом, представлено совпадение с синдромом токсического шока и шоковым синдромом при болезни Kawasaki. Также сообщается, что наиболее частыми жалобами являются лихорадка (более 3 дней), боль в животе, рвота, диарея, красные глаза и сыпь на туловище. У некоторых детей наблюдается низкое кровяное давление, гипотермия верхних и нижних конечностей, указывающие на шок. Также сообщалось, что из-за воспаления проницаемость сосудов значительно снижается. Синдром пост-COVID-19 создает нагрузку на сердце и снижает его способность, поэтому детям с поражением сердца требуется искусственная вентиляция легких [14].

Следовательно, взаимосвязь между COVID-19 и KD важна для педиатрической помощи больным детям. Интересен факт, что после вспышки COVID-19 в Китае у педиатрических пациентов в КНР не наблюдались какие-либо зарегистрированные симптомы, связанные с синдромом Kawasaki или Kawasaki-подобным, что повышает вероятность расового происхождения и генетической предрасположенности. Поэтому необходимы дальнейшие подтверждающие исследования клинических характеристик COVID-19 у детей с глобальной точки зрения и потенциальной механистической связи между COVID-19 и KD [15].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Эти наблюдения предполагают, что в контексте циркуляции SARS-CoV-2 более высокая доля пациентов с болезнью Kawasaki может иметь тяжелый фенотип. Кроме того, эти наблюдения указывают на то, что в такой пандемии системы здравоохранения должны быть го-



товы справиться с увеличивающимся притоком пациентов с болезнью Kawasaki и потенциально тяжелым поражением сердца, особенно в странах, где только что достигнут пик COVID-19. Наше исследование свидетельствует о быстром возникновении болезни Kawasaki у детей, связанных с SARS-CoV-2, примерно через 2 недели после пика эпидемии COVID-19. Поставщики медицинских услуг и органы здравоохранения должны быть готовы справиться с потенциальным увеличением притока детей с тяжелой болезнью Kawasaki.

### Литература

1. Гедике Герхард, Хотамма П. Д., Хайнкунг Б. *Болезнь Kawasaki новые данные*//BCП. 2010. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolezni-kawasaki-novye-dannye> (дата обращения: 14.08.2020).
2. Modesti AM, Plewa MC. *Kawasaki Disease*. [Updated 2020 Jul 2]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537163/>
3. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. *Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association* [published correction appears in *Circulation*. 2019 Jul 30;140(5):e181-e184]. *Circulation*. 2017;135(17):e927-e999. doi:10.1161/CIR.0000000000000484
4. Saguil A, Fargo M, Grogan S. *Diagnosis and management of kawasaki disease*. *Am Fam Physician*. 2015;91(6):365-371.
5. Duignan S, Doyle SL, McMahan CJ. *Refractory Kawasaki disease: diagnostic and management challenges*. *Pediatric Health Med Ther*. 2019;10:131-139. Published 2019 Oct 30. doi:10.2147/PHMT.S165935
6. Ramphul, Kamleshun, and Stephanie Gonzalez Mejias. "Kawasaki disease: a comprehensive review." *Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases* vol. 3 e41-e45. 21 Mar. 2018, doi:10.5114/amsad.2018.74522
7. Ouldali N, Pouletty M, Mariani P, et al. (July 2020). «Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis». *The Lancet. Child & Adolescent Health*. doi:10.1016/S2352-4642(20)30175-9.
8. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. *Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association*. *Circulation* 2017; 135: e927–99
9. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. *Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005–2006*. *J Epidemiol* 2008; 18: 167–72.
10. Burns JC, Herzog L, Fabri O, et al. *Seasonality of Kawasaki disease: a global perspective*. *PLoS One* 2013; 8: e74529.
11. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. *Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009–2010 nationwide survey*. *J Epidemiol* 2012; 22: 216–21.
12. Ronconi G, Tété G, Kritas SK, et al. *SARS-CoV-2, which induces COVID-19, causes kawasaki-like disease in children: role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines* [published online ahead of print, 2020 Jun 1]. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(3):10.23812/EDITORIAL-RONCONI-E-59. doi:10.23812/EDITORIAL-RONCONI-E-59
13. Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. *COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case*. *Hosp Pediatr*. 2020;10(6):537-540. doi:10.1542/hpeds.2020-0123
14. Khan, Kiran Shafiq, and Irfan Ullah. "SARS-CoV-2 causes Kawasaki-like disease in children: Cases reported in Pakistan." *Journal of medical virology*, 10.1002/jmv.26340. 24 Jul. 2020, doi:10.1002/jmv.26340
15. Xu, Suowen et al. "COVID-19 and Kawasaki disease in children". *Pharmacological research* vol. 159 (2020): 104951. doi:10.1016/j.phrs.2020.104951

## МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ACINETOBACTER BAUMANNII (обзор литературы)

А.В.ЛАВРИНЕНКО<sup>1</sup>, И.С.АЗИЗОВ<sup>2</sup>, А.А.ТУРМУХАМБЕТОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НАО Карагандинский медицинский университет  
г. Караганда, Республика Казахстан

<sup>2</sup>НИИ Антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО  
«Смоленский государственный медицинский университет»  
г. Смоленск, Российская Федерация

---

**АННОТАЦИЯ.** Acinetobacter baumannii является одним из наиболее частых клинически важных патогенов. В современной диагностике фенотипические методы недостаточны для точной видовой идентификации, субвидовой дифференциации и клонального типирования Acinetobacter baumannii. В статье описаны преимущества и ограничения традиционных фенотипических методов, автоматизированных систем, молекулярных методов и MALDI-TOF.

**Ключевые слова:** Acinetobacter baumannii, MALDI-TOF, риботипирование, blaOXA-51-like, RAPD, SLST, SNP-типирование, MLST, WGS

**ТҮЙІНДЕМЕ.** ACINETOBACTER BAUMANNII АНЫҚТАУ ӘДІСТЕРІ (әдебиетке шолу). А.В.Лавриненко, И.С.Азизов, А.А.Турмухамбетова. Acinetobacter baumannii клиникалық маңызы жоғары патогендердің бірі. Заманауи диагностикадағы Acinetobacter baumannii анықтауға арналған фенотиптік әдістер оның нақты түрлік идентификациясын жасауға, субтүрлік дифференциациясына және клоналды типтерін анықтауға жеткіліксіз. Мақалада MALDI-TOF пен дәстүрлі фенотиптік әдістерді орындаудың автоматтандырылған жүйелерінің артықшылықтары мен шектеулері жайлы жазылған.

**Түйін сөздер:** Acinetobacter baumannii, MALDI-TOF, риботип, blaOXA-51-like, RAPD, SLST, SNP-теру, MLST, WGS

**SUMMARY.** METHODS FOR THE IDENTIFICATION OF ACINETOBACTER BAUMANNII (literature review). Lavrinenko A.V., Azizov I.S., Turmukhambetova A.A. Acinetobacter baumannii is one of the most common clinically important pathogens. In modern diagnostics, phenotypic methods are insufficient for accurate species identification, subspecies differentiation and clonal typing of Acinetobacter baumannii. The article describes the advantages and limitations of traditional phenotypic methods, automated systems, molecular methods and MALDI-TOF MS.

**Keywords:** Acinetobacter baumannii, MALDI-TOF, ribotyping, blaOXA-51-like, RAPD, SLST, SNP typing, MLST, WGS

---

### ВВЕДЕНИЕ

Род Acinetobacter был впервые описан в 1911 году голландским бактериологом Beijerinck, который выделил микроорганизмы из почвы [1]. Выделенная из почвы бактерия была названа Micrococcus calcoaceticus. В течение 50 лет этот микроорганизм описывали как Moraxella lwoffii, Alcaligenes hemolysans, Micrococcus calco-aceticus и Herellea vaginicola. В 1954г. Brisou и Prevot предложили обозначить род Acinetobacter, а в 1968г. Baumann определил его место в таксономии рода Acinetobacter [2]. Позже, в 1986г., Vouvet и Grimont наблюдали несоответствия в применении фенотипических тестов для определения рода и видов Acinetobacter. Несоответствия возникали из-за того, что представители этого рода имеют раз-

личные катаболические пути, которые позволяют им адаптироваться к большинству субстратов [3].

Современная таксономия оперирует классическими понятиями видов ацинетобактерий. Классификатор Bergey, последний раз кардинально изменявший таксономию протеобактерий в 2004г., упоминает 16 видов Acinetobacter [4]. За следующие 10 лет в связи с активным использованием молекулярно-генетических методов исследования число известных видов Acinetobacter удвоилось. В связи с таксономическими сложностями род Acinetobacter разделяют всего на 3 группы (комплекса): Acinetobacter calcoaceticus-baumannii, или (Acb)-complex (окисляют глюкозу, негеомолитические); Acinetobacter lwoffii (не окисляют,

негемолитические); *Acinetobacter haemolyticus* (гемолитические) [5]. В настоящее время насчитывается 32 генотипа. Комплекс *A. calcoaceticus-baumannii* первоначально включал в себя 4 генотипа: *A. calcoaceticus*: *A. baumannii*, *A. pittii*; *A. nosocomialis*. Недавно появились два новых вида – *Acinetobacter seifertii* и *Acinetobacter dijkshoorniae* [6].

В настоящее время пять видов *Acinetobacter* связаны с заболеваниями человека (*A. baumannii*, *A. pittii*, *A. nosocomialis*, *A. seifertii* и *A. dijkshoorniae*) и один вид распространен в окружающей среде (*A. calcoaceticus*). Все эти виды проявляют сходные фенотипические и биохимические свойства; поэтому их трудно различить на уровне отдельного вида [7]. Четкое различие между видами *Acinetobacter* с использованием стандартных биохимических методов и автоматизированных систем является сложным, поэтому приводит к неточной идентификации [8]. Доступны различные молекулярные методы, но они нерегулярно используются в рутинных диагностических лабораториях [9].

Точная идентификация *Acinetobacter* имеет важное значение, так как нозокомиальные патогены (*A. baumannii*, *A. pittii* и *A. nosocomialis*) отличаются по своим биологическим и патологическим характеристикам [10].

*A. baumannii* является наиболее опасным патогеном [11], членом группы патогенов ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter cloacae*), являющейся основной причиной внутрибольничных инфекций, фактором риска высокой смертности, увеличения экономических затрат на лечение [10,12].

Зачастую *A. baumannii* является причиной бактериемий, пневмоний, связанных с искусственной вентиляцией легких, инфекций мочевыводящих путей, а также инфекций кожи и мягких тканей [13]. *A. baumannii*, помимо видоспецифических механизмов устойчивости к ряду антимикробных препаратов [14], нередко может иметь приобретенные гены устойчивости и факторов патогенности, поэтому важна точная идентификация *Acinetobacter*.

Поиск зарубежных и отечественных литературных источников за последние 20 лет был проведен в базах данных PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, Scopus, BioMed Central, Web of knowledge, eLibrary. Основными поисковыми

терминами были «*Acinetobacter baumannii*», «ESKAPE», «MALDI-TOF», «PFGE», «риботипирование», «RAPD», «SNP-типирование», «MLST», «WGS». Проанализировано более 100 публикаций, часть из которых была включена в настоящий обзор. Тезисы, постерные доклады и кандидатские диссертации не рассматривались при поиске литературы.

#### **Фенотипические методы**

Предложенная в 1986г. Bouvet и Grimont схема идентификации *Acinetobacter* до сих пор находит свое применение в лабораториях. Схема основана на 28 фенотипических тестах [15]. В 1987г. предпринята доработка схем, которая включала в себя следующие характеристики – рост при различной температуре, гидролиз желатина и др. [11]. На основании данных характеристик схема способствовала дифференциации большинства таких клинически значимых изолятов, как *A. baumannii*, *A. nosocomialis*, *A. pittii* и *A. calcoaceticus* [16]. Дальнейшие исследования показали неспособность фенотипических методов дифференциации генетически близких видов *Acinetobacter*. В целом фенотипические методы считают слишком вариабельными, трудоемкими, медленными, с невысокой информативностью, низкой дискриминационной способностью, недостаточной воспроизводимостью результата [17].

В настоящее время серологические методы идентификации используются редко. Вследствие нестабильности поверхностных структур 28 серотипов по К-антигену и 20 сероваров, выделенные путем агглютинации из сыворотки кролика, не нашли применения в клинико-диагностической практике [18].

Система фаготипирования, используемая с 1976г. [19], остается сомнительной. Большая часть штаммов *Acinetobacter* не поддается фаговой типизации вследствие низкого фагового разнообразия и особенностей строения полисахаридных рецепторов для фагов [20].

#### **Автоматизированные системы идентификации.**

Коммерческие автоматизированные системы для идентификации доступны и широко используются в клинической микробиологии [21]. Автоматизированные системы учитывают биохимические/физические параметры, выделение CO<sub>2</sub>, мутность, метаболическую активность [22]. Несмотря на легкость в использовании коммерческих автоматизированных систем и

стандартизированный процесс, стоит отметить высокую стоимость прибора и расходных материалов. Идентификация с помощью коммерческих колометрических систем является неудовлетворительной [23,24], такие данные дают многочисленные исследования, использующие для идентификации такие известные и популярные системы, как Vitek 2, системы API20NE (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Франция), Phoenix [25]. Так, в исследованиях, проведенных на системе Vitek 2, правильно идентифицировать удалось около половины изолятов *A.baumannii*, а система Phoenix не смогла их правильно идентифицировать [25]. Исследование, проведенное в 2014 г. Po-Ren-Hsueh et al., сравнивая методы идентификации *Acinetobacter* показало, что системы Phoenix и Vitek 2 идентифицировали все изоляты комплекса АСВ как *A.baumannii* (комплекс). Общая точность определения видов *Acinetobacter*, кроме комплекса АСВ, была выше в системе Vitek 2 (61,5%), чем в системе Phoenix (0%). Анализатор Vitek 2 показал хорошие результаты идентификации для *A.junii* (91,7%), *A.ursingii* (100%) и *A.radioresisten* (100%). В итоге, по сравнению с системой идентификации Vitek 2, система идентификации Phoenix не подходит для идентификации видов *Acinetobacter*, особенно для видов, отличных от сложных изолятов АСВ [26].

#### **Идентификация с помощью MALDI-TOF.**

Метод масс-спектрометрии очень хорошо зарекомендовал себя в диагностической микробиологии и стал использоваться для рутинной идентификации микроорганизмов на уровне рода, вида или подвида [27]. В настоящее время активно используются 3 коммерческие системы на основе масс-спектрометрии – MicrobeLynx™ Waters Corporation, MALDI Biotyper Bruker Daltonics™ и AXIMA @ SARAMIS™ от Shimadzu & Anagnostec. Каждая из них имеет свое программное обеспечение для сбора и сравнения с собственной базой данных.

Применение MALDI-TOF обеспечивает идентификацию до уровня рода *Acinetobacter* и достоверно до уровня вида в случае с *A.baumannii* при подтверждении обнаружения *blaOXA-51* и гена *groB* [28]. Идентификация нескольких видов *Acinetobacter* в настоящее время затруднительна. Alvarez-Buylla описывает, что система MALDI-TOF подходит для идентификации *A.baumannii* и *A.pittii*, но не подходит для

идентификации *A.calcoaceticus*, *A.nosocomialis*, *A.berezinae* [28]. Ошибочная идентификация по системе MALDI-TOF составила 16,4% для всех протестированных видов *Acinetobacter* по сравнению с результатами идентификации на основе секвенирования гена *groB*. Espinal et al. проанализировали 60 генотипически охарактеризованных изолятов комплекса АСВ и других *Acinetobacter* по локальной базе данных и обнаружили, что 98,3% всех изолятов были идентифицированы на уровне видов (логарифмическая оценка >2,0), и только 1,7% (один из семи других видов *Acinetobacter*) были идентифицированы на уровне вероятного рода с логарифмическим баллом от 1,7 до 2,0 [29]. Полученных ошибочных данных в идентификации можно избежать путем добавления соответствующих эталонных спектров в базу данных, использования альтернативного протокола подготовки образцов, надлежащего тестирования штаммов вновь описанных видов перед введением в обычно используемую базу данных, обновления библиотек баз данных, которые зависят от быстро развивающейся таксономической классификации [30,31].

Также MALDI-TOF активно применяется для эпидемиологического типирования клинически значимых микроорганизмов, идентификации клональных кластеров нозокомиальных патогенов.

Mencacci et al. показали хорошее соответствие между типизацией MALDI и системой DiversiLab™ на основе ПЦР (rep-PCR) (bioMérieux, Франция) [32]. Несмотря на некоторые сложности в типировании *A.baumannii* за счет родственных или несвязанных типов на основе пиков, все же получается классифицировать изоляты по группам в соответствии с их типами MLST [33]. Благодаря скорости, экономичности и простоте манипуляций технология MALDI-TOF может широко применяться для идентификации штаммов *A.baumannii* [34].

#### **Генетические методы**

Золотым стандартом видовой идентификации *Acinetobacter* являются генетические методы (риботипирование, рестрикционный анализ 16S-rPHK, фингерпринт rPHK и др.) [35]. Эти методы имеют значительные преимущества (быстрота, высокая чувствительность) по сравнению с фенотипическими методами.

Риботипирование. Эффективность риботипирования в идентификации и генотипиро-

вании доказана различными исследованиями [36]. Использование этого метода для идентификации видов *Acinetobacter* инициировал Gerner-Smidt с использованием EcoRI, ClaI и SalI в качестве рестриктаз с последующим дигоксенин-11-УТР-меченным кДНК-зондом, образуя рибосомную ДНК [37]. Чувствительность для идентификации *A. baumannii* составила 85,5%, специфичность – 93,5% по сравнению с секвенированием. Различают ручной и автоматизированный методы идентификации. Ручной метод считается надежным, но сложным и трудоемким [37]. Автоматизированная система риботипирования удобна, воспроизводима, отличается высокой дискриминационной способностью и может применяться для таксономической идентификации штаммов *Acinetobacter* [38]. Риботипирование может использоваться в эпидемиологической микробиологии, это один из первых методов, который продемонстрировал клональную природу *A.baumannii* посредством идентификации двух глобальных клонов (GC), названных GC1 и GC2 (ранее называемых европейскими клонами) [39].

Секвенирование 16S рРНК. Секвенирование 16S рРНК является наиболее часто используемым методом золотого стандарта для видовой идентификации бактерий [40]. В GenBank (банк данных открытого доступа) имеется около 90 000 генов 16S рРНК. Разрешающая способность последовательностей 16s рРНК ограничена при диагностике близкородственных организмов. Первичная структура 16s рРНК высоко консервативна, и виды, имеющие сходство ДНК 70% или более, обычно имеют более 97% идентичной последовательности. Секвенирование 16S рРНК полезно для идентификации *Acinetobacter* на уровне рода [41]. Misbah et al. амплифицировали область 16S рРНК длиной 1500 п.н. с использованием трех пар праймеров для идентификации клинических изолятов видов *Acinetobacter*, и все они были идентифицированы как *A.baumannii* [42]. Внутривидовое сходство 16S рРНК для *A. baumannii* составило 99,9-100%, *A.nosocomialis* – 99,7-100%, *A.pittii* – 99,8-100%, *A.calcoaceticus* – 97,6-99,3%, *A.seifertii* – 97,4-97,8%, *A.dijkshoorniae* – 99-100%. Межвидовое сходство 16S рРНК *A.baumannii* с *A.nosocomialis*, *A.pittii*, *A.calcoaceticus*, *A.seifertii* и *A.dijkshoorniae* составило 97,2; 97,1; 96,9; 98,5 и 97,1% соответственно. Секвенирование 16S рРНК полимор-

фно для идентификации других бактериальных родов, но неэффективно в дифференцировке *Acinetobacter* на уровне вида из-за его чрезвычайно низкой полиморфной природы вариабельной области [3,43]. Таким образом, секвенирование 16S рРНК является высоконадежным методом идентификации на уровне рода, но обладает плохой способностью различать *Acinetobacter* spp. на уровне видов.

Одиночная последовательность локуса (SLST). Для секвенирования необходим только один ген. *Acinetobacter* обладает природным геном устойчивости к карбапенемам, и первым таким описанным геном был blaOXA-51 [44]. Далее было найдено большое количество тесно связанных вариантов (OXA 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 75, 76, 77, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 91, 92, 94 и 95) [45,46], которые объединили в группу «blaOXA-51-like». Длительное время существовали споры о наличии или отсутствии «blaOXA-51-like» у большинства изолятов *A.baumannii* [47]. Если они являются уникальными для этого вида, то их обнаружение может обеспечить простой и удобный метод идентификации *A.baumannii*. GenBank описывает варианты изолятов *A.baumannii* из разных стран (Франция, Греция, Турция, Испания, Великобритания, Южная Африка, Гонконг, Сингапур и Аргентина), распределенных по четырем континентам [48], с повсеместно распространенным «blaOXA-51-like» в *A.baumannii*. Turton et al. отметили, что обнаружение «blaOXA-51-like» можно использовать как простой и надежный способ идентификации *A.baumannii*. Метод быстр и надежен, его рекомендуется использовать в развивающихся странах в связи с доступностью [45]. Однако в некоторых исследованиях сообщается о ложноположительных и ложноотрицательных результатах обнаружения «blaOXA-51-like». Chiang в нескольких исследованиях на выборке не-*baumannii* видов *Acinetobacter* показал распространение «blaOXA-51-like» в 0,9 и 5,5% случаев. Возможно, данные изоляты содержат вставку IS Aba1 в плазмидах, которые могут быть перенесены из штаммов *A.baumannii* методом горизонтального переноса генов на штаммы не-*baumannii* видов *Acinetobacter* [48]. Другое исследование, проведенное Zander, сообщает о разрушении «blaOXA-51-like» инсерционными элементами, такими как IS Aba15 и IS Aba19 [49]. Присутствие таких плазмидных инсерционных элементов вместе с «blaOXA-51-

like» обеспечивает высокий уровень устойчивости к карбапенемам и тем самым ограничивает использование «blaOXA-51-like» в качестве дифференциации *A.baumannii* от других видов *Acinetobacter*. Следовательно, обнаружение или отсутствие «blaOXA-51-like» не всегда подходит для идентификации *A.baumannii*. Важно включать дополнительные диагностические маркеры, например, секвенирование *groB*, *gyrB* вместе с «blaOXA-51-like» для дифференциации *A.baumannii* от комплекса АСВ.

ПЦР со случайной амплификацией полиморфной ДНК (RAPD). Для идентификации *Acinetobacter* существуют различные протоколы и специально подобранные праймеры при RAPD [50]. RAPD имеет много преимуществ: он требует недорогих праймеров, для анализа необходимо небольшое количество ДНК, не требуется блоттинга и гибридизации. Но в связи с появлением в последнее время большого количества коммерческих реагентов, процесс стандартизации занимает больше времени и сравнение RAPD профилей между лабораториями становится невозможным, воспроизводимость неудовлетворительной [51]. Поэтому в последнее время данный метод может применяться для подходов к эпидемиологическому генотипированию, но межлабораторный обмен данных по-прежнему затруднен [52].

Типирование на основе мультилокусных последовательностей (MLST). SNP-типирование. Генотипический метод большой разрешающей способности используется для секвенирования многих важных внутрибольничных микроорганизмов, в том числе *Acinetobacter*. Метод пришел в качестве альтернативы PFGE, часто используется в глобальной эпидемиологии. Существует две схемы MLST типирования для *A.baumannii*: схема Oxford MLST [53] и схема Пастера MLST [54,55]. Одновременно в двух схемах используются три гена: *crp60*, *gltA* и *recA*. По многочисленным исследованиям схема Пастера имеет низкую дискриминационную способность и идентифицирует клональные линии при сравнении эволюционно далеких клонов. Оксфордская схема имеет некоторые проблемы: рекомбинации, последовательность праймеров, положение генов в геноме и может использоваться для типирования штаммов на коротких эволюционных дистанциях [56].

Известно, что бактериальные геномы одного и того же вида имеют общую группу извест-

ных генов и входят в группу основных геномов, а также могут отличаться точечными мутациями. Точечные мутации включают в себя SNP и одиночные нуклеотидные вставки или делеции. Разрешающая способность SNP-типирования позволяет проводить типирование среди близкородственных штаммов. Для оценки генетического разнообразия штаммов *A.baumannii* метод SNP-типирования может быть основан на анализе однонуклеотидных полиморфизмов в 10 хромосомных локусах (*gltA*, *recA*, *crp60*, *gyrB*, *gdhB*, *groD*, *fusA*, *rugG*, *rplB* и *groB*), используемых в существующих схемах мультилокусного секвенирования-типирования (MLST) *A.baumannii* [57]. Метод обеспечивает возможность высокопроизводительного типирования изолятов и определения их принадлежности к известным сиквенса-типам (ST) и клональным комплексам (CC), включая так называемые международные клоны высокого риска [58]. Различные SNP-подходы для *A.baumannii* используются для изучения филогенетических связей между изолятами, либо путем обнаружения SNPs в ядре или целых геномах [59].

В последнее время для видовой идентификации *Acinetobacter* активно используются диагностические маркеры, такие как *groB*, *gyrB* и *recA* [3]. В проведенных исследованиях внутривидовое сходство *groB* для *A.baumannii* составляет 98,7-100%, для *A.nosocomialis* – 98,7-100%, *A.pittii* – 98,6-100%, *A.seifertii* – 98,5-100%, *A.dijkshoornia* – 98,6-100% и *A.calcoaceticus* – 97,7-99,7% [60]. Межвидовое сходство *groB* для *A.baumannii* с *A.pittii*, *A.nosocomialis*, *A.calcoaceticus*, *A.seifertii* и *A.dijkshoorniae* составляет 92-93%, 94-95%, 91-92%, 94-95% и 93-94% соответственно [60]. Lee et al. также сообщили о высокой точности идентификации *Acinetobacter* на уровне видов по секвенированию 16S рРНК и *groB* [61]. Вследствие высокой вариабельности гена *groB* среди *Acinetobacter*, секвенирование *groB* подходит для видовой идентификации *Acinetobacter* [62,63]. Продолжая свое исследование в дифференцировке близкородственных штаммов Lee et al. заменили секвенирование *groB* на другие гены домашнего хозяйства (*gyrB*) и получили 77,2 точности и 100% соответствия на уровне идентификации видов [61]. Использование генов *recA* для видовой идентификации *Acinetobacter* также показывает надежную идентификацию, 100% соответствие результатов с обычной ПЦР, высокой

чувствительностью и специфичностью [64], но сам метод требует больше трудозатрат и определенной квалификации сотрудников [65].

Секвенирование всего генома (WGS). WGS становится для многих лабораторий рутинным процессом благодаря появлению доступных высокопроизводительных технологий. WGS способен не только идентифицировать виды, подтипы микроорганизмов, прогнозировать профиль и потенциал антимикробной чувствительности, его вирулентность [66], но и использоваться для проведения локальных и глобальных эпидемиологических исследований. WGS имеет более высокую разрешающую способность, чем PFGE [67]. WGS позволяет распространить традиционную концепцию MLST на несколько локусов, разбросанных по всему геному (MLST или wgMLST), или локусы, присутствующие в геноме ядра, повсеместно обнаруживаемые среди большинства изолятов одного и того же вида [68]. Willems et al. были первыми, кто разработал специальную схему cgMLST для *A.baumannii*, целью которой было охарактеризовать эпидемиологически детерминированный кластер из двух отдельных отделений интенсивной терапии [69]. Кроме cgMLST, была также разработана схема wgMLST, изучающая более 5 500 локусов для *A.baumannii*, которая доступна в коммерческом программном обеспечении BioNumerics [70]. WGS в сочетании с методами транспозонного мутагенеза может идентифицировать необходимые детерминанты вирулентности для персистенции *A.baumannii* в легких и крови [71]. При использовании биоинформатического подхода на основе последовательности генома предложены потенциальные вакцины для *A.baumannii* и антибиотикорезистентного *A.baumannii* [72].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционные фенотипические методы идентификации и типирования *A.baumannii* (культуральные, биохимическая идентификация, серологические методы, фаготипирование) являются слишком переменными, трудоемкими, медленными, с невысокой информативностью, низкой дискриминационной способностью, недостаточной воспроизводимостью результатов. В последние десятилетия типирование и диагностика штаммов *A.baumannii* значительно изменилась. Появились новые технологии типирования и спектроскопии, которые являются многообещающими, но требуют

дальнейшего углубленного изучения. Распространенным методом является MALDI-TOF, который используется как для идентификации *A.baumannii*, так и для типирования. Описанные генетические методы видовой идентификации в статье имеют значительные преимущества в скорости и чувствительности по сравнению с фенотипическими. Риботипирование, MLST, SNP-типирование, WGS могут самостоятельно использоваться не только для видовой идентификации *A.baumannii*, но и активно применяться в локальных и глобальных эпидемиологических исследованиях. Секвенирование 16S рРНК, RAPD, SLST важно дополнять другими дополнительными диагностическими маркерами, такими как секвенирование *rpoB*, *gyrB* вместе с «*blaOXA-51-like*». Прорыв в области диагностики инфекционных возбудителей сделал метод WGS. Некоторые страны внедрили полногеномное секвенирование и подготовили его интеграцию для рутинного использования в лаборатории. Тем не менее, повсеместное использование и принятие WGS усложняется из-за стоимости и сложности последующего анализа.

### Литература

1. Vijayakumar S., Biswas I., Veeraraghavan B. *Accurate identification of clinically important Acinetobacter spp.: an update.* // *Future Sci OA.* – 2019. – Vol. 5(6).
2. Brisou J., Prevot A. *Studies on bacterial taxonomy. X. The revision of species under Acromobacter group.* // *Ann. Inst. Pasteur.* – 1954. – Vol. 86(6). – P.722–728.
3. Scola B. La, Gundi V. A., Khamis A. et al. *Sequencing of the rpoB gene and flanking spacers for molecular identification of Acinetobacter species.* // *Journal of Clinical Microbiology.* – 2006. – Vol. 44(3). – P. 827–832.
4. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. 2nd Edition.* URL: <http://www.bergeys.org/outlines.html> (available: 31.07.2014).
5. Чеботарь И.В., Лазарева А.В., Масалов Я.К. и др. *Acinetobacter: микробиологические, патогенетические и резистентные свойства.* // *ВЕСТНИК РАМН.* – 2014. – № 9. – С.10.
6. Cosgaya C, Mar'i-Almirall M, Van Assche A et al. *Acinetobacter dijkshoorniae sp. nov., a member of the Acinetobacter calcoaceticus–Acinetobacter baumannii complex mainly recovered from clinical samples in different countries.* // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* – 2016. – Vol. 66(10). – P.4105–4111.
7. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A et al.

*Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. // *Virulence*. – 2012. – Vol 3(3). – P. 243–250.

8. Jain A.L, Harding C.M, Assani K et al. Characteristics of invasive *Acinetobacter* species isolates recovered in a pediatric academic center. // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16(1). – P. 346.

9. Wisplinghoff H., Paulus T., Lugenheim M. et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis* in the United States. // *J Infect.* – 2012. – Vol. 64(3). P. 282–290.

10. Chuang Y.C., Sheng W.H., Li S.Y. et al. Influence of genospecies of *Acinetobacter baumannii* complex on clinical outcomes of patients with *Acinetobacter* bacteremia. // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol.52(3). – P. 352–360.

11. Peleg A. Y., Seifert H., Paterson D.L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2008. – Vol. 21(3). – P. 538–582.

12. Founou R. C., Founou L. L., Essack S. Y. // *Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis.* *PLoS One.* – 2017. -

13. Liu Y.M, Lee Y.T., Kuo S.C. et al. Comparison between bacteremia caused by *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis*. // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2017. – Vol. 50(1). – P. 62–67.

14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 9.0., 2019. Available at:

15. Bouvet P.J., Grimont P.A. Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov., and *Acinetobacter junii* sp. nov. and emended descriptions of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* - 1986. – Vol.36(2). – P. 228–240.

16. de Filippis I., McKee M.L. Molecular Typing in Bacterial Infections // *Infectious Disease. (Eds). Humana Press NY, USA (2013).*

17. Arbeit R.D. Laboratory procedures for the epidemiologic analysis of microorganisms. Manual of clinical microbiology. 6th edition. // *American society for Microbiology.* – 1995. – P.190-208.

18. Bergogne-Bérézin E.. The increasing significance of outbreaks of *Acinetobacter* spp.: the need for control and new agents // *Journal of Hospital Infection.* – 1995. – Vol.30. P.441-452.

19. Philippe J., Bouvet M., Sylvie L. et al. American Society for Microbiology Species, Biotype, and

*Bacteriophage Type Determinations Compared with Cell Envelope Protein Profiles for Typing Acinetobacter Strains* // *Journal of clinical microbiology.* – 1990. – P. 170-176.

20. Попова А.В., Мякинина В.П., Платонов М.Е. и др. Молекулярно-генетическая характеристика антибиотикоустойчивых штаммов *Acinetobacter baumannii* и оценка их чувствительности к бактериофагу ар22. // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* – 2012. – №4.- С. 18-22.

21. Li Y, Yang X, Zhao W. et al. Emerging microtechnologies and automated systems for rapid bacterial identification and antibiotic susceptibility testing. // *SLAS Technol.* – 2017. – Vol. 22 (6). – P. 585–608.

22. O'Hara C.M. Manual and automated instrumentation for identification of *Enterobacteriaceae* and other aerobic Gram-negative bacilli. // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2005. – Vol.18(1) – P. 147–162.

23. Boo T.W., Walsh F., Crowley B. Molecular characterization of carbapenem resistant *Acinetobacter* species in an Irish university hospital: predominance of *Acinetobacter* genomic species. // *J Med Microbiol.* - 2009. – Vol. 58. – P.209–225.

24. Dortet L., Legrand P., Soussy C.J. et al. Bacterial identification, clinical significance, and antimicrobial susceptibilities of *Acinetobacter ursingii* and *Acinetobacter schindleri*, two frequently misidentified opportunistic pathogens. // *J Clin Microbiol.* – 2006. – Vol.44. – P. 4471–4479.

25. Chiu C., Lee Y., Wang Y et al. A retrospective study of the incidence, clinical characteristics, identification, and antimicrobial susceptibility of bacteremic isolates of *Acinetobacter ursingii*. // *BMC Infectious Diseases.* – 2015. – V. (15). – P. 400.

26. Kuo Hsueh Lu-Cheng, Chang Tsung-Chain et al. Evaluation of the bruker biotyper matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry system for identification of blood isolates of *Acinetobacter* species. // *J. Clin. Microbiol.* – 2014. – Vol. 52(8). – P. 3095–3310.

27. Ge M.C., Kuo A.J., Liu K.L. et al. Routine identification of microorganisms by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: Success rate, economic analysis, and clinical outcome. // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2017. – Vol. 50(5). – P. 662–668.

28. Alvarez-Buylla A., Culebras E., Picazo J. Identification of *Acinetobacter* Species: Is Bruker Biotyper MALDI-TOF Mass Spectrometry a Good Alternative to Molecular Techniques? // *Infect Genet Evol.* – 2012.- 12(2). – 345-354.



29. Espinal P., Seifert H., Dijkshoorn L. et al. Rapid and accurate identification of genomic species from the *Acinetobacter baumannii* (Ab) group by MALDI-TOF MS. // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2012. – Vol. 18. P. 1097–1103.
30. Mar'ı-Almirall M., Cosgaya C., Higgins P.G. et al. MALDI-TOF/MS identification of species from the *Acinetobacter baumannii* (Ab) group revisited: inclusion of the novel *A. seifertii* and *A. dijkshoorniae* species. // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2017. – Vol. 23(3). P. 210–211.
31. Šedo O., Radolfová-Křížová L., Nemeč A. et al. Limitations of Routine MALDI-TOF Mass Spectrometric Identification of *Acinetobacter* Species and Remedial Actions // *J Microbiol Methods.* – 2018.- Vol. 158.- P.79-85.
32. Mencacci A., Monari C., Leli C. et al. Typing of nosocomial outbreaks of *Acinetobacter baumannii* by use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. // *J. Clin. Microbiol.* – 2013. – Vol. 51(2). P. 603–606.
33. Wang H., Drake S.K., Yong C. et al. A novel peptidomic approach to strain typing of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates using mass spectrometry. // *Clin. Chem.* – 2016.- Vol. 62(6). – P. 866–875.
34. Ghebremedhin M., Heitkamp R., Yesupriya S. et al. Accurate and rapid differentiation of *Acinetobacter baumannii* strains by raman spectroscopy: a comparative study.// *J. Clin. Microbiol.* – 2017. – Vol. 55(8). - P. 2480–2490.
35. Stackebrandt E., Goebel B.M. Taxonomic note: a place for DNADNA reassociation and 16S rRNA sequence analysis in the present species definition in bacteriology. // *Int. J. Syst. Bacteriol.* – 1994. – Vol. 44. – P.846–849.
36. Bouchet V., Huot H., Goldstein R. Molecular genetic basis of ribotyping. // *Clin microbiol rev.* – 2008. – Vol.21. – P. 262-273.
37. Gerner-Smidt P. Ribotyping of the *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex.// *J Clin Microbiol.* – 1992. – Vol.30. – P.2680-2685.
38. Chen T.L., Siu L.K., Wu R.C. et al. Comparison of one-tube multiplex PCR, automated ribotyping and intergenic spacer (ITS) sequencing for rapid identification of *Acinetobacter baumannii*. // *Clin microbiol infect.* – 2007. Vol.13. – P. 801-806.
39. Dijkshoorn L. Aucken H., Gerner-Smidt P. et al. Comparison of outbreak and nonoutbreak *Acinetobacter baumannii* strains by genotypic and phenotypic methods. // *J. Clin. Microbiol.*- 1996. - Vol.34(6). – P. 1519–1525.
40. Clarridge J.E. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases. // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2004. – Vol. 17(4). – P. 840–862.
41. Li H., Zhang Y., Li D.S. et al. Comparisons of different hypervariable regions of *rrs* genes for fingerprinting of microbial communities in paddy soils.// *Soil Biol.Biochem.* – 2009.- Vol. 41 (5).- P. 954-968.
42. Misbah S., Hassan H., Yusof M.Y. et al. Genomic species identification of *Acinetobacter* of clinical isolates by 16S rDNA sequencing. // *Singapore Med. J.* – 2005. – Vol. 46(9). – P. 461.
43. Krawczyk B., Lewandowski K., Kur J. Comparative studies of the *Acinetobacter* genus and the species identification method based on the *recA* sequences. // *Mol Cell Probes.* – 2012. – Vol.16.- P. 1-11.
44. Brown S., Young H., and Amyes S. Characterisation of OXA-51, a novel class D carbapenemase found in genetically unrelated clinical strains of *Acinetobacter baumannii* from Argentina. // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2005. – Vol. 11. – P. 15-23.
45. Turton J. F., Ward M.E., Woodford N. et al. The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2006. – Vol. 258. – P.72-77.
46. Héritier C., Poiriel L., Fournier P. et al. Characterization of the naturally occurring oxacillinase of *Acinetobacter baumannii*. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49. – P. 4174-4179.
47. Brown S., Amyes S. OXA (beta)-lactamases in *Acinetobacter*: the story so far. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2006. – Vol. 57. – P. 1-3.
48. Lee Y.T., Kuo S.C., Chiang M.C. et al. Emergence of carbapenem-resistant non-*baumannii* species of *Acinetobacter* harboring a blaOXA-51-like gene that is intrinsic to *A. baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.*- 2012. – Vol. 56(2). – P.1124–1127.
49. Lee Y.T., Kuo S.C., Chiang M.C. et al. Emergence of carbapenem-resistant non-*baumannii* species of *Acinetobacter* harboring a blaOXA-51-like gene that is intrinsic to *A. baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.*- 2012. – Vol. 56(2). – P.1124–1127.
50. Minandri F., D'Arezzo S., Antunes L. et al. Evidence of Diversity among Epidemiologically Related Carbapenemase-Producing *Acinetobacter baumannii* Strains Belonging to International Clonal Lineage II. // *J Clin Microbiol.* – 2012.- Vol. 50. – P. 590-597.
51. Grundmann H.J., Towner K.J., Dijkshoorn L. et al. Multicenter study using standardized protocols and reagents for evaluation of reproducibility of PCR-based

*fingerprinting of Acinetobacter spp.* // *J clin microbiol.* – 1997. – Vol. 35. – P. 3071-3077.

52. Wroblewska M.M., Dijkshoorn L., Marchel H. et al. Outbreak of nosocomial meningitis caused by *Acinetobacter baumannii* in neurosurgical patients. // *J hosp infect.* – 2004. – Vol. 57. – P. 300-307.

53. Wisplinghoff H., Hippler C., Bartual S. et al. Molecular epidemiology of clinical *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* genomic species 13TU isolates using a multilocus sequencing typing scheme. // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2008. – Vol. 14. – P. 708–715.

54. Diancourt L., Passet V., Nemeč A. et al. The population structure of *Acinetobacter baumannii*: expanding multiresistant clones from an ancestral susceptible genetic pool. // *PLoS One.* – 2010. - :e10034.

55. Castillo-Ramírez S., Graña-Miraglia L. Inaccurate multilocus sequence typing of *Acinetobacter baumannii*. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 25(1). – P.186–187.

56. Gaiarsa S., Batisti Biffignandi G., Esposito E. et al. Comparative Analysis of the Two *Acinetobacter baumannii* Multilocus Sequence Typing (MLST) Schemes. // *Front Microbiol.* 2019 May 3;10:930. doi: 10.3389/fmicb.2019.00930. eCollection 2019.

57. Sheck E., Fedintsev A., Skleenova E. et al. Development of a high-throughput single nucleotide polymorphism typing method for *Acinetobacter baumannii* (SNPTab). // *Proceedings of the 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID).* Copenhagen, Denmark; 25-28 April 2015. ePoster #P0079.

58. Шек Е.А., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015–2016// *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2019.- 21(2). – С. 171-180.

59. Wright M.S., Iovleva A., Jacobs M.R. et al. Genome dynamics of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* during infection and treatment. // *Genome Med.* – 2016. – Vol. 8(1). – P. 26.

60. Cosgaya C., Mari-Almirall M., Van Assche A. et al. *Acinetobacter dijkshoorniae* sp. nov., a member of the *Acinetobacter calcoaceticus*–*Acinetobacter baumannii* complex mainly recovered from clinical samples in different countries. // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* – 2016. – Vol. 66(10). – P. 4105–4111.

61. Lee M.J., Jang S.J., Li X.M. et al. Comparison of *rpoB* gene sequencing, 16S rRNA gene sequencing, *gyrB* multiplex PCR, and the VITEK2 system for

identification of *Acinetobacter* clinical isolates. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 78(1). – P. 29–34.

62. Wang J., Ruan Z., Feng Ye. et al. Species Distribution of Clinical *Acinetobacter* Isolates Revealed by Different Identification Techniques. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(8). - e104882.

63. Khosravi A.D., Sadeghi P., Shahraki A.H. et al. Molecular methods for identification of *Acinetobacter* species by partial sequencing of the *rpoB* and 16S rRNA genes. // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015. - Vol. 9(7). - DC09.

64. Yang Q., Rui Y. Two Multiplex Real-Time PCR Assays to Detect and Differentiate *Acinetobacter baumannii* and Non-*baumannii* *Acinetobacter* spp. Carrying *bla*NDM, *bla*OXA-23-Like, *bla*OXA-40-Like, *bla*OXA-51-Like, and *bla*OXA-58-Like Genes. // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 11(7). - e0158958.

65. Nowak A., Kur J. Differentiation of seventeen genospecies of *Acinetobacter* by multiplex polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis. // *Mol. Cell Probes.* – 1996. – Vol.10(6). – P. 405–411.

66. World Health Organization. Whole genome sequencing for foodborne disease surveillance: landscape paper [Internet]. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272430>

67. Fitzpatrick M.A., Ozer E.A., Hauser A.R. Utility of whole-genome sequencing in characterizing *Acinetobacter* epidemiology and analyzing hospital outbreaks. // *J. Clin. Microbiol.* – 2016. – Vol.54(3). – P. 593–612.

68. Maiden M., Jansen van Rensburg M., Bray J. et al. MLST revisited: the gene-by-gene approach to bacterial genomics. // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2013. – Vol.11(10). – P. 728–736.

69. Willems S., Kampmeier S., Bletz S. et al. Whole-genome sequencing elucidates epidemiology of nosocomial clusters of *Acinetobacter baumannii*. // *J. Clin. Microbiol.* – 2016. – Vol.54(9). – P. 2391–2394.

70. BioNumerics. *Acinetobacter baumannii* for whole genome sequencing typing [Internet]. <http://www.applied-maths.com/sites/default/files/extra/Release-Note-Acinetobacter-baumannii-schema.pdf>

71. Subashchandrabose S., Smith S., DeOrnellas V. et al. *Acinetobacter baumannii* genes required for bacterial survival during bloodstream infection. // *mSphere* 1(1). – 2016. - e00013–15.

72. Ni Z., Chen Y., Ong E. et al. Antibiotic resistance determinant-focused *Acinetobacter baumannii* vaccine designed using reverse vaccinology. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18(2). - E458

УДК 616.61-006

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА (обзор литературы)

М.Е.ТУЛЕУТАЕВ, Ж.Д.ЖУМАГАЗИН, Б.Б.ТАЙЛАКОВ  
ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата г. Нур-Султан  
г.Нур-Султан, Республика Казахстан

**АННОТАЦИЯ.** В статье описаны новые стандарты диагностики и лечения почечно-клеточного рака, новые рекомендации международных профессиональных организаций в области онкологии.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, циторедуктивная нефрэктомия, таргентная терапия, иммунотерапия

**ТҮЙІНДЕМЕ.** БҮЙРЕК-ЖАСУШАЛЫҚ ОБЫРДЫ ДИАГНОСТИКАЛАУ МЕН ЕМДЕУДЕГІ ЖАҢА ТЕХНОЛОГИЯЛАР (әдебиетке шолу). М.Е.Төлеутаев, Ж.Д.Жұмағазин, Б.Б.Тайлақов. Мақалада бүйрек-жасушалық обырды диагностикалау мен емдеудің жаңа стандарттары, онкология саласындағы халықаралық кәсіби ұйымдардың жаңа ұсыныстары сипатталған.

**Түйін сөздер:** бүйрек-жасушалық обыр, циторедуктивті нефрэктомия, таргентті терапия, иммунотерапия

**SUMMARY.** NEW TECHNOLOGIES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA (literature review). M.E.Tuleutaev, Zh.D.Zhumagazin, B.B.Tailakov. The article describes new standards for the diagnosis and treatment of renal cell carcinoma, new recommendations of international professional organizations in the field of Oncology.

**Keywords:** renal cell carcinoma, cytoreductive nephrectomy, targeted therapy, immunotherapy

Ежегодно в мире регистрируют 403,3 тыс. новых случаев рака почки (РП) (2% среди всех злокачественных новообразований, 15-ранговое место) и 175,1 тыс. случаев смерти от данной патологии (2,0% среди всех умерших). В Европе в 2017г. было зарегистрировано 115 тыс. новых больных с РП (3% среди всех злокачественных новообразований, 7-е ранговое место), в США – 61,6 тыс., в Англии – 12.5 тыс., в России 24,8 тыс., тогда как в Казахстане 1201 тыс., (6,5% на 100 тыс. населения) [1]. В Казахстане, как и в целом в мире отмечается увеличение заболеваемости РП, которое в некоторой степени связано с широким внедрением ультразвуковой диагностики, компьютерной томографии, ядерно-магнитной резонансной томографии, позволяющие определить небольшие, бессимптомные новообразования. Однако частота запущенных форм РП в мире продолжает увеличиваться, что указывает на существование «истинного» роста заболеваемости.

В более чем 20% случаев впервые выявленного заболевания пациенты имеют регионарные или отдаленные метастазы. После хирургического удаления локализованной опухоли почки у части больных появляются метастазы в течение 5 лет, а у некоторых из них прогрес-

сирование обнаруживается через 5 лет и более, тем самым, уменьшают выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ). Таким образом, поиск оптимального лечения (хирургических методов, иммуно-, химио-, вакцилотерапия и т.д.) локализованного и метастазирующего РП продолжается и остается быть актуальной в онкологической практике.

«Золотым стандартом» диагностики и стадирования РП в настоящее время остается мультифазная компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастным усилением [2]. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ), с фтордезоксиглюкозы не нашла свое применение в оценке локализованного и местно-распространенного ПКР ввиду экскреции фтордезоксиглюкозы почками и высокой почечной активности на ПЭТ-сканах, что затрудняет интерпретацию результатов. Известна роль ПЭТ-КТ с 68GA-простатическим специфическим мембранным антигеном (68GA-PSMA) в стадировании рака предстательной железы, в настоящее время данный метод активно исследуется в использовании диагностики ПКР.

В последние годы в медицинских публикациях продолжает активно обсуждаться преиму-

щества нефрон сберегающих операций перед нефрэктомией. W.S.Tan с соавт. провели исследование 3009 больных в возрасте 40-47 лет без сопутствующих заболеваний с опухолями почек стадии cT1. При медиане наблюдения 108,6 (80,2-124,3) месяцев показатели ОВ в группах больных после радикальной нефрэктомии и резекции почки не достигли достоверных различий. Таким образом, по мнению авторов, выполнение резекции опухоли у молодых пациентов не улучшает отдаленные результаты показателей выживаемости по сравнению с нефрэктомией [3].

Анализ возможности применения малоинвазивных методик лечения небольших опухолей почек pT1b были проведены А. Ресораго и соавт. среди 5763 пациентов. Сравнивали криоабляцию опухоли (n- 242) среди пациентов более старшего возраста и резекцию опухоли почки более молодых (n – 5521). Показатели 5-летней смертности от РП оказались в 2,5 раза выше в группе больных, где проводилась криоабляция (p - 0,03). Хотя более старший возраст пациентов, которым проведена криоабляция, мог и повлиять на результаты лечения. Авторы рассматривают этот метод воздействия на опухоль как ограниченный и не рекомендуют в качестве метода выбора [4].

В последние годы продолжается поиск прогностических факторов, достоверно влияющих на показатели выживаемости больных РП. Общепризнанными прогностическими факторами являются статус пациента по шкале Карновского, гистологический тип опухоли, стадия заболевания. В США и в Китае были изучено влияние стороны поражения на прогноз пациентов с ПКР. Анализ данных 41138 больных плоско-клеточным раком (ПКР), получивших хирургическое лечение в период с января 2010г по декабрь 2014г., показал, что правосторонние опухоли почек имели 50,6% пациентов, 59,5% были моложе 65 лет, 63,8% были мужчины. Правосторонние опухоли почек были ассоциированы с более ранними стадиями, низкой степенью злокачественности и лучшими показателями опухолевоспецифической выживаемости по сравнению с левосторонними опухолями. У пациентов с опухолями размером более 10 см рак левой почки является независимым фактором, ухудшающим показатели опухолевоспецифической выживаемости [5].

Опухолевой венозный тромбоз в нижней

полой вене при РП встречается в 4 – 10% случаев [6]. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом нижней полой вены достигает 63%. Однако, исследования Y. Freifeld и соавт. показали, что ОВ больных с венозным опухолевым тромбозом напрямую зависит от опыта клинического центра, в котором выполняют нефрэктомию с тромбэктомией. В это исследование вошли 2664 пациента со стадией pT3b-с из 573 клинических центров. Клинические центры были распределены на 3 группы: <0,67 случая выполнения нефрэктомии с тромбэктомией в год (низкий опыт), 0,67-2,99 случая в год (средний опыт) и >3 случаев в год (специализированные центры). Анализ среди этих групп показал преимущество показателей ОВ пациентов, прооперированных в специализированных центрах: медиана ОВ составила 60 месяцев против 42 и 53 месяцев в центрах с низким и средним опытом соответственно [7].

ПКР с венозным опухолевым тромбозом в 0,9 – 2,4% случаев осложняется легочной тромбоэмболией. Опыт периоперационного ведения 7 больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом нижней полой вены, осложненный легочной тромбоэмболией, опубликовали G. Serena и соавт. [8]. У больных этой группы отдаленных метастазов не зарегистрировано. Наличие легочной тромбоэмболии подтверждено данными КТ-ангиографии органов грудной клетки или трансэзофагеальной эхокардиографией. Троем больным симультанно с нефрэктомией и тромбэктомией было выполнено удаление эмболов: в 2 случаях – эмболэктомия из легочной артерии, в 1 случае – резекция нижней доли правого легкого. Во всех случаях в эмболах гистологически подтвержден ПКР. У всех 7 больных развились отдаленные метастазы. Медиана времени до развития прогрессирования заболевания составила 6,5 месяцев. Таким образом, заключают авторы, что наличие легочной тромбоэмболии у пациентов с ПКР с опухолевым венозным тромбозом ассоциировано с высоким риском развития метастазов, и эмболэктомия из легочной артерии должна являться частью хирургического вмешательства, когда это возможно.

Среди онкологов и урологов продолжают дискуссии по вопросам целесообразности паллиативной нефрэктомии, неoadьювантной и адьювантной терапии пациентам с метастатическим ПКР (мПКР).

В Американском обществе клинической онкологии (ASCO 2019) Arnaud Mejean представил исследование преимущество циторедуктивной нефрэктомии с последующей терапией сунитинибом по сравнению с терапией только сунитинибом у 450 больных мПКР групп промежуточного и плохого прогноза по критериям MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centr). Согласно результатам исследования CARMENA, опубликованным в 2018 г., циторедуктивная нефрэктомия больше не может считаться стандартом лечения пациентов с мПКР [9].

В исследовании CARMEN, проведенном согласно критериям IMDC группы промежуточного прогноза (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium) таких пациентов было 58,6%. Также проводился анализ влияния числа локализаций метастазов на показатели ОВ.

При медиане наблюдения 61,5 месяцев медиана ОВ в группе промежуточного прогноза с 1 фактором риска по критериям IMDC составила 31,4 месяцев в руке циторедуктивной нефрэктомии против 25,2 месяцев в группе сунитиниба (отношение рисков (ОР) 1,29 (0,85-1,98).

Пациенты группы промежуточного прогноза с 2 факторами риска по критериям IMDC в подгруппе циторедуктивной нефрэктомии уступали в показателях ОВ по сравнению с подгруппой сунитиниба (17,6 месяцев против 31,2 месяцев;  $p=0,033$ ). При анализе результатов по количеству локализаций метастазов не было обнаружено различий в показателях ОВ между рукавами исследования у пациентов с только одной локализацией метастазов или более одной.

В вышеуказанном исследовании CARMENA 40 пациентам в группе сунитиниба с полным ответом с паллиативной целью выполнялась отсроченная нефрэктомия. Медиана ОВ этих пациентов была значительно выше, чем пациентов, получавших только сунитиниб без нефрэктомии, - 48,5 месяцев против 15,7 месяцев (ОР 0,34; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,22-0,54).

Таким образом, исследования CARMENA показали, что циторедуктивная нефрэктомия может давать преимущества в показателях ОВ пациентам группы промежуточного прогноза с 1 фактором риска по критериям IMDC, число локализаций метастазов не влияет на выбор больного для циторедуктивной нефрэктомии, отсроченная циторедуктивная нефрэктомия у больных с хорошим ответом на системную те-

рапию ассоциировано с улучшением показателей ОВ и может являться правильной стратегией лечения.

Как известно около 80% случаев ПКР бывает ее светлоклеточный вариант, а в 10-15% случаев папиллярный рак [10]. J. Graham и соавт. провели анализ 353 больных папиллярным ПКР 1-го и 2-го типов с синхронными метастазами любых локализаций. В исследование вошли пациенты всех групп прогноза IMDC: благоприятного - 5,1 и 5,7 %, промежуточного - 47 и 58%, плохого - 47 и 37 % (в группах системной терапии и циторедуктивной нефрэктомии соответственно). Циторедуктивная нефрэктомия с последующей таргентной терапией выполнялась 244 больным, только системная терапия различными таргентными агентами - 109 пациентам. Медиана наблюдения для всех пациентов составила 57,1 (32,9 - 77,8) месяцев. Медиана ОВ в подгруппе циторедуктивной нефрэктомии - 16,3 месяцев, в подгруппе системной терапии - 8,6 месяцев ( $p<0,0001$ ). Показатели выживаемости без прогрессирования также оказались выше в подгруппе циторедуктивной нефрэктомии - 5,1 месяцев против 3,4 месяцев ( $p=0,0344$ ).

Таким образом, папиллярный мПКР имеет более низкий уровень объективных ответов и низкую продолжительность ответа на таргентную терапию. Циторедуктивная нефрэктомия пациентам с папиллярным мПКР увеличивает ОВ [11].

Лечение ингибиторами иммунных точек в сочетании с циторедуктивной нефрэктомией и удалением метастазов пациентов с мПКР показало многообещающие результаты. В пилотном исследовании (NCT 02210117) 104 пациента с мПКР были рандомизированы 2:3:2 на 3 группы: ниволумаб 3 цикла, ниволумаб + бевацизумаб 3 цикла и ниволумаб + ипилимумаб 2 цикла в стандартных дозировках. После проведенных циклов терапии пациентам выполнялась циторедуктивная нефрэктомия, удаление метастазов или биопсия опухолевых очагов и затем терапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. Первичной точкой данного исследования была оценка безопасности данных режимов в 3 рукавах, вторичными целями - оценка наилучшего ответа, который определялся как сумма полных ответов, частичных ответов и хирургического эффекта, оценка ОВ и БПВ в каждой группе исследования, поиск биологических маркеров.

Токсичность 3 степени была максимальной, зарегистрированной в данном протоколе и составила 47% в группе ниволумаб + ипилимумаб, 42% в группе ниволумаб + бевацизумаб, 38% в группе ниволумаба.

Наилучший ответ у пациентов, подвергнутых циторедуктивной нефрэктомии или метастазэктомии, в группе ниволумаб + ипилимумаб составил 69%, в группе ниволумаб + бевацизумаб – 82%, в группе ниволумаба – 86%. При медиане наблюдения 24,6 месяцев медиана ОВ не была достигнута. В группе ниволумаба 2-летняя ОВ составила 72%, в группе ниволумаб + бевацизумаб – 60%, в группе ниволумаб + ипилимумаб – 56%.

Биопсия опухолевых очагов после проведения запланированных циклов терапии ингибиторами иммунных точек показала, что инфильтрация опухолевых тканей CD8 T- клетками коррелирует с клиническим ответом на ниволумаб и комбинацию ниволумаба с бевацизумабом, но не на комбинацию ниволумаб + ипилимумаб. Не выявлено корреляции PD-L1-статуса с клиническим ответом. Это исследование показало, что циторедуктивная нефрэктомия с применением системной иммунотерапии, основанная на ниволумабе, является безопасным методом [12]. В эру иммунотерапии циторедуктивная нефрэктомия и метастазэктомия имеют важную роль у пациентов с мПКР.

Метастазэктомия остается методом выбора у пациентов с мПКР. По данным клиники Мэйо, 158 пациентам была выполнена метастазэктомия, после которой 93% больных не получали системную терапию. Двухлетняя опухолевоспецифическая выживаемость составила 84% против 54% без метастазэктомии. Полное удаление метастазов рака почки ассоциировано со значительным снижением риска смерти от ПКР (ОР 0,47; 95% ДИ 0,34-0,65;  $p < 0,001$ ) [13].

Изменились подходы к 1-й линии терапии мПКР в пользу комбинированных режимов. В исследовании KEYNOTE – 426861 пациент со светлоклеточным мПКР всех групп прогноза по критериям IMDC был рандомизирован 1:1 в 2 рукава исследования: группа комбинации пембролизумаба 200 мг внутривенно каждые 3 недели 35 циклов + акситиниб 5 мг внутрь 2 раза в сутки и группа монотерапии сунитинибом 50 мг/сут в течение 4 нед, 2 нед перерыв. Первичными точками исследования были оценка ОВ и БПВ, вторичные цели – оценка частоты

объектов (ЧОО) в каждой группе. Комбинация пембролизумаб + акситиниб продемонстрировала увеличение показателей ОВ (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,38 – 0,74;  $p < 0,0001$ ); БПВ – 15,1 мес против 11,1 мес (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,57 – 0,84;  $p = 0,0001$ ); ЧОО – 59,3% против 35,7% ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с сунитинибом во всей популяции пациентов и была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в качестве 1-й линии терапии мПКР для пациентов всех групп прогноза [14].

Среди пациентов, включенных в исследование, 68,8 % больных относились к группам промежуточного и плохого прогноза по критериям IMDC – 294 пациента в подгруппе комбинации пембролизумаб + акситиниб, 298 – в подгруппе сунитиниба. В группе промежуточно\плохого по IMDC комбинация пембролизумаб + акситиниб также показала достоверное улучшение ОВ (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,37-0,74; 12-месячная ОВ 87,3 % против 71,3 %), медиана БПВ (ОР 0,67, 95 % 0,53 – 0,85; 12,6 мес против 8,2 мес) и ЧОО (55,8 % против 29,5 %) [15].

ПКР с саркоматоидным компонентом опухоли протекает более злокачественно и более агрессивно по сравнению со светлоклеточным или папиллярным формами новообразования. Саркоматоидный компонент имели 18,2 % больных: 51 – в подгруппе комбинации пембролизумаб + акситиниб, 54 – в подгруппе сунитиниба. В популяции пациентов с саркоматозным компонентом опухоли комбинированный режим терапии продемонстрировал улучшение показателей ОВ (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,21 – 1,59; 12-месячная ОВ 83,4 % против 79,5 %), БПВ (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,29 – 1,00; медиана не достигнута против 8,4 мес) и ЧОО (58,8 % против 31,5 %). В подгруппе комбинации пембролизумаб + акситиниб у 33 % больных было зарегистрировано уменьшение объема опухоли >80 %, полный ответ – у 13 % больных с саркоматоидным компонентом опухоли.

В 2018г. на основании рандомизированного исследования III фазы комбинация иммунологических препаратов ниволумаб + ипилимумаб была рекомендована в качестве 1-й линии терапии диссеминированного светлоклеточного ПКР у больных групп промежуточного и плохого прогноза по критериям IMDC [16]. В 2019г. на ASKO был представлен анализ исследования CheckMate214 эффективности комбинации ни-

волумаб + ипилимумаб против сунитинаба у пациентов групп промежуточного и плохого прогноза по IMDC с саркоматоидным компонентом опухоли. В данном исследовании 112 пациентов имели саркоматоидную дифференцировку опухоли и относились к группам промежуточного и плохого прогноза по IMDC: 60 – в подгруппе комбинации, 52 – в подгруппе сунитиниба. В 47 % случаев в подгруппе комбинации и в 53 % в подгруппе сунитиниба PD- L1- экспрессия в опухоли была >1 %, что выше, чем в общей популяции пациентов промежуточного и плохого прогноза, включенных в исследование (26 % в подгруппе комбинации ниволумаб + ипилимумаб против 29 % в подгруппе сунитинаба). При медиане наблюдения 30 мес ЧОО в подгруппе комбинации оказалась значительно выше, по сравнению с монотерапией сунитинибом – 56,7 % против 19,2 % соответственно, при этом в руке ниволумаб + ипилимумаб зарегистрировано 18,3 % полных ответов, в группе сунитиниба полных ответов не отмечено. Комбинация ниволумаб + ипилимумаб демонстрирует преимущества в показателях: ОВ и БПВ у пациентов групп промежуточного и плохого прогноза по IMDC с саркоматоидным компонентом опухоли по сравнению с терапией сунитинибом: медиана ОВ 31,2 мес против 13,6 мес (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,33-0,90), медиана БПВ 8,4 мес против 4,9 мес (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,38 – 0,97) [17].

Через 30 мес после прекращения лечения по протоколу CheckMate214 38 % больных из группы ниволумаб + ипилимумаб живы и не получали 2-ю линию терапии. Комбинация ниволумаб + ипилимумаб позволяет не проводить 2-ю линию системной терапии [18].

В исследовании III фазы Immotion 151 комбинация атезолизумаб + бевацизумаб показала преимущество в показателях БПВ по сравнению с монотерапией сунитинибом в 1-й линии терапии светлоклеточного мПКР. При этом среди популяции пациентов с PD- L1-положительной экспрессией медиана БПВ в подгруппе комбинации была достоверно выше – 11,2 мес против 7,7 мес в подгруппе сунитиниба (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,57 – 0,96;  $p=0,0217$ ) [19]. Среди пациентов с саркоматоидным компонентом опухоли (16 % больных) комбинация атезолизумаб + бевацизумаб также продемонстрировала преимущества: медиана БПВ 8,3 мес против 5,3 мес (ОР 0,52; 95% ДИ 0,34 – 0,79), медиана ОВ 21,7 мес против 15,4 мес (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,41 – 1,01).

Определение прогностических биомаркеров позволит персонализировать подход к терапии больных мПКР. На основании образцов ткани опухолей пациентов, участвовавших в исследованиях METEOR и CABOSUN, A. Flaifel с соавт. изучали корреляцию показателей БПВ и PD- L1-статуса на терапии кабозантинибом, эверолимусом и сунитинибом. PD- L1-экспрессия >1% в опухолевых клетках была обнаружена у 29 % пациентов в исследовании METEOR и у 23 % - в исследовании CABOSAN. В однофакторном анализе пациенты с PD-L1+ имели худшие показатели БПВ и ОВ в обоих исследованиях по сравнению с PD- L1- вне зависимости от проводимой терапии. Кроме этого, PD-L1-экспрессия не явилась предиктором ответа на терапию кабозантинибом [20].

Результаты лечения метастатического папиллярного РП остаются неудовлетворительными. Как правило, папиллярный тип РП ассоциирован с мутацией в гене MET. В исследовании II CALYPSO изучается комбинация саволитиниба (MET-ингибитор) и дурвалумаба (PD-L1-ингибитор) в терапии диссеминированного папиллярного ПКР. Первичной целью исследования является оценка ЧОО. В данном протоколе 41 пациенту в течение 4 нед вводили саволитиниб 600 мг через день, далее к режиму добавляли дурвалумаб 1500 мг каждые 4 нед. Вследствие прогрессирования на фоне терапии саволитинибом не получили комбинацию 12 % пациентов. При медиане наблюдения 8,9 мес ЧОО составила 27 %, медиана БПВ – 5,3 мес (22). CALYPSO демонстрирует еще незрелые, но многообещающие результаты.

L.J. Appleman с соавт. представили результаты исследования III фазы, в котором изучалась эффективность адьювантной терапии пазопанибом в сравнении с плацебо у пациентов с мПКР, перенесших метастазэктомию. Пациенты (n-128) после удаления метастазов, без видимых признаков заболевания рандомизировались 1:1 на два рукава исследования: группа, получавшая пазопаниб в дозе 800 мг\сут, и группа, получавшая плацебо в течение 52 нед. Пациенты были стратифицированы по количеству локализаций удаленных метастазов (> 1), времени до развития отдаленных метастазов (<1 года и >1 года). При медиане наблюдения 30 мес пазопаниб не улучшал показатели ВБР, имелся тренд к большей выживаемости в группе плацебо [21].

В исследовании JAVELIN Renal 101 комбинация авелумаба с акситинибом показало преимущество БПВ у пациентов с положительной экспрессией PD- L1 по сравнению с сунитинибом – 13,8 мес против 7,2 мес (ОР 0,61; 95% ДИ 0,47-0,79) [24]. Анализ биомаркеров, изученных на материале пациентов данной группы показал, что экспрессия PD- L1 >1 % в иммунных клетках была ассоциирована с лучшими показателями БПВ в группе авелумаб + акситиниб по сравнению с сунитинибом. Пациенты с опухолями, инфильтрированными CD8+ -клетками, имели большую БПВ в группе комбинации по сравнению с группой сунитиниба. Получена сигнатура из 26 генов, определяющих активность иммунной системы, экспрессия которых была ассоциирована с увеличением показателей БПВ [22].

Проведенные исследования KEYNOTE 426 и обсужденные на ASCO 2019, а затем EHF (European Health Forum Gastein), октябрь 2019, изменили рекомендации лечения мПКР в 1-й и 2-й линиях. Теперь к 1-й линии приоритентной опцией для всех групп риска становится комбинация пембролизумаба с акситинибом. Судя по увеличивающейся распространенности иммунотерапии и ее смещения в 1-ю линию, ингибиторы ангиогенеза приобретают все большую востребованность. Выбор во 2-й линии между кабозантинибом и комбинации ленватиниб + эверолимус – такова наиболее ожидаемая тенденция изменения стандартов лечения.

Таким образом, комбинированная терапия ПКР одновременно подавляет ангиогенез опухоли (эффект применения ингибитора тирозинкиназы – акситиниба) и предотвращает уклонение опухоли от иммунного контроля. В отличие от других доступных в России и Казахстане комбинаций, режим пембролизумаба + акситиниб показал преимущество в терапии 1-й линии перед сунитинибом во всех группах прогноза. Пембролизумаб отличается от других иммуноонкологических препаратов тем, что является ингибитором рецептора PD -1, а не его лиганда PD-L1. Таргентные препараты могут усиливать действие иммунологических средств за счет влияния на сосудистую сеть опухоли и увеличения фильтрации. Вероятнее всего таргентная терапия может дополнять и увеличивать эффективность иммунотерапии, отметили ряд исследователей на ASCO 2019.

### Литература

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. *Онкоурология* 2019; 15 (2): 15-24.
2. Ljungberg B., Albigels L., Bensalan K. et al. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology* 2019. 3.5.2.2.
3. Tan W. S., Berg S., Cole A. et al. *Comparing long-term outcomes following radical and partial nephrectomy for cT1 renal cell carcinoma in young and healthy individuals. Eur Urol Suppl* 2019; 18 (1): 1423-4.
4. Pecoraro A., Palumbo C., Knipper S. et al. *Cryoablation predisposes to higher cancer specific mortality relative to partial nephrectomy in patients with nonmetastatic pt1b kidney cancer. J Urol* 2019; 202 (6): 1120-6.
5. Guo S., Yao K., He X. et al. *Prognostic significance of laterality in renal cell carcinoma: A population-based study from the surveillance epidemiology and end results (SEER) database. Cancer Med* 2019; 8 (12).
6. Kaag M.G., Toyn C., Russo P. et al. *Radical nephrectomy with vena caval thrombectomy: a contemporary experience. BJU Int* 2010; 107 (9): 1386-93.
7. Fraifeld Y Woldu SL Singla N et al *Impact of hospital case volume on outcomes following radical nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy Eur Urol Oncol* 2019 2 (6) 691-8
8. Serena G., Gonzalez J., Gaynor J.J. et al. *Pulmonary tumor embolization as early manifestation in patients with renal cell cancer carcinoma and tumor thrombus Perioperative management and outcomes J Card Surg* 2019 34 (10) 1018023
9. Serena G., Gonzalez J., Gaynor J.J. et al. *Pulmonary tumor embolization as early manifestation in patients with renal cell cancer carcinoma and tumor thrombus: Perioperative management and outcomes J Card Surg* 2019; 34 (10) 1018-23.
10. Linehan W.M., Spellman P.T., Risketts C.J. et al. *Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. N Engl J Med* 2016; 374 (2): 135-45
11. Graham J., Wells J.,C.. Donskov F. et al. *Citireductive nephrectomy in metastatic papillary renal cell carcinoma results from the International metastatic renal cell carcinoma database consortium. Eur Urol Oncol* 2019; 2 (6) 643-8.



12. Gao J., Karam J.A., Tannir N.M., et al. *A pilot randomizire study evaluating in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) eligble for citoreductive nephrtctovy metastasectomy or post-treatment biopsy. J Clin Oncol 2019; 37 Suppl. 15:4501.*
  13. Lyon T.D., Thompson R.H., Shah P.H. et al. *Complete surgical metastasectomy of renal cell carcinoma in the post-cytokine era J Urol 2019*
  14. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. *Ptybrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcina. NEJM 1-12 February 16, 2019.*
  15. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. *Ptybrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first – line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) Outcomes in the combined IMDS intermediate\poor risk and sarcomatoid of subgroups of the phase 3 KEYNOTE 426 study. J Clin Oncol 2019; 37; (15).*
  16. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.E. et al. *Nivolumab plus Ipilimumab versus sunitinib in advanced renal carcinoma. N Engl J Med 2018; 378: 1277-90.*
  17. Powles T., Larkin J.M. G., Patel P. et al. *A phase II study investigating the safety and durvalumab in metastatic papillary renal cancer (CALYPSO). J Clin Oncol 2019; 37 Suppl. 7:545.*
  18. Tannir N.M., Aren F.O., Hammers H.J. et al. *Thirty-month follow – up the phase III CheckMate 214 frial of first-line nivolumab plus ipilimumab (N + I) or sunitinib in patients with advanced renal carcinjma J Clin Oncol 2019: Supp. 7: 547*
  19. Rini B.I., Powles T., Atkins M.B.. et al. *Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patiens with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion 151): a multicentre, open – label, phase 3, randomized controlled trial. Lancet 2019; 393 (10189): 2404-15.*
  20. Flaiifel A., Xie W., Braun D. A. et al. *PD–L1 expression and clinical outocomes to cabozantinib everolimus and sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma analisis of the randomized clinical trials METEOR and CABOSUN Clinic Cancer Res 2019; 25 (20): 1135*
  21. Motzer R.J., Pencov K., Haanen J. et al. *Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal – cell canrcinoma. N Engl Med 2019; 380 (12) :1103-15.*
  22. Choueri T.K., Albiges L., Haanen J. B. A. G. et al. *Biomarker analyses from JAVELIN renal 101: avelumab + axitinib versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma J Clin Oncol 2019; 37 Suppl .15: 101.*
- .....

УДК 615.038

## **ИНГИБИТОР C1-ЭСТЕРАЗЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПРИСТУПОВ НАСЛЕДСТВЕННОГО АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА В УСЛОВИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН (РК): КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА**

К.С.АБСАТТАРОВА<sup>1</sup>, М.Ж.СУЛТАНОВ<sup>1</sup>, А.Х.ДЖАКСЫБАЕВА<sup>2</sup>, А.К.АЛЬМАДИЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ЧУ «Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения»

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

г. Нур-Султан, Республика Казахстан

**АННОТАЦИЯ.** Редкий характер заболевания и необходимость оказания эффективной экстренной помощи пациентам с НАО обостряют вопросы обеспечения их жизненно важным лечением и профилактикой. Результаты клинико-экономического анализа ингибитора C1-эстеразы (C1-INH) подтверждают целесообразность его применения в лечении и профилактики заболевания НАО.

**Ключевые слова:** наследственный ангионевротический отек (НАО), ингибитор C1-эстеразы, эффективность

**ТҮЙІНДЕМЕ.** ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ (ҚР) ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖАҒДАЙЫНДА ТҰҚЫМ ҚУАЛАЙТЫН АНГИОНЕВРОТИКАЛЫҚ ІСІНУ ҰСТАМАЛАРЫНЫҢ АЛДЫН АЛУ ЖӘНЕ ЕМДЕУДЕГІ C1-ЭСТЕРАЗА ИНГИБИТОРЫ: КЛИНИКАЛЫҚ-ЭКОНОМИКАЛЫҚ БАҒАЛАУ. К.С.Абсаттарова, М.Ж.Султанов, А.Х.Джаксыбаева, А.К.Альмадиева. Тұқым қуалайтын ангионевротикалық ісіну аурудың сирек кездесетін сипаты және осы ауруы бар пациенттерге тиімді шұғыл көмек көрсету қажеттілігі, өмірлік маңызды емдеумен және профилактикамен қамтамасыз ету мәселелерін ушықтырады. C1-эстераза (C1-INH) тежегішін клиникалық-экономикалық талдау нәтижелері, оны ауруды емдеу мен алдын алуда кезінде қолданудың орындылығын растайды.

**Түйін сөздер:** тұқым қуалайтын ангионевротикалық ісіну, C1 эстераза тежегіші, тиімділігі

**SUMMARY.** C1-ESTERASE INHIBITOR IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF ATTACKS OF HEREDITARY ANGIOEDEMA IN THE HEALTH CARE OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN (ROK): CLINICAL AND ECONOMIC ASSESSMENT. K.S.Absattarova, M.Zh. Sultanov, A.Kh.Dzhaksybayeva, A.K.Almadiyeva. The rare nature of the hereditary angioedema disease (HAE) and the need to provide effective emergency care to patients with HAE exacerbate the issues of providing them with vital treatment and prevention. The results of clinical and economic analysis of the C1-esterase inhibitor (C1-INH) confirm the feasibility of its use in the treatment and prevention of the HAE.

**Keywords:** Hereditary angioedema (HAE), C1-esterase inhibitor, efficacy

### **ВВЕДЕНИЕ**

Наследственный ангионевротический отек (НАО) - редкое, потенциально угрожающее жизни заболевание [1], сопровождающееся симптомами тяжелого, болезненного и рецидивирующего отека, при котором пациенты, получая ненужные медицинские процедуры и операции, не имеют доступа к лечению в связи с отсутствием соответствующих процедур своевременной и точной диагностики [2,3].

Поскольку заболевание не излечимо, правильно подобранная медикаментозная терапия позволяет пациентам с НАО вести активный образ жизни, не ухудшая качество жизни в целом. Инновационным методом фармакотерапии является инъекционный ингибитор C1-эстеразы (C1-INH), предотвращающий отеки у детей (от

6 лет и старше), подростков и взрослых, а также купирующий болезненные приступы у детей (от 2 лет и старше), подростков и взрослых с подтвержденным диагнозом НАО.

Целью данного исследования является оценка клинико-экономической эффективности инъекционного препарата C1-INH для лечения приступов НАО у взрослых пациентов, подростков и детей в возрасте от 2 лет и старше, в сравнении со стандартной клинической практикой в условиях здравоохранения РК.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Для оценки клинико-экономической эффективности и безопасности C1-INH проведен поиск источников научной литературы в соответствии с критериями PICOS в электронных репурсах DARE, Cochrane Central Register of

Controlled Trials, PubMed/Medline. Все обнаруженные и включенные в анализ источники содержат данные о пациентах без сопутствующих или осложняющих основное состояние заболеваний. Изучаемая популяция включала взрослых пациентов, подростков и детей в возрасте от 2 лет и старше, страдающих недостаточностью выработки ингибитора C1-INH.

Оценка затрат на оказание медицинской помощи проводилась на основе Приказа и клинического протокола [4,5]. В качестве основных источников данных по эффективности использовались результаты исследований [6], а также официальная статистическая информация Агентства РК по статистике [7], данные Электронного регистра диспансерных больных и Электронного регистра стационарных больных [8]. Моделирование осуществлялось с использованием программного обеспечения Microsoft Office 2019 пакета Excel.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Клиническая эффективность C1-INH была оценена по результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [6]. При лечении острых приступов НАО медиана времени до начала однозначного купирования приступа составила 2 часа у пациентов, получавших

концентрат C1-INH, но более 4 часов у пациентов, получавших плацебо (p = 0,02). Результаты применения C1-INH для долгосрочной профилактики показали, что количество приступов за 12-недельный период составили 6,26 против 12,73 при применении плацебо (p<0,001). Отмечалось также значительное снижение тяжести и продолжительности приступов у испытуемых, получавших концентрат C1-INH.

Нами были обнаружены несколько ограничений [6], связанных с природой заболевания вследствие редкости заболевания, высокой гетерогенности среди пациентов и недостатка клинических данных. Также необходимо учитывать такие смежные факторы, как предыдущие терапевтические стратегии. К примеру, трое из 22 пациентов (при профилактическом применении C1-INH) сообщили о применении андрогенной терапии в начале исследования [6]. При этом не были обнаружены какие-либо возможные эффекты, способные оказать влияние на результаты исследования. Информация о процедурах «ослепления» в исследовании и распределении пациентов также была неопределенной. К тому же, пациенты имели право на долгосрочное профилактическое исследование, если они имели более высокую частоту приступов в прошлом.

Таблица 1 - Базовые характеристики пациентов из включенного РКИ [6]

Характеристики пациентов	Исследование по лечению острых приступов		Исследование по применению препарата с профилактической целью	
	Плацебо (n = 33)	C1-INH (n = 35)	Плацебо с переходом на C1-INH (n = 11)	C1-INH с переходом на Плацебо (n = 11)
<b>Общие</b>				
Возраст - (лет)	36.2±13.8	36.7±17.9	34.5±14.8	41.7±19.3
Женский пол - кол-во (%)	27 (81.8)	26 (74.3)	11 (100)	9 (81.8)
Вес - кг	77.4±22.6	80.9±28.3	76.3±25.7	70.5±9.3
Рост - см.	167.8±10.4	163.1±14.1	163.2±8.8	166.2±6.9
Годы со дня диагностики НАО	20.5±18.8	18.4±11.6	16.8±7.9	19.3±14.4
Тип II НАО - кол-во (%)	6 (18.2)	6 (17.1)	2 (18.2)	2 (18.2)
<b>Раса и этническая группа - к-во (%)**</b>				
Белые	30 (90.9)	33 (94.3)	11 (100)	10 (90.9)
Черные	1 (3.0)	1 (2.9)	0	1 (9.1)
Испанские группы	2 (6.1)	1 (2.9)	0	0
<b>Локализация приступа - к-во (%)</b>				
Абдоминальные (брюшные)	26 (78.8)	24 (68.6)		
Наружные половые органы	2 (6.1)	7 (20.0)		
Лицо	5 (15.2)	4 (11.4)	1 (9.1)	2 (18.2)
	11 (33.3)	16 (45.7)		

Примечание: \* Значения плюс-минус означают ±SD. Различия между группами не были существенными. \*\* Раса или этническая группа были зарегистрированы самостоятельно.

Таблица 2 - Результаты анализа литературных данных по исходам эффективности С1-INH

Исходы Источники	Средняя частота приступов	Приступы в месяц	Побочные эффекты (ПЭ)	Тромбоэмбо- лические осложнения
Zuraw BL, 2012 [9]	ср. частота приступов = 4,7 ± 5,2; ср. частота приступа = 3, межквартильный диапазон (IQR 2–4)	ср. частота приступа = 0,47 ± 0,83; ср. частота приступов 0,19 (IQR 0,0-0,64), P <0,001	Неизвестные эффекты у 2 из 101 серьезных ПЭ (тяжелая депрессия и мышечно- скелетная боль в груди)	5 случаев, не связаны с С1- INH
Busse P et al.,2015 [10]	Нет сведений	Нет сведений	Частота ПЭ 0,14 на 1 инфузию (по сравнению с общей частотой ПЯ 0,09 на одну инфузию и 0,05 на одну инфузию при лечении неотложных острых приступов)	У 2 из 135- (транзиторная ишемическая атака и тром- боз глубоких вен)
Bernstein JA et al.,2014 [11]	у 3 из 20 - снижение приступов НАО более чем на 1 атаку в месяц (у 1 с дозой 1500ед.) и у 2 пациентов с дозой 2500ед.)	Нет сведений	в 2 из 20 случаях ПЭ, связаны с применением С1-INH	В 1 случае - осложнение медицинского устройства («тромб в порте»)
Lumry W et al.,2013 [12]	ср. количество приступов в месяц до вмешательства С1- INH = 3,0 по сравнению с 0,39 после введения С1-INH.	23 события - у 20 ≤1 приступа в месяц, - у 5 - никаких приступов в течение периода наблюдения(до 72 нед.) не было	У 2 из 23 – 1) тошнота и головная боль 2) эритема в месте инфузии. не сообща- ется о серьезных ПЭ	Нет сведений
Bork K et al.,2013 [13]	15 из 30, ранее испытывавших 1 или 2 приступа в нед., после приема в качестве профилактики С1-INH 2-3 раза в неделю нет сообщений о приступах.	Нет сведений	Нет сведений	Нет сведений

Анализ клинических исследований с уровнем доказательности А и В, где оценивались аспекты эффективности и безопасности применения С1-INH, отражены в табл. 2.

Общий анализ клинических результатов подтвердил, что применение С1-INH для долгосрочной профилактики оказалась эффективной для снижения тяжести и количества приступов НАО. Не было отмечено связи между частотой побочных реакций и дозой С1-INH. Подробные выводы из исследований изложены в табл.3.

Анализ результатов существующих клинических исследований, показал, что терапия С1-INH эффективна для предотвращения приступов НАО, в целях краткосрочной и долгосрочной профилактики.

Анализ экономической эффективности применения препарата С1-INH в терапии НАО

проведен с перспективы плательщика (учитывались прямые медицинские расходы) с месячными циклами и 5-летним временным горизонтом. Была применена ставка дисконтирования в 3,5% как для затрат, так и для эффектов. Для анализа была применена модель Маркова. Ключевые элементы и структура модели экономической эффективности были адаптированы в соответствии с исследованием [19] по экономической оценке препаратов для долгосрочной профилактики среди пациентов с НАО 1 и 2 типов (табл.4).

В базовом сценарии сравнения профилактики препарата с отсутствием профилактики в когорте из 1000 пациентов при расчете на 5-летний временной горизонт с перспективы системы здравоохранения общие затраты без профилактики с дисконтированием составили 7 314

Таблица 3 - Основные выводы из исследований по ингибиторам С1-эстеразы с дизайном высокого качества

№	Автор, год	Выводы из научных работ
1	Bork K et al., 2013 [13]	Применение С1-ИНН для краткосрочной профилактики может быть показано только для пациентов, проходящих стоматологические процедуры; для долгосрочной профилактики достаточных доказательств нет, однако, авторы заключают, что С1-ИНН показала эффективность для снижения тяжести и количества приступов НАО.
2	Busse P et al., 2015 [10]	Не было отмечено связи между частотой побочных реакций и дозой С1-ИНН (коэффициент детерминации составил 0,0005).
3	Nanda MK et al., 2014 [14]	22% испытуемых сообщили о неэффективности профилактики.
4	Gavigan G et al., 2014 [15]	Ни один пациент не сообщил о приступах НАО после процедуры (время наблюдения не указано).
5	Bernstein JA et al., 2014 [11]	«Успех по протоколу» был определен как приступ НАО ≤ 1 в месяц; в то время как «успех, по мнению исследователя» определялся, если пациент имел значительное снижение частоты приступов от их исторического уровня, но испытывал больше чем один приступ НАО в месяц.
6	Baker JW et al., 2013 [16]	8 из 11 беременных пациентов, родили благополучно 9 новорожденных; 1 пациент перенес спонтанный аборт (не связанный с С1-ИНН); у 1 пациента мертворождение (не связанное с С1-ИНН), и у 1 пациента данных по исходу не удалось получить.
7	Lumry W et al., 2013 [12]	Серьезные побочные эффекты во время расширенного исследования не зарегистрированы. Единично отмечены тошнота, головная боль, эритема в месте инфузии.
8	Farkas H et al., 2012 [17]	Плазменный С1-ИНН был наиболее эффективным препаратом по сравнению с даназолом и транексамовой кислотой.
9	Grant JA et al., 2012 [18]	Зарегистрировано 12 ПЭ; 3 - серьезных (кишечная перфорация, боль во время процедуры и В-клеточная лимфома). Запор легкой степени был единственным ПЭ, о котором сообщили ≥ 1 один пациент. Ни один из ПЭ не был принят как связанный с С1-ИНН, или связанный с приступом НАО.

Таблица 4 - Результаты анализа базового сценария

Показатель	С дисконтированием
<i>Без профилактики</i>	
Общие затраты в расчете на 1 пациента на протяжении 5 лет, тнг.	7 314 402
Общие QALY в расчете на 1 пациента на протяжении 5 лет	2.922
<i>Профилактика</i>	
Общие затраты на профилактику в расчете на 1 пациента на протяжении 5 лет, тнг.	104 592 164
Общие затраты в расчете на 1 пациента на протяжении 5 лет, тнг.	108 285 937
Общие QALY в расчете на 1 пациента на протяжении 5 лет	3.092
<i>Сравнение</i>	
Дополнительные затраты (на всю когорту), тнг.	100 971 535 282
Дополнительные QALY (на всю когорту)	170.54

402 тнг., тогда как с профилактикой составило 104 592 164 тнг. Дополнительные затраты на всю рассматриваемую когорту с дисконтированием составили 100 971 535 282 тнг., рассчитаны дополнительные QALY на всю когорту без дисконтирования – 170,54. Коэффициент эф-

фективности дополнительных затрат с дисконтированием составил 592 063 310 тнг. (табл.4).

В анализе влияния на бюджет в качестве популяции была рассмотрена гипотетическая когорта казахстанских пациентов с НАО 1-го и 2-го типов, являющихся кандидатами для при-

менения профилактической терапии. Для вычисления размера популяции были использованы допущения, различные значения которых также были исследованы в рамках анализа сценариев, включая: распространенность НАО в РК: 1 на 67 000 населения [20], распределение типов: 80% 1-го типа, 15% 2-го типа [21], прогнозы размера населения РК на 2020-2024 гг., в соответствии с прогнозами ООН [21], треть пациентов с НАО 1-го и 2-го типов, потенциально являющихся кандидатами на профилактическую терапию.

Таким образом, расчеты размера популяции для модели были произведены следующим образом:

- Количество пациентов с НАО в РК: общее число населения РК в заданный год, умноженное на установленный показатель распространенности (1/67000);

- Количество пациентов с НАО 1-го и 2-го типов в РК: количество пациентов с НАО в РК в заданный год, умноженное на установленное значение распределения типов (95%: 80% с НАО 1 типа, 15% с НАО 2 типа);

- Количество кандидатов на предоставление терапии в РК: количество пациентов с НАО 1 и 2 типов в РК в заданный год, умноженное на установленное значение (1/3).

Основные результаты анализа влияния на бюджет представлены в таблице 5, согласно ко-

торым в первый год ожидаются затраты на профилактику в размере более чем 2 млрд.тнг. при условии, что число кандидатов на предоставление профилактики в РК вырастет до 89 человек согласно вышеописанным допущениям. С каждым последующим годом наблюдается небольшое снижение показателя влияния на бюджет, которое в разработанной нами модели составит почти 1.956 млрд.тнг. к 2024 году.

Результаты дополнительных сценариев отражают значительную неопределенность, связанную со значениями входных параметров, и чувствительностью модели к ним. В частности, в случае предоставления профилактики 40% пациентов с НАО 1-го и 2-го типов, влияние на бюджет в первый год составит более 2.4 млрд. тнг., что больше на 20% по сравнению с базовым сценарием. Сценарий с использованием показателя распространенности НАО 1 на 50 000 человек (в сравнении с 1 на 67 000 в базовом сценарии) привел к увеличению влияния на бюджет в первый год на 34%, а сценарий с показателем 1 на 100 000 человек - к снижению на 33% (табл.6).

Параметры анализа влияния на бюджет включали те же допущения, что и в анализе затрато-эффективности; следовательно, интерпретировать полученные результаты следует в контексте оценки экономической эффективности. В

Таблица 5 - Влияние на бюджет в базовом сценарии

Год	Затраты в сценарии без профилактики (тнг.)	Затраты в сценарии профилактики (тнг.)	Влияние на бюджет (тнг.)
1	146 546 398	2 169 543 732	2 022 997 335
2	145 470 804	2 153 620 115	2 008 149 311
3	144 262 910	2 135 737 881	1 991 474 971
4	142 999 589	2 117 035 057	1 974 035 469
5	141 686 398	2 097 593 953	1 955 907 554

Таблица 6 - Сценарии анализа влияния на бюджет по годам

Доли	Результаты (влияние на бюджет) (тнг.)				
	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.	2024 г.
<i>Сценарии распространенности</i>					
<b>1 на 50 000</b>	2 710 816 428	2 690 920 077	2 668 576 461	2 645 207 528	2 620 916 123
<b>1 на 100 000</b>	1 355 408 214	1 345 460 039	1 334 288 231	1 322 603 764	1 310 458 061
<i>Сценарии по долям кандидатов</i>					
<b>40% пациентов</b>	2 427 596 801	2 409 779 174	2 389 769 965	2 368 842 562	2 347 089 065
<b>50% пациентов</b>	3 034 496 002	3 012 223 967	2 987 212 457	2 961 053 203	2 933 861 332
<b>60% пациентов</b>	3 641 395 202	3 614 668 760	3 584 654 948	3 553 263 843	3 520 633 598

этой связи, также необходимо учесть, что представленная модель анализа влияния на бюджет не включает расходы на диагностику пациентов с НАО 1-го и 2-го типов, значительная часть которых в РК потенциально могут не иметь официально установленного диагноза.

Наиболее важным в терапии пациентов с НАО является снижение риска потенциально смертельных исходов и предупреждение возникновения приступов ангионевротического отека, минимизация продолжительности и тяжести приступов, и минимизация рисков и бремени лечения. Во всех обнаруженных исследованиях рассматривался аспект безопасности С1-INH, согласно результатам которых, использование препарата С1-INH для профилактики приступов при НАО является клинически обоснованной стратегией с достаточно хорошо изученным профилем безопасности. Также оправдано его использование в качестве кратковременного профилактического средства перед хирургическими или инвазивными процедурами, либо в качестве долгосрочного профилактического средства пациентам всех возрастов, включая уязвимые группы (беременные женщины).

Полученные выводы подтверждаются:

- данными о высокой необходимости лечения и купирования приступов НАО в связи с редкостью заболевания и недостаточной изученностью состояний, но приводящих к смертности и значительному снижению качества жизни пациентов;

- результатами опубликованных исследований эффективности терапии С1-INH в предотвращении приступов НАО в рамках стратегий краткосрочной и долгосрочной профилактики;

- экономической целесообразностью применения препарата С1-INH для предотвращения смертельных исходов пациентов всех возрастов вследствие не диагностированного НАО в сравнении с отсутствием профилактики, где увеличение затрат при применении профилактики с использованием С1-INH на протяжении 5 лет разработанной нами модели составила 100,9 млн. тнг. с дисконтированием (около 20,2 млн. тнг. в среднем в год), обеспечивая прирост 0,18 QALY. Таким образом, коэффициент эффективности дополнительных затрат составил около 592 млн.тнг. за 1 дополнительный QALY с дисконтированием.

- медианными значениями коэффициента эффективности дополнительных затрат в ана-

лизе чувствительности, составившим 596 974 648 тнг. за QALY с дисконтированием (межквартильный интервал 554 083 816 - 636 664 438 тнг.);

- результатами сравнения сценариев «профилактика vs отсутствие профилактики» в анализе влияния на бюджет, где стоимость предоставления профилактики в первый год составит около 2 млрд тнг. при условии, что число кандидатов на предоставление профилактики в РК составит около 89 пациентов в соответствии с принятыми допущениями. Тем не менее, с каждым последующим годом ожидается незначительное снижение показателя, которое в модели за 2024 год составило около 1.956 млрд.тнг. Необходимо учитывать, что представленная модель анализа влияния на бюджет не включает расходы на диагностику пациентов с НАО 1-го и 2-го типов, значительная часть которых в РК потенциально могут не иметь официально установленного диагноза.

В результате проведенного исследования о применении препарата С1-INH в рутинной клинической практике для купирования и профилактики НАО нами были сформулированы рекомендации:

1. Для всех пациентов с НАО должны быть разработаны комплексные планы ведения лечения с их периодическим пересмотром на предмет эффективности, безопасности и приверженности лечению.

2. Всем пациентам должна быть доступна неотложная медицинская помощь «лечение по требованию», независимо от того, получают ли они профилактическую терапию, поскольку даже пациенты, получающие наиболее эффективную профилактическую терапию, подвержены риску возникновения приступа НАО.

3. Профилактическая терапия должна обсуждаться как потенциальный вариант лечения для каждого пациента. Решение о применении профилактических препаратов зависит от индивидуальных потребностей пациента и течения его симптомов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с учетом редкости заболевания и необходимости оказания эффективной экстренной помощи пациентам с НАО необходимы жизненно важные лечение и профилактика препаратом С1-INH. Несмотря на принятые допущения в связи с редкостью заболевания и высокой гетерогенностью данных в клинических исследованиях, результатами клинико-э-

кономического анализа подтверждается целесообразность применения препарата C1-INH в сравнении с отсутствием вмешательств.

**Литература**

1. NS Neki, Mani T: Hereditary angioedema. *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine* 2014, 15(3 & 4).

2. Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, Bouillet L, Aberer W, Fabien V, Andresen I, Caballero T, Group IOSS: Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016, 117(4):394-398.

3. Gompels MM, Lock RJ, Unsworth DJ, Johnston SL, Archer CB, Davies SV: Misdiagnosis of hereditary angio-oedema type 1 and type 2. *Br J Dermatol* 2003, 148(4):719-723.

4. Наследственный ангионевротический отек. In: *Клинический протокол vol. №62. утв. ОКК МЗ РК: Министерство Здравоохранения Республики Казахстан от 18 апреля 2019 года.*

5. «Об утверждении тарифов на медицинские услуги в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 15.08.2017. In: № 725 Приказа Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан; от 16 сентября 2015 года.

6. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al: Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010 Aug 5, 363:513-522.

7. Динамика основных социально-экономических показателей. Министерство национальной экономики Республики Казахстан: Комитет по статистике.

8. Данные Электронного регистра диспансерных больных и Электронного регистра стационарных больных. . In. Республиканский центр электронного здравоохранения: <https://www.ezdrav.kz/index.php/ru/about.html>.

9. Zuraw BL KI: Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. . *Am J Med* 2012 Sep, 125:938-937.

10. Busse P, Bygum A, Edelman J, Lumry W, Machnig T, Martinez-Saguer I et al: Safety of c1-esterase inhibitor in acute and prophylactic therapy of hereditary angioedema: findings from the ongoing international Berinert patient registry. . *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015 Mar, 3:213-219.

11. Bernstein JA MM, Li H, White MV, Baker J, Lumry WR, et al.: Escalating doses of C1

esterase inhibitor (CINRYZE) for prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014 Jan, 2:77-84.

12. Lumry W MM, Hurewitz DS, Davis-Lorton M, Fitts D, Kalfus IN, et al.: Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. . *J Pediatr* 2013 May, 162:1017-1022.

13. Bork K, Steffensen I, T. M: Treatment with C1-esterase inhibitor concentrate in type I or II hereditary angioedema: a systematic literature review. . *Allergy Asthma Proc* 2013, 34:312-327.

14. Nanda MK SU, Wilmot J, Bernstein JA. : A cross-sectional questionnaire assessing patient and physician use of short-term prophylaxis for hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Aug.

15. Gavigan G, Yang WH, Santucci S, Harrison R, J. K: The prophylactic use of C1 inhibitor in hereditary angioedema patients undergoing invasive surgical procedures: a retrospective study. . *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014

16. Baker JW, Craig TJ, Riedl MA, Banerji A, Fitts D, Kalfus IN, et al. e: Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for hereditary angioedema attacks in pregnant women. . *Allergy Asthma Proc* 2013 Mar, 34:62-69.

17. Farkas H ZZ, Csuka D, et al. : Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor--a long-term survey. . *Allergy* 2012;, 67:1586-1593.

18. Grant JA, White MV, Li HH, Fitts D, Kalfus IN, Uknis ME, Lumry WR: Preprocedural administration of nanofiltered C1 esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc* 2012, 33(4):348-353.

19. Issues IfCaER: Final Report on Long-Term Prophylaxis for Hereditary Angioedema, Provides Policy Recommendations to Improve Cost-Effectiveness.

20. Aygoren-Pursun E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M: Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis* 2018, 13(1):73.

21. Ghazi A, Grant JA: Hereditary angioedema: epidemiology, management, and role of icatibant. *Biologics* 2013, 7:103-113.

.....



## 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, 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 предоставить 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 ска-

нируются 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. Редколлегия 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 Редколлегии.

11. Представление в редакцию статей, направленных в другие издания или ранее опубликованных, не допускается.

12. Публикация статей в журнале не свидетельствует о том, что редколлегия разделяет положения, излагаемые автором. В необходимых случаях редколлегия 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, блок С-2, этаж 4, каб.47, тел: +7 (7172) 70-81-76, e-mail: vestnik\_2002@mail.ru, gulzhanzhumayeva@gmail.com.

.....

**СОДЕРЖАНИЕ /  
МАЗМҰНЫ /  
CONTENTS**

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

В.В.Бенберин, С.Д.Кисикова, Е.К.Сәрсебеков, Г.Д.Даниярова  
**МІНДЕТТІ ӘЛЕУМЕТТІК МЕДИЦИНАЛЫҚ САҚТАНДЫРУ ЖҮЙЕСІН ЕНГІЗУДІҢ  
АЛҒЫШАРТТАРЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ ЖҰМЫС ІСТЕУ ЖАЙ-КҮЙІ ..... 3**

В.В.Бенберин, С.Д.Кисикова, Е.К.Сарсебеков, Г.Д.Даниярова  
**ПРЕДПОСЫЛКИ ВНЕДРЕНИЯ И СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ  
ОБЯЗАТЕЛЬНОГО СОЦИАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ ..... 3**

V.V.Benberin, S.D.Kisikova, E.K.Sarsebekov, G.D.Daniyarova  
**PREREQUISITES FOR THE INTRODUCTION AND FUNCTIONING OF THE MANDATORY  
SOCIAL HEALTH INSURANCE SYSTEM ..... 3**

Б.С.Абдрасилов, С.А.Рустемова, Ж.А.Ермаханова, Г.О.Нускабаева, К.М.Мәденбай  
**ТҮРКІСТАН ҚАЛАСЫНДА КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯ ПАНДЕМИЯСЫ  
ЖАҒДАЙЫНДАҒЫ ЭТИОЛОГИЯСЫ БЕЛГІСІЗ ПНЕВМОНИЯНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ  
ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ .....7**

Б.С.Абдрасилов, С.А.Рустемова, Ж.А.Ермаханова, Г.О.Нускабаева, К.М.Мәденбай  
**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОНИИ НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ В ГОРОДЕ  
ТУРКЕСТАН В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ..... 7**

B.S.Abdrazilov, S.A.Rustemova, J.A.Ermakhanova, G.O. Nuskabayev, K.M.Madenbay  
**CLINICAL FEATURES OF PNEUMONIA OF UNKNOWN ETIOLOGY IN THE CITY OF  
TURKESTAN IN A PANDEMIC CORONAVIRUS INFECTION ..... 7**

М.Е.Төлеутаев, Ж.Д.Жұмағазин, Е.К.Сәрсебеков  
**ҚАЗАҚСТАН МЕН ДОСТАСТЫҚ ЕЛДЕРІНДЕГІ ҚУЫҚ ІСІГІНІҢ  
ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫНЫҢ СИПАТТАМАСЫ ..... 11**

М.Е.Тулеутаев, Ж.Д.Жумагазин, Е.К.Сарсебеков  
**ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИОЛОГИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В  
КАЗАХСТАНЕ И СТРАНАХ СОДРУЖЕСТВА ..... 11**

M.E.Tuleutaev, Zh.D.Zhumagazin, E.K.Sarsebekov  
**CHARACTERISTICS OF THE EPIDEMIOLOGY OF BLADDER CANCER IN KAZAKHSTAN  
AND THE COMMONWEALTH COUNTRIES ..... 11**

Ю.В.Шепелева, К.З.Искакова  
**ҰЙҚЫ АУЫР ОБСТРУКТИВТІ АПНОЭ СИНДРОМЫ БАР НАУҚАСТАРДА КАРДИО-  
РЕСПИРАТОРЛЫҚ МОНИТОРИНГПЕН ЖҮРЕК ҚАУІПІ ИНДЕКСІН ТАЛДАУ ..... 16**

Ю.В.Шепелева, К.З.Искакова  
**АНАЛИЗ ИНДЕКСА СЕРДЕЧНОГО РИСКА ПО КАРДИО-РЕСПИРАТОРНОМУ  
МОНИТОРИНГУ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО  
АПНОЭ СНА ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ..... 16**

Yuliya V.Shepeleva, Clara Z.Iskakova <b>ANALYSIS OF HEART RISK INDEX BY CARDIO-RESPIRATORY MONITORING IN PATIENTS WITH SEVERE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME</b> .....	16
Л.М.Бегалина, С.В.Руденко <b>УЛЬТРАДЫБЫСТЫҚ АSQ ӘДІСІН БАУЫР ПАРЕНХИМАСЫНЫҢ ДИФФУЗДЫ ӨЗГЕРІСТЕРІН ДИАГНОСТИКАЛАУ</b> .....	20
Л.М.Бегалина, С.В.Руденко <b>ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО МЕТОДА ASQ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ДИФФУЗНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ</b> .....	20
Lyudmila M.Begalina, Svetlana V.Rudenko <b>USE OF THE ULTRASONIC ASQ METHOD FOR DIAGNOSING DIFFUSION CHANGES IN LIVER PARENCHYMA</b> .....	20
А.М.Жумақаев, М.Е.Тулентаев, А.Ж.Давранов, Б.С.Оразбеков, А.М.Жумақаева, Ш.Е.Болатова, Б.Г.Касымов, А.К.Омарбеков <b>НҰР-СҰЛТАН ҚАЛАСЫНДАҒЫ ҚҰЫҚ АСТЫ БЕЗІ ОБЫРЫНЫҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ 10 ЖЫЛ ІШІНДЕ</b> .....	24
А.М.Жумақаев, М.Е.Тулентаев, А.Ж.Давранов, Б.С.Оразбеков, А.М.Жумақаева, Ш.Е.Болатова, Б.Г.Касымов, А.К.Омарбеков <b>ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ГОРОДЕ НУР-СУЛТАН ЗА 10 ЛЕТ</b> .....	24
А.М.Zhumakayev, M.E.Tuleutaev, A.Z.Davranov, B.S.Orazbekov, A.M.Zhumakayeva, S.E.Bolatova, B.G.Kasymov, A.K. Omarbekov <b>EPIDEMIOLOGY OF PROSTATE CANCER IN THE CITY OF NUR-SULTAN FOR 10 YEARS</b> .....	24

**ПРАКТИКАЛЫҚ ДӘРІГЕР ҚЫЗМЕТІ  
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА  
ACTIVITIES OF PHYSICIAN**

Т.А.Құрманов, А.К.Дигай, Ш.В.Мугалбеков, А.К.Мұқажанов, Ж.Д.Жұмағазин <b>ЛИМФОДИССЕКЦИЯМЕН ЖӘНЕ ИЛЕОКОНДУИТПЕН ЛАПАРОСКОПИЯЛЫҚ ЦИСТЭКТОМИЯ (клиникалық бақылау)</b> .....	29
Т.А.Құрманов, А.К.Дигай, Ш.В.Мугалбеков, А.К.Мұқажанов, Ж.Д.Жұмағазин <b>ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ЦИСТЭКТОМИЯ С ЛИМФОДИССЕКЦИЕЙ И СОЗДАНИЕМ ИЛЕОКОНДУИТА (клиническое наблюдение)</b> .....	29
Т.А.Kurmanov, A.K.Digay, Sh.V.Mugalbekov, A.K.Mukazhanov, Zh.D.Zhumagazin <b>LAPAROSCOPIC CYSTECTOMY WITH lymph node dissection AND CREATION of PLOCANDIA (clinical observation)</b> .....	29
Р.И.Рахимжанова, Д.Павалкис, В.В.Бенберин, Р.Ж.Карабаева, Т.Б.Даутов, Ж.С.Абдрахманова, Э.С.Ельшибаева <b>КОРОНАВИРУСТЫҚ ПНЕВМОНИЯСЫ БАР КОМОРБИДТІ НАУКАСТАРДЫҢ КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЯЛЫҚ БАҚЫЛАУ (COVID-19)</b> .....	32
Р.И.Рахимжанова, Д.Павалкис, В.В.Бенберин, Р.Ж.Карабаева, Т.Б.Даутов, Ж.С.Абдрахманова, Э.С.Ельшибаева <b>КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА С КОРОНАВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ (COVID-19)</b> .....	32

R.I.Rakhimzhanova, D.Pavalkis, V.V.Benberin, R.Zh.Karabayeva, T.B.Dautov,  
Zh.S.Abdrakhmanova, E.S.Yelshibayeva  
**CLINICAL AND RADIOLOGICAL OBSERVATION OF THE COMORBID PATIENT WITH  
CORONAVIRUS PNEUMONIA (COVID-19) ..... 32**

А.К.Косумов, А.М.Касенова, А.Т.Супиев  
**ЕГДЕ ЖАСТАҒЫ АДАМДАРДА КОГНИТИВТІ БҰЗЫЛУЛАРДЫ БАҒАЛАУ КЕЗІНДЕ  
ГЕНЕТИКАЛЫҚ МАРКЕРЛЕР МЕН МАГНИТТІК-РЕЗОНАНСТЫҚ  
ТОМОГРАФИЯНЫ ҚОЛДАНУ ..... 38**

А.К.Косумов, А.М.Касенова, А.Т.Супиев  
**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И  
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ОЦЕНКЕ КОГНИТИВНЫХ  
НАРУШЕНИЙ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ ..... 38**

А.К.Косумов, М.А.Кассенова, Т.А.Супиев  
**USE OF GENETIC MARKERS AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE  
ASSESSMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN THE ELDERLY ..... 38**

Т.А.Құрманов, Ж.Д.Жұмағазин  
**ҚУЫҚТЫҢ, ҚУЫҚАСТЫ БЕЗІНІҢ, АТАЛЫҚ БЕЗДІҢ, АТАЛЫҚ БЕЗДІҢ ҚОСАЛҚЫСЫ  
МЕН ҰРЫҚ ШЫҒАРУ ЖОЛДАРЫ ЗАҚЫМДАНҒАН УРАХУС АДЕНОКАРЦИНОМАСЫ  
(клиникалық бақылау) ..... 44**

Т.А.Құрманов, Ж.Д.Жұмағазин  
**АДЕНОКАРЦИНОМА УРАХУСА С ПОРАЖЕНИЕМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ,  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРИДАТКА ЯИЧКА И СЕМЯВЫНОСЯЩИХ  
ПРОТОКОВ (клиническое наблюдение) ..... 44**

Т.А. Kurmanov, Zh.D. Zhumagazin  
**ADENOCARCINOMA OF URCHUS WITH LESIONS OF THE BLADDER,  
PROSTATE GLAND, APPENDAGE OF THE TESTICLE AND  
SPERMATIC DUCTS (clinical observation) ..... 44**

**ШОЛУ  
ОБЗОР  
REVIEW**

М.С.Бердиходжаев, М.А.Саршаев, Н.А.Судейманкулов, М.Г.Мусабеков,  
А.А.Полатбеков, А.Д.Лупежова  
**LVIS ЖҮЙЕСІНІҢ ҚАУІПСІЗДІГІ МЕН ТИІМДІЛІГІНЕ ӘДЕБИ ШОЛУ ..... 47**

М.Бердикхоjayev, М.Сарshayev, N.Судейmankulov, М.Мусаbekov, А.Полатbekov, А.Луpezhova  
**LITERATURE REVIEW OF LVIS SAFETY AND EFFICACY ..... 47**

М.С.Бердиходжаев, М.А.Саршаев, Н.А.Судейманкулов, М.Г.Мусабеков,  
А.А.Полатбеков, А.Д.Лупежова  
**ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ LVIS ... 47**

А.К.Альмадиева, К.С.Абсаттарова  
**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖҮЙЕСІ ЖАҒДАЙЫНДА  
1 ЖӘНЕ 2 ТИПТІ ҚАНТ ДИАБЕТІН ЕМДЕУГЕ АРНАЛҒАН ИНСУЛИН ДЕГЛУДЕК ПЕН  
ИНСУЛИН АСПАРТ (IDEGASP) ТІРКЕЛГЕН КОМБИНАЦИЯСЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ  
ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ ЖӘНЕ БЮДЖЕТКЕ ӘСЕРІН ТАЛДАУ ..... 49**

А.К.Альмадиева, К.С.Абсаттарова	
<b>ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НА БЮДЖЕТ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИНСУЛИНА ДЕГЛУДЕК И ИНСУЛИНА АСПАРТ (IDEGASP) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 И 2 ТИПА В УСЛОВИЯХ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН .....</b>	<b>49</b>
A.K.Almadiyeva, K.S.Absattarova	
<b>CLINICAL EFFECTIVENESS EVALUATION AND BUDGET IMPACT ANALYSIS OF THE INSULIN DEGLUDEC AND INSULIN ASPART (IDEGASP) FIXED COMBINATION FOR THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS 1 AND 2 TYPES IN THE HEALTH CARE SYSTEM OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN .....</b>	<b>49</b>
Е.В.Филиппенко, Ж.Ж.Жолдыбай, Ж.К.Жакенова, С.Л.Касенова, Ж.Б.Аманкулова	
<b>ӨКПЕНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІКТЕРІНІҢ БОЛЖАМДЫ ДАМУ ФАКТОРЫ РЕТІНДЕ ӨКПЕНІҢ СОЗЫЛМАЛЫ ОБСТРУКТИВТІ АУРУЛАРЫН КОМПЬЮТЕРЛІК ТОМОГРАФИЯ ӨДІСІМЕН ЗЕРТТЕУ (әдебиетке шолу) .....</b>	<b>60</b>
Е.В.Филиппенко, Ж.Ж.Жолдыбай, Ж.К.Жакенова, С.Л.Касенова, Ж.Б.Аманкулова	
<b>ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ МЕТОДОМ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ, КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ РАКА ЛЕГКИХ (обзор литературы) .....</b>	<b>60</b>
Y.V.Filippenko, Zh.Zh.Zholdybay, Zh.K.Zhakenova, S.L.Kassenova, Zh.B.Amankulova	
<b>STUDY OF LUNG CHANGES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE DISEASE BY MULTI-SPIRAL COMPUTER TOMOGRAPHY AS PROGNOSTIC FACTORS OF LUNG CANCER DEVELOPMENT (literature review) .....</b>	<b>60</b>
А.С.Айнакулова, Ж.Ж.Жолдыбай, М.И.Сактаганов, Ж.Б.Аманкулова, Д.М.Сулейменова, М.О.Габдуллина	
<b>СҮТ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІН АНЫҚТАУЫНДАҒЫ КОНТРАСТТЫ СПЕКТРАЛЬДЫ МАММОГРАФИЯНЫҢ РӨЛІ (әдебиетке шолу) .....</b>	<b>65</b>
А.С.Айнакулова, Ж.Ж.Жолдыбай, М.И.Сактаганов, Ж.Б.Аманкулова, Д.М.Сулейменова, М.О.Габдуллина	
<b>РОЛЬ КОНТРАСТНОЙ СПЕКТРАЛЬНОЙ МАММОГРАФИИ В УТОЧНЯЮЩЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы) .....</b>	<b>65</b>
A.S.Ainakulova, Zh.Zh.Zholdybai, M.I.Saktaganov, Zh.B.Amankulova, D.M.Suleimenova, M.O.Gabdullina	
<b>THE ROLE OF CONTRAST ENHANCED MAMMOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF BREAST CANCER .....</b>	<b>65</b>
А.М.Исаева	
<b>КАВАСАКИ СИНДРОМЫ ЖӘНЕ COVID-19 (әдебиетке шолу) .....</b>	<b>70</b>
А.М.Исаева	
<b>СИНДРОМ КАВАСАКИ И COVID-19 (обзор литературы) .....</b>	<b>70</b>
Asiya M. Issayeva	
<b>KAWASAKI SYNDROME AND COVID-19 (literature review) .....</b>	<b>70</b>
А.В.Лавриненко, И.С.Азизов, А.А.Турмухамбетова	
<b>АСИНЕТОВАСТЕР ВАУМАННИ АНЫҚТАУ ӨДІСТЕРІ .....</b>	<b>73</b>
А.В.Лавриненко, И.С.Азизов, А.А.Турмухамбетова	
<b>МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ АСИНЕТОВАСТЕР ВАУМАННИ .....</b>	<b>73</b>

Lavrinenko A.V., Azizov I.S., Turmukhambetova A.A.

**METHODS FOR THE IDENTIFICATION OF ACINETOBACTER BAUMANNII ..... 73**

М.Е.Төлеутаев, Ж.Д.Жұмағазин, Б.Б.Тайлақов

**БҮЙРЕК-ЖАСУШАЛЫҚ ОЫРДЫ ДИАГНОСТИКАЛАУ МЕН ЕМДЕУДЕГІ  
ЖАҢА ТЕХНОЛОГИЯЛАР (әдебиетке шолу) ..... 82**

М.Е.Тулеутаев, Ж.Д.Жумагазин, Б.Б.Тайлаков

**НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ  
ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА (обзор литературы) ..... 82**

М.Е.Tuleutaev, Zh.D.Zhumagazin, B.B.Tailakov

**NEW TECHNOLOGIES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RENAL CELL  
CARCINOMA (literature review) ..... 82**

К.С.Абсаттарова, М.А.Султанов, А.Х.Джаксыбаева, А.К.Альмадиева

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ (ҚР) ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖАҒДАЙЫНДА  
ТҰҚЫМ ҚУАЛАЙТЫН АНГИОНЕВРОТИКАЛЫҚ ІСІНУ ҰСТАМАЛАРЫНЫҢ АЛДЫН  
АЛУ ЖӘНЕ ЕМДЕУДЕГІ С1-ЭСТЕРАЗА ИНГИБИТОРЫ:  
КЛИНИКАЛЫҚ-ЭКОНОМИКАЛЫҚ БАҒАЛАУ ..... 89**

К.С.Абсаттарова, М.А.Султанов, А.Х.Джаксыбаева, А.К.Альмадиева

**ИНГИБИТОР С1-ЭСТЕРАЗЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПРИСТУПОВ  
НАСЛЕДСТВЕННОГО АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА В УСЛОВИЯХ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН (РК):  
КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ..... 89**

К.S.Absattarova, M.A.Sultanov, A.Kh.Dzhakhsybayeva, A.K.Almadiyeva

**S1-ESTERASE INHIBITOR IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF ATTACKS  
OF HEREDITARY ANGIOEDEMA IN THE HEALTH CARE OF THE REPUBLIC OF  
KAZAKHSTAN (ROK): CLINICAL AND ECONOMIC ASSESSMENT ..... 89**

**МАҚАЛАЛАРДЫ ӨЗІРЛЕУ ЕРЕЖЕЛЕРІ  
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ  
SUBMISSION GUIDELINES**

Отпечатано в типографии БМЦ УДП РК  
г. Нур-Султан, ул. Мәңгілік ел 80  
Тел: 8 (7172) 70 80 90